

# **Konformativ fixierte Dipeptidmimetika als Liganden für das krebsspezifische Membranprotein PSMA**

**Dissertation**

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

von

**Daniel Christoph Grohs**

vorgelegt dem Fachbereich Chemie  
der Universität Hamburg

Hamburg

2005

1. Gutachter: Prof. Dr. C. Meier

2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. W. Francke

Datum der Disputation: 25.11.2005





## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum zwischen Juli 2002 und September 2005 am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg im Arbeitskreis von Prof. Dr. C. Meier in der Arbeitsgruppe von Dr. W. Maison durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Wolfgang Maison für die Überlassung des interessanten Themas, zahlreiche Diskussionen und Anregungen und die mir bei der Bearbeitung des vorliegenden Dissertationsprojektes gewährten Freiheiten.

Herrn Prof. C. Meier danke ich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die großzügige materielle Unterstützung sowie für seine ständige Diskussionsbereitschaft. Die tägliche Arbeit in seiner Arbeitsgruppe hat mir nicht zuletzt aufgrund der Mitarbeiter sehr viel Spaß bereitet. Alexander Prenzel, Nadine Pannier, Sebastian Meinke, Nina Deppermann, Silke Wendicke, Olaf Ludek, Bastian Reichardt und die übrigen aktiven Mitarbeiter des Arbeitskreises haben die Arbeit im Labor beflügelt.

Mein Dank gilt darüber hinaus all den Studenten, die mich im Rahmen von Forschungspraktika unterstützt haben, sowie allen Mitarbeitern des Fachbereiches Chemie, die mir bei der Erstellung dieses Dissertationsprojektes hilfreich zur Seite standen, insbesondere Herrn Dr. Sinnwell und seinem Team sowie Frau Meiners, Fernando Campos und Dr. Proscenc.

Ich danke Prof. J.V. Frangioni und der Firma Guilford für die freundliche Kooperation und die Durchführung der biologischen Tests und dem Fonds der chemischen Industrie für die großzügige finanzielle Unterstützung durch ein Promotionsstipendium.

Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Wittko Francke danke ich für die freundliche Übernahme der Begutachtung.

Ich danke meiner Freundin, meiner Familie und meinen Freunden für ihre Geduld und Unterstützung während der letzten Jahre. Meinen Eltern danke ich für den mir in jeglicher Hinsicht eingeräumten Freiraum und die finanzielle Unterstützung während meiner Ausbildung.

## Abkürzungen und Symbole

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
d	Dublett
$\delta$	chemische Verschiebung
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
[D6] DMSO	Dimethylsulfoxid (sechsfach deuteriert)
ds	Diastereoselektivität
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenstossionisation
ESI	Elektrosprayionisierung
FAB	fast atom bombardment
HATU	2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
IC <sub>50</sub>	inhibitorische Konzentration

---

IR	Infrarot
<i>J</i>	skalare Kern-Kern-Kopplungskonstante
m	Multiplett
M	Molar
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time of Flight
MCPBA	Metachlorperbenzoesäure
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
NAALADase	<i>N</i> -acetylated- $\alpha$ -linked acidic dipeptidase
NAAG	<i>N</i> -Acetyl-Aspartylglutamat
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NIR	nahes Infrarot
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
PE	Petrolether 50/70
ppm	parts per million
PSA	Prostata spezifisches Antigen
PSMA	Prostata spezifisches Membranantigen
q	Quartett
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	Triplett
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Stand der Forschung und Zielsetzung</b> .....	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>Resultate und Diskussion</b> .....	<b>15</b>
3.1	Synthesestrategie.....	15
3.1.1	Retrosynthese.....	15
3.1.2	Imino-Diels-Alder Reaktion .....	16
3.1.3	Bishydroxylierung und Entschützung zu Azabicyclodiolen.....	24
3.1.4	Kupplung der Azabicyclodiole mit einer <i>N</i> -terminalen Aminosäure.....	28
3.1.5	Cyclisierung zu Diazabicycloalkanen.....	32
3.2	Design potenter PSMA-Liganden.....	34
3.2.1	Acylierung der Amine.....	38
3.2.2	Kettenverlängerung nach Arndt-Eistert .....	41
3.2.3	Wittigreaktion zur Darstellung von XaaHGlu-Mimetika .....	42
3.2.3.1	Acylierung der Amine.....	48
3.2.4	Einführung schwefelhaltiger Seitenketten .....	52
3.2.5	Einführung von Hydroxamsäuren in die Aminosäureseitenkette R <sup>2</sup> .....	57
3.2.6	Einfluss der Ladung .....	60
3.2.7	Einfluss der konformativen Fixierung .....	62
3.2.8	Variation der Rückgratgeometrie durch Veränderung von $\chi_1$ .....	64
3.3	Modularität.....	67
3.4	Untersuchung struktureller Besonderheiten der Diazabicycloalkane.....	72
3.5	Biologische Aktivität der potentiellen Liganden für PSMA.....	74
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>84</b>
<b>5</b>	<b>Summary</b> .....	<b>89</b>
<b>6</b>	<b>Ausblick</b> .....	<b>92</b>
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil</b> .....	<b>94</b>
7.1	Chromatographie.....	94
7.2	Analytik.....	94
7.2.1	Schmelzpunkte.....	94
7.2.2	NMR-Spektroskopie .....	94
7.2.3	Massenspektrometrie .....	95
7.2.4	Elementaranalyse .....	95
7.2.5	Polarimetrie.....	95
7.3	Synthesen bereits bekannter Substanzen .....	95



---

7.4	Allgemeine Arbeitsvorschriften .....	96
7.4.1	Bishydroxylierung von Alkenen (AAV 1) .....	96
7.4.2	Hydrierreaktionen (AAV 2) .....	96
7.4.3	Peptidkupplung mit DCC / HOBt (AAV 3) .....	96
7.4.4	Glycolspaltung (AAV 4) .....	97
7.4.5	Oxidation zu Carbonsäuren (AAV 5).....	97
7.4.6	Einführung einer Aminocaprinsäure-Linkereinheit an das Diazabicycloalkangerüst mittels Säurechloridmethode (AAV 6).....	97
7.4.7	Acetylierungsreaktionen (AAV 7) .....	97
7.4.8	Benzoylierungsreaktionen (AAV 8).....	98
7.4.9	Homologisierungsreaktionen nach Arndt-Eistert (AAV 9).....	98
7.4.10	Eintopf-Glycolspaltungs-Wittigreaktionssequenz (AAV 10) .....	99
7.4.11	Wittig-Reaktionen (AAV 11).....	99
7.4.12	Peptidkupplung mit HATU (AAV 12).....	99
7.4.13	Thio-Mitsunobu-Reaktionen (AAV13).....	99
7.4.14	Entschützung der Thioacetate zu freien Thiolen (AAV 14).....	100
7.4.15	Entschützungsreaktionen mit TFA/DCM (AAV 15) .....	100
7.4.16	Überführung von Thioacetaten in die entsprechenden Thioether (AAV 16)....	100
7.4.17	THP-geschützte Hydroxamsäuren (AAV17) .....	101
7.5	Synthesen.....	101
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>228</b>
<b>9</b>	<b>Gefahrstoffe.....</b>	<b>231</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>235</b>
<b>11</b>	<b>Publikationen .....</b>	<b>246</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>248</b>



# 1 Einleitung

Die Differenzierung zwischen Krebszellen und gesundem Gewebe ist nach wie vor eine der größten Herausforderungen im Bereich der Krebsdiagnostik und Krebstherapie. Mehr als 9 % der männlichen Bevölkerung in Europa leiden unter Prostatakrebs und jedes Jahr erkranken allein in der Bundesrepublik Deutschland etwa 40600 Männer an diesem Karzinom. Damit ist Prostatakrebs verantwortlich für 13 % aller neu diagnostizierten Krebsfälle und ca. 9 % der durch Krebs verursachten Todesfälle.<sup>1</sup>

Die Behandlung von Prostatakrebs wird bisher durch zwei wesentliche Faktoren erschwert. Zum einen erlaubt keine der herkömmlichen in der Krebsforschung eingesetzten Diagnosemethoden wie Tomographie, Sonographie, Röntgen oder Biopsie eine zuverlässige Detektion des Prostatakarzinoms zu einem frühen Zeitpunkt der Krankheit, und auch der gängige PSA-Test<sup>[1]</sup> ist aufgrund falsch positiver und falsch negativer Diagnosen nicht eindeutig.<sup>2</sup> Zum anderen erweist sich die Behandlung von Prostatakrebs im fortgeschrittenen Stadium als schwierig, da zu diesem Zeitpunkt meist keine hormonelle Behandlung mehr möglich ist.<sup>3,4</sup> Darüber hinaus sind traditionelle Chemotherapien, die typischerweise auf den Angriff schnell proliferierender Zellen abzielen, bei androgen-unabhängigen Prostatakarzinomen mit langsamer Proliferation unwirksam.<sup>3</sup> Daraus ergibt sich die dringende Notwendigkeit, ein schnelles und zuverlässiges Diagnostikum für Prostatakrebs zu entwickeln. Vor diesem Hintergrund wird seit einiger Zeit nach Markern auf der Oberfläche von Prostatakrebszellen gesucht, um sie in Verbindung mit hoch spezifischen Liganden in einer zielgerichteten Diagnose zu nutzen.

## *Modulare Liganden in der Krebsdiagnostik*

Das Konzept modularer Liganden nutzt die Tatsache, dass bestimmte Rezeptoren, z.B. Transmembranproteine, überdurchschnittlich häufig auf der Oberfläche von Krebszellen vorkommen und daher als molekulare Krebsmarker genutzt werden können.

---

<sup>[1]</sup> Das Prostata spezifische Antigen (PSA) ist eine Serinprotease, die sowohl von normalen glandulären Prostatazellen als auch von Prostatakrebszellen ausgeschieden wird. Sowohl Prostatakrebspatienten als auch Patienten mit einer gutartigen Prostatahyperplasie zeigen daher erhöhte PSA-Werte.

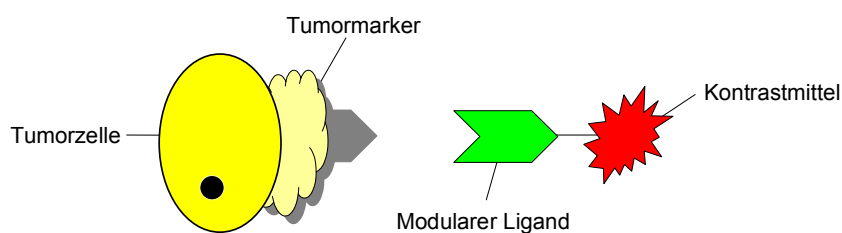


Abb. 1 Das Konzept modularer Liganden in der Krebstherapie

Wenn Liganden für solch einen Tumormarker gefunden werden, besteht die Möglichkeit, funktionelle Moleküle wie Kontrastmittel oder Zytostatika gezielt zum Tumor zu lenken. Dafür ist es jedoch notwendig, dass sowohl Affinität als auch Spezifität des Liganden für den Tumormarker erhalten bleiben, wenn der Ligand mit funktionellen Molekülen verknüpft wird. Das bedeutet, dass der Ligand modular sein muss. Ein mit einem Zytostatikum konjugierter modularer Ligand erlaubt eine selektive Anlagerung an Krebszellen, ohne gesundes Gewebe anzugreifen und kann somit als „magic bullet“<sup>5</sup> wirken. Dies ermöglicht eine deutliche Reduzierung der mit einer herkömmlichen Krebstherapie verbundenen Nebenwirkungen. Gleichzeitig erlaubt ein mit einem Kontrastmittel konjugierter Ligand bei Erhalt der Affinität und Spezifität ein gutes Signal zu Rausch Verhältnis und ermöglicht damit eine verbesserte Diagnose.

Mit Kontrastmitteln konjugierte Antikörper finden seit über zwei Jahrzehnten Anwendung in der Krebsdiagnostik.<sup>6</sup> Antikörper sind im Blut stabil, haben typischerweise nanomolare Affinitäten zu ihrem Ziel und erlauben aufgrund der räumlichen Trennung von Bindungs- und nicht-Bindungsdomänen eine Konjugation mit Kontrastmitteln. Diesen positiven Aspekten von Antikörpern stehen jedoch auch eine Reihe negativer Eigenschaften gegenüber. Aufgrund ihres hohen Molekulargewichtes zeigen Antikörper eine schlechte Biodistribution und schlechte pharmakokinetische Eigenschaften. Diese Nachteile können durch niedermolekulare Liganden umgangen werden. Das Molekulargewicht solcher Liganden und ihr hydrodynamischer Durchmesser erlauben eine schnelle Klärung im Blut durch Leber und Niere und ermöglichen darüber hinaus eine gute Tumorpenetration. Konzeptionell ähneln niedermolekulare Liganden den Antikörpern, da sie sinnvoller Weise über eine oder mehrere Bindungsdomänen und eine räumlich davon getrennte nicht-Bindungsdomäne verfügen, die zur Konjugation mit funktionellen Molekülen genutzt werden kann.

Zur Konjugation mit modularen Liganden eignen sich Kontrastmittel unterschiedlicher Diagnoseverfahren. Während [<sup>18</sup>F]Galacto-RGD **1**<sup>7</sup> zur Bestimmung der  $\alpha v \beta 3$  Integrinexpression mittels Positronen-Emissions-Tomographie<sup>8</sup> in verschiedenen Maus-Tumormodellen als Sonde eingesetzt wurde, werden Radiometalle wie Ga, Cu, Y und In

in der Gamma-Scintigraphie verwendet und finden als radiopharmazeutische Chelatkomplexe wie **2**, dem tetravalenten DOTA (Abb. 2), seit mehreren Jahren klinische Anwendung.<sup>9</sup> Andere Metalle wie  $^{99m}\text{Tc}$  werden im Bereich der Tumordiagnostik in der single-photon emission computed tomography (SPECT) verwendet.<sup>10</sup> Neuere optische Fluoreszenzbildgebungsverfahren kommen ohne Radiometalle aus und sind deutlich kostengünstiger. Sowohl organische als auch anorganische Fluorophore, die das Spektrum im gesamten NIR-Bereich abdecken, sind inzwischen kommerziell erhältlich. Für einen erfolgreichen *in vivo* Einsatz müssen jedoch auch hier Parameter wie Anregungs- und Emissionswellenlänge, Löslichkeit, Quantenausbeute sowie Streuung und Absorption der Strahlung, die das Signal zu Rauschverhältnis beeinflussen, berücksichtigt werden. Kovalent an modulare Liganden verknüpfte Fluorophore wie der IRDye 78 (**3** in Abb. 2) ergeben dabei wertvolle Werkzeuge für die NIR-Fluoreszenzbildgebung. Aufgrund seiner Absorptions- und Emissionseigenschaften (770 – 790 nm) ist dieser Fluoreszenzmarker für *in vivo* Einsätze hervorragend geeignet,<sup>11</sup> da in diesem Bereich die Absorption natürlicher Fluorophore, die eine Penetration des natürlichen Gewebes durch die Strahlung vermindern können, gering ist. Darüber hinaus lässt sich dieser Fluoreszenzmarker problemlos an komplexere, funktionalisierte Moleküle anhängen und ist gut löslich.<sup>12</sup>

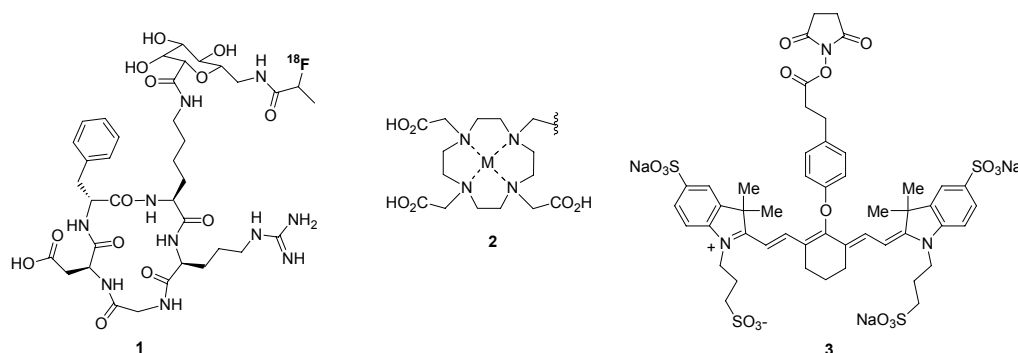


Abb. 2 [ $^{18}\text{F}$ ]Galacto-RGD **1**, der Chelatkomplex **2** und der bifunktionale IR-Fluoreszenzmarker **3**

### *Das Prostata spezifische Membranantigen (PSMA)*

Da eine Vielzahl peptidischer Rezeptoren auf menschlichen Krebszellen überexprimiert ist, stellen sie interessante Ziele für das Konzept modularer Liganden in der Krebsdiagnostik dar.<sup>13</sup> Ein Beispiel für einen solchen peptidischen Rezeptor ist das auf der Oberfläche von Prostatakrebszellen vorkommende Prostata spezifische Membranantigen (PSMA), das nicht mit der oben erwähnten Serinprotease PSA zu verwechseln ist. PSMA wird sowohl in der gesunden Prostata als auch in Prostatakarzinomen in hohem Maße exprimiert. Die Expression von PSMA ist dabei

jedoch mit 600000 bis 800000 Exemplaren pro Krebszelle in Prostatakarzinomen gegenüber normaler Prostata deutlich erhöht und spezifisch für das Prostatagewebe. Daher wird PSMA seit einiger Zeit als Ansatzpunkt für die Diagnose und Therapie von Prostatakrebs diskutiert.<sup>14</sup>

PSMA ist ein 100 kDa Transmembran-Glycoprotein mit einem Zink-Kation im aktiven Zentrum. Außer auf der Oberfläche von Prostatakrebszellen kommt PSMA als NAALADase (*N*-acetylated- $\alpha$ -linked acidic dipeptidase) im Gehirn auf der Oberfläche von Neuronen vor. PSMA ist homolog zu dieser Neuropeptidase, die den Neurotransmitter Glutamat aus dem natürlichen Substrat NAAG (*N*-Acetyl-Aspartylglutamat) freisetzt (Abb. 3).

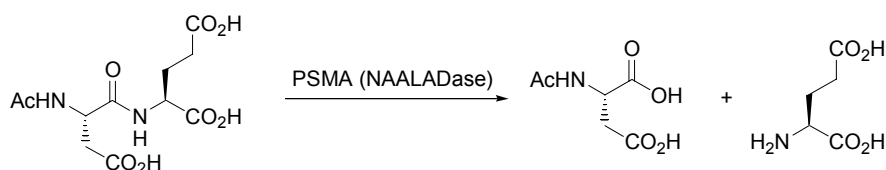


Abb. 3 Die NAALADase Aktivität von PSMA

Unabhängig davon wurde PSMA aus dem Schweinejejunum als lumenale Pteroyl-poly- $\gamma$ -Glutamat Carboxypeptidase (Folat Hydrolase) kloniert.<sup>15</sup> Trotz der drei Namen dieses Enzyms und der zwei bisher definierten enzymatischen Aktivitäten soll im Folgenden nur der Name PSMA verwendet werden.

In normalen Prostataepithelien wird PSMA vorwiegend als zytoplasmatisches Protein PSM' exprimiert. Im Falle von Prostatakrebs führt ein differentielles mRNA Spleißen zur Expression von PSMA als Typ-II-Transmembranprotein<sup>[2]</sup> in Form nicht kovalent assoziierter Homodimere. Diese Form weist 54 % Homologie zum Transferrinrezeptor auf und verfügt über einen kurzen *N*-terminalen intrazellulären und einen langen, *C*-terminalen extrazellulären Teil (Abb. 4). Es konnte gezeigt werden, dass die Dimerisierung durch die extrazelluläre Domäne verursacht wird und für die enzymatische Aktivität benötigt wird.<sup>16</sup> Dem durch das PSMA-Gen normaler Prostataepithelien kodierten Protein (PSM') fehlen sowohl der transmembrane als auch der aminotermine Teil, die für ein Typ-II-Transmembranprotein kodieren und durch den monoklonalen Antikörper 7E11-C5 gebunden werden.<sup>17</sup>

<sup>[2]</sup> Transmembranproteine werden aufgrund ihrer Orientierung in verschiedene Gruppen eingeteilt. Während sich der *C*-Terminus von Typ-II-Transmembranproteinen auf der Zelloberfläche und der *N*-Terminus im Zellinneren befindet sind Typ-I-Transmembranproteine umgekehrt orientiert. Typ-I- und Typ-II-Transmembranproteine enthalten eine Transmembranhelix. Typ-III-Transmembranproteine verfügen über mehrere Transmembrandomänen und sowohl der *C*- als auch der *N*-Terminus befinden sich im Zytosol.

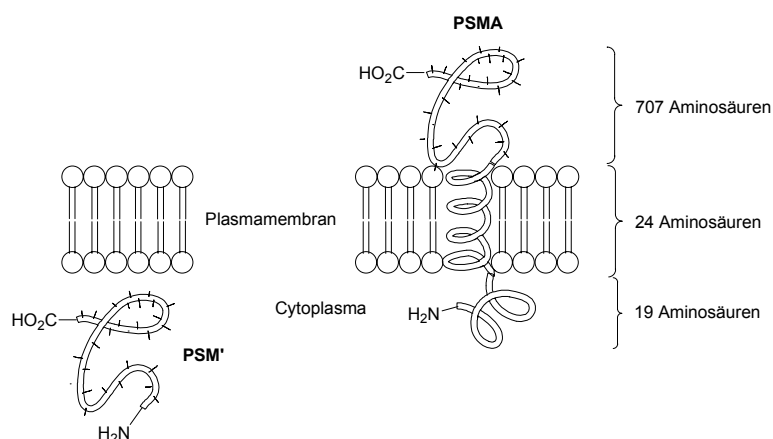


Abb. 4 Zytosolisches PSM' und das Typ-II-Transmembranprotein PSMA

7E11-C5 wurde bereits in präklinischer Anwendung in der Radioimmunoszintigraphie getestet. Da 7E11-C5 jedoch an das intrazelluläre Epitop von PSMA bindet, können damit nur tote Prostatakrebszellen detektiert werden.<sup>18</sup> Allerdings wird vermutlich auch der Einsatz extrazellulär PSMA-bindender Antikörper aufgrund der mit ihnen verbundenen, bereits erwähnten Probleme eingeschränkt bleiben.

Liganden mit niedrigen Molekulargewichten wie Peptidmimetika haben hingegen eine Reihe positiver Eigenschaften wie schnelle Bioverfügbarkeit, gute Tumorpenetration und eventuell orale Verfügbarkeit. Da diese Liganden an extrazelluläre Bereiche von PSMA binden sollen, müssen sie nicht zellgängig sein. Die Entwicklung niedermolekularer Liganden für PSMA hat sich bisher auf die Inhibierung der NAALADase Aktivität beschränkt. Da durch die Inhibierung der NAALADase Aktivität von PSMA der synaptische Glutaminspiegel gesenkt wird, diente PSMA zunächst als Ziel für die Behandlung verschiedener neurodegenerativer Krankheiten.<sup>19</sup> Eine Reihe verschiedener Inhibitoren, darunter Phosphonate<sup>20,21</sup> und Phosphinate<sup>22,23</sup>, die Analoga des tetraedrischen Hydrolyseintermediates von NAAG darstellen, sind synthetisiert worden. Inhibitoren für PSMA auf der Basis von konformativ fixierten Peptidmimetika waren bislang nicht bekannt.<sup>24</sup>

### *Peptide und Peptidmimetika*

Peptide und Proteine stellen interessante Substanzklassen auf der Suche nach pharmazeutisch aktiven Verbindungen dar, bringen jedoch aufgrund ihrer metabolischen Instabilität und eingeschränkter oraler Bioverfügbarkeit Probleme in der Anwendung als Wirkstoffe mit sich. Ein Ansatz zur Lösung dieses Problems besteht daher in der Verwendung von Peptidmimetika.

$\alpha$ -Aminosäuren mit rigidem Rückgrat stellen aufgrund ihres Nutzens als Bausteine auf dem Weg zu peptidischen oder peptidomimetischen Strukturen mit biologischer

Aktivität synthetisch interessante Ziele dar. Konformativ fixierte Peptidmimetika bilden nützliche Substanzklassen für die medizinische Chemie, da ihre vorgegebenen Konformationen eine verbesserte Erkennung durch verschiedene Rezeptoren aufgrund einer geringeren Aktivierungsenergie bei der Bindung an diese Rezeptoren bedingen.<sup>25</sup> Der Einbau cyclischer Aminosäuren wie Prolin- oder Pipecolinsäurederivate mit definierten strukturellen Eigenschaften führt zu interessanten Modellverbindungen für Untersuchungen von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bioaktiver Peptide. Darüber hinaus weisen solche Peptidmimetika gute pharmakologische Eigenschaften auf.

Die Peptidsekundärstruktur wird durch die Rückgratrotationswinkel  $\omega$ ,  $\phi$ , und  $\psi$  und den Seitenkettenrotationswinkel  $\chi$  beschrieben (s. Abb. 6). Verschiedene Elemente von Peptidsekundärstrukturen sind für die Wechselwirkungen von Peptiden mit bestimmten Rezeptoren von großer Bedeutung. So basieren z.B. Cytokin-Rezeptor-Wechselwirkungen<sup>26</sup> und eine Reihe von DNA-Protein-Wechselwirkungen<sup>27</sup> auf  $\alpha$ -helikalen Abschnitten auf Seite des Peptids. Darüber hinaus werden viele Rezeptor-Ligand und Antigen-Antikörper-Wechselwirkungen durch reverse turns<sup>28</sup> initiiert und Proteasen<sup>29</sup>, die meisten Src Homologie 2 (SHC) Domänen<sup>30</sup> und der Major Histocompatibility Complex (MHC)<sup>31</sup> erkennen ihre Substrate in gestreckten Konformationen. In vielen Fällen werden dabei die Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen durch lokale Schlüsselemente der Sekundärstruktur hervorgerufen. Durch Imitierung nativer Peptidliganden durch kleine Moleküle können daher Modulatoren von Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen erzeugt werden, sofern das Bindungsmotiv des natürlichen Liganden erhalten bleibt.<sup>25</sup> Dabei müssen die einzelnen Seitenketten natürlich in der für eine effiziente Ligand-Rezeptorwechselwirkung passenden Geometrie vorliegen.

Die Fixierung bestimmter Peptidgeometrien kann dabei auf verschiedenen Wegen geschehen. Eine Möglichkeit bietet die Cyclisierung von Peptiden<sup>32</sup>, deren Anwendbarkeit u.a. auf dem Gebiet cyclischer RGD-Peptide unter Beweis gestellt wurde. Das cyclische *cyclo*(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-) (**4** in Abb. 5) zeigt als  $\alpha v \beta 3$  Integrin-Antagonist im Vergleich zu seinen offenkettigen Analoga eine deutlich gesteigerte Aktivität und Selektivität.<sup>33</sup> Weitere Möglichkeiten, rigide Peptidmimetika darzustellen, bestehen in der Verwendung von Doppelbindungen wie das Z-Dipeptidisoster zu *cis*-Prolin zeigt (**5** in Abb. 5).<sup>34</sup> Ebenfalls möglich ist der Einsatz von  $\alpha, \alpha$ -disubstituierten Aminosäuren. So ist  $\alpha$ -Methylvalin **6** (Abb. 5) als Typ I/III turn- und Helixbildner interessant.<sup>35</sup>



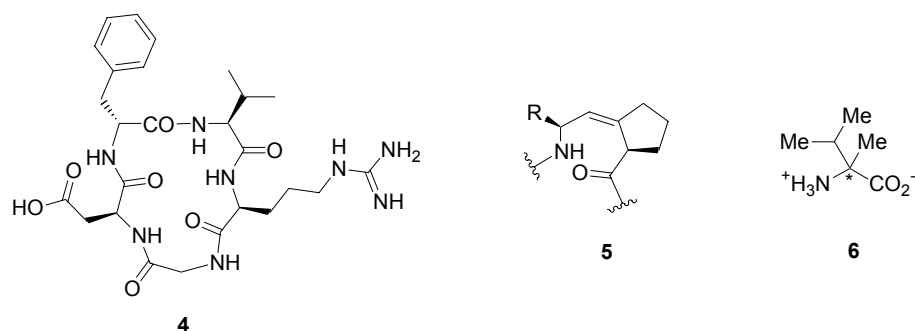


Abb. 5 *cyclo(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-)* **4**, das Z-Dipeptidisoester zu *cis*-Prolin **5** und  $\alpha$ -Methylvalin **6**

Darüber hinaus besteht eine weitere erfolgreiche Strategie zur konformativen Fixierung von Peptidstrukturen in der Verknüpfung verschiedener Atome des Peptidrückgrates oder der Aminosäureseitenketten.<sup>36</sup> In diesem Zusammenhang sind besonders bicyclische Ringsysteme des Aza- und Diazabicyclo[X.Y.0]alkantyps, die als vielseitige Grundgerüste eine Reihe unterschiedlicher Peptidkonformationen imitieren können, hervorzuheben.<sup>37</sup> In solchen bicyclischen Peptidmimetika können sowohl die Diederwinkel  $\omega$ ,  $\phi$ , und  $\psi$  als auch der erste Seitenketten-Rotationswinkel  $\chi_1$  fixiert werden (Abb. 6). Zusätzlich wird ein fine tuning der Rückgratrotationswinkel durch die Variation der Stereochemie und Ringgröße ermöglicht. Die Synthese solcher Systeme muss daher stereoselektiv und flexibel in Bezug auf Ringgröße und Stereochemie sein.

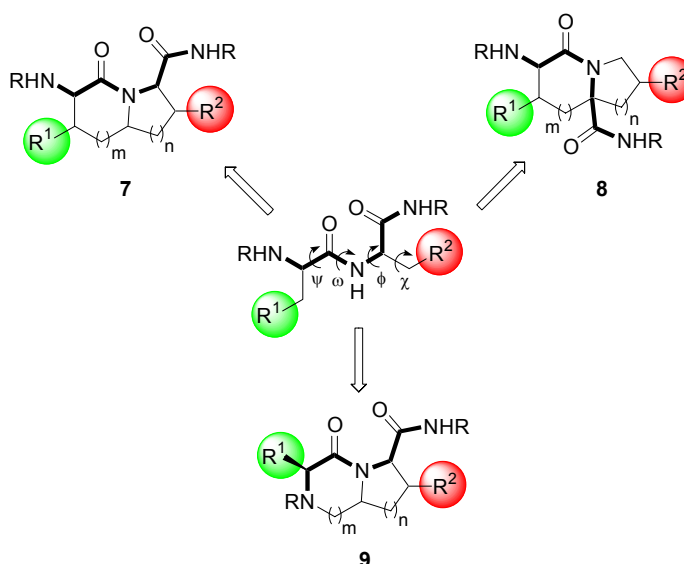


Abb. 6 Dipeptidmimetika des Aza- und Diazabicycloalkantyps mit Aminosäureseitenketten  $R^1$  und  $R^2$ . Das Dipeptidrückgrat ist hervorgehoben.

Verschiedene Verbindungen, die eine Vielzahl unterschiedlicher Dipeptidgeometrien imitieren, basieren auf Azabicycloalkangerüsten wie **7** und **8** und wurden zur Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen und als Modulatoren pharmazeutisch relevanter Rezeptorfunktionen sowie als Grundgerüst in der kombinatorischen Chemie<sup>38</sup> und im Tumor-Targeting<sup>39</sup> eingesetzt. Aufgrund dieser breit gefächerten Anwendungsmöglichkeiten sind verschiedene Synthesestrategien zu bicyclischen Dipeptidmimetika **7** und **8** und zu verschiedenen Heteroanaloga **7a** (Abb. 7) mit interessanten biologischen Eigenschaften wie Inhibierung der Aktivitäten von  $\beta$ -Laktamasen, Acetylcholinesterasen und anderen Metalloproteasen entworfen worden.<sup>40</sup>

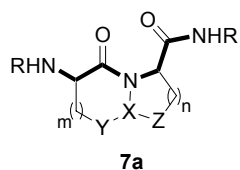


Abb. 7 Heteroanaloga **7a** der Azabicycloalkane **7**; X, Y, Z = C, N, O, S

Dipeptidmimetika **9** mit relativ gestrecktem Rückgrat auf der Basis von Diazabicycloalkanen haben hingegen in der Literatur bisher nur wenig Beachtung gefunden.<sup>41</sup>

## 2 Stand der Forschung und Zielsetzung

Die Entwicklung niedermolekularer Liganden für PSMA hat sich bisher auf die Inhibierung der NAALADase Aktivität von PSMA beschränkt. Da durch die Inhibierung der NAALADase Aktivität von PSMA der synaptische Glutamat Spiegel gesenkt wird, diente PSMA zunächst als Ziel für die Behandlung verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen.<sup>42</sup> Alle bisher entwickelten Inhibitoren besitzen oder imitieren einen Glutamatrest, der auch im natürlichen Substrat NAAG vorkommt. In Abbildung 8 sind repräsentative NAALADase Inhibitoren dargestellt.

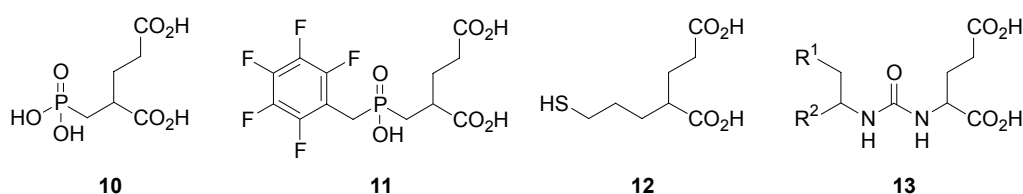


Abb. 8 Bekannte Inhibitoren der NAALADase Aktivität von PSMA

Während das Phosphonat **10**<sup>43</sup> und das Phosphinat **11**<sup>44</sup> Analoga des tetraedrischen Hydrolyseintermediates von NAAG darstellen, unterstreichen Verbindungen **12**<sup>42</sup> und **13**<sup>45</sup>, dass auch andere Strukturen zur Inhibierung von PSMA geeignet sind. Die Strukturen **10-13** deuten darauf hin, dass Zielstrukturen für PSMA-affine-Liganden einen Glutamatrest oder ein Glutamat-imitierendes Element aufweisen und zwei unter physiologischen Bedingungen negativ geladene funktionelle Gruppen tragen sollten. Darüber hinaus erweisen sich Zink-komplexierende Strukturelemente als nützlich, um die Affinität für PSMA zu steigern. Das Harnstoffderivat **13** lässt zudem vermuten, dass die Liganden für PSMA in einer relativ gestreckten Konformation gebunden werden, und unterstreicht die Beobachtung, dass Proteasen ihre Substrate in aller Regel in einer solchen Konformation binden. Die drei Inhibitoren **10** bis **12** wurden hinsichtlich ihrer Bindungseigenschaften an PSMA sowohl als Racemate als auch in enantiomerenreiner Form untersucht. Für Verbindungen **10** und **11** stellte sich dabei ein deutlicher Unterschied in der Aktivität der Enantiomere mit deutlich besseren Werten für die (*S*)-Formen heraus.

Systematische Untersuchungen, die einen Rückschluss auf die bioaktive Konformation von NAAG während der Bindung an PSMA erlauben und dabei von konformativ fixierten PSMA-Inhibitoren ausgehen, sind bisher nicht durchgeführt worden.<sup>24</sup> Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mehr über die bioaktive Konformation von NAAG während der Bindung an PSMA herauszufinden. Dabei stand die Frage im Vordergrund,

ob eine konformative Einschränkung des Substrates zur Entwicklung potenter Liganden für PSMA nützlich ist.

Erste Hinweise, welche Geometrie NAAG während der Bindung an PSMA annimmt und daher als vorteilhaft für das Design konformativ eingeschränkter Verbindungen anzusehen ist, ergaben sich aus einem von unserem Kooperationspartner John V. Frangioni durchgeführten Bakteriophagenscreening mit Bibliotheken disulfidverbrückter Octapeptide. Dieses Screening ergab eine ganze Reihe hochaffin und spezifisch an PSMA bindender Liganden. Eine große Anzahl dieser Peptide besaß polyanionischen Charakter. Daraus läßt sich schließen, dass das Bindungsepitop für diese Peptide das gleiche ist wie für das natürliche Substrat *N*-Ac-Asp-Glu-OH. Darüber hinaus zeigten Peptide mit Zink-komplexierenden, nicht-ionischen Seitenketten, also solche, die Methionin- und Cystein-haltig sind, ebenfalls hohe Affinitäten bezüglich PSMA. Molecular modelling ergab, dass in allen hochaffin bindenden cyclischen Octapeptiden die mutmaßlich für die Bindung verantwortliche Dipeptideinheit in einer relativ gestreckten Konformation präsentiert wird.<sup>46</sup>

Der Selektionsprozess in einem solchen Phagenscreening bedingt, dass Liganden in Gegenwart eines großen Bakteriophagenkörpers (größer 30 mDa) ihre positiven Bindungseigenschaften beibehalten. Daher ist ebenfalls anzunehmen, dass die Konjugation von Markern an solche Liganden nicht mit einem Verlust der positiven Bindungseigenschaften einhergeht.

Peptidanaloga mit rigidem Rückgrat, die die bioaktive Konformation des nativen Peptides auf der Rezeptorebene imitieren, haben neben einer erhöhten Selektivität aufgrund eingeschränkter konformativer Flexibilität den Vorteil einer verbesserten Stabilität gegenüber Proteasen und einer besseren Bioverfügbarkeit. Solche Versuche, die Bindungseigenschaften von peptidomimetischen PSMA Liganden durch Fixierung ihrer bioaktiven Konformation zu beeinflussen, wurden bisher noch nicht durchgeführt.<sup>24</sup>

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, hoch affine, niedermolekulare Liganden für PSMA auf der Basis konformativ fixierter Dipeptidmimetika zu entwickeln. Ausgehend von den Ergebnissen des Bakteriophagenscreening haben wir uns für die Synthese neuer bicyclischer Dipeptidmimetika auf der Basis von Diazabicycloalkanen vom Typ **I** (Abb. 9) entschieden, um den oben genannten Kriterien für affine PSMA-Liganden zu genügen. Verschiedene Azabicycloalkansysteme des Typs **II** (Abb. 9) dienen seit längerem als rigide Dipeptidmimetika in der Biochemie zur Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen bioaktiver Peptide. Diazabicycloalkane **I** sind hingegen bisher aufgrund eines Mangels an attraktiven Syntheserouten kaum untersucht, obwohl sie als Analoga relativ gestreckter Dipeptide zum Beispiel für die Bindung an bestimmte krebsspezifische Rezeptoren von großem Interesse sind.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die systematische Untersuchung des Einflusses der konformativen Fixierung auf die Bindungseigenschaften an PSMA. Zur Überprüfung dieses Einflusses sollten neben den Systemen **I**, in denen sowohl die Apartat- als auch die Glutamateinheit des natürlichen Substrates NAAG konformativ eingeschränkt ist, als weitere systematisch fixierte Mimetika das Aspartatmimetikum **A** und ein in der Glutamateinheit des natürlichen Substrates fixiertes Dipeptidmimetikum **B** synthetisiert werden.

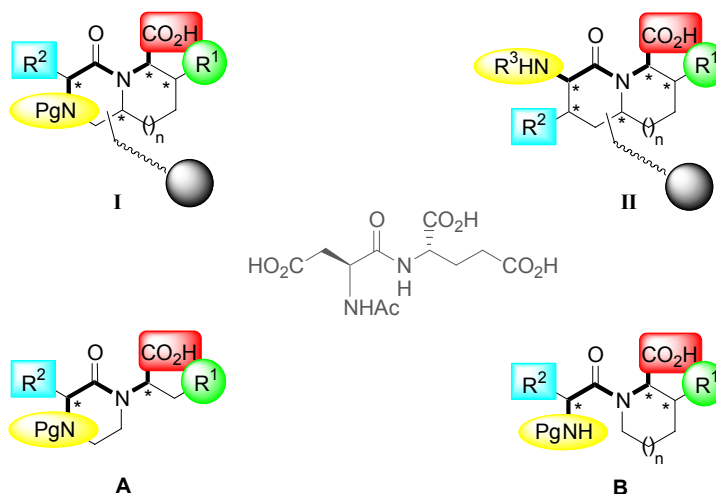


Abb. 9 Vorgeschlagene Diazabicycloalkane (**I**), bicyclische Dipeptidmimetika (**II**) und semi-rigide NAAG-Mimetika **A** und **B**

Die vorgeschlagene Struktur **I** orientiert das Dipeptidrückgrat in einer gestreckten Konformation und ermöglicht ein fine tuning der Rückgratrotationswinkel in der Dipeptideinheit über die Ringgröße ( $n = 0, 1, 2$ ) und die Stereochemie des Bicyclus. Damit steht der Strukturtyp **I** Pate für attraktive Zielverbindungen auf der Suche nach krebsspezifischen Liganden, z.B. für affine und modulare PSMA Liganden. Die Strukturen **A** und **B** stellen ebenfalls konformativ fixierte Dipeptidmimetika dar, schränken jedoch die Konformationen von NAAG nicht in dem Maße ein wie die Diazabicycloalkane **I**.

Als Ausgangspunkte für die Darstellung entsprechender Dipeptidmimetika auf der Basis solcher Diazabicycloalkane **I** wurden bisher überwiegend Prolin- oder Pipecolinsäurederivate verwendet. Daher standen auf dem Weg zu den Dipeptidmimetika effiziente Synthesen zu diesen Syntheseintermediaten im Vordergrund. Die meist verwendeten ex-Chiral-Pool-Synthesen starten dabei von Pyroglutamaten<sup>47</sup> oder Prolin.

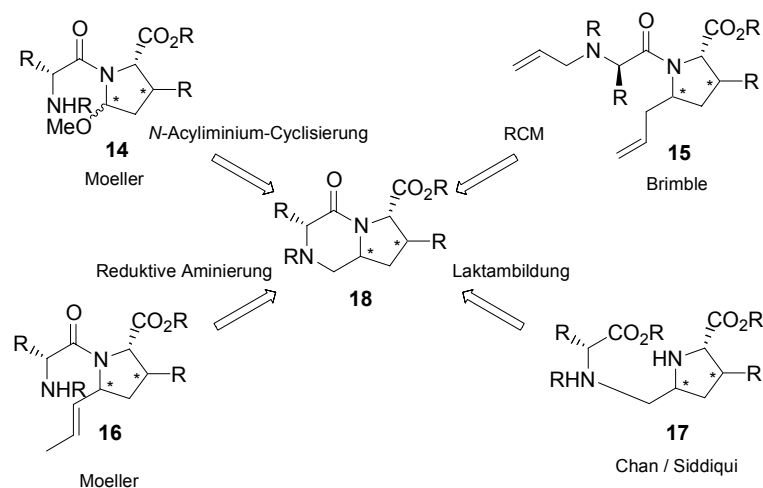
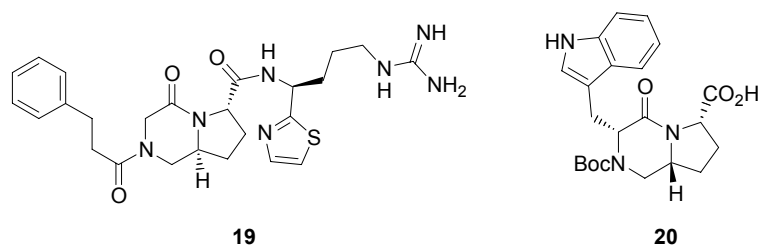


Abb. 10 Literaturbekannte Darstellungen von Diazabicycloalkanen

Sowohl Chan et al. als auch Siddiqui et al. nutzen zum Aufbau des bicyclischen Systems Laktambildungsreaktionen. Siddiqui und Mitarbeiter starten ihre Synthese mit Pyroglutamat und gelangen in vier Stufen zu der Cyclisierungsvorstufe **17**<sup>48</sup>, während die Synthese von Chan ausgehend von *cis*-Pyrrolidin-2,5-dicarbonsäure in 7 Stufen über eine entsprechende Verbindung **17** zu den fertigen Diazabicycloalkanen **18** verläuft<sup>49</sup>. Beide Routen konnten erfolgreich zur Darstellung pharmakologisch wirksamer Substanzen verwendet werden (s. Abb. 11). Sie erlauben jedoch kaum Variationen bezüglich etwaiger Substituenten, Ringgröße und Stereochemie.

Abb. 11 Thrombin-Inhibitor **19** und der Endothelin Antagonist **20**

Die Ringschluß-Metathese ist bisher nur einmal in der Literatur als Darstellungsvariante zu Diazabicycloalkanen von Brimble et al.<sup>50</sup> beschrieben worden. Dabei verwenden die Autoren zur Cyclisierung von **15** den Grubbs-Katalysator der ersten Generation, um in moderaten Ausbeuten zu 9,5-verbrückten Diazabicycloalkanen zu gelangen.

Moeller et al. haben bereits diverse Dipeptidmimetika auf der Basis von Diazabicycloalkanen beschrieben, deren Synthese durch intramolekulare reduktive Aminierungen gelingt.<sup>51</sup> Entscheidende Zwischenverbindungen sind dabei zunächst 5-substituierte Prolinderivate, die in einer Peptidkuppplungsreaktion unter Verwendung der Säurefluoridmethode nach Carpino<sup>52</sup> in exzellenten Ausbeuten in die Cyclisierungsvorstufen **16** überführt werden können. Unter Verwendung dieser

Methode gelang die Darstellung des bicyclischen Systems **21** mit drei variablen Stereozentren und des Diazabicycloalkans **22** mit variabler Ringgröße (Abb. 12).<sup>53</sup>

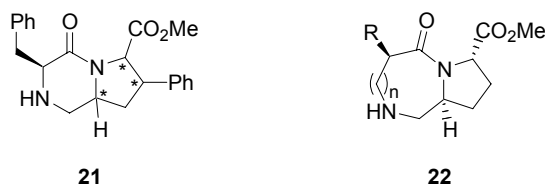


Abb. 12 Bekannte Diazabicycloalkane **21** und **22** mit unterschiedlichen Ringrößen und unterschiedlicher Stereochemie

Die Syntheserouten sind jedoch je nach Stereochemie und Substitutionsmuster der Zielverbindungen vielstufig. Zur Darstellung von **21a** wurde beispielsweise ausgehend von dem Allylglycinderivat **23**, das seinerseits in 4 Stufen aufgebaut wird, in einer Reaktionssequenz bestehend aus Hydroborierung, Aufarbeitung mit MCPBA und anschließender Swern Oxidation zunächst das Aminoal **24** dargestellt, das anschließend sauer katalysiert in Verbindung **25** überführt wurde (Abb. 13). Nach der Addition eines Kupferorganyls zu Verbindung **26** wurde das Carbamat entschützt und mit Phenylalanin zu **27** gekuppelt. Ozonolyse der Doppelbindung führte über einen intermediären Aldehyd zunächst zu einem Cbz-geschützten Aminoal, das anschließend hydrogenolytisch in die Zielverbindung **21a** überführt werden konnte.

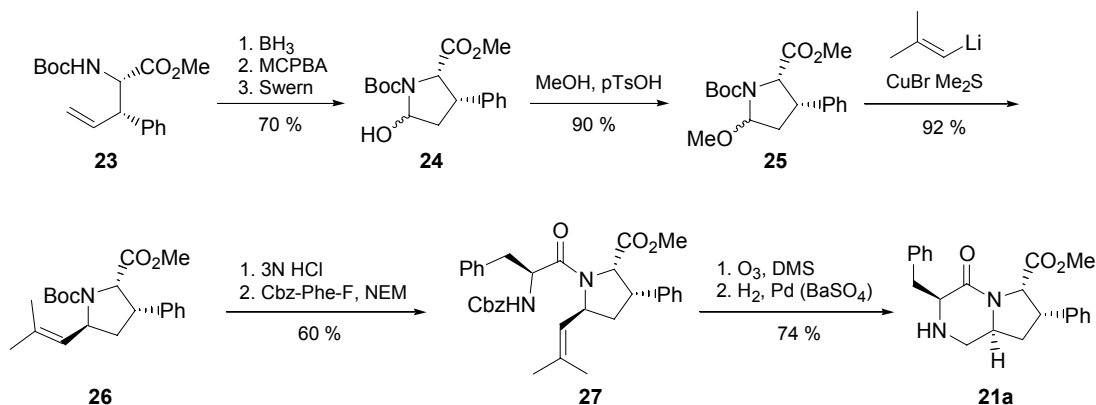
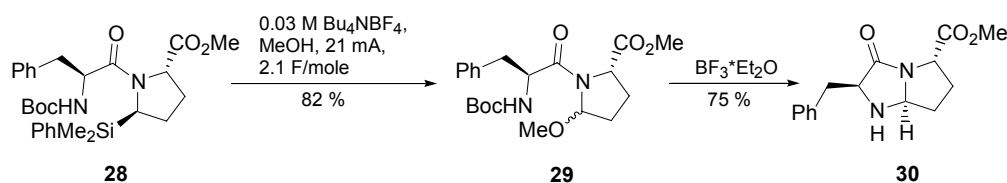


Abb. 13 Darstellung des Diazabicycloalkans **21a** nach Moeller

Ebenfalls von Moeller et al. beschrieben wurde eine Cyclisierungsreaktion, die über eine *N*-Acyliminium Zwischenstufe verläuft.<sup>54</sup> Die Synthese der entsprechenden Cyclisierungsvorstufe **14** gelingt dabei in vier Stufen ausgehend von Prolin und verläuft über das silylhaltige Dipeptid **28**. Die Silylgruppe erniedrigt das Oxidationspotential der benachbarten Amidgruppe und erlaubt eine regioselektive Oxidation des Prolinamids. Das resultierende Aminoal **29** wird in Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  in das entsprechende *N*-Acyliminium-Ion überführt und kann intramolekular von der *N*-terminalen Aminfunktion zu Verbindung **30** abgefangen werden (Abb. 14).<sup>53</sup>

Abb. 14 Literaturbekannte Darstellung von **30**

Trotz guter Ausbeuten werden auch bei diesen in den Abbildungen 13 und 14 vorgestellten Synthesen sowohl das Substitutionsmuster als auch die Stereochemie der Zielverbindungen bereits durch die Wahl der Edukte beschränkt, die in ebenfalls aufwendigen Verfahren dargestellt werden müssen.

Alle diese bisher in der Literatur beschriebenen Synthesen von Diazabicycloalkanen verlaufen über substituierte Prolin- oder Pipercolinsäurederivate, deren Synthesen sehr aufwendig sind, sofern funktionelle Gruppen für weitere Derivatisierungen eingeführt werden sollen. Die meisten der bisherigen Syntheserouten für Diazabicycloalkane beschränken sich daher in ihrer Anwendbarkeit auf die Darstellung von  $X_{AA}$ -Pro Mimetika und nur wenige Routen erlauben die Einführung von Seitenketten und die Variation der Ringgröße der C-terminalen Aminosäure der Dipeptideinheit. Für die Darstellung von Diazabicycloalkanen des Typs **I** erklärt sich damit die Notwendigkeit neuer Syntheserouten. Das Anforderungsprofil an geeignete Synthesen ist dabei komplex: Neben guten Ausbeuten sollte eine geeignete Strategie in wenigen Schritten zu den gewünschten Dipeptiden führen und außer einer Variabilität in den Seitenketten und der Ringgröße die Kontrolle der Stereochemie aller vier Stereozentren und darüber hinaus die Möglichkeit zur Verknüpfung mit Markergruppen oder anderen funktionellen Molekülen erlauben.

Das vorrangige Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer effizienten und stereoselektiven Syntheseroute zu Diazabicycloalkanen. Eine solche Syntheseroute sollte die Darstellung einer kleinen Bibliothek von modularen Liganden für PSMA ermöglichen. Eine geeignete Syntheseroute sollte darüber hinaus Variationen in den Aminosäureseitenketten der bicyclischen Dipeptidmimetika und zum fine tuning der Rückgratrotationswinkel Variationen in der Stereochemie aller Stereozentren und der Ringgröße beider Cyclen erlauben. Neben der Entwicklung einer ganzen Reihe synthetisch neuer Ansätze stand als zweite Aufgabe die Untersuchung der Bindungseigenschaften der vorgeschlagenen Diazabicycloalkansysteme an PSMA im Blickpunkt des Interesses. Diese Untersuchungen sollten dem Ziel dienen, detailliertere Vorstellungen über die bioaktive Konformation von NAAG während der Bindung an PSMA zu entwickeln.



## 3 Resultate und Diskussion

### 3.1 Synthesestrategie

Aus den in der Einleitung geschilderten Problemen ergab sich als erstes Ziel der vorliegenden Arbeit die Entwicklung geeigneter Synthesewege zu Diazabicycloalkanen vom Typ **I** (Abb. 9, S.11). Eine geeignete Route sollte dabei in wenigen Schritten und mit guten Ausbeuten zu den Diazabicycloalkanen führen, eine breite Palette verschiedener funktioneller Gruppen in den Aminosäureseitenketten  $R^1$  und  $R^2$  tolerieren und stereoselektiv in Bezug auf alle fünf Stereozentren sein. Darüber hinaus sollte neben der gezielten Kontrolle aller Stereozentren und der Ringgröße die Einführung geeigneter Linkergruppen möglich sein. Geeignete Linkereinheiten sind essentiell, da die Entwicklung modularer Diazabicycloalkane im Vordergrund stand und wir an der Verknüpfung mit funktionellen Molekülen wie Radiometallchelatoren oder Fluoreszenzmarkern interessiert waren.

#### 3.1.1 Retrosynthese

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen entschieden wir uns für Verbindung **V** (Abb. 15, S.16) als erste Zielstruktur, die das Diazabicycloalkangerüst in Form eines Aminals präsentiert. Ein offensichtlicher Ansatz für eine retrosynthetische Analyse dieser bicyclischen Peptidmimetika beginnt mit einer Zerlegung des bicyclischen Ringsystems entlang der tertiären Amidbindung und der Aminalfunktion. Eine geeignet substituierte cyclische Aminosäure vom Typ **VI** (Abb. 15, S.16) ist daher eine Schlüsselverbindung in unserem Syntheschema. Stereoselektive Synthesen zu geeignet substituierten Prolinen<sup>55</sup> und Pipecolinsäuren<sup>56</sup> sind bekannt, jedoch sind die meisten dieser Synthesen vielstufig. Nur wenige Beispiele für kurze und elegante Routen zu 3,5-substituierten Prolinderivaten und 3,6-substituierten Pipecolinsäuren sind bekannt<sup>57</sup> und eine effiziente Route war bereits im Arbeitskreis etabliert.<sup>58</sup> Wichtige Zwischenstufe dabei ist das Azabicycloalken **III** (Abb. 15, S.16), welches ausgehend von einem cyclischen Dien und einem chiralen Imin in einer stereoselektiven Imino-Diels-Alder-Reaktion synthetisiert werden kann.<sup>59</sup> Die stereoselektive Synthese cyclischer  $\alpha$ -Aminosäuren durch eine Imino-Diels-Alder Reaktion wurde erstmals 1989 von Bailey, Wilson und Brown beschrieben<sup>60</sup> und stellt inzwischen eine der effizientesten Methoden zum Aufbau optisch aktiver, sterisch gehinderter  $\alpha$ -Aminosäuren dar.<sup>61</sup> Peptidkupplungen an die sterisch gehinderten 3,5-substituierten Prolin- bzw. 3,6-substituierten Pipecolin-

säurederivate **VI** erwiesen sich jedoch als schwierig.<sup>62</sup> Zusätzlich erwies sich ein im weiteren Syntheseverlauf als Intermediat auftretender Bisaldehyd als instabil.<sup>58</sup> Aus diesen Gründen erschien es sinnvoll, zur Darstellung von **V** nach einer anderen Syntheseroute zu suchen. Der in meiner Arbeit untersuchte retrosynthetische Ansatz ist ebenfalls in Abbildung 15 dargestellt (Weg B).

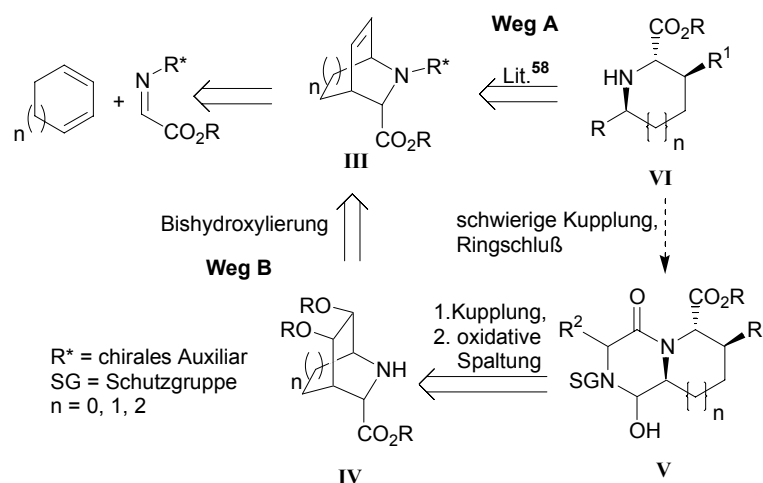


Abb. 15 Retrosynthetische Analyse der Dipeptidmimetica **V**

Es ist bekannt, dass Peptidkupplungen an Azabicycloalkane anders als an sterisch gehinderte cyclische Aminosäuren (**VI** in Abb. 15) unter Standardkuppelungsbedingungen mit guten Ausbeuten verlaufen.<sup>63</sup> Weg B in Abbildung 15 nutzt daher bishydroxylierte Verbindungen **IV** als Schlüsselverbindungen im Synthesepfad zur Darstellung der Dipeptidmimetica **V**. Die *N*-terminale Kupplung einer zweiten Aminosäure an diese Azabicycloalkane sollte einfach zu realisieren sein, und eine anschließende Periodatspaltung der Diolfunktion sollte intermediär zu einem Bisaldehyd führen, dessen  $\alpha$ -Aminoaldehyd durch spontane intramolekulare Cyclisierung zum Aminal **V** abgefangen werden sollte. Dieser Syntheseweg vermeidet also gezielt die im Zusammenhang mit funktionalisierten cyclischen Aminosäuren auftretenden Probleme bei der Kupplung einer zweiten Aminosäure und umgeht zusätzlich die Isolierung des intermediären, instabilen Bisaldehyds.

### 3.1.2 Imino-Diels-Alder Reaktion

Carbo Diels-Alder Reaktionen gehören aufgrund ihrer hohen Regio- und Stereokontrolle zu den wichtigsten synthetischen Methoden der organischen Chemie.<sup>64</sup> Eine ähnliche Bedeutung, die der herkömmlichen carbo Diels-Alder Reaktion bezüglich des Aufbaus von Carbocyclen zukommt, besitzt die hetero Diels-Alder Reaktion in der Synthese von Heterocyclen und Naturstoffen.<sup>65</sup> Innerhalb dieser Reaktionstypen stellt die Imino-Diels-Alder Reaktion eine effiziente Methode zum Aufbau funktionalisierter

Heterocyclen dar und verläuft oftmals regio-, diastereo- und enantioselektiv.<sup>66</sup> Üblicherweise stellen die in der Imino-Diels-Alder Reaktion eingesetzten Imine die Dienophile dar. Alternativ kann das Imin in der Dieneinheit (entweder als 1-Azadien oder als 2-Azadien) vorkommen (Abb. 16).

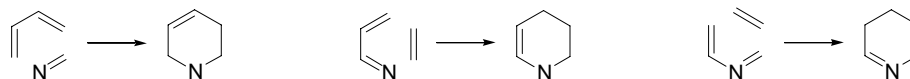


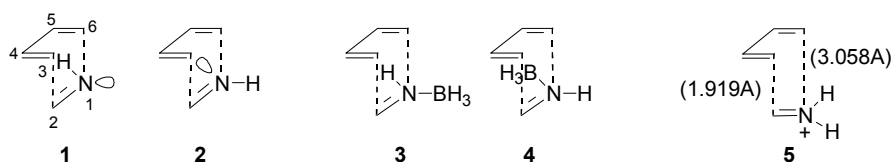
Abb. 16 Imine in der Imino-Diels-Alder Reaktion

Da Imine leicht aus den korrespondierenden Aldehyden oder Ketonen dargestellt werden können, ist eine Reihe verschiedener Imin-Dienophile zugänglich. In aller Regel muss das Imin-Dienophil zum Einsatz in der Imino-Diels-Alder Reaktion aktiviert oder mit einem reaktiven Dien umgesetzt werden. Der Einsatz von Azadienen in Imino-Diels-Alder Reaktionen ist ebenfalls auf aktivierte Azadiensysteme beschränkt. Geeignet substituierte 1-Aza-1,3-butadiene und 2-Aza-1,3-butadiene können als elektronenreiche oder elektronenarme Diels-Alder Diene reagieren.<sup>67</sup>

---

#### *Exkurs: mechanistische Aspekte der Imino-Diels-Alder Reaktion*

Diels-Alder Reaktionen können als  $\pi 4s+2s\pi$  Cycloadditionsreaktionen in „normale“  $\text{HOMO}_{\text{Dien}}$ -kontrollierte Reaktionen, neutrale Reaktionen oder  $\text{LUMO}_{\text{Dien}}$ -kontrollierte Reaktionen mit „inversen Elektronenbedarf“ eingeteilt werden.<sup>68</sup> Der Cycloadditionstyp und die korrespondierende Reaktionsgeschwindigkeit korreliert dabei mit der Größe des geringsten Dien-Dienophil HOMO-LUMO Energieunterschiedes. Elektronische und strukturelle Unterschiede der Reagenzien bestimmen dabei die Größe dieses Energieunterschiedes. Ab initio Molekülorbitalberechnungen für die Reaktion von Formaldimin und Butadien unter Verwendung der 3-21G und MP2/6-31G\* Basissätze haben ergeben, dass der Übergangszustand **1** (s. Abbildung) mit dem freien Elektronenpaar am Stickstoff in *exo*-Orientierung im Vergleich zu **2** um 4.3-5.3 kcal/mol aufgrund repulsiver Wechselwirkungen zwischen dem freien Elektronenpaar und den Butadien- $\pi$ -Elektronen in **2** stabilisiert ist.<sup>69</sup> In dem vorteilhaften Übergangszustand **1** ist die C6-N1-Bindungsbildung weiter vorangeschritten als die C2-C3-Bindungsbildung. Dies entspricht einer Richtung der Elektronendonatation vom Imin zum Butadien und spricht somit für eine ausgeprägte  $\text{HOMO}_{\text{Dienophil}}/\text{LUMO}_{\text{Dien}}$ -Wechselwirkung, also eine Reaktion mit „inversen Elektronenbedarf“.



Im Gegensatz zu thermisch kontrollierten Reaktionen ergibt sich aus Berechnungen für die Reaktion des  $\text{BH}_3$ -koordinierten Formaldimin mit Butadien, dass die C2-C3-Bindungsbildung im Vergleich zur C6-N1-Bindungsbildung ausgeprägter ist. Darüber hinaus ist der Übergangszustand bei dieser Reaktion energetisch niedriger und  $\text{BH}_3$  in der *exo* Position (**3**) ist um 3.6-4.4 kcal/mol gegenüber **4** stabilisiert. Für diese Reaktion von  $\text{BH}_3$ -koordiniertem Formaldimin mit Butadien ergeben die Berechnungen eine erhöhte Asynchronie für den Reaktionsverlauf. Ein sehr ausgeprägter asynchroner Übergangszustand wird ebenfalls für die Brönsted-Säure aktivierte Reaktion des Formaldiminium-Ions mit Butadien berechnet. In diesem Fall zeigt die asynchrone Übergangsstruktur **5** Bindungslängen für C2-C3 und N1-C6 von 1.919 bzw. 3.058 Å, die auf einen schrittweisen Mechanismus hindeuten. Diese theoretischen Befunde zeigen also, dass Cycloadditionen mit Imindienophilen konzertiert oder schrittweise ablaufen können. Der in der Literatur diskutierte Stufenmechanismus elektronenreicher Diene mit Iminen besteht dabei aus einer Tandem-Mannich-Michael Reaktion.<sup>70</sup>

Die Ursache für die niedrige Aktivität der Iminen in der Diels-Alder Reaktion liegt an der erhöhten Elektronendichte der Imin-Doppelbindung. Zur Aktivierung der Imin-Doppelbindung können sowohl Brönsted als auch Lewis-Säuren eingesetzt werden, die das freie Elektronenpaar am Stickstoff fixieren. In diesem Zusammenhang sind vor allem diastereoselektive Varianten zur Darstellung stereochemisch einheitlicher Produkte ausgehend von chiralen Auxiliaren untersucht worden.<sup>71</sup> Ein Beispiel ist das aus (*R*)-Phenylethylamin und Ethylglyoxylat dargestellte, Acyl-aktivierte chirale Imin **31a** (Abb. 17), das in DMF in Gegenwart equimolarer Mengen Trifluoressigsäure und katalytischer Mengen Wasser bei Raumtemperatur mit cyclischen Diene zu den bicyclischen Aminosäureestern **33** und **34** in hoher Diastereoselektivität reagiert ( $ds > 92/8$ ).<sup>72</sup> Im Gegensatz zu der bei carbo Diels-Alder-Reaktionen beobachteten *endo*-Selektivität verläuft diese Reaktion, wie Imino-Diels-Alder Reaktionen meistens, *exo*-selektiv.

Die Diastereoselektivitäten in Reaktionen acyclischer Diene ist generell niedriger als bei Reaktionen cyclischer Diene. So verlaufen die Cycloadditionen von **32** mit den in Abbildung 17 gezeigten Butadienderivaten zu den substituierten Pipecolaten **35** und **36** (Abb. 17) mit Diastereoselektivitäten von lediglich 81/19 bzw. 84/16. Die nach hydro-

genolytischer Abspaltung des chiralen Auxiliars erhaltenen Pipecolinsäurederivate stellen interessante Intermediate auf dem Weg zu Thrombininhibitoren dar. Die Anwesenheit geringer Mengen Wasser ist essentiell für die Cycloadditionen, die in trockenem DMF nicht ablaufen. Bailey et al. postulierten daher das Iminium-Ion **32** als aktive Spezies, die aus sterischen Gründen überwiegend von der *Si* Seite angegriffen wird.<sup>73</sup>

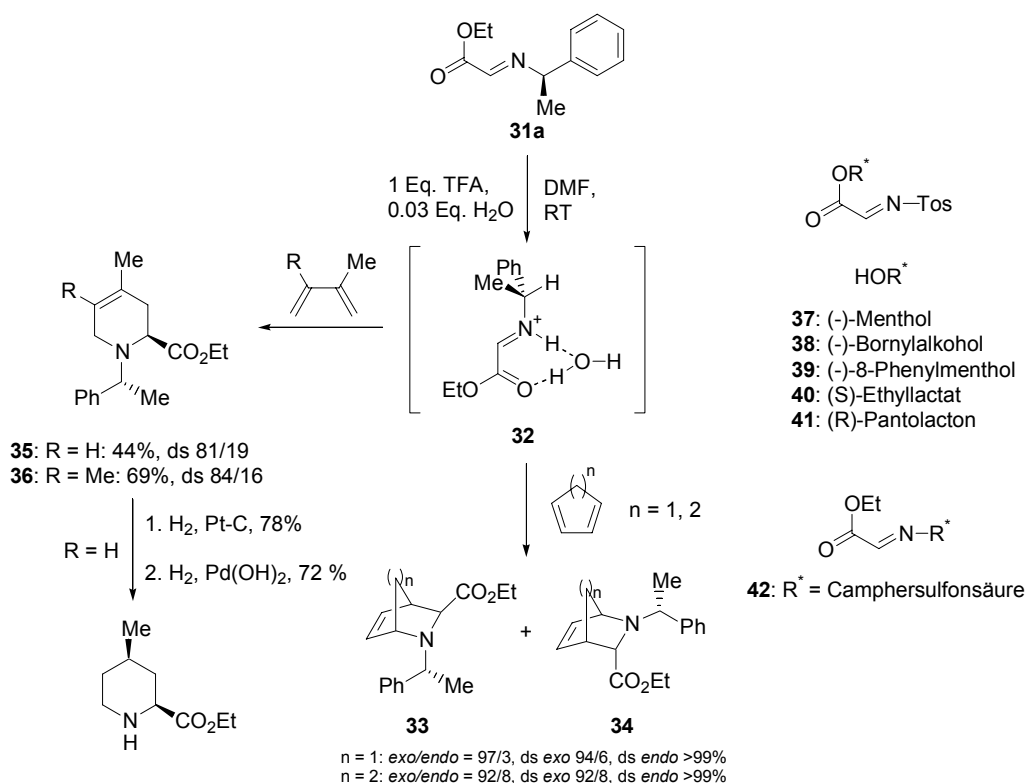


Abb. 17 Imino-Diels-Alder Reaktionen eines chiralen Imins mit cyclischen und acyclischen Dienen. Imino-Diels-Alder Reaktionen sind in aller Regel *exo*-selektiv.

Im Gegensatz zu den *N*-Phenylethyl-substituierten Schiff'schen Basen induzieren die *N*-Sulfonyldienophile **37-41** (Abb. 17) mit chiraler Information in der Esterfunktion<sup>74</sup> oder auch das Camphersulfonyl-Imin **42**<sup>75</sup> in nicht katalysierten Cycloadditionen mit verschiedenen Dienen einen Diastereomenüberschuß von lediglich 20-30 %. Eine deutliche Verbesserung der Diastereoselektivität kann jedoch durch den Einsatz chelatisierender Lewis-Säuren erzielt werden, wie am Beispiel von **40** und **41** gezeigt wurde.<sup>76</sup> Im Gegensatz zu diesen diastereoselektiven Reaktionen sind Beispiele für katalytische und enantioselektive Varianten der Imino Diels-Alder Reaktion, die auf der Katalyse durch chirale Lewis-Säuren basieren, rar.<sup>77</sup>

Stella et al. haben eine der Darstellung von **33** und **34** (Abb. 17) entsprechende Reaktion des Imins **31a** mit Cyclopentadien in Dichlormethan unter Verwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  durchgeführt und komplette diastereofaciale Selektivität beschrieben.<sup>78</sup> Das

aus (*R*)-Phenylethylamin und Ethylglyoxylat gebildete Imin **31a** (Abb. 18) wurde dabei mit Trifluoressigsäure in die Verbindung **43** überführt. Die mit **43** im Gleichgewicht vorliegende Iminiumspezies reagiert nach Komplexierung des Trifluoacetat-Anions durch BF<sub>3</sub> (Abb. 18) in der in Abbildung 19 gezeigten Imino-Diels-Alder Reaktion.

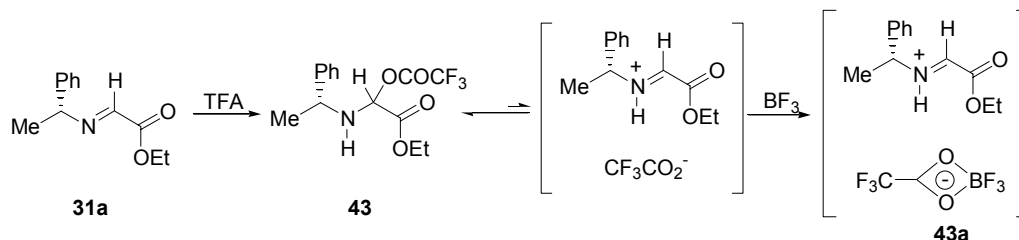


Abb. 18 Darstellung der reaktiven Iminiumspezies

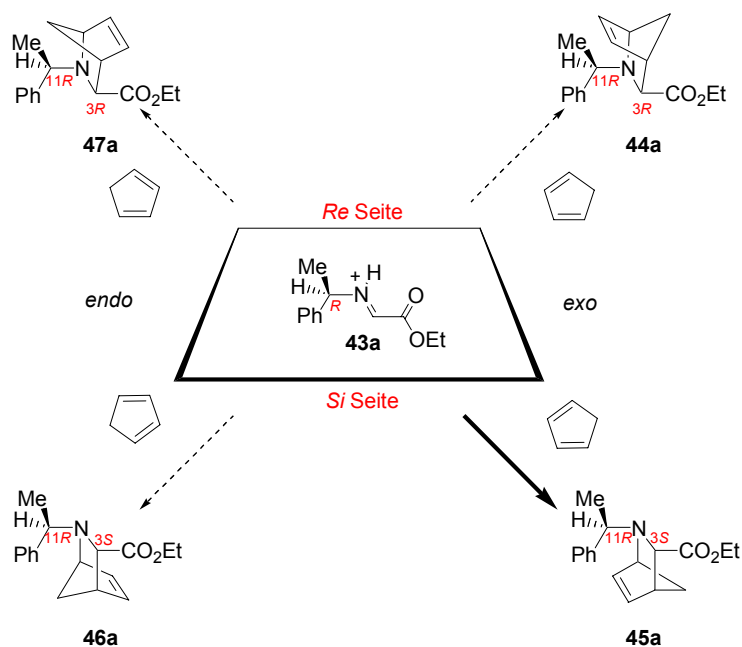


Abb. 19 Modell zur Klärung der Diastereoselektivität in der Reaktion von Cyclopentadien mit **43a**.

Die bei dieser Reaktion theoretisch möglichen vier Produkte sind in Abbildung 19 gezeigt. Diese Abbildung enthält ebenfalls das von Stella et al. zur Klärung der Stereochemie vorgeschlagene Modell. Für das darin skizzierte Beispiel der diastereoselektiven Imino-Diels-Alder Reaktion von Cyclopentadien mit der gezeigten chiralen Iminiumspezies **43a** erfolgt der Angriff des Cyclopentadiens an das Imin aus sterischen Gründen bevorzugt *anti* zur Methylgruppe (*Si* Seite) und es entsteht überwiegend das 3*S*,11*R* konfigurierte *exo*-Produkt **45a** (Abb. 19). Im Falle von Cyclopentadien werden laut den Autoren ausschließlich die aus dieser *anti*-Addition resultierenden *unlike* Produkte **45a** und **46a** gebildet.<sup>78</sup> Während laut Literatur die 3*S*,11*R*-Selektivität im Falle von Cyclopentadien bereits bei 0 °C vollständig

kontrolliert ist, steigt die *exo:endo* Selektivität mit fallender Temperatur (87/13 bei 0 °C im Vergleich zu 98/2 bei -80 °C). So sollte die gezielte Wahl der Reaktionsbedingungen und die Wahl des chiralen Auxiliars ((*R*)- oder (*S*)-Phenylethylamin) die Darstellung aller vier nach Abspaltung des chiralen Auxiliars theoretisch denkbaren isomeren Azabicyclen in unterschiedlichen Ausbeuten ermöglichen.

Zur Darstellung der in der Retrosynthese (Abb. 15, S.16) essentiellen bicyclischen Alkene wie **44a-47a** (Abb. 19, S.20) wurde diese von Stella et al. beschriebene diastereoselektive Imino-Diels-Alder-Reaktion eines cyclischen Diens mit einem chiralen Imin verwendet. Das Imin wurde dabei wie in der Literatur beschrieben *in situ* aus einem Glyoxylat und enantiomerenreinem Phenylethylamin, in unserem Falle (*R*)-Phenylethylamin, dargestellt. Das verwendete Glyoxylat konnte im Falle des Ethylesters kommerziell erworben werden, im Falle des *tert*-Butylesters gelang die Darstellung des *tert*-Butylglyoxylates nach einem in der Literatur beschriebenen Protokoll durch Ozonolyse von Di-*tert*-butylfumarat (Abb. 20).<sup>79</sup> Die Synthese des Fumarats gelingt nach dem gleichen Literaturprotokoll aus Fumarylchlorid unter Verwendung von Lithium-*tert*-butanolat. Der Versuch der Darstellung von Di-*tert*-butylfumarat unter Verwendung des günstigeren Kalium-*tert*-butanolats gelang nicht (Abb. 20).

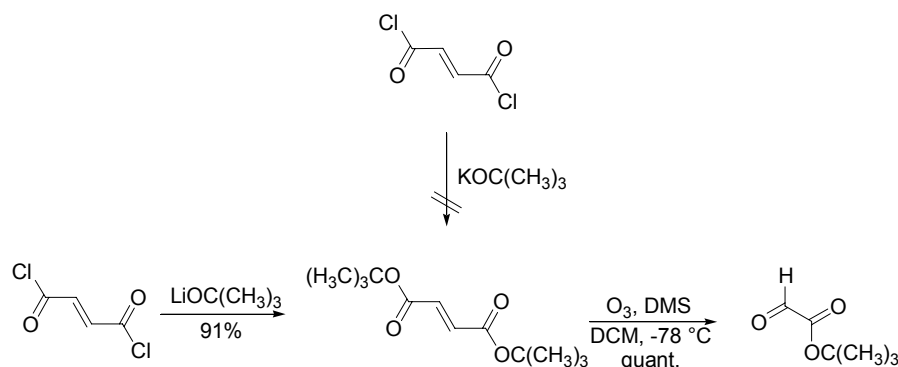
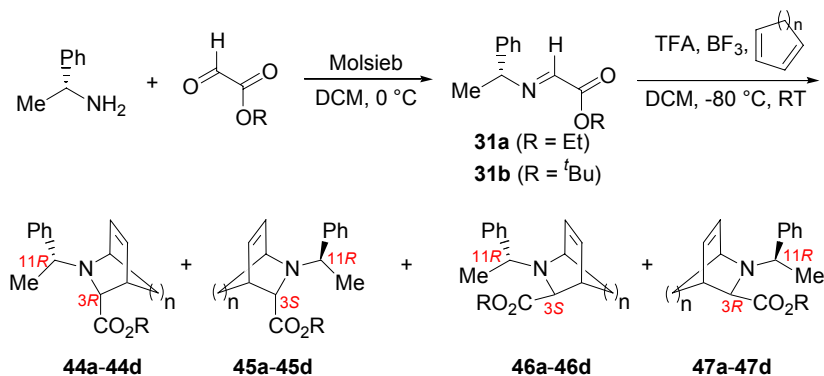


Abb. 20 Während Ethylglyoxylat als Lösung kommerziell erhältlich ist, wird *tert*-Butylglyoxylat aus dem entsprechenden Fumarat dargestellt.

Die Darstellung der Imine **31** (Tabelle 1) wurde bei 0 °C in Dichlormethan innerhalb von zwei Stunden über frisch aktiviertem Molsieb zum Abfangen des bei der Kondensation entstehenden Wassers durchgeführt. Anschließend wurde auf -80 °C unter Stickstoffatmosphäre gekühlt und in Abständen von zehn Minuten zunächst Trifluoressigsäure, dann  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und schließlich das cyclische Dien zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach zweistündigem Rühren bei -80 °C wurde langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die nach wässriger Aufarbeitung erhaltenen Rohprodukte wurden säulenchromatographisch gereinigt und ergaben die in Tabelle 1

gezeigten Isomere in den dort zusammengefassten Ausbeuten und Verhältnissen in Multigrammmengen.

Tabelle 1 Diastereoselektive Imino-Diels-Alder Reaktionen



n	R	44	45	46	47	ds <sub>exo</sub>	exo/endo
1	Et	<b>44a</b> , 8% (n.d.)*	<b>45a</b> , 49% (69%)*	<b>46a</b> , 0% (1%)*	<b>47a</b> , 0% (n.d.)*	86/14 (99/1)*	>95/5 (>98/2)*
1	<sup>t</sup> Bu	<b>44b</b> , 8%	<b>45b</b> , 70%	<b>46b</b> , n.d.	<b>47b</b> , n.d.	90/10	>95/5
2	Et	<b>44c</b> , 8% (15%)*	<b>45c</b> , 65% (52%)*	<b>46c</b> , 2% (18%)*	<b>47c</b> , n.d. (5%)*	89/11 (78/22)*	>95/5 (74/26)*
2	<sup>t</sup> Bu	<b>44d</b> , 13%	<b>45d</b> , 51%	<b>46d</b> , n.d.	<b>47d</b> , n.d.	80/20	>95/5

\*Die in Klammern angegebenen Werte sind Literaturausbeuten und wurden gaschromatographisch ermittelt. Die übrigen Angaben beruhen auf isolierten Ausbeuten. – n.d.: nicht detektiert.

Aus Tabelle 1 ergibt sich, dass die in der Literatur beschriebene 3*S*,11*R*-Spezifität der Reaktion zu **44a-47a** nicht bestätigt werden kann. Vielmehr zeigt eine von uns erhaltene Kristallstruktur des Folgeproduktes **49a** (Tabelle 2, S.25 und Abb. 24, S.26) des im Unterschuss anfallenden Reaktionsproduktes, dass es sich hierbei um das zweite *exo*-Produkt (**44a**) handelt. Da die NMR spektroskopischen Daten der von uns isolierten Verbindung mit den Literaturdaten für das vermeintlich als 3*S*,11*R*-konfiguriertes *endo*-Produkt **46a** beschriebene Isomer übereinstimmten, handelt es sich bei der in der Literatur beschriebenen Zuordnung offensichtlich um einen Fehler. Die Reaktion verläuft also im Falle von Cyclopentadien nicht 3*S*,11*R*-, sondern *exo*-spezifisch. Dieses Ergebnis wurde durch die Synthese der neuen *tert*-Butylester **44b** und **45b** bestätigt. Abbildung 21 zeigt die Kristallstruktur von **44b**.



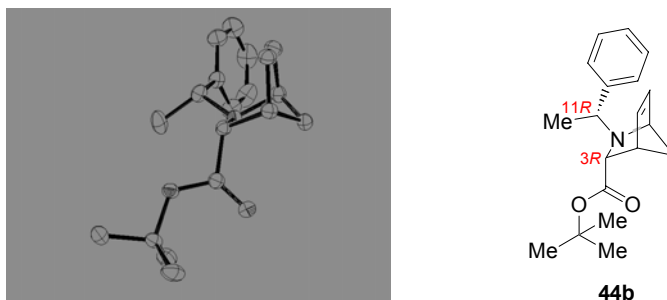


Abb. 21 Die Kristallstruktur des 3*R*,11*R* konfigurierten Unterschussisomeren **44b** unterstreicht die vollständige *exo* Selektivität im Falle der Reaktion mit Cyclopentadien.

Die in der Literatur beschriebene Darstellung von **44c-47c** wurde anders als von uns bei Raumtemperatur innerhalb von acht Stunden durchgeführt. Die in der Literatur<sup>80</sup> beschriebene *exo:endo* Selektivität für diese Reaktion stimmte daher nicht vollständig mit unseren Untersuchungen überein. Die beiden *endo*-Verbindungen **46c** und **47c** fielen in den während dieser Arbeit durchgeführten Experimenten lediglich in Spuren bzw. gar nicht an. Das *exo:endo* Verhältnis wich mit >95/5 signifikant von dem in der Literatur genannten Verhältnis von 74/26 ebenso wie die Diastereoselektivität von 89/11 im Vergleich zu 78/22 ab. Ein entsprechendes Ergebnis erbrachte der Versuch der Darstellung der Verbindungen **44d-47d**. Bei einer Diastereoselektivität von 80/20 ergab sich ein der Darstellung von **44c-47c** ähnelndes *exo:endo* Verhältnis >95/5.

Trotz dieser von der Literatur abweichenden Ergebnisse lassen sich durch die Wahl der Reaktionsbedingungen und die Wahl der Edukte (Dien und chirales Auxiliär) in der diastereoselektiven Imino-Diels-Alder Reaktion eine ganze Reihe von Azabicycloalkanen synthetisieren, die unterschiedliche Konfigurationen und unterschiedliche Ringgrößen aufweisen und so eine gezielte Feinabstimmung in den Rückgratrotationswinkel der bicyclischen Dipeptidmimetika **I** (Abb. 9, S.11) erlauben. Die Wahl von (*S*)-Phenylethylamin als chirales Auxiliär in der Imino-Diels-Alder Reaktion würde dabei die Konfiguration an 3-Position der Verbindungen **44-47** bei gleichbleibendem *exo:endo* Verhältnis umdrehen: statt der 3*S*,11*R*- und 3*R*,11*R*-konfigurierten Verbindungen entstünden die entsprechenden 3*R*,11*S*- und 3*S*,11*S*-konfigurierten Produkte.

Die in unserer Syntheseroute essentielle Imino-Diels-Alder Reaktion ist daher für die stereoselektive Synthese von Diazabicycloalkanen **V** (Abb. 15, S.16) interessant. Durch die in der weiteren Syntheseroute eingesetzten Azabicycloalkene **44-47** (Abb. 22) werden bereits drei der fünf Stereozentren in der Zielverbindung definiert. Abbildung 22 zeigt, wie sich die Stereochemie der Imino-Diels-Alder-Produkte **44-47** auf die Stereochemie in den Diazabicycloalkanen auswirkt:

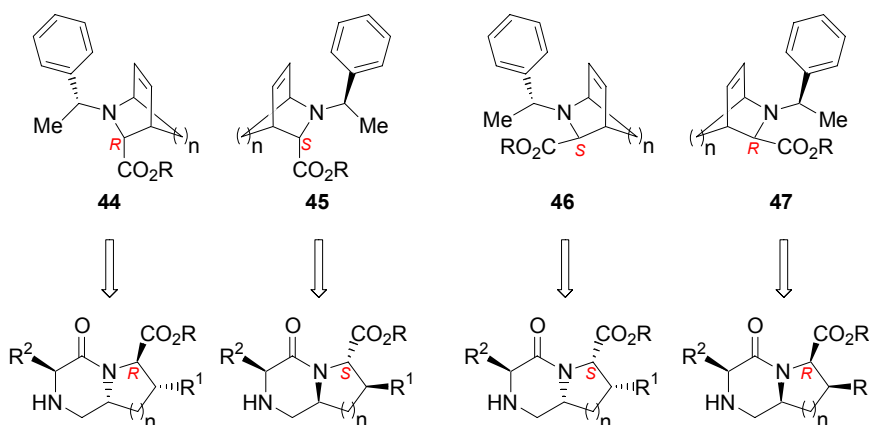
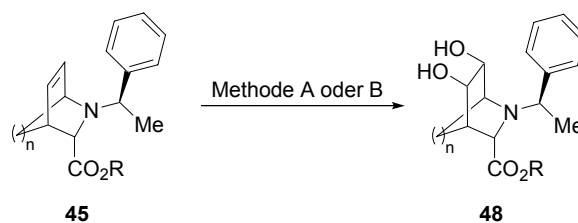


Abb. 22 Die Stereochemie der Azabicycloalkene bestimmt die Konfiguration dreier Stereozentren im Diazabicycloalkangerüst.

### 3.1.3 Bishydroxylierung und Entschützung zu Azabicyclodiolen

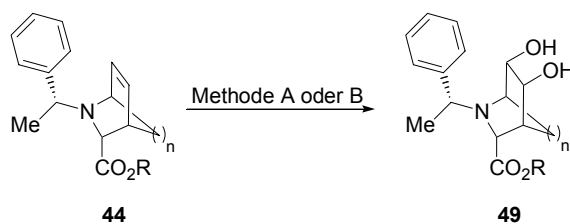
Die Bishydroxylierung der synthetisierten Azabicycloalkene **44-47** wurde auf zwei unterschiedlichen Wegen, entweder katalytisch mit Osmiumtetroxid oder mit Kaliumpermanganat, beschrieben. Zur Oxidation mit Osmiumtetroxid wurde das Alken in einem *tert*-Butanol/Wasser Gemisch gelöst und mit einer katalytischen Menge K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> und K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> als Cooxidans bei Raumtemperatur umgesetzt (Methode A in Tabelle 2).<sup>81</sup> Abhängig von der Größe des Reaktionsansatzes und der Menge des eingesetzten K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> verlief die Reaktion innerhalb mehrerer Stunden bis Tage. Nach vollständigem Umsatz wurde mit Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> versetzt und das Rohprodukt durch Extraktion des entstandenen Gemisches mit Ethylacetat erhalten. Das Produkt konnte durch Kristallisation oder säulenchromatographische Reinigung erhalten werden. Als alternative Oxidationsmethode wurde das ebenfalls in *tert*-Butanol/Wasser gelöste Alken langsam mit einer Lösung von Kaliumpermanganat in Natronlauge versetzt und bei 0 °C innerhalb von Minuten zum Diol umgesetzt (Methode B in Tabelle 2).<sup>82</sup> Zur Aufarbeitung wurde sofort nach beendeter Zugabe von Kaliumpermanganat mit einer Natriumhydrogensulfit-Lösung versetzt und das Rohprodukt nach Einengen der Lösung durch Extraktion mit Dichlormethan gewonnen. Das Produkt konnte auch nach dieser Methode durch Kristallisation oder säulenchromatographische Reinigung erhalten werden. Die Ausbeuten beider ausgehend von den Alkenen **45** zur Darstellung der Diole **48** verwendeten Bishydroxylierungsmethoden sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Darstellung der Diole **48**


Edukt	n	R	Methode <sup>a</sup>	Produkt	Ausbeute
<b>45a</b>	1	Et	A	<b>48a</b>	100%
<b>45b</b>	1	<sup>t</sup> Bu	A	<b>48b</b>	96%
<b>45b</b>	1	<sup>t</sup> Bu	B	<b>48b</b>	65%
<b>45c</b>	2	Et	A	<b>48c</b>	83%
<b>45d</b>	2	<sup>t</sup> Bu	A	<b>48d</b>	75%
<b>45d</b>	2	<sup>t</sup> Bu	B	<b>48d</b>	0%

<sup>a</sup> Methode A: kat. K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O, 12h-7d, RT; Methode B: KMnO<sub>4</sub>, aq. NaOH, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O, 15 Min, 0 °C.

Die Ausbeuten beider ausgehend von den Alkenen **44** zur Darstellung der Diole **49** verwendeten Bishydroxylierungsmethoden sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

 Tabelle 3 Darstellung der Diole **49**


Edukt	n	R	Methode <sup>a</sup>	Produkt	Ausbeute
<b>44a</b>	1	Et	A	<b>49a</b>	87%
<b>44b</b>	1	<sup>t</sup> Bu	B	<b>49b</b>	35%
<b>44c</b>	2	Et	A	<b>49c</b>	93%

<sup>a</sup> Methode A: kat. K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O, 12h-7d, RT; Methode B: KMnO<sub>4</sub>, aq. NaOH, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O, 15 Min, 0 °C.

Abbildung 23 enthält die nach Methode A durchgeführte Bishydroxylierung des Alkens **46c**.

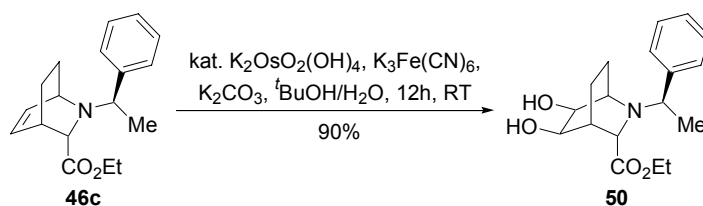


Abb. 23 Bishydroxylierungsprodukt **50**

Die Tabellen 2 und 3 und Abbildung 22 zeigen, dass die Bishydroxylierung mit Osmiumtetroxid für alle gewählten Alkene in sehr guten bis quantitativen Ausbeuten verläuft. Es ist zu vermuten, dass auch die Umsetzung von **44b** (vgl. Tabelle 3) mit Osmiumtetroxid in sehr guten Ausbeuten verlaufen würde. Im Falle des Diazabicycloheptens **45b** verläuft die Bishydroxylierung mit  $\text{KMnO}_4$  in einer moderaten Ausbeute von 65 % und damit schlechter als mit Osmiumtetroxid (vgl. Tabelle 2). Die Bishydroxylierung von **44b** mit  $\text{KMnO}_4$  ergab mit 35% isolierten Produktes deutlich schlechtere Ausbeuten. Das Azabicycloocten **48d** konnte auf diese Weise nicht dargestellt werden. Dieses Ergebnis lässt sich mit einer bei der Reaktion mit  $\text{KMnO}_4$  stattfindenden Überoxidation des Alkens erklären. Die Wahl dieser Bishydroxylierungsmethode ermöglicht jedoch, sowohl die Reaktionszeiten als auch die Kosten für große Reaktionsansätze deutlich zu reduzieren. Darüber hinaus ist Kaliumpermanganat im Unterschied zu Osmiumtetroxid nicht toxisch, so dass die Oxidation von **45b** mit Kaliumpermanganat im Falle großer Reaktionsansätze durchaus als Alternative in Erwägung zu ziehen ist. Beide Oxidationsmethoden verlaufen hoch diastereoselektiv ( $ds > 95:5$ ). Für Verbindungen **48a**, **49a** und **49c** konnten Kristallstrukturen erhalten werden. Die Kristallstruktur von Verbindung **49a** ist in Abbildung 24 dargestellt.



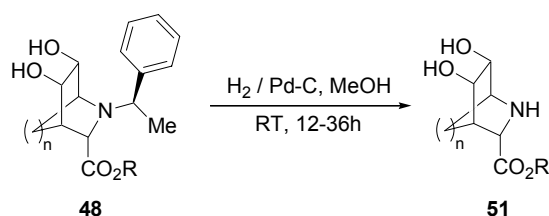
Abb. 24 Kristallstruktur der Verbindung **49a**

Die Kristallstruktur von Verbindung **49a** beweist die *exo*-Spezifität der zuvor durchgeführten Imino Diels-Alder Reaktion und widerlegt damit die für die Reaktion

von Cyclopentadien und dem Imin **31a** (Tabelle 1) in der Literatur beschriebene 3*S*,11*R*-Spezifität.<sup>15</sup>

Die nach den Tabellen 2 und 3 und Abbildung 23 dargestellten Diole konnten hydrogenolytisch in die freien Amine überführt werden. Tabelle 4 enthält die so ausgehend von **48** dargestellten Amine **51**:

Tabelle 4 Darstellung der Amine **51**



Edukt	n	R	Produkt	Ausbeute
<b>48a</b>	1	Et	<b>51a</b>	100%
<b>48b</b>	1	<i>t</i> Bu	<b>51b</b>	100%
<b>48c</b>	2	Et	<b>51c</b>	100%
<b>48d</b>	2	<i>t</i> Bu	<b>51d</b>	99%

Die Diole **49b** und **50** wurden analog zu **48** entschützt und ergaben die korrespondierenden Amine **52** und **53**. Die Verbindungen **51b** und **52** sind Enantiomere.

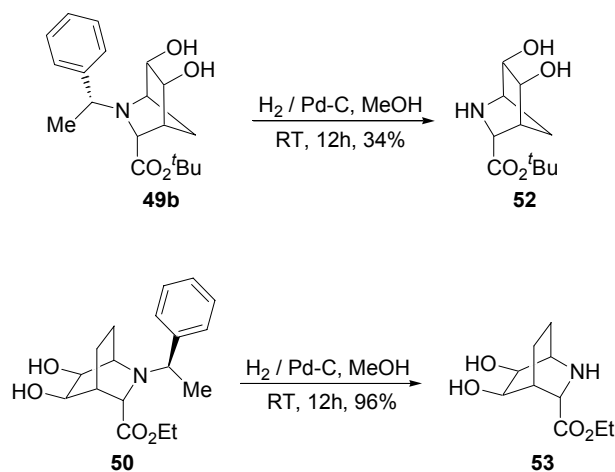


Abb. 25 Hydrierungsprodukte **52** und **53**.

Die Ausbeuten der hydrogenolytischen Entschützung sind in der Regel quantitativ. Für die Umsetzung von **49b** (Abb. 25) wurden aufgrund einer langsam fortschreitenden Reaktion mehr als nur katalytische Mengen Palladium auf Aktivkohle verwendet, so dass die niedrige Ausbeute mit einer Absorption des Produktes auf der Aktivkohle zu

erklären ist. Die relative Stereochemie der durch die hydrogenolytische Entschützung mit Palladium auf Aktivkohle dargestellten Aminodiole **51-53** konnte durch charakteristische  $^4J$  Kopplungen in den bicyclischen Ringsystemen abgeleitet werden. Zusätzliche 2D-NOESY Experimente stimmen mit diesen Ergebnissen überein. Die gezeigten NMR-spektroskopischen Ergebnisse für die Struktur von **51a** (Abb. 26) stehen im Einklang mit der Kristallstruktur des *N*-Phenylethyl-substituierten Vorläufers **48a** (Abb. 24). Die Ergebnisse für **52** stimmen mit der Kristallstruktur des entsprechenden Imino-Diels-Alder Vorläufers **44b** (Abb. 21) überein.

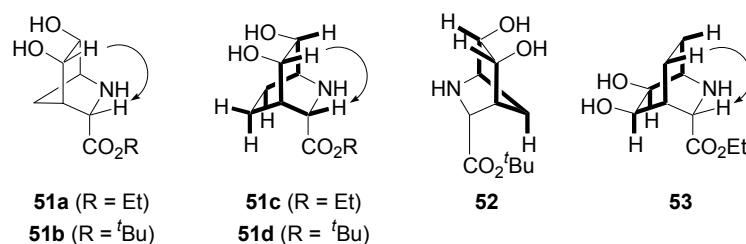
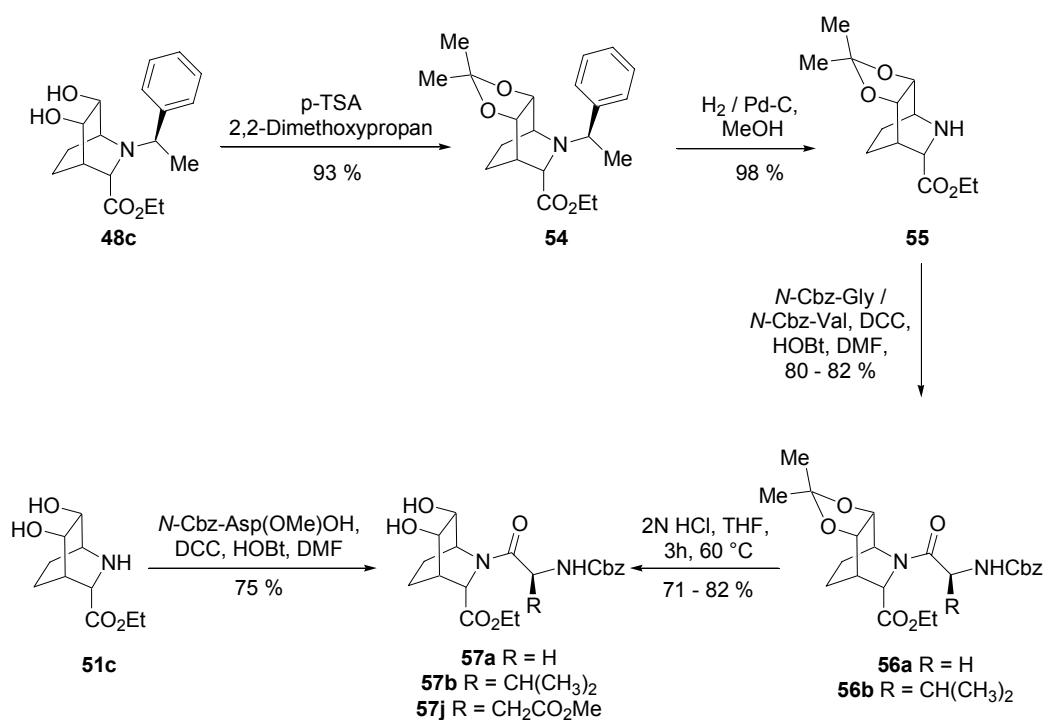


Abb. 26 Charakteristische  $^4J$  Kopplungen (unterlegt) und NOEs (Pfeile)

Mit den so dargestellten Azabicyclodiolen war die Synthese der ersten wichtigen Intermediate auf dem Weg zu den Diazabicycloalkanen etabliert. Als nächster Schritt galt es zu überprüfen, ob die freie Aminfunktion mit einer zweiten Aminosäure gekuppelt werden konnte.

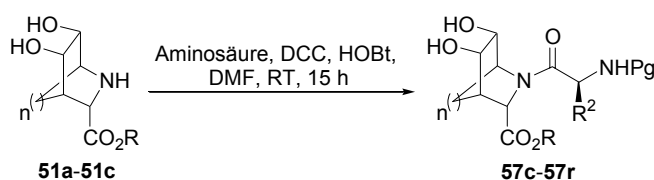
### 3.1.4 Kupplung der Azabicyclodiole mit einer *N*-terminalen Aminosäure

Um Nebenreaktionen der freien Alkohole bei der Kupplung mit der zweiten Aminosäure zu unterbinden, wurde zunächst ausgehend von dem benzylgeschützten Azabicyclodiol **48c** das Acetonid **54** synthetisiert. Die Synthese des Acetonids **54** gelang dabei ebenso wie die hydrogenolytische Entschützung zum Amin **55** in sehr guten Ausbeuten unter Standardbedingungen<sup>83</sup> (Abb. 27).

Abb. 27 Synthese der Dipeptide **57**

Ausgehend von **55** gelang ebenfalls unter Standardbedingungen die Peptidkupplung mit Cbz-geschütztem Glycin und Valin unter Verwendung von DCC und HOBT.<sup>84</sup> Nach der Zugabe von DCC und HOBT zu der jeweiligen Lösung von Cbz-geschütztem Glycin oder Valin in abs. DMF wurde die Lösung unter Bildung von Dicyclohexylharnstoff in Form eines Niederschlages über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung der Reaktion wurde der Niederschlag abfiltriert, die verbleibende Lösung bei vermindertem Druck eingeeengt und der erhaltene Rückstand nach Lösen in Ethylacetat durch Extraktion mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Kaliumhydrogensulfat-Lösung gewaschen. Die Reinigung des so erhaltenen Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch. Durch Hydrolyse von **56a** und **56b** gelang die Darstellung der Dipeptide **57a** und **57b** (Abb. 27). Die Acetonidgruppe erwies sich dabei allerdings als außerordentlich stabil und konnte lediglich bei erhöhter Temperatur in stark saurem Medium abgespalten werden. Daher war diese Strategie nicht mit Säure-labilen Schutzgruppen wie einer Boc- oder *tert*-Butylgruppe in der Aminosäureseitenkette kompatibel. Um dieses Problem zu vermeiden, wurde die direkte Kupplung der *N*-terminalen Aminosäure an das Amin **51c** (Abb. 27) mit ungeschützter Diolfunktion untersucht und festgestellt, dass sich das Dipeptid **57j** in einem Schritt ausgehend von dem Azabicyclodiol **51c** in guten Ausbeuten unter Verwendung der zuvor beschriebenen Peptidkupplungsbedingungen darstellen ließ. Damit konnte unter Beweis gestellt werden, dass eine Schützung der Diolfunktion in **48c** vor dem Kupplungsschritt nicht notwendig ist.

Die von uns vorgeschlagene Syntheseroute erlaubt den Einsatz einer ganzen Reihe verschiedener *N*-terminaler Aminosäuren zur Darstellung unterschiedlicher Diaza-bicycloalkane. Die in Abbildung 27 ausgehend von **51c** zur Synthese des Dipeptides **57j** verwendete Methode wurde auf die Synthese einer ganzen Reihe weiterer Dipeptide angewendet. Dabei erlaubt die Synthesemethode außer den Einsatz unterschiedlicher Aminosäuren auch die Wahl unterschiedlicher Amine wie **51-53** (vgl. Tabelle 4 und Abb. 25, S.27). Tabelle 5 enthält die Ausbeuten der ausgehend von **51** durchgeführten Synthesen und fasst das Substitutionsmuster der dargestellten Dipeptide **57c-57r** zusammen.

 Tabelle 5: Darstellung der Dipeptide **57c-57r**


Edukt	Pg	n	R	R <sup>2</sup>	Produkt	Ausbeute
<b>51a</b>	Cbz	1	Et	CH <sub>2</sub> OH	<b>57c</b>	60%
<b>51b</b>	Cbz	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> OTBDMS	<b>57d</b>	45%
<b>51b</b>	Cbz	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> OAc	<b>57e</b>	24%
<b>51b</b>	Cbz	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> OTBDPS	<b>57f</b>	78%
<b>51a</b>	Cbz	1	Et	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OTBDMS	<b>57g</b>	25%
<b>51b</b>	Cbz	1	<sup>t</sup> Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OTBDMS	<b>57h</b>	59%
<b>51a</b>	Cbz	1	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	<b>57i</b>	42%
<b>51c</b>	Cbz	2	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	<b>57j</b>	75%
<b>51a</b>	Boc	1	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	<b>57k</b>	54%
<b>51c</b>	Boc	2	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	<b>57l</b>	99%
<b>51b</b>	Cbz	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	<b>57m</b>	65%
<b>51b</b>	Cbz	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<b>57n</b>	72%
<b>51b</b>	Cbz	1	<sup>t</sup> Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<b>57o</b>	70%
<b>51b</b>	Cbz	1	<sup>t</sup> Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SMe	<b>57p</b>	58%
<b>51c</b>	Cbz	2	Et	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SMe	<b>57q</b>	73%
<b>51b</b>	Cbz	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> SCbz	<b>57r</b>	49%



Die Daten in Tabelle 5 belegen, dass viele der Dipeptidsynthesen in sehr guten bis quantitativen Ausbeuten verlaufen. Die niedrigen bis moderaten Ausbeuten in der Darstellung der Dipeptide **57d**, **57e**, **57g** und **57h** liegen an der partiellen Entschützung des Alkohols in der Aminosäureseitenkette. Wie die Darstellung von **57f** zeigt, kann dieses Problem durch den Einsatz der TBDPS-Schutzgruppe anstelle der TBDMS-Schutzgruppe umgangen werden. Die Acetylgruppe ist zur Darstellung der Dipeptide als Schutzgruppe in der Serinseitenkette wenig geeignet, da es zu Umacylierungsreaktionen mit den zwei freien Alkoholfunktionen der bicyclischen Einheit in **57e** und damit verbundenen Ausbeuteverlusten kommt.

In Anlehnung an die Synthese der Dipeptide **57** gelang die Darstellung analoger Dipeptide **58** und **59** ausgehend von **52** (dem Enantiomer zu **51b**) und **53** (Abb. 28).

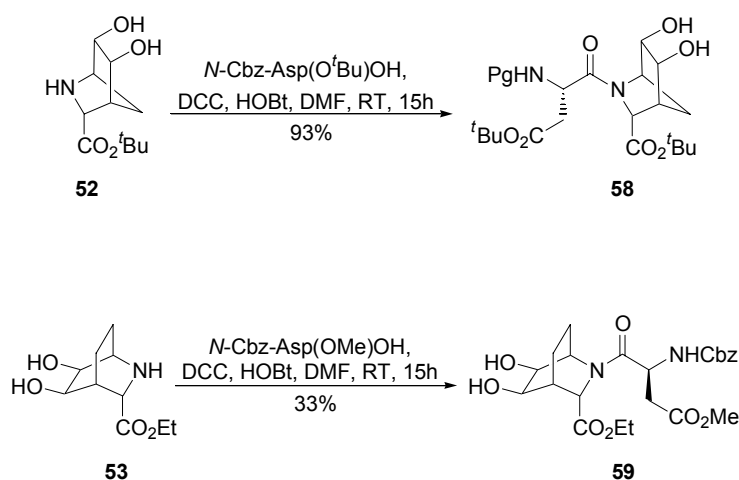


Abb. 28 Darstellung der Dipeptide **58** und **59**.

Im Falle von **57m**, **57n** und **57o** konnte die Bildung des in Abbildung 29 gezeigten Nebenproduktes **60** nachgewiesen werden. Die Entstehung von **60** ist auch für die Synthesen der anderen Dipeptide in unterschiedlichem Ausmaß zu erwarten. Bei der säulenchromatographischen Reinigung der Rohprodukte wurde jedoch meist auf die Isolierung dieser im Vergleich zu den Verbindungen **57** deutlich unpolaren Nebenprodukte verzichtet.

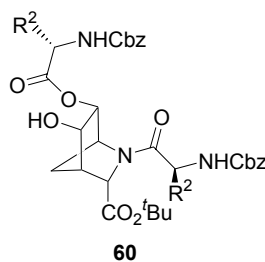


Abb. 29 Das bei der Peptidkupplung von **51** auftretende Nebenprodukt **60**.

Siehe Tabelle 5 für Reste  $\text{R}^2$ .

Die Bildung dieses Nebenproduktes belegt, dass die in Abbildung 27 (S.29) skizzierte Verwendung der geschützten Diole **55** berechtigt ist. Die Entschützungsbedingungen der Acetonidgruppe sind jedoch nicht mit anderen in den Aminosäureseitenketten verwendeten säurelabilen Schutzgruppen kompatibel (vergleiche Tabelle 5). Darüber hinaus wird die Syntheseroute unter Verwendung der geschützten Diole **55** um zwei Stufen verlängert und die zu **57a** und **57b** (Abb. 27) erzielten Ausbeuten stellen keine Verbesserung gegenüber der direkten Synthese der Verbindungen **57c-57r** dar.

### 3.1.5 Cyclisierung zu Diazabicycloalkanen

Nach der erfolgreichen Synthese der Dipeptide **57-59** (Tabelle 5, Abb. 28) folgte als nächster Schritt im Retrosyntheseplan die oxidative Spaltung der Diolfunktion in diesen Verbindungen. Wie die Bildung der bicyclischen Dipeptidmimetika **61a** und **61b** (Abb. 30) zeigt, cyclisierten die durch oxidative Spaltung der Dioleinheit entstandenen intermediären Bisaldehyde intramolekular und ergaben die Aminale **61a** und **61b**. **61a** wurde dabei als 1:1 Diastereomerenmisch an der Aminalposition gebildet. Die oxidative Spaltung der Dioleinheit verlief bei 0 °C innerhalb von 45 Minuten unter Verwendung von Natriumperodat. Der Wahl der Reaktionsbedingungen kommt insofern große Bedeutung zu, als erhöhte Reaktionstemperaturen und verlängerte Reaktionszeiten zu einer Zersetzung des Eduktes und der Bildung eines komplexen Produktgemisches führen können.

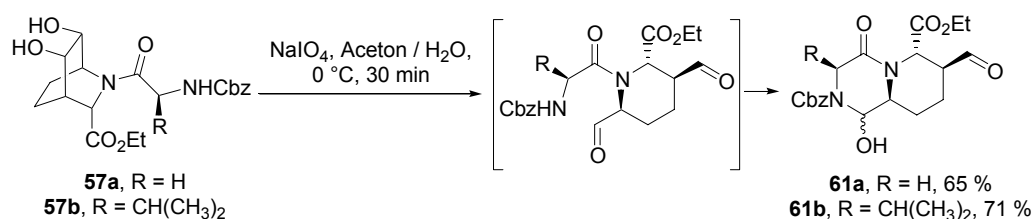


Abb. 30 Oxidative Spaltung der Diole **57a** und **57b** ergibt einen intermediären Bisaldehyd, der unter Ausbildung der Aminale **61a** und **61b** cyclisiert.

Mit der Darstellung der bicyclischen Dipeptidmimetika **61a** und **61b** konnte die grundsätzliche Anwendbarkeit der Syntheseroute zur Herstellung von Diazabicycloalkanen unter Beweis gestellt werden. Diese hochfunktionalisierten Diazabicycloalkane konnten in nur vier Stufen ausgehend vom leicht zugänglichen Azabicycloalken **45c** mit guter Gesamtausbeute synthetisiert werden. Bei **61a** und **61b** handelt es sich um äußerst interessante Intermediate auf dem Weg zu weiteren rigiden Dipeptidmimetika, da die Aldehydfunktion leicht in andere funktionelle Gruppen überführt bzw. zur Derivatisierung genutzt werden kann. Ein erstes Beispiel einer Funktionalisierung des Aldehyds konnte mit der Umsetzung von **61a** mit NaBH<sub>4</sub> erbracht werden. Bei dieser Reaktion wurde selektiv die freie Aldehydfunktion reduziert

und die diastereomeren Alkohole **62a** und **62b** (Abb. 29) gebildet. Die Struktur beider Diastereomere konnte mittels 2D-NOESY-Experimenten ermittelt werden. Das Diastereomerenmisch wurde anschließend mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle Cbz-entschützt und zum Diazabicycloalkan **63** reduziert.

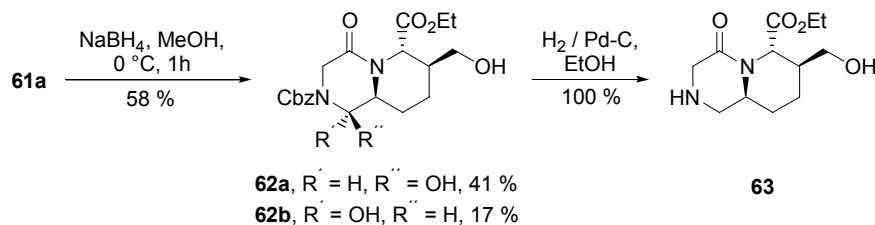


Abb. 31 Selektive Reduktion der Aldehydgruppe zu **62** und Darstellung von **63**

Das so dargestellte bicyclische Gly-HSer-Analogon **63** verdeutlicht exemplarisch die Tauglichkeit dieser neuen Syntheseroute, eine Reihe verschiedener Derivate vom Typ **I** (Abb. 9, S.11) darzustellen. Essentieller Reaktionsschritt auf dem Weg zu diesen Diazabicycloalkanen ist dabei die Ringschlussreaktion des intermediären Bisaldehyds. Während bei dieser Reaktion im Falle des Glycin-Mimetikums **61a** (Abb. 30) ein stabiles 1:1 Diastereomerenmisch isoliert werden konnte, zeigte sich für Dipeptidmimetika mit Aminosäureseitenketten  $\text{R}^2$  in der *N*-terminalen Aminosäure, dass die *N*-acylierten Aminale nicht konfigurationsstabil unter sauren Bedingungen waren. Als Konsequenz daraus epimerisierten die Aminale **1S-64** in Chloroform oder auf Kieselgel zu den thermodynamisch stabileren, bezüglich der aminalischen OH-Funktion und der Aminosäureseitenkette  $\text{R}^2$  1,3-*cis* konfigurierten Verbindungen **1R-64** (Abb. 32). Eine energetisch günstige diaxiale Anordnung in **1R-64g** ergibt sich als Konsequenz der 1,3-pseudo-allylischen Wechselwirkungen, die in einer äquatorialen Anordnung zwischen dem Rest  $\text{R}^2$  und der OH-Funktion und der Carbamatschutzgruppe vorlägen.<sup>85</sup>

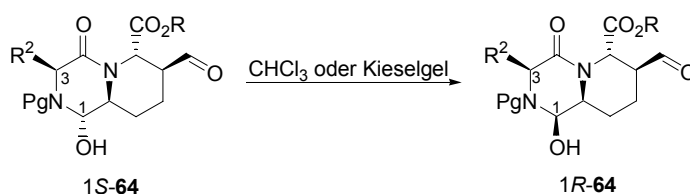


Abb. 32 Die 1,3-*trans* konfigurierten Aminale **1S-64** epimerisieren zu den 1,3-*cis* konfigurierten Verbindungen **1R-64**. Siehe Tabelle 6 für Reste R und  $\text{R}^2$ .

Die Darstellung der vielseitigen Syntheseintermediate **64** wurde für die in Tabelle 5 zusammengefassten Dipeptide **57** in Analogie zu der Synthese des Glycinderivates **61a** durchgeführt (Abb. 33). Die Aldehyde **64** wurden nach ihrer Darstellung aus den Diolen

durch Periodatspaltung als Rohprodukte isoliert und ohne weitere Reinigung in den folgenden Reaktionen umgesetzt.

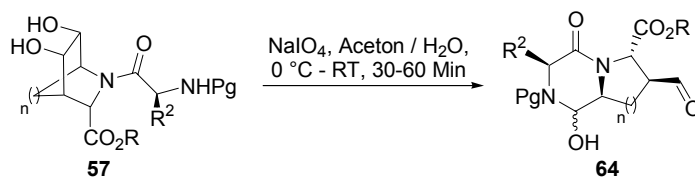


Abb. 33 Darstellung der Aldehyde **64**. Siehe Tabelle 6 für Reste R und R<sup>2</sup>.

Unter Verwendung des Dipeptids **58** konnte ein entsprechendes vielseitiges Syntheseintermediat **65** mit veränderter Stereochemie dargestellt werden (Abb. 34).

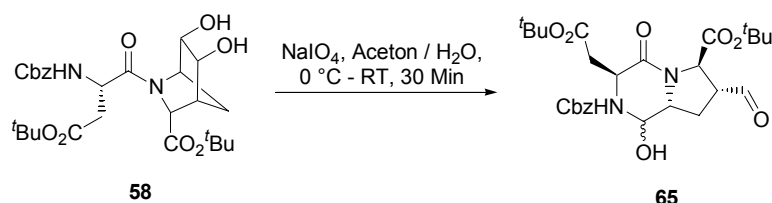


Abb. 34 Darstellung von **65**

### 3.2 Design potenter PSMA-Liganden

Das Design möglichst aktiver Liganden für PSMA gestaltete sich vor dem Hintergrund bereits in der Literatur beschriebener Inhibitoren. Alle bekannten Verbindungen, die PSMA inhibieren, verfügen aufgrund der Tatsache, dass PSMA nur solche Peptide hydrolysiert, die eine Glutaminsäure als C-terminale Aminosäure tragen,<sup>86</sup> über einen Glutamat oder Glutamat-imitierenden Rest. Daher ergab sich für die Diazabicycloalkane, dass die Aminosäureseitenkette R<sup>1</sup> (vgl. **V** in Abb. 15) der C-terminalen Aminosäure eine Carbonsäurefunktion als funktionelle Gruppe tragen sollte. Neben Diazabicycloalkanen mit einer Glutamateinheit ( $m = 1$  in Abb. 35) sollten darüber hinaus die entsprechenden Dipeptidmimetika mit der um eine Methylengruppe verkürzten Aspartatseitenkette ( $m = 0$ ) sowie mit verlängerter Homoglutamateinheit ( $m = 2$ ) dargestellt werden.

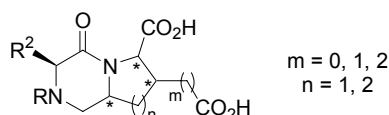
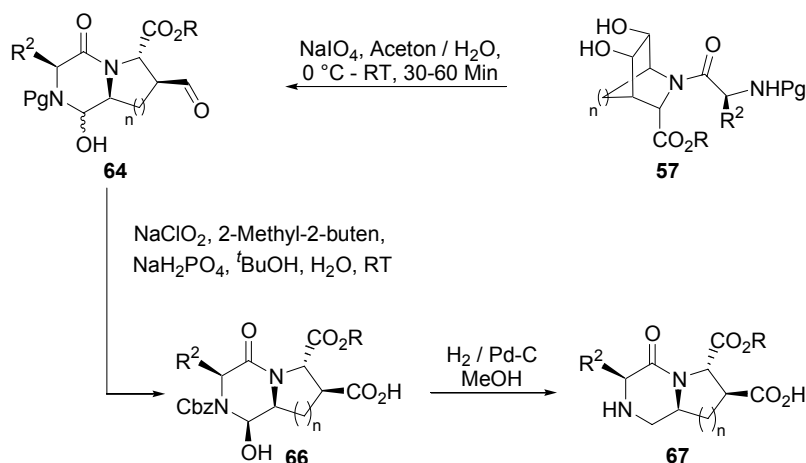


Abb. 35 XaaGlu-Mimetika ( $m=1$ ) und die nächst höheren bzw. niedrigeren Homologen

Ausgehend von den durch oxidative Spaltung der Diole **57** dargestellten Syntheseintermediaten **64** (Abb. 33) gelang die Darstellung der jeweiligen Xaa-Asp

Mimetika **66** (Tabelle 6) durch Oxidation der Aldehydgruppe. Dazu wurde der jeweilige Aldehyd mit einer wässrigen Lösung von Natriumchlorit und Natriumdihydrogenphosphat in *tert*-Butanol umgesetzt<sup>87</sup> und das nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die isolierten Oxidationsprodukte wurden anschließend unter Standardbedingungen hydrogenolytisch über Palladium auf Aktivkohle zu den Aminen **67** entschützt. Zur Aufarbeitung der Produkte wurde über Celite filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Einige der so isolierten Rohprodukte mussten säulenchromatographisch gereinigt werden. Tabelle 6 fasst die Substitutionsmuster der so dargestellten Verbindungen **67** mit den entsprechenden Ausbeuten zusammen.

Tabelle 6 Oxidation der Syntheseintermediate **64** und Hydrierung zu **67**



	Edukt	n	R	R <sup>2</sup>	Aldehyd <sup>[a]</sup>	Carbonsäure <sup>[b]</sup>	Produkt
1	<b>57c</b>	1	Et	CH <sub>2</sub> OH	<b>64a</b>	<b>66a</b> , 33%	<b>67a</b> , 0% <sup>[d]</sup>
2	<b>57d</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> OTBDMS	<b>64b</b>	<b>66b</b> , 19%	<b>67b</b> , 58%
3	<b>57f</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> OTBDPS	<b>64c</b> <sup>[c]</sup>	<b>66c</b> , 69%	<b>67c</b> , 76%
4	<b>57h</b>	1	<sup>t</sup> Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OTBDMS	<b>64d</b>	<b>66d</b> , 28%	<b>67d</b> <sup>[e]</sup>
5	<b>57i</b>	1	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	<b>64e</b>	<b>66e</b> , 99%	<b>67e</b> , 92%
6	<b>57j</b>	2	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	<b>64f</b>	<b>66f</b> , 21%	<b>67f</b> , 82%
7	<b>57m</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	<b>64g</b> <sup>[c]</sup>	<b>66g</b> , 94%	<b>67g</b> , 97%
8	<b>57n</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<b>64h</b>	<b>66h</b> , 25%	<b>67h</b> , 64%
9	<b>57q</b>	2	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe	<b>64i</b>	<b>66i</b> , 0%	-

<sup>[a]</sup> Rohprodukte; <sup>[b]</sup> Ausbeute über zwei Stufen; <sup>[c]</sup> die gekennzeichneten Aldehyde wurden nach ihrer Isolierung als Rohprodukt 14 Stunden in Chloroform gerührt; <sup>[d]</sup> Verbindung **67a** konnte nicht isoliert werden; <sup>[e]</sup> Verbindung **67d** konnte nicht in reiner Form isoliert werden.

Die Einträge 1-3 in Tabelle 6 zeigen, dass eine Schutzgruppe die Ausbeute zu den gewünschten Serinderivaten verbessert, da **67a** vermutlich aufgrund seiner hohen Polarität nach versuchter säulenchromatographischer Reinigung nicht isoliert werden konnte. Darüber hinaus erlaubt die Schützung der Alkoholfunktion, dass weitere Funktionalisierungen am *N*-Terminus selektiv verlaufen und bei Acylierungsreaktionen keine Nebenprodukte durch eine mögliche *O*-Acylierung entstehen. Die zunächst eingesetzte TBDMS-Schutzgruppe (Eintrag 2 in Tabelle 6) erwies sich unter den gewählten Reaktionsbedingungen als nicht stabil. Während die Verbindungen **66b** und **66d** lediglich in niedrigen Ausbeuten isoliert werden konnten, konnte **67d** nur als Gemisch mit der entsprechend entschützten Verbindung isoliert werden. Die stabilere TBDPS-Schutzgruppe (Eintrag 3 in Tabelle 6) ermöglichte hingegen die Darstellung der Serinmimetika **67c** in guten Ausbeuten. Verbindung **66i** konnte aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit des Thioethers nicht isoliert werden.<sup>88</sup> Bei der Diolspaltung mit Natriumperiodat erscheint die Bildung des entsprechenden Sulfons oder Sulfoxides als Nebenprodukt wahrscheinlich.<sup>89</sup> Ausserdem deutet ein Vergleich der Redoxpotentiale schwefelhaltiger Aminosäuren und aliphatischer Aldehyde darauf hin, dass eine selektive Oxidation der Aldehydfunktion in Gegenwart eines Thiols oder Thioethers nicht möglich ist.<sup>90</sup>

Darüber hinaus deutet der Vergleich der Umsetzung von **57i** und **57n** darauf hin, dass eine Verbindung zwischen der Ausbeute der Aminoale **66** und dem sterischen Anspruch der Reste R und R<sup>2</sup> vorliegen könnte. Durch Variationen der Aminosäureseitenkette R<sup>2</sup> und der Estergruppe R fanden wir heraus, dass die Effizienz der Cyclisierungsreaktion zu **64** abhängig von dem sterischen Anspruch dieser Reste R und R<sup>2</sup> ist. Außerdem stellte sich heraus, dass die Cyclisierung abhängig von den Reaktionsbedingungen ist und unter leicht sauren Bedingungen am schnellsten abläuft. Zusätzlich beobachteten wir ein unterschiedliches Diastereomerenverhältnis der Aminoale **66** in unterschiedlichen Lösungsmitteln. Diese Beobachtungen führten zu detaillierten NMR-Studien mit **64g** als Modelverbindung. Unmittelbar nach der Reaktion von Natriumperiodat mit **57m** konnten zwei Produkte im NMR-Spektrum beobachtet werden. Neben Spuren der Zielsubstanz **64g** lag ein großer Anteil des intermediären Bisaldehyds in Form des Dihydrates vor (Abb. 36), das sich als stabil in THF und DMSO nicht jedoch in Chloroform herausstellte. Die Ringschlussreaktion zu **64g** ist also offensichtlich ein langsamer Prozess in Aceton / Wasser und unter anderen nicht sauren Reaktionsbedingungen. Um die Cyclisierungsreaktion im Falle sperriger Substituenten zu vervollständigen, wurde das aus der Diolspaltung von **57f** und **57m** resultierende Dihydrat daher in Chloroform gelöst und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die NMR-spektroskopische Verfolgung der Ringschlussreaktion in Chloroform erbrachte darüber hinaus die Erkenntnis, dass zunächst selektiv das 1,3-*trans* konfigurierte Produkt 1S-**64g** als kinetisches Produkt entsteht. Die Umlagerung in die

thermodynamisch stabilere 1,3-*cis* konfigurierte Form **1R-64g** aufgrund 1,3-pseudo-allylicher Wechselwirkungen<sup>28</sup> konnte ebenfalls NMR-spektroskopisch verfolgt werden. Außer den in Abbildung 36 gezeigten NOESY-Signalen für Verbindung **1R-64g** wurde eine für diese Konfiguration charakteristische Verschiebung des C-1 Kohlenstoffatoms im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum beobachtet: während die Verschiebung des C-1 Kohlenstoffatoms der 1,3-*trans* konfigurierten Verbindung **1S-64g** ungefähr 80ppm beträgt, ist eine Verschiebung von ungefähr 74 ppm für **1R-64g** charakteristisch.

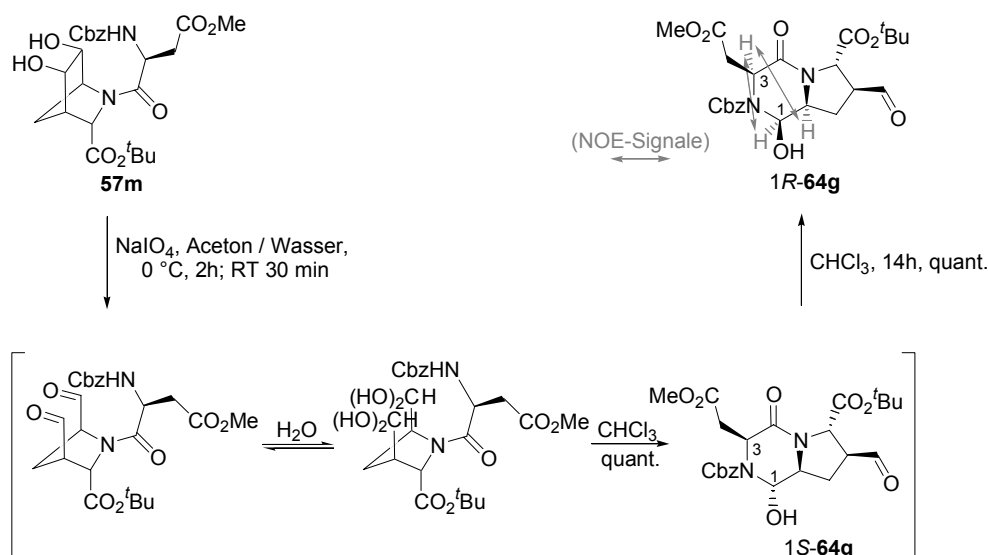
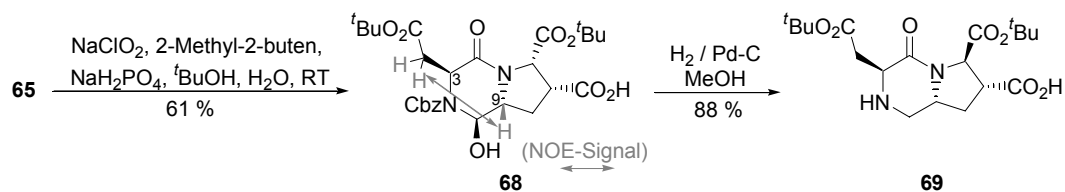


Abb. 36 Im Falle sperriger Substituenten cyclisiert der intermediäre Bisaldehyd nicht spontan sondern wird als Dihydrat stabilisiert.

Die Erkenntnis, dass das als Rohprodukt isolierte Produkt der Periodatspaltung als Dihydrat vorliegt, jedoch gezielt durch Reaktion in Chloroform in die ringgeschlossene Form **64** überführt wird, ermöglichte die Darstellung der Diazabicycloalkane wie **66g** (Tabelle 6) in nahezu quantitativen Ausbeuten auch mit sperrigen Substituenten. So konnte **66g** in 94% Ausbeute synthetisiert werden, nachdem der Aldehyd **64g** zuvor durch 14 stündiges Rühren in Chloroform dargestellt worden war. Verbindung **64h** war wie die anderen Verbindungen mit Ausnahme der bereits diskutierten Verbindung **64g** und **64c** umgesetzt worden, bevor der Ringschluss vollständig stattgefunden hatte. Die Ausbeuten in der Darstellung der Säuren **66a-66i** sind also abhängig von der Vollständigkeit der in Abbildung 36 skizzierten Ringschlussreaktion.

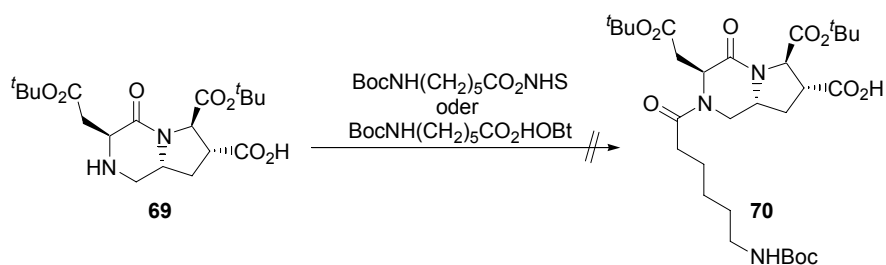
Analog der Darstellung der Amine **67a-67h** (Tabelle 6) konnte ausgehend von Dipeptid **65** (Abb. 34) das entsprechende Amin **69** synthetisiert werden:


 Abb. 37 Synthese des Dipeptidmimetikums **69** mit veränderter Stereochemie

Die für Verbindung **68** beobachteten signifikanten NOESY-Crosspeaks (Abb. 37) bestätigen die erwartete Stereochemie für C-3 und C-9. Der Vergleich der Ausbeuten zu **66h** (vgl. Tabelle 6) und **68** (Abb. 35) deutet darauf hin, dass die Cyclisierung zu den entsprechenden Vorstufen **64h** und **65** unterschiedlich verläuft. Es ist anzunehmen, dass die Konformation des aus der Periodatspaltung von **58** entstehenden Bisaldehyds eine Cyclisierung zu **65** (Abb. 34) stärker begünstigt als dies der Fall in der Reaktion von **57n** zu **66h** (Abb. 33) ist.

### 3.2.1 Acylierung der Amine

Da die Synthese modularer Liganden im Vordergrund stand, wurde ausgehend von den bicyclischen Aminen **67a-67h** und **69** die Einführung einer Linkereinheit in Form eines Aminocaproylrestes getestet. Dazu wurde zunächst versucht, das in DMF gelöste Amin unter Verwendung des NHS-Esters der Aminocapronsäure in Gegenwart von DIPEA zu acylieren. Bei diesem Versuch konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden und das Edukt wurde quantitativ reisoliert. Ebenfalls wurde versucht, **69** durch Verwendung eines *in situ* aus *N*-Boc-Aminocapronsäure, DCC und HOBt gebildeten Aktivesters in **70** zu überführen. Auch diese Variante ergab kein Produkt (Abb. 38).


 Abb. 38 Versuche der Darstellung von **70**

Die Acylierung des bicyclischen Systems gelang schließlich mit *N*-Boc-Aminocaproylchlorid und ermöglichte so die Einführung der Linkereinheit in Gegenwart einer freien Säurefunktion in einer der Aminosäureseitenketten. Dazu wurde das in Dichlormethan gelöste Amin **67** bei 0 °C mit DIPEA und einer Lösung von *N*-Boc-Aminocapronsäurechlorid versetzt und drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Erreichen von Raumtemperatur wurde die Reaktion wässrig aufgearbeitet und das



durch Extraktion isolierte Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Bei der Darstellung des Säurechlorides aus der *N*-Boc-Aminocapronsäure war zu beachten, dass die Boc-Schutzgruppe nicht durch zu lange Reaktionszeiten und zu hohe Temperatur geschützt wurde. Daher wurde die Capronsäure nach Lösen in Dichlormethan auf 0 °C gekühlt, mit Thionylchlorid versetzt und lediglich zehn Minuten gerührt bevor das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid in der Kälte unter vermindertem Druck destillativ entfernt wurde. Eine Testreaktion, in der das so dargestellte Chlorid mit Methanol reagierte, ergab, dass ca. 15% des Säurechlorides keine Boc-Gruppe mehr trug.

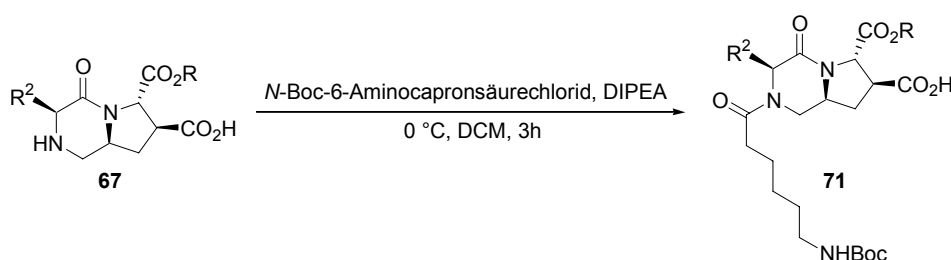


Abb. 39 Einführung einer Linkereinheit am *N*-Terminus des Dipeptidmimetikums.  
Siehe Tabelle 7 für Reste R und R<sup>2</sup>.

Zur Überprüfung des Einflusses der Acylgruppe auf die Bindungseigenschaften des Diazabicycloalkans wurden ebenfalls die *N*-acetylierten und *N*-benzoylierten Derivate **72** und **73** synthetisiert. Die Acylierungsreaktionen des freien Amins zu den entsprechenden acetylierten und benzoylierten Verbindungen verliefen dabei über die gängigen Methoden unter Verwendung der in Abbildung 40 angegebenen Reagenzien.

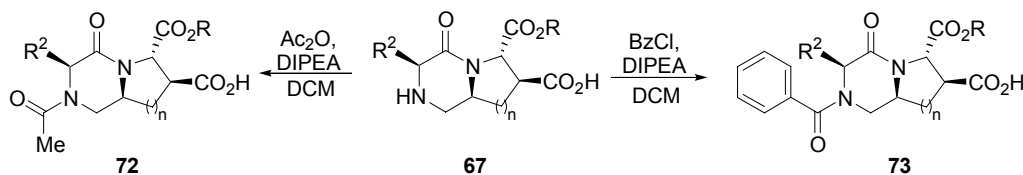
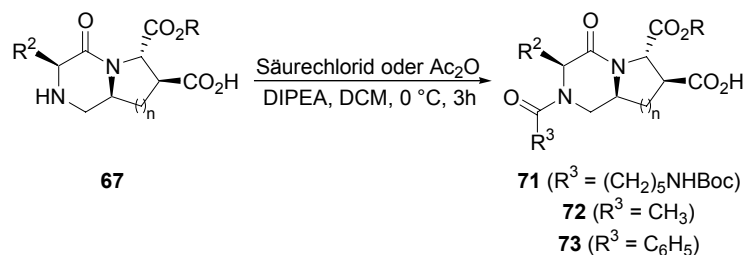


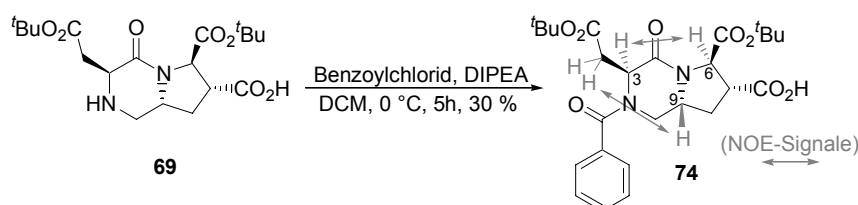
Abb. 40 Acylierungsreaktionen am *N*-terminalen Ende des Dipeptidmimetikums **67**.  
Siehe Tabelle 7 für Reste R und R<sup>2</sup>.

Tabelle 7 fasst das Substitutionsmuster der Verbindungen **71-73** und die nach säulenchromatographischer Reinigung der Rohprodukte erzielten Ausbeuten der Acylierungsreaktionen zusammen.

Tabelle 7: Ausbeuten und Substitutionsmuster der Acylierungsreaktionen zu **71-73**


Edukt	n	R	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Produkt	Ausbeute
<b>67c</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> OTBDPS	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHBoc	<b>71a</b>	57%
<b>67g</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHBoc	<b>71b</b>	57%
<b>67h</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHBoc	<b>71c</b>	41%
<b>67e</b>	1	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>3</sub>	<b>72</b>	55%
<b>67e</b>	1	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>73a</b>	30%
<b>67f</b>	2	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>73b</b>	37%
<b>67h</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>73c</b>	44%

Die Benzoylierung von **69** zu Verbindung **74** (Abb. 41) wurde in Anlehnung an die Benzoylierung von **67** (Tabelle 7) durchgeführt:


 Abb. 41 Darstellung von **74**

Die für **74** beobachteten NOESY-Crosspeaks (Abb. 41) bestätigen die Stereochemie der Stereozentren C-3, C-6 und C-9. Mit der Synthese der Verbindungen **71** bis **74** (Tabelle 7 und Abb. 41) gelang die Darstellung *N*-acylierter Diazabicycloalkane, die SerAsp- und AspAsp-Dipeptide imitieren. Mit den Verbindungen **73b**, **73c** und **74** konnten AspAsp-Mimetika synthetisiert werden, die aufgrund unterschiedlicher Stereochemie und verschiedener Ringgröße dasselbe Dipeptidrückgrat in unterschiedlichen Geometrien präsentieren.

### 3.2.2 Kettenverlängerung nach Arndt-Eistert

Die Arndt-Eistert Reaktion bietet die Möglichkeit, Carbonsäuren in ihre nächst höheren Homologen zu überführen. Zur Darstellung von Diazabicycloalkanen, die XaaGlu-Dipeptide imitieren, sollten sich daher die Xaa-Asp Mimetika **71** (Tabelle 7) als Edukte eignen. Die Homologisierung von Carbonsäuren nach Arndt-Eistert verläuft über ein *in situ* gebildetes Diazoketon, das nach Isolierung als Rohprodukt bei Bedarf säulenchromatographisch gereinigt werden kann. Die Umlagerung des Diazoketons in das Keten wird von kolloidalem Silber katalysiert und ergibt in Gegenwart von Wasser eine Carbonsäure, in Gegenwart von Alkoholen den jeweiligen Ester und kann ebenfalls zur Darstellung von Amiden genutzt werden, wenn Ammoniak oder ein primäres Amin als Nukleophil vorliegt. Da die Ausbeuten solcher Homologisierungsreaktionen zu den Carbonsäuren meist schlechter sind als die Ausbeuten zu den entsprechenden Estern,<sup>91</sup> zielte die Homologisierung von **71c** auf die Darstellung des Methylesters **75b** (Abb. 42).

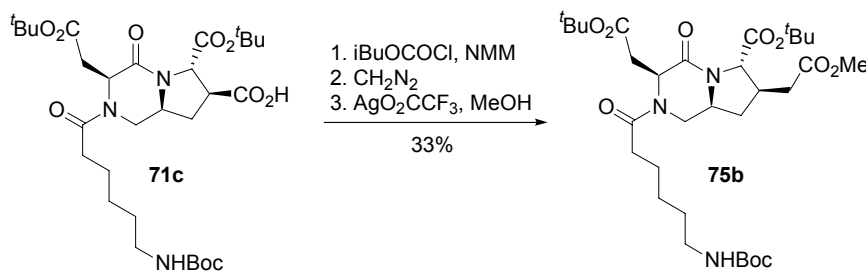


Abb. 42 Homologisierung von **71c** zum Methylester **75b**

Zur Darstellung des Diazoketons wurde die Carbonsäure **71c** zunächst *in situ* mit Chlorameisensäureisobutylester bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  in ein gemischtes Anhydrid überführt und anschließend mit Diazomethan versetzt.<sup>92</sup> Die Menge der zugesetzten etherischen Diazomethan-Lösung<sup>[3]</sup> wurde dabei so gewählt, dass eine für das Diazomethan charakteristische Gelbfärbung der Reaktionslösung bestehen blieb. Um eine vollständige Reaktion des intermediären gemischten Anhydrids zu dem Diazoketon zu gewährleisten, wurde nach Erreichen von Raumtemperatur noch weitere vier Stunden gerührt. Nach der Isolierung des Diazoketons als Rohprodukt wurde dieses ohne weitere Reinigung in THF in Gegenwart von Methanol zu **75b** umgesetzt. Die Ausbeute an isolierter Zielsubstanz nach säulenchromatographischer Reinigung lag mit 33% an der unteren Grenze der für analoge Reaktionen berichteten Ausbeuten. In entsprechenden Reaktionen wurden die Carbonsäuren **71a** und **71b** in die homologen *tert*-Butylester

[3] Die verwendete Diazomethan-Lösung wurde direkt vor der Reaktion in einer speziellen Apparatur dargestellt. Dazu wurde das Diazomethan aus 1-Methyl-3-Nitro-1-Nitrosoguanidin durch langsames Zutropfen 40%iger KOH freigesetzt und in eine gekühlte Ethervorlage einkondensiert. Beim Umgang mit Diazomethan ist aufgrund des außerordentlichen Gefahrenpotentials große Vorsicht geboten.

überführt. Dazu wurden die intermediären Diazoketone in Gegenwart von *tert*-Butanol statt Methanol umgelagert. Die resultierende Verbindung **75c** konnte mit einer Ausbeute von 13% isoliert werden. Die Ausbeute von **75a** betrug etwas moderatere 29%. Die zunächst vermutete Bildung der entsprechenden homologen freien Carbonsäure als Nebenprodukt aufgrund von Spuren von Wasser konnte nicht bestätigt werden.

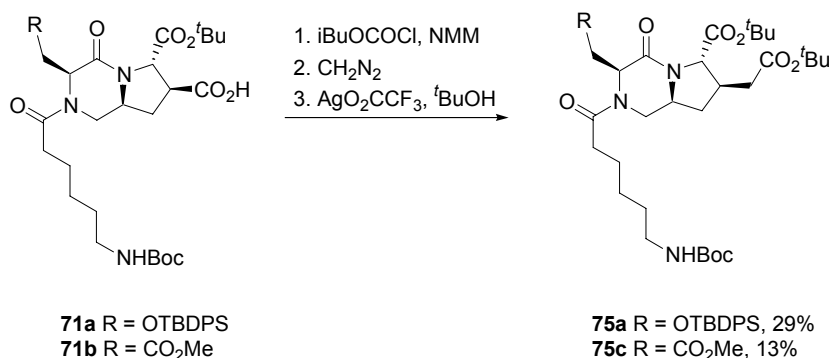


Abb. 43 Homologisierung von **71a** und **71b** zu den *tert*-Butylestern **75a** und **75c**

Mit der Homologisierung der Diazabicycloalkane **71** gelang die Darstellung der gezeigten XaaGlu-Mimetika **75** in niedrigen bis moderaten Ausbeuten. Eine alternative Syntheseroute mit eventuell verbesserten Ausbeuten zu diesen XaaGlu-Mimetika bestünde in einer Reaktionssequenz bestehend aus Olefinierung, Hydroborierung und Oxidation ausgehend von den Aldehyden **64** (Tabelle 6). Da die vorliegenden Mengen der Verbindungen **75a** – **75c** jedoch für die Darstellung potentieller Liganden für PSMA ausreichten, wurde diese Route nicht besprochen.

### 3.2.3 Wittigreaktion zur Darstellung von XaaHGlu-Mimetika

Zur Darstellung der nächst höheren Homologen, der XaaHGlu Mimetika, wurden erneut die nach dem Ringschluß durch oxidative Spaltung der Dirole **57-59** (Tabelle 5 und Abb. 28) erhaltenen Aldehyde **64** und **65** zur Derivatisierung ausgenutzt. Die Darstellung der XaaHGlu Mimetika **76** gelang dabei durch Umsetzung der vielseitigen Syntheseintermediate **64** (Abb. 44) in Wittigreaktionen mit dem jeweiligen Triphenylphosphyliidenessigsäurealkylester. Die Reaktion wurde unter Verwendung von jeweils 1.0-2.0 Äquivalenten Triphenylphosphyliidenessigsäurealkylester in THF durchgeführt bis dünnschichtchromatographisch ein vollständiger Umsatz des Eduktes festgestellt wurde und verlief hoch *E*-selektiv (*E*:*Z* > 95:5). Die Rohprodukte wurden säulenchromatographisch gereinigt. Die Verwendung von Ethylacetat und Petrolether als Laufmittelgemisch erlaubte in einigen Fällen die Isolierung beider bei der Cyclisierung des intermediären Bisaldehyds (Abb. 36, S.37) an aminationaler Position entstandener Diastereomere *1S*-**76** und *1R*-**76**. Als Alternative zur Darstellung aus den isolierten Aldehyden **64** kann die Darstellung der Wittigprodukte **76** auch durch eine

Eintopfreaktionssequenz bestehend aus oxidativer Spaltung von **57** und sich anschließender Wittigreaktion durchgeführt werden (Abb. 44). Bei beiden Syntheserouten fiel im Falle sperriger Substituenten R und R<sup>2</sup> die Bildung eines durch zweifache Wittigreaktion entstandenen 3,5-disubstituierten Prolinderivates **77** auf.

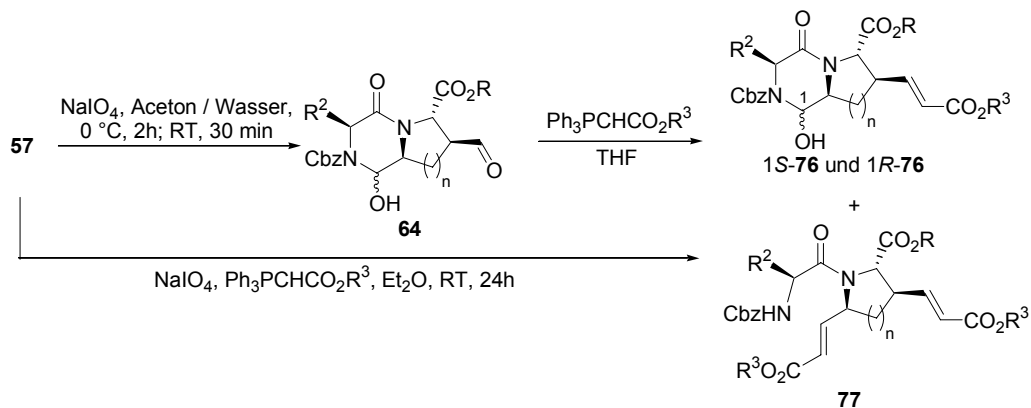


Abb. 44 Darstellung der XaaHGLu Mimetika **76** und der Nebenprodukte **77**.  
 Siehe Tabelle 8 für Reste R, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>.

Die Amine **76** konnten unter Standardbedingungen in abs. MeOH über Palladium auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck zu den Aminen **78** entschützt werden. Die nach Filtration über Celite erhaltenen Rohprodukte wurden in der Regel säulenchromatographisch gereinigt.

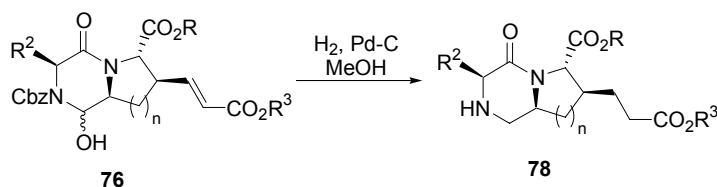
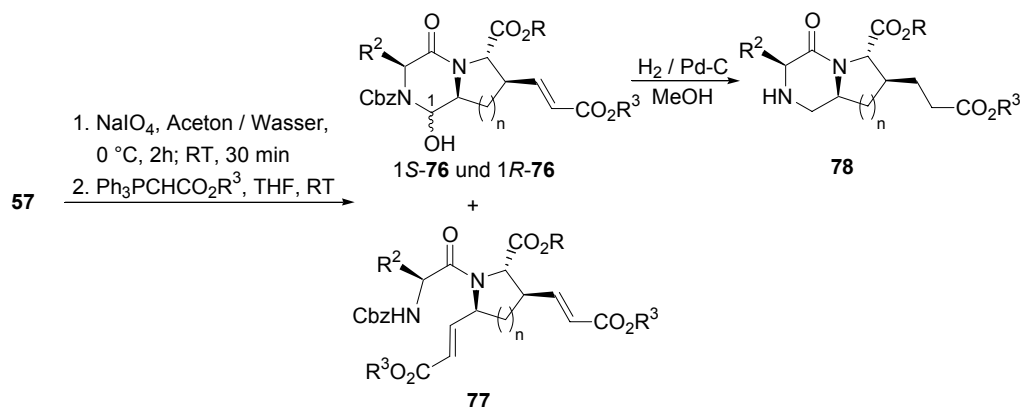


Abb. 45 Darstellung der Amine **78**. Siehe Tabelle 8 für Reste R, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>.

Die Ausbeuten der Wittigreaktionen zu **76** und der anschließenden Umsetzungen zu **78** sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Ebenfalls in Tabelle 8 enthalten sind die Ausbeuten zu den Nebenprodukten **77**.

Tabelle 8: Ausbeuten der bei der Wittigreaktion gebildeten Produkte



	Edukt	n	R	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Aminal	Bisolefin	Produkt
1	<b>57c</b>	1	Et	CH <sub>2</sub> OH	Me	<b>76a</b> <sup>[a]</sup> , 60%	n.d.	<b>78a</b> , 38%
2	<b>57d</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> OTBDMS	<sup>t</sup> Bu	<b>76b</b> , 43%	n.d.	<b>78b</b> , 100%
3	<b>57e</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> OAc	<sup>t</sup> Bu	<b>76c</b> <sup>[a]</sup> , 36%	n.d.	<b>78c</b> , 0%
4	<b>57f</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> OTBDPS	<sup>t</sup> Bu	<b>76d</b> <sup>[b]</sup> , 80%	n.d.	<b>78d</b> , 60%
5	<b>57g</b>	1	Et	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OTBDMS	<sup>t</sup> Bu	<b>76e</b> , 9%	<b>77e</b> , 45%	-
6	<b>57g</b>	1	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	<sup>t</sup> Bu	<b>76f</b> , 20%	<b>77f</b> , 47%	-
7	<b>57h</b>	1	<sup>t</sup> Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OTBDMS	<sup>t</sup> Bu	<b>76g</b> , 13%	<b>77g</b> , 55%	<b>78g</b> , 100%
8	<b>57i</b>	1	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	Me	<b>76h</b> <sup>[a]</sup> , 69%	n.d.	<b>78h</b> , 100%
9	<b>57k</b>	1	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	Me	<b>76i</b> <sup>[a, c]</sup> , 52%	n.d.	-
10	<b>57k</b>	1	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	Et	<b>76j</b> <sup>[c]</sup> , 78%	n.d.	-
11	<b>57l</b>	2	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	Me	<b>76k</b> <sup>[c]</sup> , 54%	n.d.	-
12	<b>57m</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	<sup>t</sup> Bu	<b>76l</b> , 50%	<b>77l</b> , 36%	<b>78l</b> , 56%
13	<b>57m</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	<sup>t</sup> Bu	<b>76l</b> <sup>[b]</sup> , 85%	n.d.	-
14	<b>57m</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	Me	<b>76n</b> <sup>[b]</sup> , 92%	n.d.	<b>78n</b> , 85%
15	<b>57n</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<sup>t</sup> Bu	<b>76o</b> <sup>[a]</sup> , 55%	<b>77o</b> , 13%	<b>78o</b> , 77%
16	<b>57o</b>	1	<sup>t</sup> Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<sup>t</sup> Bu	<b>76p</b> , 21%	<b>77p</b> , 42%	<b>78p</b> , 83%
17	<b>57o</b>	1	<sup>t</sup> Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<sup>t</sup> Bu	<b>76p</b> <sup>[a]</sup> , 7%	<b>77p</b> , 55%	<b>78p</b> , 83%
18	<b>57o</b>	1	<sup>t</sup> Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<sup>t</sup> Bu	<b>76p</b> <sup>[b]</sup> , 83%	n.d.	-
19	<b>57p</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe	<sup>t</sup> Bu	<b>76q</b> , 0%	n.d.	-

20	<b>57p</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe	<sup>t</sup> Bu	<b>76q</b> <sup>[a]</sup> , 0%	n.d.	-
21	<b>57q</b>	2	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe	Et	<b>76r</b> , 0%	n.d.	-
22	<b>57r</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> SCbz	<sup>t</sup> Bu	<b>76s</b> , 15%	<b>77s</b> , 59%	<b>78s</b> , 0%

<sup>[a]</sup> Die Darstellung der Wittigprodukte erfolgte in der in Abb. 42 skizzierten Eintopfreaktion; <sup>[b]</sup> ein quantitativer Ringschluss vor der Umsetzung in der Wittigreaktion wurde durch 14h Rühren in Chloroform erzielt; <sup>[c]</sup> Verbindungen **76i**, **76j** und **76k** sind Boc- statt Cbz-geschützt. n.d.: nicht detektiert.

Die Umsetzung des Aldehydes **65** zu **79** wurde analog der Umsetzung des Aldehydes **64** (Abb. 44) durchgeführt und verlief ohne die Bildung eines entsprechenden 3,5-disubstituierten Prolinderivates:

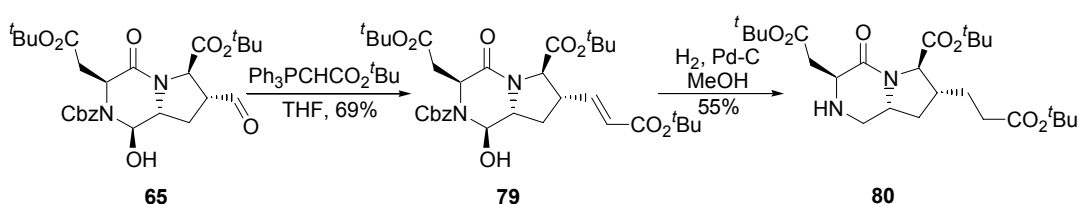


Abb. 46 Darstellung des Amins **80**

Abbildung 46 und Tabelle 8 zeigen, dass die Darstellung von XaaHGlu Mimetika **78** und **80** durch die Wittigreaktion gelingt und die Synthese unterschiedlicher Dipeptidmimetika mit einer Vielzahl unterschiedlicher Seitenketten der *N*-terminalen Aminosäure möglich ist. Der Vergleich der Einträge 2, 4 und 5 in Tabelle 8 unterstreicht, dass die TBDMS-Schutzgruppe, die sich in der Synthese von SerAsp-Mimetika **66b** und **66d** (vgl. Tabelle 6, S.35) als nicht stabil erwiesen hatte, in der Darstellung der analogen SerHGlu-Mimetika eingesetzt werden kann. Die TBDPS-Schutzgruppe ist jedoch auch in der Synthese der Homoglutamate die bessere Wahl wie die Darstellung von **76d** zeigt. Die Acetylgruppe ist als Schutzgruppe der Alkoholfunktion in der Serinseitenkette nicht zur Darstellung der SerHGlu Mimetika **76c** geeignet. Während bereits die Darstellung der Dipeptide **57e** aufgrund partieller Umacylierung nur in schlechten Ausbeuten verlief und eine Isolierung von **57e** in reiner Form verhindert wurde, konnte eine vollständige intramolekulare Umacylierung nach der hydrogenolytischen Entschützung des Wittigproduktes **78c** zu der entsprechenden *N*-acetylierten Verbindung beobachtet werden. Bei der Darstellung der HSerHGlu Mimetika **76e-76g** fiel die Bildung der Prolinderivate **77e-77g** auf. Diese Beobachtung lässt sich mit dem größeren sterischen Anspruch der Homoserin- im Vergleich zur Serinseitenkette erklären. Ein entsprechender Effekt wird beim Übergang von einer Aspartatseitenkette zur Glutamatseitenkette beobachtet (vgl. z.B. Einträge 15 und 17 in Tabelle 8). Der durch die zusätzliche Methylengruppe vergrößerte sterische Anspruch der Seitenkette resultiert in der vermehrten Bildung des 3,5-disubstituierten

Prolinderivates. Entsprechend ergibt sich für **57m** mit einem *tert*-Butylester als Rest R im Vergleich zu dem Ethylester in **57i** aufgrund des erhöhten sterischen Anspruchs eine Bildung von **77i** als Nebenprodukt (vgl. Einträge 8 und 12 in Tabelle 8). Die Bildung eines entsprechenden Prolinderivates in der Reaktion von **57i** konnte nicht beobachtet werden. Bei der Diolsplaltung der schwefelhaltigen Dipeptide **57o**, **57p** und **57q** mit Natriumperiodat konnte weder das erwartete Aminoaldehyd **76** noch das Bisolefin **77** isoliert werden. Die Bildung der entsprechenden Sulfone oder Sulfoxide ist wahrscheinlich.<sup>89</sup> Das Cysteinderivat **57r** erwies sich als oxidationsunempfindlich. Der Vergleich des Eintrages 15 in Tabelle 8 mit der in Abbildung 46 gezeigten Reaktion des entsprechenden Stereoisomeren deutet darauf hin, dass die Konformation des aus der Periodatspaltung von **58** entstehenden Bisaldehyds eine Cyclisierung zu **65** im Vergleich zu dem aus **57n** resultierenden Aldehyd begünstigt und bestätigt diese bereits bei der Synthese von **68** (Abb. 37, S.38) aufgestellte Vermutung.

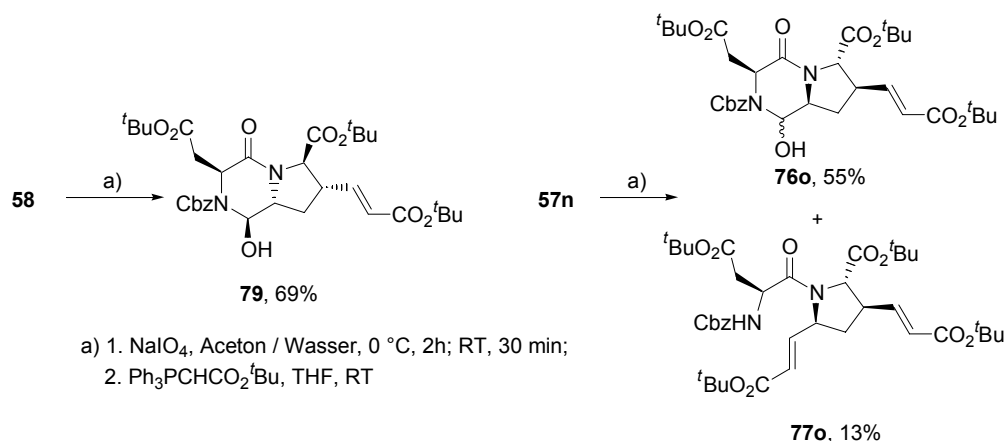
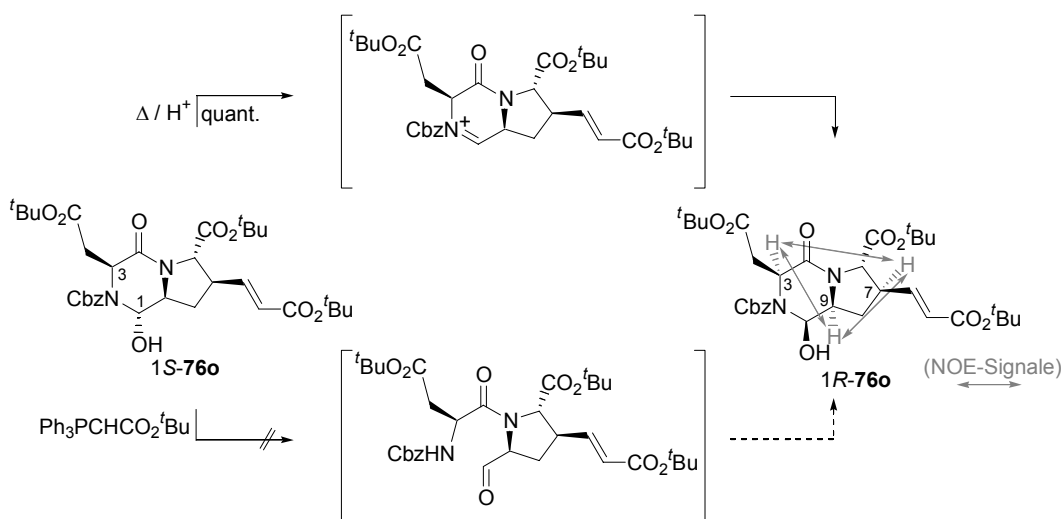


Abb. 47 Aus dem Dipeptid **58** entsteht kein zweifaches Wittigprodukt

Die Analyse der in Tabelle 8 angegebenen Ausbeuten und die Bildung der 3,5-disubstituierten Prolinderivate **77** spiegelt die Beobachtung wieder, dass die Effizienz der Ringschlussreaktion von dem sterischen Anspruch der Reste R und R<sup>2</sup> abhängt. Die gezielte NMR-spektroskopische Untersuchung der Ringschlussreaktion am Beispiel von **57m** (Abb. 36) hatte ergeben, dass sich der Ringschluss in Lösungsmitteln wie THF, welches als Lösungsmittel in der Wittigreaktion verwendet wurde, nur langsam vollzieht und der bei der Periodatspaltung entstehende Bisaldehyd als Dihydrat stabilisiert wird. In Lösungsmitteln wie CHCl<sub>3</sub> konnte jedoch eine vollständige Bildung des Ringschlussproduktes **64g** hervorgerufen werden. Dies erklärt die hohen Ausbeuten der Wittigprodukte **76d**, **76l**, **76n** und **76p**, sofern deren Darstellung erst nach vollständigem Ablauf der Ringschlussreaktion zu den Aldehyden **64c**, **64g** und **64o** stattfand. Darüber hinaus hatte diese NMR-spektroskopische Untersuchung ergeben, dass bei der Entstehung der Diazabicycloalkane **64** aus den Bisaldehyden zunächst das 1,3-*trans* konfigurierte Produkt entsteht, welches sich in leicht sauren Medien in die



1,3-*cis* konfigurierte Verbindung umlagert. Diese Beobachtung konnte im Falle von **76o** und **76p** auch nach der Wittigreaktion gemacht werden. In diesen Fällen gelang die Isolierung jeweils beider Diastereomere *1R-76o* und *1S-76o* sowie *1R-76p* und *1S-76p*. Auch im Falle dieser Aminale ergab sich eine Isomerisierung des 1,3-*trans* konfigurierten Produktes zu der 1,3-*cis* konfigurierten Verbindung. Außer in leicht sauren Medien konnte diese Umlagerung auch thermisch hervorgerufen werden. Zur Klärung der Frage, ob sich die 3,5-disubstituierten Prolinderivate durch Reaktion mit dem 1,3-*trans*-Produkt *1S-76o* bilden oder durch zweifache Reaktion des noch nicht ringgeschlossenen, in Form des Dihydrates stabilisierten Aldehyds (Abb. 36) entsteht, wurde die Umlagerung des kinetischen 1,3-*trans* Produktes *1S-76o* in Gegenwart eines Überschusses des Wittigreagenzes in die 1,3-*cis* konfigurierte Verbindung *1R-76o* untersucht. Die in Abbildung 48 angegebenen NOESY-Crosspeaks bestätigten die für *1R-76o* erwartete Stereochemie für C-3, C-7 und C-9. Die Konfiguration an C-1 ergab sich aus dem bereits für *1R-64g* (Abb. 36) im Vergleich zum kinetischen Produkt beobachteten Hochfeldshift im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum. Bei dem in Abbildung 48 skizzierten Experiment konnte keine Bildung des 3,5-disubstituierten Prolinderivates **77** beobachtet werden. Eine Ringöffnung des 1,3-*trans* konfigurierten Aminals *1S-76o* ist daher nicht zu vermuten. Dieses Experiment ist also im Einklang mit der Vermutung, dass das Prolinderivat durch direkte Reaktion des als Dihydrat vorliegenden Bisaldehyds gebildet wird und die Epimerisierung an C-1 über ein intermediäres *N*-Acyl-Iminium-Ion verläuft.


 Abb. 48 Epimerisierung von *1S-76o* zu *1R-76o*

Die Bildung des Prolinderivates **77** geschieht also durch Abfangen des Bisaldehydes vor einem Ringschluss durch das Wittigreagenz. Diese Erkenntnis erlaubte einerseits eine gezielte Reaktionsführung zu den Diazabicylen **76** mit sperrigen Substituenten in hohen Ausbeuten durch vorherige Vervollständigung des Ringschlusses. Andererseits erlaubte

diese Erkenntnis, den als Dihydrat vorliegenden intermediären Bisaldehyd in einer Wittigreaktion gezielt abzufangen. So konnten die Ausbeuten der 3,5-disubstituierten Prolinderivate **77**, die unnatürliche Aminosäuren darstellen und interessante Intermediate auf dem Weg zu weiteren 3,5-disubstituierten Prolinen mit interessanten strukturellen Eigenschaften sein könnten,<sup>93</sup> wie in Abbildung 49 für das Beispiel **57o** gezeigt, gesteigert werden. Die Eintopfreaktionssequenz erlaubte dabei für das Beispiel der Reaktion von **57o** zu **77p** eine Steigerung der Ausbeute von 42% auf 55%.

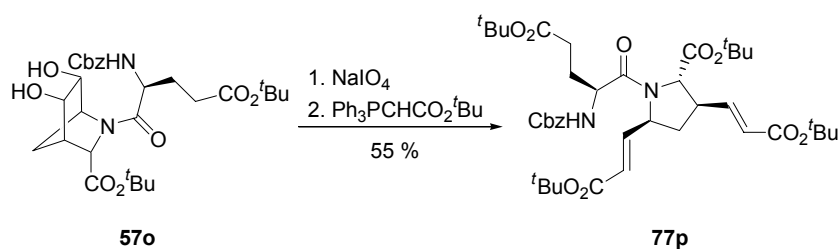


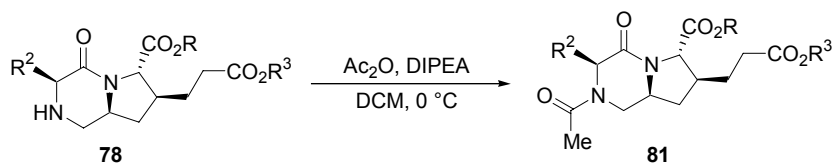
Abb. 49 Die Reaktionssequenz bestehend aus oxidativer Spaltung und *in situ* Wittigreaktion erlaubt die Darstellung 3,5-disubstituierter Prolinderivate

Bei den 3,5-disubstituierten Prolinderivaten **77** handelt es sich um nützliche XaaHGLu-Mimetika, die Beispiele für die in der Glutamateinheit des natürlichen Substrates NAAG fixierte Dipeptidmimetika **B** (vgl. Abb. 9, S.11) darstellen.

Die Umsetzung der Wittigprodukte **76** und **79** zu den Aminen **78** und **80** verläuft in der Regel in sehr guten Ausbeuten, jedoch stellte sich für **78a**, **78d** und **78i** heraus, dass aufgrund einer zu großen Menge des eingesetzten Katalysators das Produkt von der Aktivkohle absorbiert wurde. Verbindung **78s** konnte nicht isoliert werden. Dünnschichtchromatographische Kontrolle dieser Reaktion zeigte keinen Umsatz. Auch der Einsatz von Palladium auf Bariumsulfat erbrachte keinen Umsatz. Die Ursache dieses Phänomens könnte eine Vergiftung des Katalysators durch **76s** sein. Die Acetylenschutzgruppe für die Serinseitenkette erwies sich unter den für die hydrogenolytische Entschützung der Amine gewählten Reaktionsbedingungen als nicht geeignet, da es zu einer Umacylierung von **78c** zu der am *N*-Terminus *N*-acetylierten Verbindung kam. Die TBDMS und TBDPS Schutzgruppen zeigten jedoch die erforderliche Stabilität.

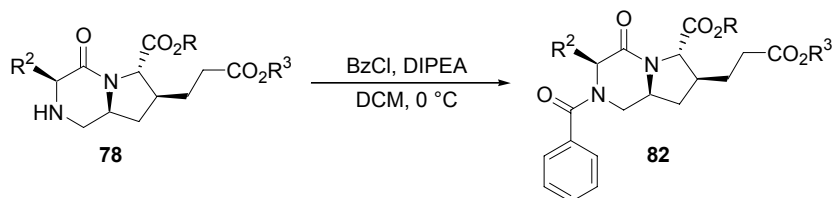
### 3.2.3.1 Acylierung der Amine

Die Acylierung der Amine **78** zu den acetylierten Verbindungen **81** wurde analog den Acetylierungsreaktionen der XaaAsp Mimetika durchgeführt. Tabelle 9 fasst das Substitutionsmuster der Verbindungen **81** und die in ihrer Darstellung erzielten Ausbeuten zusammen.

Tabelle 9 Substitutionsmuster der Verbindungen **81** und ihre Ausbeuten


Amin	n	R	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Produkt	Ausbeute
<b>78b</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> OTBDMS	<sup>t</sup> Bu	<b>81a</b>	56%
<b>78h</b>	1	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	Me	<b>81b</b>	69%
<b>78o</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<sup>t</sup> Bu	<b>81c</b>	92%
<b>78p</b>	1	<sup>t</sup> Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<sup>t</sup> Bu	<b>81d</b>	80%

Ebenfalls analog der Acylierung der XaaAsp-Mimetika mit Benzoylchlorid wurden ausgehend von den Aminen **78** die benzylierten Verbindungen **82** dargestellt. Tabelle 10 fasst das Substitutionsmuster der Verbindungen **82** und die in ihrer Darstellung erzielten Ausbeuten zusammen.

 Tabelle 10 Substitutionsmuster der Verbindungen **82** und ihre Ausbeuten


Amin	n	R	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Produkt	Ausbeute
<b>78a</b>	1	Et	CH <sub>2</sub> OH	Me	<b>82a</b>	43%
<b>78b</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> OTBDMS	<sup>t</sup> Bu	<b>82b</b>	77%
<b>78h</b>	1	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	Me	<b>82c</b>	88%
<b>78l</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	<sup>t</sup> Bu	<b>82d</b>	72%
<b>78o</b>	1	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<sup>t</sup> Bu	<b>82e</b>	82%
<b>78p</b>	1	<sup>t</sup> Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<sup>t</sup> Bu	<b>82f</b>	70%

In Anlehnung an die Darstellung der Verbindungen **82** wurde das Amin **80** in die benzoylierte Verbindung **83** überführt:

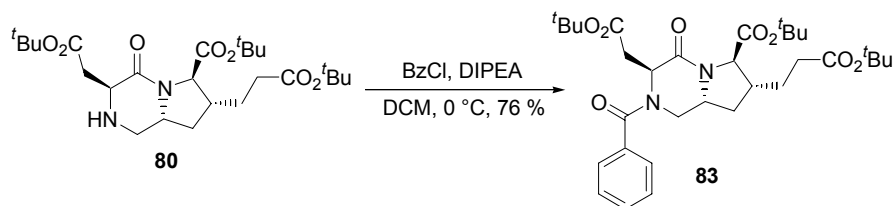
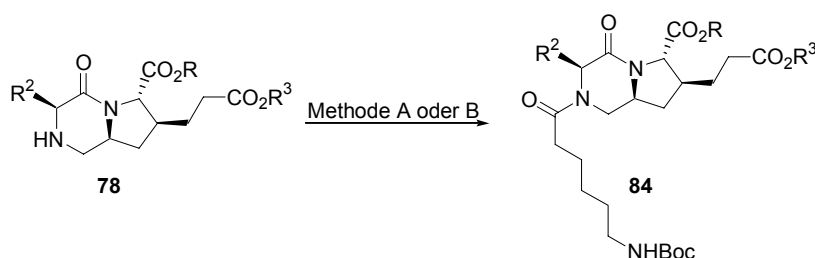


Abb. 50 Umsetzung zu Verbindung **83**

Die Verknüpfung des *N*-Terminus mit *N*-Boc-Aminocapronsäure gelang mit den XaaHGLu in Peptidkupplungsreaktionen unter Standardbedingungen. Dazu wurde sowohl die Aktivestermethode mit DCC/HOBt als auch HATU verwendet (Tabelle 11). Im Falle der HATU vermittelten Reaktion wurde das Amin in abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit HATU, *N*-Boc-Aminocapronsäure und DIPEA versetzt.<sup>94</sup> Nach zweistündigem Rühren bei dieser Temperatur wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere zwei Stunden gerührt. Es wurde wässrig aufgearbeitet, mit Dichlormethan extrahiert und das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Im Falle der Peptidkupplung unter Verwendung von DCC/HOBt wurde das ebenfalls in DMF gelöste Amin bei 0 °C mit DCC und HOBt versetzt und unter langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Abtrennung des sich in Form eines Niederschlages gebildeten Dicyclohexylharnstoffes wurde wässrig aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Tabelle 11 fasst die Substitutionsmuster und Ausbeuten der mit einem Aminocaproyllinker acylierten Diazabicycloalkane zusammen.

Tabelle 11: Substitutionsmuster und Ausbeuten der Verbindungen **84**



Amin	R	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Methode	Produkt	Ausbeute
<b>78a</b>	Et	CH <sub>2</sub> OH	Me	A	<b>84a</b>	*
<b>78b</b>	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> OTBDMS	<sup>t</sup> Bu	A	<b>84b</b>	38%
<b>78d</b>	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> OTBDPS	<sup>t</sup> Bu	B	<b>84c</b>	45%

<b>78g</b>	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH**	<sup>t</sup> Bu	B	<b>84d</b>	69%
<b>78h</b>	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	Me	A	<b>84e</b>	40%
<b>78l</b>	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	<sup>t</sup> Bu	B	<b>84f</b>	65%
<b>78o</b>	<sup>t</sup> Bu	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<sup>t</sup> Bu	A	<b>84g</b>	42%
<b>78p</b>	<sup>t</sup> Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	<sup>t</sup> Bu	A	<b>84h</b>	75%

Methode A: DCC, HOBT, BocNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H, DMF, 0 °C – RT, 12h; Methode B: HATU, BocNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>H, DMF, 0 °C, 2h, RT 2h. – \* 84a konnte nicht in reiner Form isoliert werden. NMR-spektroskopische Analyse deutete auf die *O*-acylierte Verbindung als Verunreinigung hin. Auf eine Derivatisierung wurde verzichtet. – \*\* Der Verlust der TBDMS-Gruppe trat wegen der versehentlichen langfristigen Exposition des Rohproduktes gegenüber der stark sauren wässrigen Phase bei der wässrigen Aufarbeitung auf.

Analog der in Tabelle 11 zusammengefassten Acylierungsreaktion von **78** mit *N*-Boc-Aminocaprinsäure wurde **80** nach der in Tabelle 11 aufgeführten Methode B in Verbindung **85** überführt:

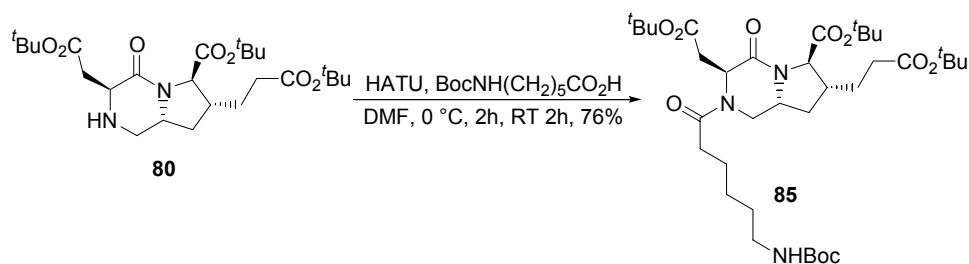


Abb. 51 Darstellung von Verbindung **85**

Die Darstellung der acylierten Verbindungen **81-85** verlief in moderaten bis sehr guten Ausbeuten. Ein Vergleich der Tabellen 9-11 zeigt, dass die Verwendung einer Schutzgruppe für die Alkoholfunktion in der Serinseitenkette die Ausbeute verbessert. Die unterschiedlichen zur Kupplung der Aminocaprinsäure verwendeten Methoden A und B (Tabelle 11 und Abb. 51) unterscheiden sich in ihren Ergebnissen kaum voneinander.

Mit der Darstellung der Verbindungen **81-85** konnte gezeigt werden, dass die von uns vorgeschlagene Syntheseroute zur Darstellung von Diazabicycloalkanen, die in der *C*-terminalen Aminosäure eine Asp-, Glu- oder H<sub>2</sub>Glu-Einheit imitieren, geeignet ist. Ebenfalls möglich ist der Einsatz unterschiedlicher *N*-terminaler Aminosäuren (vgl. Tabellen 5-8). Der Vergleich der Verbindungen **84g** und **85** verdeutlicht darüber hinaus, dass eine gezielte Synthese von Dipeptidmimetika mit unterschiedlichen Rückgratrotationswinkeln möglich ist.

Die Synthese bicyclischer Dipeptidmimetika **77q** und **77r** mit schwefelhaltigen funktionellen Gruppen in der Aminosäureseitenkette R<sup>2</sup> gelingt vermutlich aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit des Schwefels in der Periodatpaltung nicht (Tabelle 8). Die

Darstellung der entsprechenden MetAsp-Mimetika **66i** (vgl. Tabelle 6) ist aufgrund der bei der Oxidation der Aldehyde stattfindenden vollständigen Oxidation des Schwefels nicht möglich. Eine Darstellung der analogen Cystein-haltigen Dipeptidmimetika **78s** (Tabelle 7) unter Verwendung des weniger oxidationsempfindlichen *S*-Cbz-geschützten Cysteins scheidet ebenfalls aufgrund der in der Hydrierreaktion durch das Substrat stattfindenden Katalysatorvergiftung. Zur Darstellung von Diazabicycloalkanen, die in der *N*-terminalen Aminosäureseitenkette statt einer Carbonsäure oder einer Alkoholfunktion stärker zinkkomplexierende schwefelhaltige Funktionen als funktionelle Gruppen tragen, wurde daher nach anderen Synthesewegen gesucht.

### 3.2.4 Einführung schwefelhaltiger Seitenketten

Zur Darstellung schwefelhaltiger MethGlu-Dipeptidmimetika wie **88** (Abb. 52) sollten sich Homoserinmimetika **84d** eignen, wenn es gelänge, geeignete Abgangsgruppen durch Schwefelnukleophile wie Methanthiolat zu substituieren (Abb. 52). Entsprechende Reaktionen von Tosylaten mit Natriummethanthiolat sind in der Literatur beschrieben.<sup>95</sup> Die in **84d** in der Aminosäureseitenkette R<sup>2</sup> vorliegende freie Hydroxygruppe sollte daher zunächst in eine bessere Abgangsgruppe überführt werden (Abb. 52).

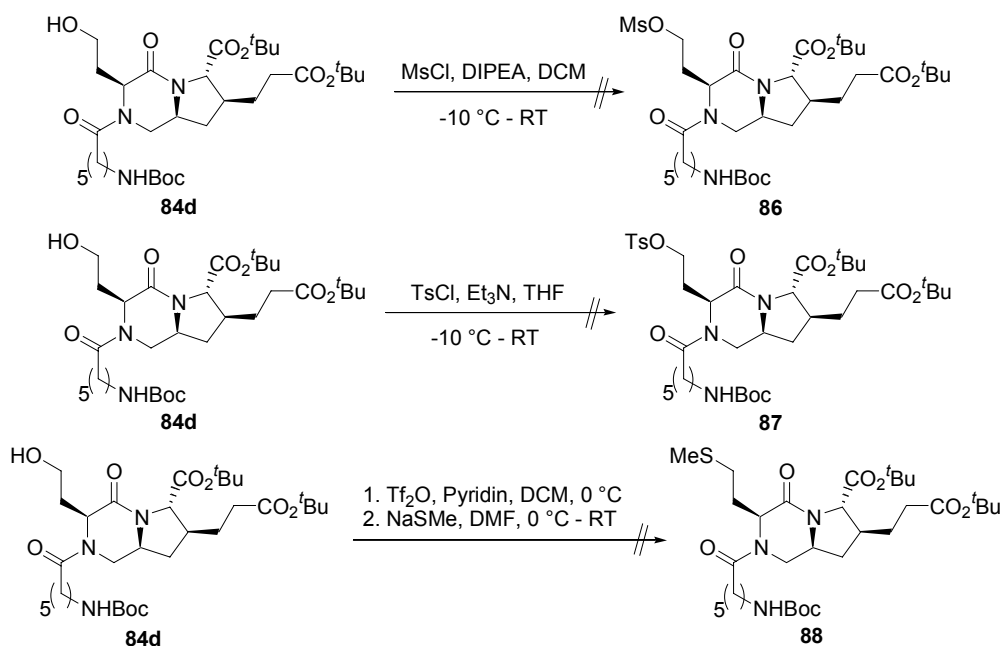


Abb. 52 Versuche zur Aktivierung der Hydroxygruppe in **84d**

Zur Darstellung von **86** wurde **84d** in Dichlormethan gelöst und bei  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  zunächst mit DIPEA und anschließend mit Mesylchlorid versetzt.<sup>96</sup> Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte das Edukt quantitativ reisoliert werden. Ein entsprechender Versuch zur Darstellung der

Tosyl-geschützten Verbindung **87** unter Verwendung von Tosylchlorid<sup>97</sup> in Gegenwart von Triethylamin in THF schlug ebenfalls fehl. Auch der Versuch, **84d** *in situ* bei 0 °C in Gegenwart von Pyridin als Base unter Verwendung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid<sup>98</sup> in das entsprechende Triflat zu überführen und anschließend durch Substitution mit Methanthiolat unter Erwärmen auf Raumtemperatur das MethGlu-Mimetikum **84d** zu erhalten, scheiterte. Auch in diesem Fall konnte das Edukt reisoliert werden. Ein entsprechendes Ergebnis erbrachte der Versuch, das SerAsp-Mimetikum **90a** in THF nach Zugabe von Tosylchlorid bei -10 °C unter Erwärmen auf Raumtemperatur in das Tosylat **91** zu überführen (Abb. 53). (Für die Darstellung von **90a** siehe Abbildungen 54 und Tabelle 12.)

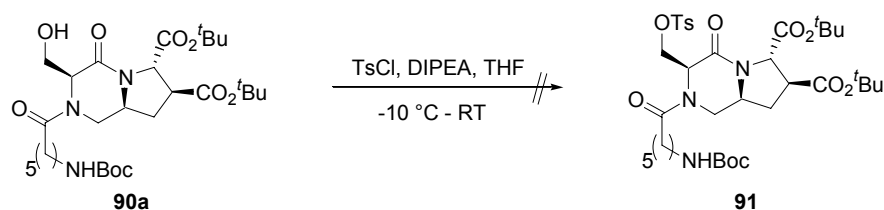


Abb. 53 Versuch der Darstellung von **91**

Als alternative Möglichkeit zur Einführung einer schwefelhaltigen funktionellen Gruppe wurde daher als nächstes die Mitsunobu-Reaktion untersucht.<sup>99</sup> Eine Reaktionssequenz bestehend aus der Darstellung entsprechender *S*-acetylierter Verbindungen **92a** - **92d** gefolgt von einer Verseifung des Thioesters sollte die Synthese der entsprechenden Cys-Xaa bzw HCysXaa-Mimetika erlauben. Während mit Verbindung **84d** (Tabelle 11, S.50) bereits ein für diese Reaktion notwendiges Edukt vorhanden war, mussten die zur Darstellung der CysXaa-Mimetika benötigten SerXaa-Vorläufer **90a** - **90c** mit freier Hydroxygruppe dargestellt werden. Dazu waren die bereits vorhandenen TBDPS geschützten Verbindungen **75a** und **84c** geeignet. Das zur Darstellung des CysAsp-Mimetikums benötigte Ser-Asp-Derivat **93** konnte durch Veresterung der freien Carbonsäure in **71a** mit Boc<sub>2</sub>O durch vierstündiges Rühren in THF in Gegenwart katalytischer Mengen DMAP in 34% iger Ausbeute dargestellt werden (Abb. 54).<sup>100</sup> Die TBDPS entschützte Verbindung **71a** wäre nicht als Edukt in der Thio-Mitsunobu-Reaktion geeignet, da es aufgrund der freien Carbonsäure in Konkurrenz zu der reagierenden Thioessigsäure treten könnte.

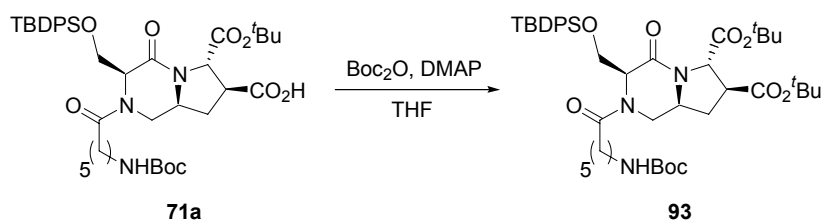


Abb. 54 Darstellung des *tert*-Butylesters **93**

Die Entschützung der TBDPS geschützten Verbindungen **75a**, **84c** und **93** wurde durch Umsetzung mit Ammoniumfluorid in siedendem Methanol vollzogen.<sup>101</sup> Die nach destillativem Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Rohprodukte wurden säulenchromatographisch gereinigt und ergaben **92a** – **92d** in guten bis sehr guten Ausbeuten (Tabelle 12).

Die so erhaltenen Alkohole **84d** und **90a-90c** wurden nun in einer Thio-Mitsunobu-Reaktion umgesetzt. Dazu wurde zunächst das Mitsunobu-Reagenz unter Standardbedingungen durch Umsetzung von Ph<sub>3</sub>P mit DIAD in THF bei 0 °C dargestellt und die entstandene Paste anschließend mit einer Lösung des Alkohols und Thioessigsäure in THF versetzt. Der Umsatz des Alkohols in dieser Reaktion erwies sich dabei als langsam, so dass das sich nach wenigen Stunden Rühren bei Raumtemperatur zersetzende Mitsunobu-Reagenz neu dargestellt werden musste, um einen vollständigen Umsatz des Eduktes zu erzielen. Die nach vollständigem Umsatz durch destillatives Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Rohprodukte wurden säulenchromatographisch gereinigt und ergaben **92a-92d** in ebenfalls guten bis sehr guten Ausbeuten. Tabelle 12 fasst die durchgeführten Entschützungen zu den Alkoholen und die weitere Umsetzung zu den Thioacetaten zusammen.

Tabelle 12 Darstellung der Thioacetate **92a-92d**

Edukt	n	m	Alkohol	Produkt
<b>93</b>	1	0	<b>90a</b> , 91%	<b>92a</b> , 61%
<b>75a</b>	1	1	<b>90b</b> , 92%	<b>92b</b> , 87%
<b>84c</b>	1	2	<b>90c</b> , 62%	<b>92c</b> , 81%
<b>84d</b>	2	2	<b>84d</b>	<b>92d</b> , 64%

Zur Überprüfung, ob die Thioacetate **92a-92d** zur Darstellung der jeweiligen Cys-Xaa Mimetika bzw. des HCysHGlu Mimetikums geeignet waren, wurde exemplarisch am Beispiel von Verbindung **92d** versucht, den Thioester zu verseifen.<sup>102</sup> Dazu wurde zunächst eine stickstoffgesättigte Lösung von **92d** in THF mit einer sauerstofffreien wässrigen Lösung von zwei Äquivalenten Lithiumhydroxid versetzt und die



Reaktionslösung bei Raumtemperatur unter Inertgas gerührt. Das nach wässrig-saurer Aufarbeitung durch Extraktion erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Die Analyse der so erhaltenen Substanz ergab, dass es sich um ein Gemisch aus überwiegend Disulfid **94d** (Abb. 55) und lediglich Spuren des Thiols **95d** handelte.

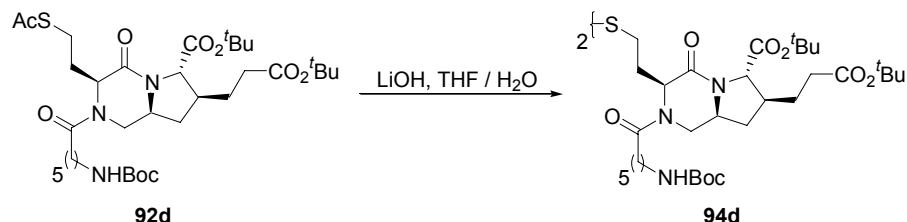


Abb. 55 Die Umsetzung des Thioesters in wässriger LiOH führt zur Bildung des Disulfids

Eine andere Möglichkeit, Thioester zu Thiolen zu spalten, besteht in der Umsetzung der jeweiligen Edukte mit einer methanolischen Ammoniak-Lösung.<sup>103</sup> Diese Methode wurde ebenfalls zunächst an Verbindung **92d** getestet. Dazu wurde eine unter sauerstofffreien Bedingungen dargestellte Lösung von **92d** mit Ammoniak-gesättigtem abs. Methanol versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Analyse des nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhaltenen Produktes ergab, dass sich die gewünschte Verbindung **95d** gebildet hatte. Das so synthetisierte Thiol wurde in abs. Dichlormethan gelöst und mit einem Volumenequivalent Trifluoressigsäure versetzt. Nach drei stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde drei mal mit abs. Dichlormethan koevaporiert. Bei der isolierten Substanz handelte es sich um das zur Zielsubstanz entschützte Thiol **96d**.

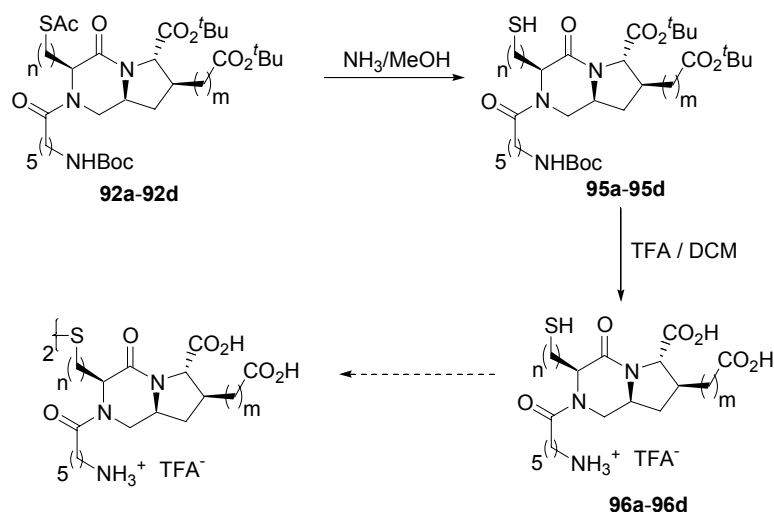


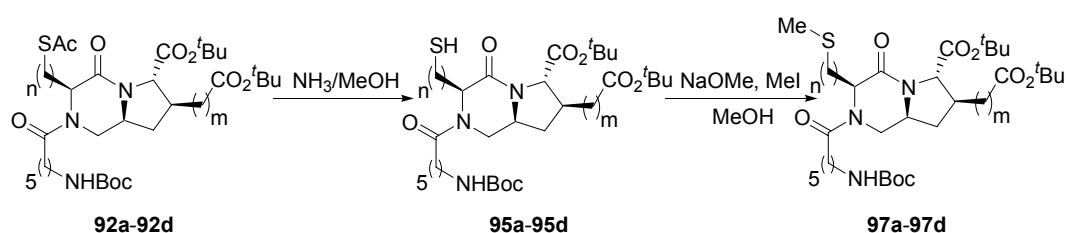
Abb. 56 Die Thiole **96a-96d** oxidieren zu Disulfiden

Die Thioacetate **92a-92c** wurden wie für **92d** beschrieben mit ammoniakalischem MeOH entschützt und direkt zu den Zielverbindungen **96a-96c** umgesetzt. Die

Charakterisierung dieser Verbindungen gelang, jedoch konnte eine Oxidation zu den Disulfiden trotz großer Sorgfalt nicht verhindert werden (Abb. 56).

Eine Lösung dieses Problems bestand darin, die Thiole nicht zu isolieren, sondern sie direkt in die entsprechenden Thioether zu überführen.<sup>104</sup> Dazu wurden die Thiole **95a-95d** direkt nach ihrer Entschützung in ammoniakalischem Methanol zunächst im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, in wenig Methanol gelöst und mit Natriummethanolat und Methyljodid versetzt. Der Umsatz dieser Reaktionsfolge bestehend aus Entschützung und Veretherung konnte dünnschichtchromatographisch verfolgt werden. Sowohl die Edukte **92a-92d** als auch die Thioether **97a-97d** zeigten unter der UV-Lampe auf DC-Folie eine UV-Löschung und ließen sich mit einer Cersulfat-Lösung anfärben. Die Thiole hingegen konnten lediglich mit dem Disulfid der 2-Mercapto-5-nitro-benzoesäure als Thiolanfärbereagenz nachgewiesen werden. Tabelle 13 fasst die Ausbeuten zu den Thioethern **97a-97d** zusammen.

Tabelle 13 Ausbeuten und Substitutionsmuster der Verbindungen **97a-97d**



Edukt	n	m	97
<b>92a</b>	1	0	<b>97a</b> , 62%
<b>92b</b>	1	1	<b>97b</b> , 49%
<b>92c</b>	1	2	<b>97c</b> , 52%
<b>92d</b>	2	2	<b>97d</b> , 100%

Mit der Darstellung der Thioether **97a-97d** war die Synthese von Dipeptidmimetika geglückt, die aufgrund der Zink-affinen Schwefelfunktionalität in der Aminosäureseitenkette  $R^2$  interessante Liganden für PSMA darstellen sollten. Eine weitere funktionelle Gruppe, die in der Inhibierung von Metalloproteasen Anwendung findet, sind Hydroxamsäuren. Nach der Einführung von schwefelhaltigen Funktionalitäten erschien daher als nächstes die Synthese von Hydroxamsäure-haltigen Diazabicycloalkanen interessant.

### 3.2.5 Einführung von Hydroxamsäuren in die Aminosäureseitenkette R<sup>2</sup>

Hydroxamsäuren besitzen ein breites Spektrum biologischer Aktivitäten wie anti-inflammatorische, antiasthmatische, antimetastatische, antibiotische, psychotrope und insektizide Aktivität<sup>105</sup> und inhibieren verschiedene Metalloenzyme.<sup>106</sup> Die Hydroxamsäure-Gruppen bekannter Metalloprotease-Inhibitoren binden bidentat an das Zink(II)-Ion im aktiven Zentrum des Enzyms und gelten als am stärksten Zink-bindende Einheit unter den Matrix-Metalloprotease-Inhibitoren.<sup>107</sup>

Zur Darstellung von Hydroxamsäuren sind verschiedene Methoden entwickelt worden.<sup>108</sup> Übliche Methoden zur Darstellung dieser Verbindungen verlaufen über die Reaktion von *O/N*-geschütztem Hydroxylamin wie *NH*<sub>2</sub>-*O*-Bn, *N*-Boc-*O*-THP, *N*-Boc-OTBDMS, *N,O*-bis(*tert*-butoxycarbonyl)hydroxylamin und *N,N,O*-tris(trimethylsilyl)hydroxylamin mit aktivierten Carbonsäuren.<sup>109</sup> Diese Methoden benutzen sehr teure Hydroxylamin-Reagenzien, die z.T. nicht kommerziell erhältlich sind. Die ökonomische Synthese von Hydroxamsäuren ist daher die Reaktion von Hydroxylamin mit Estern oder Säurechloriden.<sup>110</sup> Zur Darstellung Hydroxamsäure-funktionalisierter Diazabicycloalkane wurden unter Verwendung des unfunktionalisierten Hydroxylamins zunächst drei verschiedene Verfahren getestet. Als erstes wurde versucht, ausgehend von **82d** durch selektive Reaktion des Methylesters Verbindung **98** zu synthetisieren. Dazu wurde eine frisch aus Hydroxylammoniumchlorid dargestellte basische Lösung von Hydroxylamin in Methanol zu einer Lösung von **82d** gegeben und die resultierende Lösung über Nacht im Ultraschallbad behandelt.<sup>111</sup> Nach saurer Aufarbeitung wurde das durch Extraktion mit Dichlormethan isolierte Substanzgemisch säulenchromatographisch gereinigt, es konnte jedoch lediglich Edukt reisoliert werden.

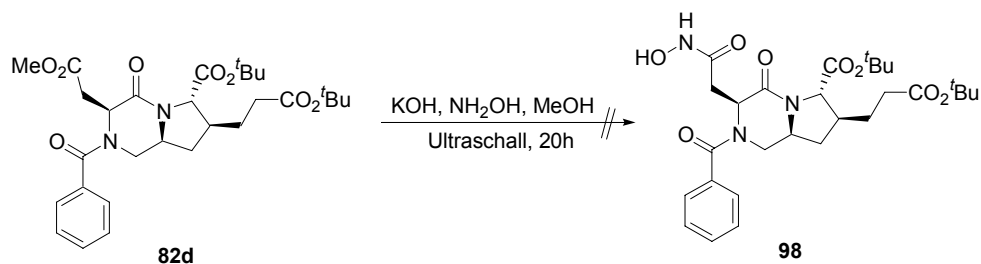


Abb. 57 Versuch der Darstellung von **98**

Als alternative Möglichkeit zur Darstellung von **98** wurde **82d** zunächst durch Verseifung mit Lithiumhydroxid in THF in die freie Carbonsäure **99** überführt, um **99** anschließend unter Verwendung von Cyanurchlorid nach einem Literaturprotokoll<sup>112</sup> umzusetzen. Dazu wurde **99** zusammen mit Hydroxylammoniumchlorid, NMM und katalytischen Mengen DMAP in abs. DMF gelöst und nach Zugabe von Cyanurchlorid bei 0 °C unter langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Durch

säulenchromatographische Reinigung des nach der Aufarbeitung isolierten Substanzgemisches konnte lediglich Edukt reisoliert werden.

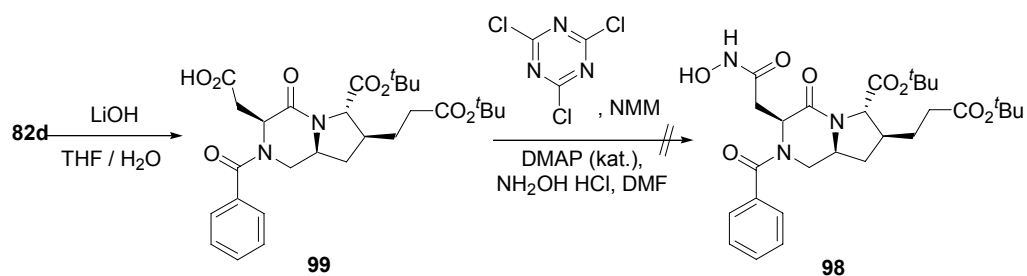


Abb. 58 Versuch der Darstellung von **98**

Ein weiterer Versuch, **98** darzustellen, bestand in der Verwendung des aus der Peptidchemie bekannten Kupplungsreagenzes HATU. Dazu wurde **99** gemeinsam mit Hydroxylammoniumchlorid und DIPEA in abs. DMF gelöst und nach Zugabe von HATU bei 0 °C unter langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Durch säulenchromatographische Reinigung des nach wässriger Aufarbeitung erhaltenen Substanzgemisches konnte auch in diesem Fall kein Produkt isoliert werden.

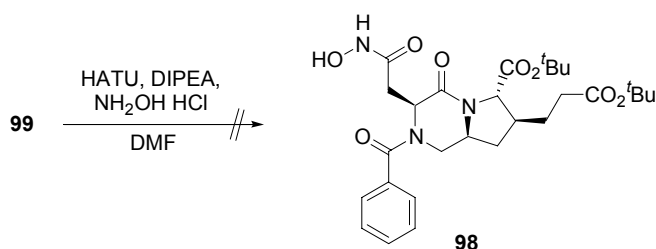


Abb. 59 HATU vermittelter Versuch zur Darstellung von **98**

Nachdem sich die Verwendung von Hydroxylamin zur Einführung von Hydroxamsäuren in die Aminosäureseitenkette als nicht geeignet erwiesen hatte, wurde der Einsatz THP-geschützten Hydroxylamins an den Verbindungen **101a-101c** (Tabelle 14) getestet.<sup>113</sup> Diese Verbindungen konnten analog zur Darstellung von **99** (Abb. 58) durch Verseifung von **75c**, **84f** und **100** mit Lithiumhydroxid in einem Gemisch aus THF und Wasser synthetisiert werden (Tabelle 14). Die Synthese von **100** gelang im Vorwege analog der Veresterung von **71a** (Abb. 54, S.53) mit Boc<sub>2</sub>O in Gegenwart katalytischer Mengen DMAP in THF in 28%iger Ausbeute:

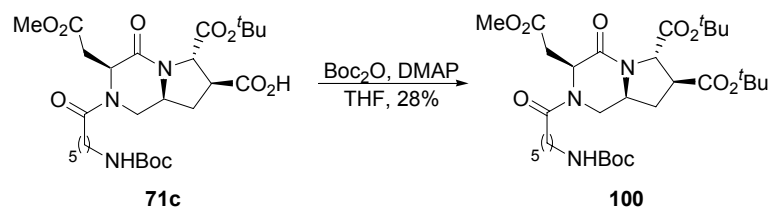
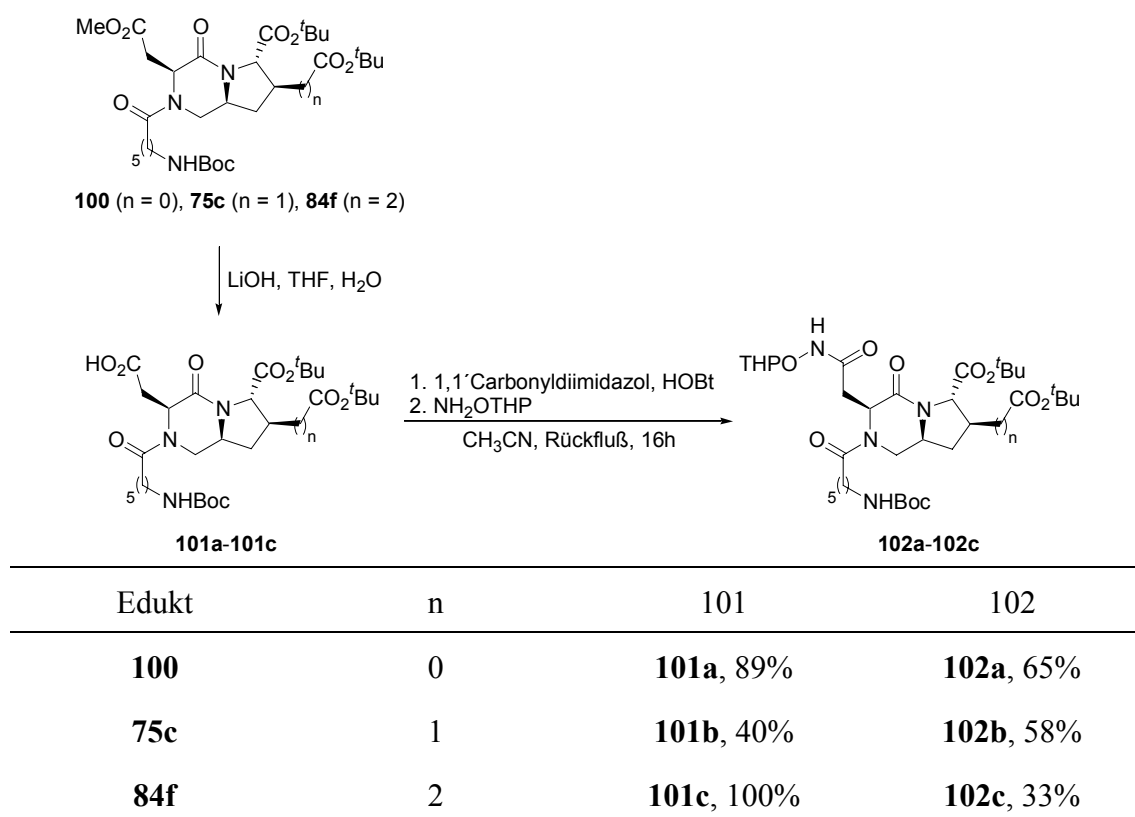


Abb. 60 Darstellung des *tert*-Butylesters **100**

Die dargestellten freien Carbonsäuren **101a-101c** (Tabelle 14) wurden in Acetonitril gelöst und durch Zugabe einer Lösung von 1,1'-Carbonyldiimidazol und HOBt in die entsprechenden Aktivester überführt, die nach Zugabe von *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin in siedendem THF zu den THP-geschützten Hydroxamsäuren reagierten. Die nach wässriger Aufarbeitung durch Extraktion mit Dichlormethan erhaltenen Rohprodukte konnten säulenchromatographisch gereinigt werden und ergaben **102a-102c** in den in Tabelle 14 angegebenen Ausbeuten.

Tabelle 14 Darstellung THP-geschützter Hydroxamsäuren **102a-102c**



Die Darstellung der Säuren **101a-101c** gelang in moderaten bis exzellenten Ausbeuten, die Umsetzung zu den THP-geschützten Verbindungen **102a-102c** gelang in moderaten bis guten Ausbeuten.

Die Entschützung THP-geschützter Hydroxamsäuren kann in saurem Medium vollzogen werden. Unter Verwendung von **102a** wurde zunächst eine in der Literatur<sup>112</sup> beschriebene Methode unter Einsatz des sauren Ionentauschers Amberlyst 15 in einem Gemisch aus Dichlormethan, Methanol und Wasser getestet.

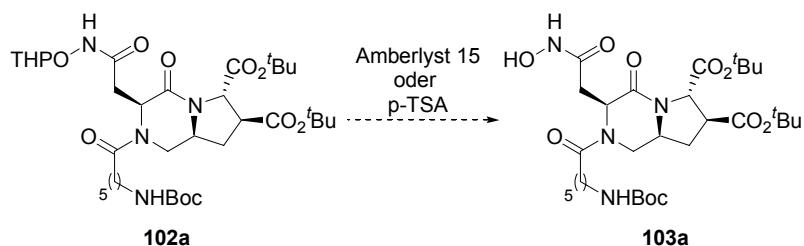
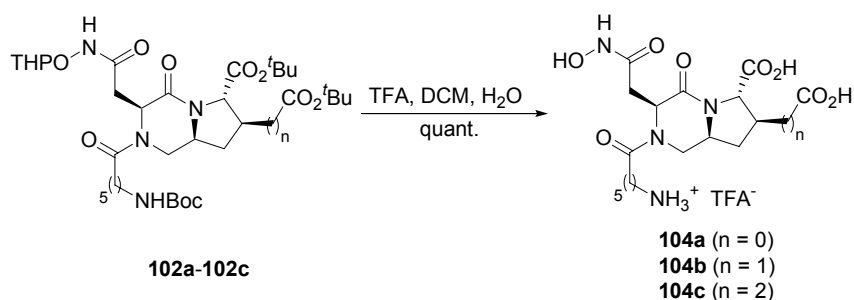


Abb. 61 Abspaltung der THP-Schutzgruppe

Dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reaktion zeigte jedoch nach 48 Stunden nur einen sehr geringen Umsatz, so dass als alternative Methode die Abspaltung der THP-Gruppe unter Verwendung von para-Toluolsulfonsäure in Methanol getestet wurde.<sup>114</sup> Die auch in diesem Fall durchgeführte dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigte bereits nach wenigen Stunden einen quantitativen Umsatz. Das nach destillativem Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Substanzgemisch wurde säulenchromatographisch gereinigt. Aufgrund der kleinen Menge entschützter Verbindung gelang jedoch keine quantitative Isolierung der Hydroxamsäure **103a**. Die während der Reinigung auftretende Purpurfärbung des Kieselgels deutete auf eine Komplexierung des in Spuren im Kieselgel vorhandenen Eisens durch die Hydroxamsäure hin.<sup>115</sup> Um Verluste bei der Reinigung der Hydroxamsäuren zu verhindern, wurden die Verbindungen **102a-102c** daher in einem Schritt zu den Zielverbindungen **104a**, **104b** und **104c** in einem 1:1 Gemisch aus TFA und Dichlormethan in Anwesenheit geringer Mengen Wasser entschützt. Nach vollständiger Reaktion wurden die Produkte durch dreifache Koevaporation mit Dichlormethan vom Lösungsmittel und überschüssiger Trifluoressigsäure befreit und in Form der Trifluoroacetate **104** in quantitativer Ausbeute isoliert.


 Abb. 62 Darstellung der Zielverbindungen **104a-104c**

### 3.2.6 Einfluss der Ladung

Um den Einfluss der einzelnen Aminosäureseitenketten des Dipeptidmimetikums der allgemeinen Struktur **I** (Abb. 9, S. 11) auf die Affinität für PSMA zu überprüfen, sollte jede der insgesamt drei bei physiologischem pH negativ geladenen Carboxylat-

funktionen des nach Entschützung aus **75c** (Abb. 43) entstehenden AspGlu-Mimetikums gezielt in eine Hydroxygruppe überführt oder als Ester geschützt werden. Mit den Serin-, bzw Homoserin-Mimetika wie z.B. **90a-90c** oder **84d** (Tabelle 12) lagen bereits Diazabicycloalkane vor, bei denen die Carboxylatfunktion in der Seitenkette der *N*-terminalen Aminosäure durch eine Hydroxygruppe ersetzt war.

Zur Darstellung einer entsprechenden Verbindung mit einer Hydroxygruppe in der Aminosäureseitenkette der *C*-terminalen Aminosäure wurde ausgehend von dem vielseitigen Syntheseintermediat **64g** (Abb. 44, S.43) zunächst das terminale Alken **105** in einer Wittigreaktion synthetisiert (Abb. 63).<sup>116</sup> **105** konnte anschließend in einer Hydroborierung mit Catecholboran und anschließender Aufarbeitung mit Wasserstoffperoxid in den Alkohol **106** überführt werden.<sup>117</sup> Die Entschützung des Carbamates **106** gelang unter Standardbedingungen und ergab das freie Amin **107**. Die Synthese verlief dabei wie in Abbildung 63 skizziert mit moderaten Ausbeuten.

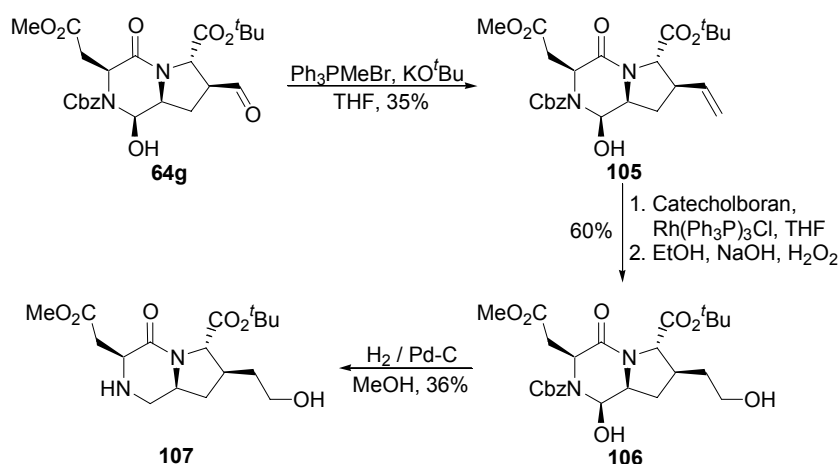
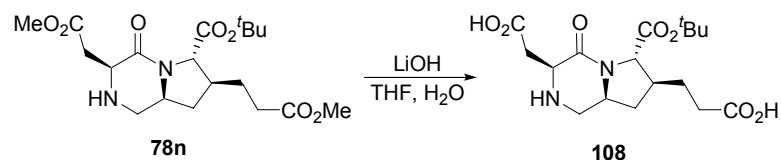


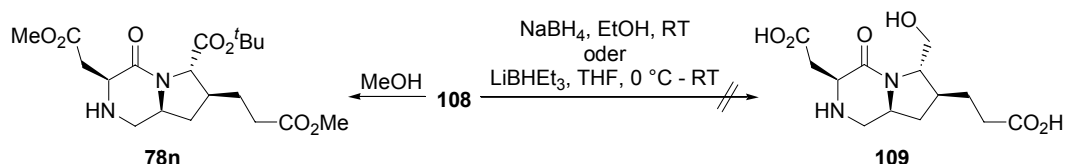
Abb. 63 Synthese des Alkohols **107**

Eine mögliche Ursache für die niedrige Ausbeute in der Darstellung von **105** ist der nicht vollständig vollzogene Ringschluss zu **64g**, welches lediglich als Rohprodukt isoliert worden war. Da bei der Darstellung von **76l** (Tabelle 8, S.43) als Nebenprodukt das 3,5-disubstituierte Prolinderivat isoliert werden konnte, ist auch im Falle der Darstellung von **105** ein entsprechendes Nebenprodukt zu erwarten. Auf die Isolierung dieses Nebenproduktes wurde jedoch verzichtet.

Zur Darstellung eines Diazabicycloalkans der allgemeinen Struktur **I** (Abb. 9, S.11), in der die *C*-terminale Carboxylatgruppe durch eine Hydroxyfunktion ersetzt bzw. als Ester geschützt war, wurde von der bereits synthetisierten Verbindung **78n** (s. Tabelle 8, S. 44) ausgegangen. **78n** konnte durch Verseifung der Methylester quantitativ in Verbindung **108** überführt werden.


 Abb. 64 Verseifungsreaktion von **78n**

**108** stellt bereits aufgrund der als Ester geschützten Carboxygruppe eine interessante Verbindung dar, mit deren Hilfe eine Klärung des Einflusses der C-terminalen Carbonsäure auf die Affinität der Diazabicycloalkane für PSMA möglich ist. Eine zur Klärung dieser Frage ebenfalls geeignete Substanz wäre Verbindung **109**, in der die Esterfunktion in **108** zum Alkohol reduziert wurde. Die Darstellung von **109** sollte durch Reduktion des *tert*-Butylesters unter Standardbedingungen in Methanol mit  $\text{NaBH}_4$  möglich sein.<sup>118</sup> Löslichkeitsversuche mit Verbindung **108** und ähnlichen Verbindungen hatten jedoch im Vorwege ergeben, dass die freien Carbonsäurefunktionen in Methanol autokatalysiert unter Bildung von **78n** zu den Methylestern reagieren. Um die Reduktion der Methylester in **78n** zu verhindern, schied daher der Einsatz von Methanol als Lösungsmittel für diese Reaktion aus. Da eine entsprechende Reaktion von **108** zu den Ethylestern in Ethanol nicht beobachtet werden konnte, wurde **108** in Ethanol suspendiert und mit  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Nach der wässrigen Aufarbeitung des Reaktionsgemisches konnte jedoch das Edukt quantitativ reisoliert werden.


 Abb. 65 Versuche der Reduktion zu **109**

Der in Abbildung 65 skizzierte Versuch der Reduktion von **108** mit Superhydrid in THF nach einem Literaturprotokoll<sup>119</sup> erbrachte ebenfalls keinen Erfolg. Auch in diesem Fall konnte lediglich Edukt reisoliert werden. In beiden Versuchen könnte eine Ursache für dieses Ergebnis die mangelnde Löslichkeit von **108** in den verwendeten Lösungsmitteln sein.

### 3.2.7 Einfluss der konformativen Fixierung

Die Strukturen **VIII**, **IX** und **X** (Abb. 66) stellen konformativ fixierte Mimetika der Dipeptide **VII** dar. Die Diazabicycloalkane **VIII** präsentieren das Dipeptidrückgrat in einer relativ gestreckten Konformation. Durch Variation der Reste  $R$ ,  $R^1$  und  $R^2$  gelang die Darstellung einer ganzen Reihe unterschiedlicher Dipeptidmimetika **VIII** mit



gezielten Variationen in der Stereochemie einzelner Stereozentren und der Ringgröße  $n$ . Dies erlaubte die Darstellung von Diazabicycloalkanen mit unterschiedlichen Rückgratrotationswinkeln.

Zur systematischen Untersuchung des Einflusses der konformativen Fixierung auf die Bindungseigenschaften an PSMA erschienen neben den Diazabicycloalkanen **VIII**, in denen sowohl die Apartyl- als auch die Glutamateinheit des natürlichen Substrates konformativ eingeschränkt ist, als weitere konformativ fixierte NAAG-Mimetika ein in der Glutamateinheit fixiertes Dipeptidmimetikum **IX** und ein in der Aspartateinheit fixiertes Dipeptidmimetikum **X** interessant (Abb. 66).

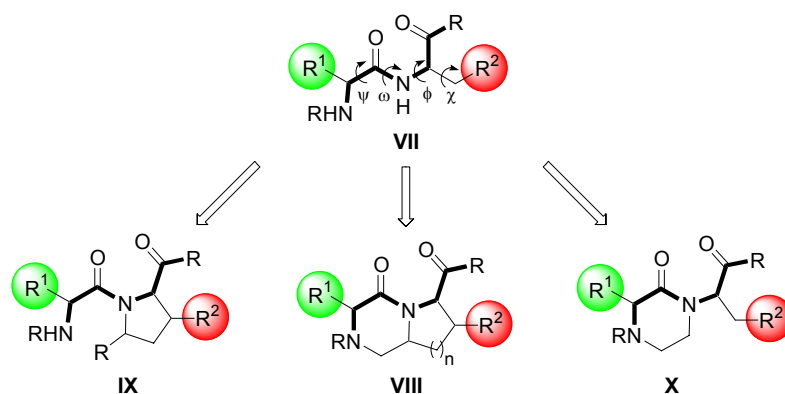
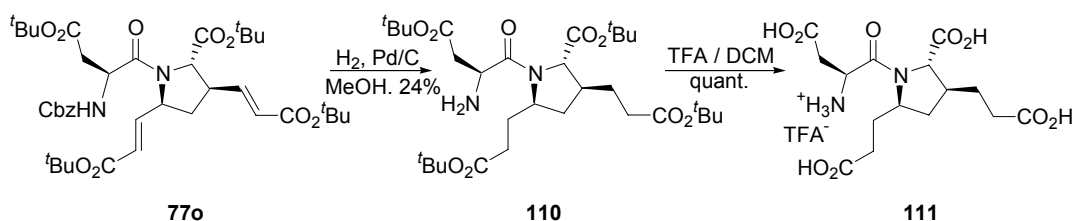


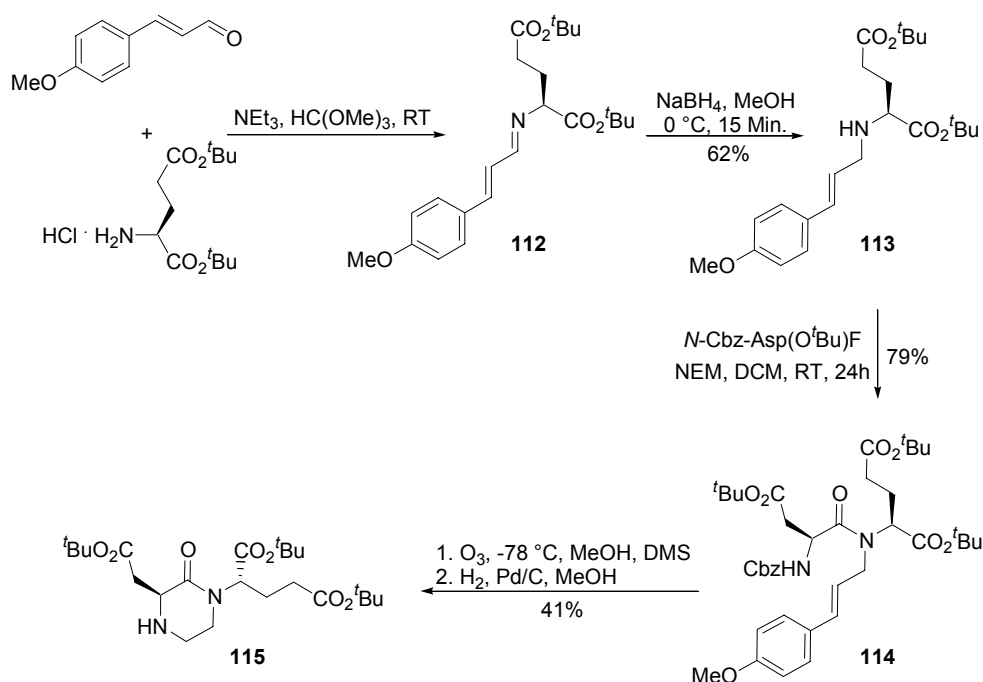
Abb. 66 Konformativ fixierte Mimetika von **VII**

Um den Einfluss der konformativen Fixierung auf die Wechselwirkung zwischen Ligand und PSMA zu untersuchen, ist einerseits die Affinität der Substratanaloga **VIII** für PSMA entscheidend. Andererseits galt es zu klären, ob die in den Diazabicycloalkanen vorliegende Rückgratgeometrie tatsächlich die bioaktive Konformation des nativen Liganden imitiert, oder ob semi-rigide Dipeptidanaloga wie **IX** oder **X** höhere Affinitäten für PSMA aufweisen.

Für die Darstellung der konformativ fixierter Dipeptidmimetika **IX** konnte von den bei der Darstellung der XaaHGlu-Mimetika **76** als Nebenprodukte entstehenden 3,5-disubstituierten Prolinderivaten **77** (Tabelle 8) ausgegangen werden. Hydrogenolytische Entschützung von Verbindung **77o** und gleichzeitige Hydrierung der Doppelbindungen ergab **110** unter Standardbedingungen über Palladium auf Aktivkohle in Methanol. Entschützung der *tert*-Butylester in einem 1:1 Gemisch aus Dichlormethan und Trifluoressigsäure ergab **111** in quantitativer Ausbeute als Trifluoracetat (Abb. 67):


 Abb. 67 Entschützung des semi-rigiden Peptidmimetikums **77o**

Für die Darstellung semi-rigider Dipeptidmimetika **X** (Abb. 66), in der die Aspartateinheit des natürlichen Substrates NAAG fixiert ist, konnte auf eine von Just et al. veröffentlichte Darstellung ähnlicher Oxopiperazine zurückgegriffen werden.<sup>120</sup> Ausgehend von Di-*tert*-butylglutamat und *trans*-4-Methoxyzimtaldehyd wurde zunächst das Imin **112** unter Verwendung von Trimethylorthoformiat zum Abfangen des bei der Kondensation entstehenden Wassers synthetisiert (Abb. 68).<sup>121</sup> Das als Rohprodukt isolierte Imin **112** wurde anschließend mit NaBH<sub>4</sub> selektiv zum Amin **113** reduziert. Die Peptidkupplung von **113** mit *N*-Cbz-Asp(O<sup>*t*</sup>Bu)F<sup>122</sup> ergab das Dipeptid **114** in sehr guter Ausbeute. Die in **114** verbliebene Doppelbindung wurde ozonolytisch gespalten und das durch Cyclisierung gebildete Aminal hydrogenolytisch zum Amin **115** entschützt.


 Abb. 68 Darstellung des semi-rigiden Asp-Glu-Mimetikums **115**

### 3.2.8 Variation der Rückratgeometrie durch Veränderung von $\chi_1$

Zur Entwicklung konkreter Vorstellungen über die bioaktive Konformation von NAAG während der Bindung an PSMA sollte neben den bisher dargestellten semi-rigiden Dipeptidmimetika **111** und **115** und den Diazabicycloalkanen wie **75** (Abb. 43), die

über die von uns entwickelte Syntheseroute hatten dargestellt werden können, entsprechende Diazabicycloalkane mit gezielt verändertem Seitenkettenrotationswinkel  $\chi_1$  synthetisiert werden. Eine entsprechende Variation der Stereochemie an C-7 war auf der Stufe des Aldehyds **64** geplant und sollte durch Enolisierung mittels Base möglich sein.

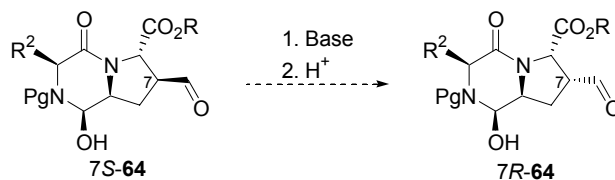


Abb. 69 Versuch der Epimerisierung zu **7R-64**

Epimerisierungen an ähnlichen Prolinderivaten sind bekannt und wurden bereits in der Literatur beschrieben.<sup>123</sup> An diastereomerenreinem **7S-64g** als Modellsubstanz wurden die in Tabelle 15 angegebenen Basen zur Epimerisierung an C-7 getestet. Dazu wurde eine Lösung von ca. 20  $\mu\text{mol}$  **7S-64g** und der jeweiligen Base bei der in Tabelle 15 angegebenen Temperatur 75 Minuten gerührt, mit einer Phosphatpuffer Lösung (pH=6) gequench und das Rohprodukt durch Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan isoliert. Bei allen verwendeten Basen konnte im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes das Auftreten einer zweiten, neuen Aldehydspezies beobachtet werden, die jedoch nur in Spuren von bis zu 10 Prozent vorlag. Die in Tabelle 15 zusammengefassten Reaktionsbedingungen der einzelnen Experimente unterschieden sich dabei nach  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Analyse der Rohprodukte in ihren Ergebnissen nicht voneinander.

Tabelle 15 Versuche zur Epimerisierung von **7S-64g** an C-7



Experiment	Base	Lsgm.	Temperatur
1	DBU (0.2 Eq.)	DMF	RT
2	DBU (1.0 Eq.)	DMF	RT
3	DABCO (0.2 Eq.)	DMF	RT
4	DABCO (1.0 Eq.)	DMF	RT
5	NaHMDS (1.0 Eq.)	THF	-60°C - -20°C

6	LDA (1.0 Eq.)	THF	RT
7	LDA (2.0 Eq.)	THF	RT
8	LDA (2.0 Eq.)	THF	-40°C - -20°C

Ausgehend von dem nach Experiment 8 in Tabelle 15 dargestellten Rohprodukt wurden zur Derivatisierung dieses Rohproduktes eine Wittigreaktion durchgeführt, mit dem Ziel, eventuell entstandene Diastereomere auf der Stufe der Wittigprodukte zu trennen (Abb. 70). Die Analyse des aus der Wittigreaktion resultierenden Rohproduktes ergab jedoch, dass sich eine Zersetzung von **7S-64g** zu einem nicht charakterisierbaren Substanzgemisch ergeben hatte.

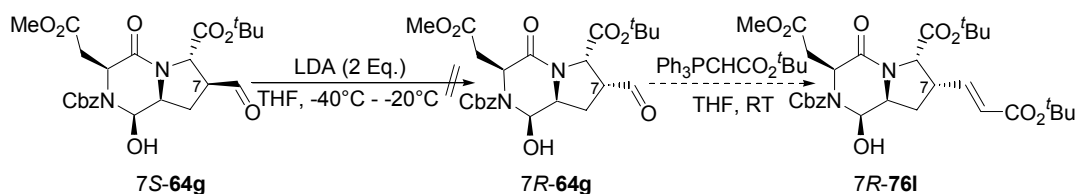


Abb. 70 Versuch der Darstellung von **7R-76I**

Eine entsprechende Wittigreaktion wurde ebenfalls mit dem nach Experiment 3 in Tabelle 15 dargestellten Rohprodukt durchgeführt (Abb. 71). Die NMR-spektroskopische Analyse des Rohproduktes **76I** ergab, dass ein 93:7 Isomerengemisch vorlag, das jedoch nicht chromatographisch getrennt werden konnte. Der Versuch der säulenchromatographischen Reinigung ergab darüber hinaus keine Anreicherung eines der Isomeren. Aus diesem Grund wurde das Isomerengemisch **76I** in der Hoffnung, auf der Stufe der Amine eine bessere Trennung erzielen zu können, zu **78I** hydriert. **7R-78I** konnte jedoch weder isoliert, noch NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.

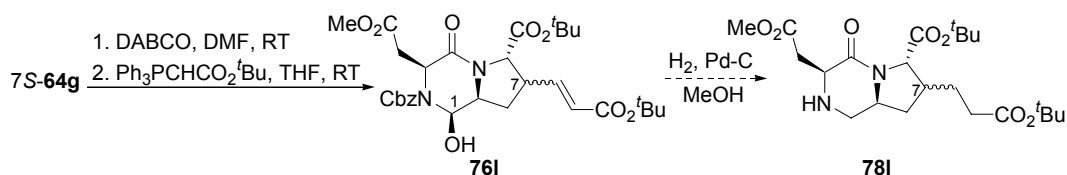


Abb. 71 Versuch der Darstellung von **7R-78I**

Eine Erklärung für diesen Befund könnte in dem geringen Unterschied der chemischen Verschiebungen beider Isomere liegen. Eine Isomerisierung an dem Aminal-Kohlenstoffatom C-1 konnte durch den Vergleich mit diastereomerenreinem **1R-76I** (Tabelle 8, S.43) ausgeschlossen werden.

### 3.3 Modularität

Um Liganden für PSMA mit modularem Charakter zu synthetisieren, war die Einführung geeigneter Linkergruppen in das Diazabicycloalkangerüst nötig. Mit den *N*-terminal acylierten Verbindungen **71**, **75**, **84** und **85** (s. Tabellen 7 und 11 und Abbildungen 42, 43 und 51), die in der Linkereinheit über eine Aminogruppe zur Konjugation mit funktionellen Molekülen wie Kontrastmitteln verfügen, waren bereits erste Beispiele solch modularer potentieller Liganden synthetisiert worden.

Da auch das natürliche Substrat von PSMA am *N*-Terminus acyliert ist, sollte die Anknüpfung der Linkergruppe an das *N*-terminale Ende der Dipeptidmimetika zur Darstellung modularer Liganden für PSMA keine Nachteile hinsichtlich der Affinität und Spezifität ergeben. Eine Blockierung des *N*-Terminus schränkt jedoch die Anwendbarkeit der Diazabicycloalkane in der kombinatorischen und in der Festphasenchemie ein. Daher wurde nach anderen Möglichkeiten gesucht, eine Linkergruppe in das Diazabicycloalkangerüst einzuführen.

Die Verbindungen **76i-76k** (Tabelle 8) sind aufgrund ihrer Aminoalkylfunktion auf dem Weg zu modularen Diazabicycloalkanen besonders interessante Intermediate, da sie die Möglichkeit zur Einführung von Linkereinheiten über *N*-Acyl-Iminium-Chemie bieten sollten. Ähnliche Alkylierungen von Aminoalkylgruppen zur Funktionalisierung von cyclischen Aminosäuren sind bekannt.<sup>124</sup> Der stereochemische Verlauf solcher Alkylierungen, die über ein intermediär gebildetes *N*-Acyliminiumion ablaufen, kann in der Regel durch die Wahl des alkylierenden Metallorganyles (Kupfer- oder Siliciumorganyle) gelenkt werden.<sup>125</sup> Durch Alkylierung des Aminoalkyl-Kohlenstoffatoms in **116** sollten Diazabicycloalkane wie **117** zugänglich sein. Das terminale Alken in **117** sollte anschließend über eine Palladium-katalysierte Aminierung in Verbindung **118** (Abb. 72) zu überführen sein.<sup>126</sup>

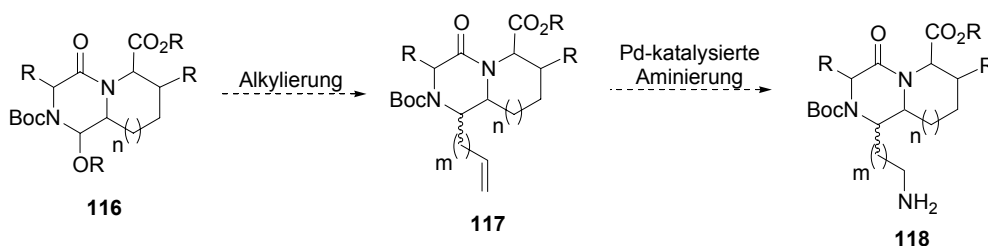


Abb. 72 Aminoalkyle wie **116** als potentielle Intermediate auf dem Weg zu modularen Diazabicycloalkanen

Die primäre Amin-Funktion in **118** ist zur Konjugation mit Markern<sup>127</sup> geeignet, womit die bicyclischen Dipeptidmimetika als modulare PSMA-Liganden zur Detektion von Prostatakrebszellen genutzt werden könnten.

In ersten Reaktionen wurde versucht, geeignete Linkereinheiten in die Diazabicycloalkane über *N*-Acyl-Iminium-Chemie einzuführen. Dazu wurde versucht, sowohl die aus den Aminen **76i-76k** synthetisierten Verbindungen **116a-116c** als auch **116d** und **116e** (Abb. 73) mit Allyltrimethylsilan unter Verwendung verschiedener Lewis Säuren umzusetzen ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ <sup>124b</sup>,  $\text{SnCl}_4$ <sup>124e</sup>,  $\text{TiCl}_4$ <sup>124e</sup>) (Tabelle 16). Die Darstellung von **116a-116c** gelang unter den in Abbildung 73 skizzierten Bedingungen. Die Darstellung der Verbindungen **116d** und **116e** gelang ausgehend von **116b** durch Umsetzung mit Triethylorthoformiat unter Verwendung equimolarer Mengen Bortrifluorid bzw. durch sauer katalysierte Reaktion mit Methanol.

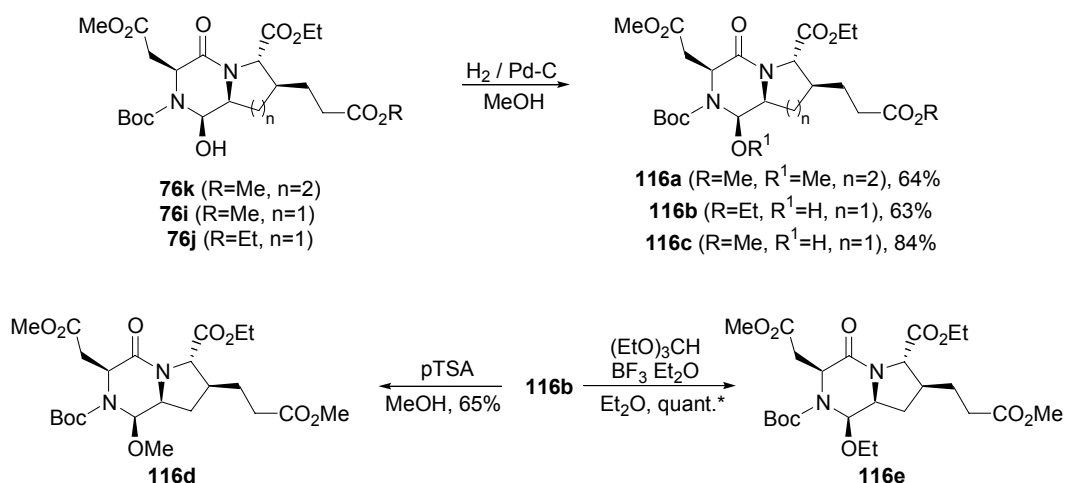


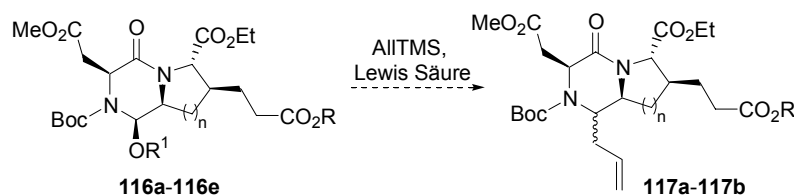
Abb. 73 Darstellung der Aminale **116**

**116e** wurde als Rohprodukt isoliert und in der Synthese zu **117b** eingesetzt. Ein Strukturbeweis gelang nicht.

\* Ein quantitativer Umsatz wurde dünnschichtchromatographisch ermittelt.

Tabelle 16 enthält die zur Synthese der Verbindungen **117a** und **117b** ausgehend von **116** (Abb. 73) durchgeführten Versuche.

Tabelle 16 Versuchte Alkylierung der Aminale **116** mit Allyltrimethylsilan



Edukt	N	R	R <sup>1</sup>	Lewis-Säure	Temperatur	Produkt
<b>116a</b>	2	Me	Me	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	$-78^\circ\text{C} - -15^\circ\text{C}$	<b>117a</b> n.d.
<b>116a</b>	2	Me	Me	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	$-40^\circ\text{C} - \text{RT}$	<b>117a</b> n.d.

<b>116b</b>	1	Me	H	SnCl <sub>4</sub>	-78°C – -26°C	<b>117a</b> n.d.
<b>116e</b>	1	Me	Et	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	-78°C – -26°C	<b>117a</b> n.d.
<b>116d</b>	1	Me	Me	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	-40°C – RT	<b>117a</b> n.d.
<b>116d</b>	1	Me	Me	SnCl <sub>4</sub>	-78°C – -26°C	<b>117a</b> n.d.
<b>116d</b>	1	Me	Me	TiCl <sub>4</sub>	-78°C – -26°C	<b>117a</b> n.d.
<b>116c</b>	1	Et	H	TiCl <sub>4</sub>	-78°C – -26°C	<b>117b</b> n.d.

Es stellte sich heraus, dass weder eine gezielte Temperaturkontrolle der Reaktion noch verbesserte Abgangseigenschaften ( $R^1 = \text{H, Me, Et}$ ) der Austrittsgruppe zum Erfolg führten.

Wir entschieden uns daher für den Einsatz anderer Nucleophile, um eine Linkereinheit mit dem Diazabicycloalkangerüst zu verknüpfen. Die Einführung von Alkylresten über Kupferorganyle an cyclische Aminale war literaturbekannt,<sup>124f</sup> so dass zunächst exemplarisch die Addition einer Hexylgruppe an **116d** getestet wurde. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches konnte jedoch das Edukt quantitativ reisoliert werden:

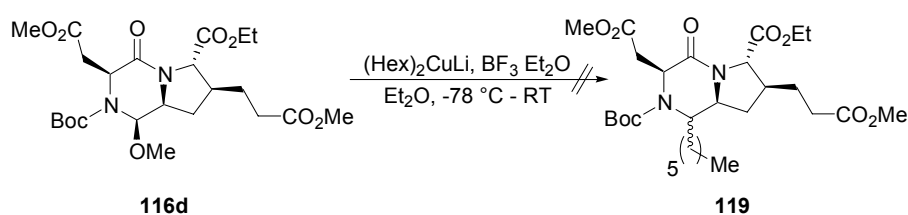


Abb. 74 Versuchte Alkylierung von **116d** mit einem Kupferorganyl

Als weitere Möglichkeit zur Addition eines Nucleophils wurde versucht, eine Cyanidgruppe in einer perchlorsauren ethanolischen Lösung des Amins **116c** in Anlehnung an Arbeiten von Plehiers et. al.<sup>124d</sup> einzuführen. Auch in diesem Fall konnte kein Umsatz festgestellt werden, so dass nach der Aufarbeitung lediglich Edukt reisoliert wurde:

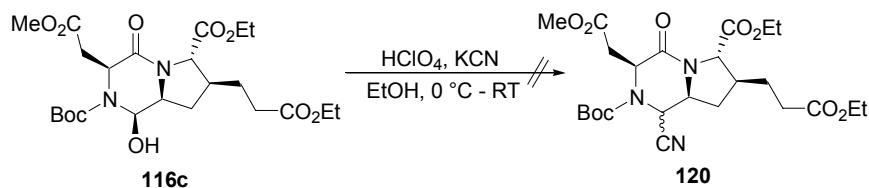


Abb. 75 Versuch der Einführung einer Cyanidgruppe in **116c**

Ein zweiter Versuch zur Einführung einer Cyanidgruppe in das Diazabicycloalkan **116c** bestand darin, nach der Überführung des Amins **116c** in das entsprechende Tosylat, dieses mit Trimethylsilylcyanid in das Cyanid **121** zu überführen. Auch in diesem Fall konnte nach der wässrigen Aufarbeitung des Rohproduktes lediglich Edukt reisoliert werden.

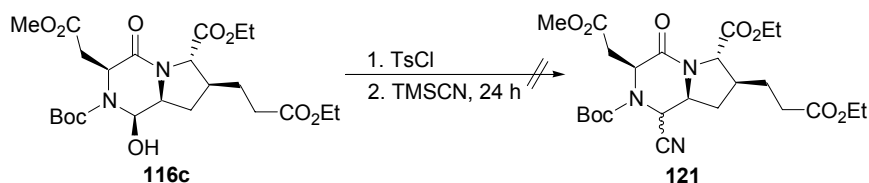


Abb.76 Versuch der Einführung einer Cyanidgruppe in **116c**

Angeregt von einer Veröffentlichung, in der die Reaktion eines ähnlichen Amins in einer Wadsworth-Horner-Emmons-Reaktion beschrieben war,<sup>128</sup> entschieden wir uns zur Überprüfung dieses Reaktionstyps an unserem bicyclischen System **116c**. Bei dieser Überprüfung konnte jedoch ebenfalls lediglich Edukt reisoliert werden:

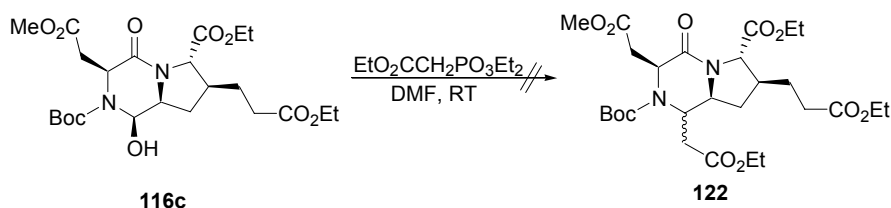


Abb.77 Wadsworth-Horner-Emmons-Reaktion

Als weitere Möglichkeit zur Einführung von Alkylkernen an C-1 galt es als nächstes, die Addition eines Metallorganyls an das Imin **124** zu überprüfen. Solche Additionsreaktionen wurden bereits in der Literatur beschrieben.<sup>129</sup> Startpunkt dieser Reaktionsfolge war das Amin **78h**, das durch Chlorierung mit NCS in das Chloramin **123** überführt wurde. Im direkten Anschluß wurde **123** als Rohprodukt weiter umgesetzt. In einer Eliminierungsreaktion mit DBU wurde Imin **124** *in situ* dargestellt, das anschließend mit einem Grignard-Reagenz zu **125** umgesetzt werden sollte.<sup>130</sup>



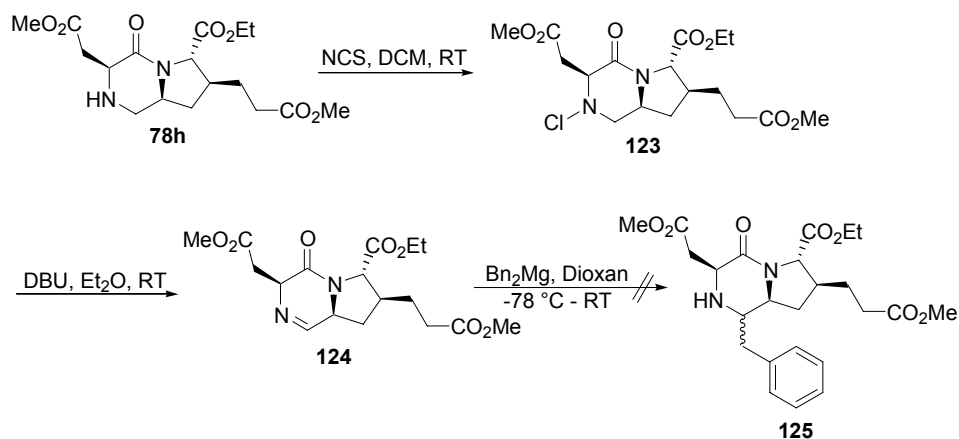


Abb.78 Versuch der Addition eines Grignardreagenzes an das *in situ* gebildete Imin **124**

Es stellte sich heraus, dass auch über diese Reaktionssequenz keine Einführung einer Linkereinheit an C-1 zu realisieren war. Es konnte lediglich ein nicht charakterisiertes Substanzgemisch isoliert werden.

Die Darstellung von Diazabicycloalkanen mit Linkereinheiten an C-1-Position gelang schließlich ausgehend von den 3,5-disubstituierten Prolinderivaten **77** durch eine diastereoselektive Michael-Addition der Carbamat-NH-Gruppe an die vinyloge Esterdoppelbindung in 5-Position des Prolinderivates. Dazu wurden **77g** und **77o** jeweils in THF gelöst, mit Kalium-*tert*-butanolat versetzt und nach Zugabe von 0.1 Volumenequivalent Wasser zunächst unter Rückfluß erhitzt, bevor bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach wässriger Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde das jeweilige Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Auf diese Weise konnten exemplarisch die AspHGlu- und HSerHGlu- Mimetika **126b** und **126a** dargestellt werden. Es ist anzunehmen, dass die in Tabelle 8 (S. 44) angegebenen weiteren 3,5-disubstituierten Prolinderivate ebenfalls in die Diazabicycloalkane mit Alkyleinheit in 1-Position des Diazabicycloalkans überführbar sind.

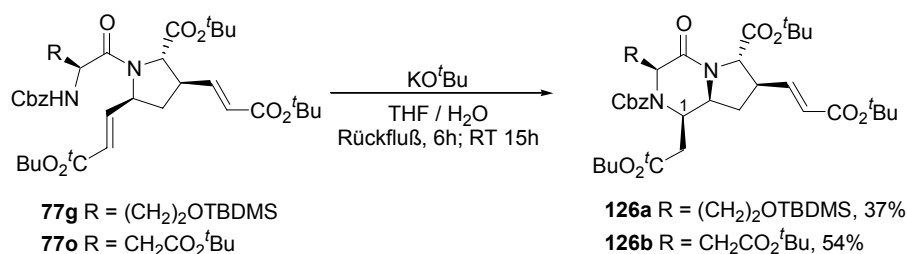


Abb. 79 Einführung eines funktionalisierten Alkylrestes an C-1

Zur Einführung unterschiedlicher Aminosäureseitenketten in die C-terminale Aminosäure konnte, wie am Beispiel von **126a** gezeigt (Abb. 80), die vorhandene Doppelbindung ozonolytisch gespalten werden. Verbindung **127** ist wie Aldehyd **64** ein

vielseitiger Baustein für die Synthese unterschiedlicher Dipeptidmimetika, da die Aldehydfunktion leicht derivatisierbar ist.

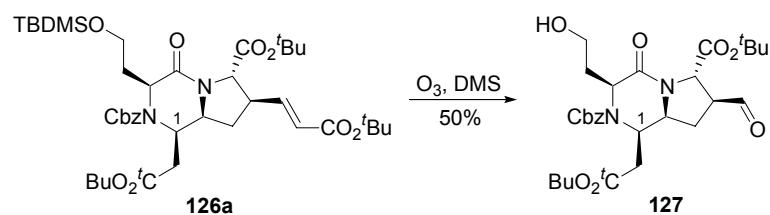


Abb.80 Darstellung von Diazabicycloalkanen mit einer Linkergruppe an C-1

Darüber hinaus konnte durch hydrogenolytische Entschützung von **126b** zu **128** (Abb. 81) und anschließender Peptidkupplung mit *N*-Boc-Aminocapronsäure zu **129** gezeigt werden, dass weitere Kupplungen am *N*-Terminus dieser Diazabicycloalkane möglich sind und ein Einsatz in der kombinatorischen Chemie und Wirkstoffsuche realisierbar sein sollte.

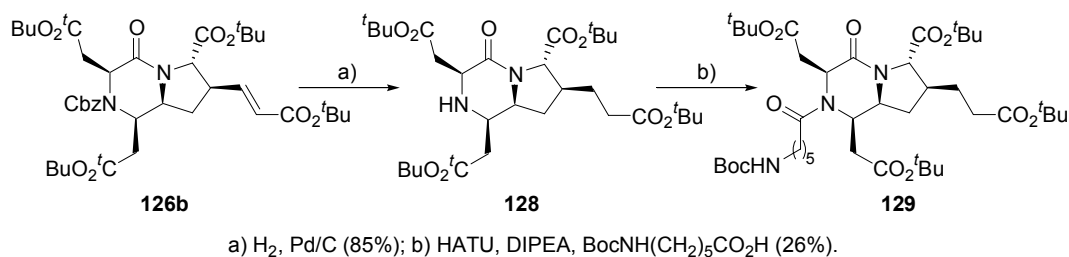


Abb. 81 Funktionalisierung des *N*-Terminus von **128**

### 3.4 Untersuchung struktureller Besonderheiten der Diazabicycloalkane

In den NMR-Spektren der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen fällt für die Dipeptide **57-59** (Tabelle 5, Abb. 28), die Diazabicycloalkane **64** und **65** (Abb. 33-34) sowie deren Folgeprodukte **66** und **68** (Tabelle 6, Abb. 37) und **76** und **79** (Tabelle 8, Abb. 46) ein doppelter Signalsatz in den jeweils bei Raumtemperatur aufgenommenen NMR-Spektren auf. Diese Beobachtung wird auch für die nach hydrogenolytischer Entschützung dieser Aminale durch weitere Umsetzung gewonnenen *N*-terminal acylierten Verbindungen **71-73** (Tabelle 7) und **81-85** (Tabellen 9-11 und Abb. 50-51) gemacht und ist allgemein für Peptide aus der Literatur<sup>131</sup> bekannt. Die Ursache dieses doppelten Signalsatzes liegt in der partiellen C=N-Doppelbindung der Carbamatschutzgruppe bzw. der Acylreste der *N*-terminal acylierten Verbindungen. Aufgrund dieses partiellen Doppelbindungscharakters der Amidbindung ist die Rotation um die N-C(O)-Bindungsachse wegen einer zu hohen Rotationsbarriere bei Raumtemperatur erschwert. Aus diesem Sachverhalt resultieren zwei unterschiedliche *syn*-

und *anti*-Rotationsisomere<sup>[4]</sup> (Abb. 82). Ein Rotationsgleichgewicht zu Gunsten der *syn*- oder der *anti*-Form kann sich aufgrund sterischer und elektronischer Wechselwirkungen ergeben.

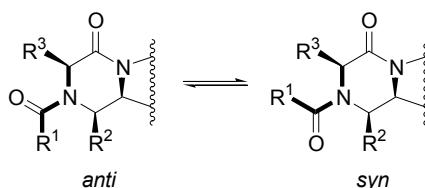


Abb. 82 Rotationsisomerie um die N-C(O)-Bindungsachsen

Die These, dass es sich bei dem beobachteten Phänomen auch in den genannten Fällen um einen doppelten Signalsatz aufgrund zweier Rotationsisomere und nicht aufgrund zweier Diastereomere handelte, konnte durch NMR-spektroskopische Temperaturexperimente gestützt werden. Dazu wurden die jeweiligen Verbindungen in [D<sub>6</sub>] DMSO gelöst und bei unterschiedlichen Temperaturen <sup>1</sup>H-NMR spektroskopisch untersucht. Sowohl für die Carbamat-geschützten als auch für die *N*-acylierten Diazabicycloalkane ergaben sich Koaleszenstemperaturen von ungefähr 340 K, ein Temperaturbereich der für solche tertiären Amide zu erwarten ist.<sup>131</sup> Abbildung 83 enthält exemplarisch die für Verbindung **81b** (Tabelle 9) durchgeführte NMR-spektroskopische Temperaturmessung, aus der wie für das Methylsignal der Acetylgruppe gezeigt die für diese Methylgruppe genannte charakteristische Koaleszenztemperatur abgeleitet werden kann:

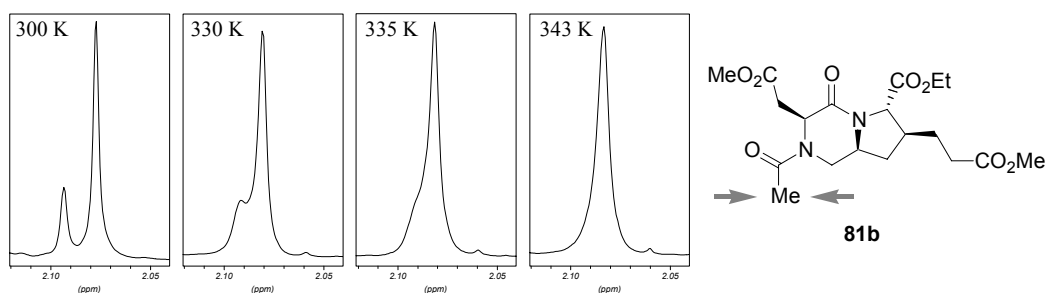


Abb. 83 Koaleszens der Acetyl-Signale von **81b**

Abbildung 84 zeigt beispielhaft für Verbindung **72**, wie anhand positiver NOE-Signale eine Zuordnung der beiden Rotamere vorgenommen werden kann.

<sup>[4]</sup> Die in der vorliegenden Arbeit verwendete *syn*-, *anti*-Nomenklatur zur Benennung der Amidrotationsisomerie wurde in der Literatur bereits mehrfach beschrieben und ermöglicht die eindeutige Benennung der Rotationsisomere. Bezugspunkt ist dabei das  $\alpha$ -C-Atom der acylierten Aminosäure.

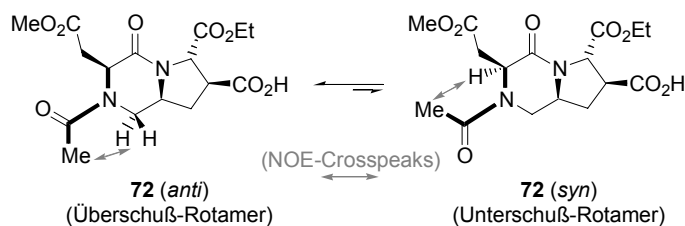


Abb. 84 NOE-Crosspeaks der Über- und Unterschußrotamere am Beispiel von **72**

Abbildung 84 ist zu entnehmen, dass die „*anti*-Form“ im Vergleich zur „*syn*-Form“ energetisch bevorzugt ist. Die NMR-Spektren von Verbindung **72** zeigen dabei ein Verhältnis von 8:2 zugunsten des *anti*-Rotamers. Dies entspricht einem Energieunterschied von ungefähr 3.5 kJ/mol, der in guter Übereinstimmung mit aus Energieminimierungen<sup>132</sup> erhaltenen Werten ist und vermutlich auf sterische Wechselwirkungen im *syn*-Rotamer zurückgeführt werden kann.

### 3.5 Biologische Aktivität der potentiellen Liganden für PSMA

Zur Darstellung potenter Liganden für PSMA mussten, sofern dies noch nicht geschehen war, die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Verbindungen entschützt werden. Mit den Verbindungen **96a-96d** (Abb. 56), **104a-104c** (Abb. 62), **108** (Abb. 64) und **111** (Abb. 67) waren bereits Zielverbindungen synthetisiert worden, die zur Überprüfung ihrer inhibitorischen Aktivität gegenüber PSMA in einem geeigneten Testassay eingesetzt werden konnten.<sup>[5], 133</sup> Sowohl die in Abbildung 85 für diese Verbindungen angegebenen biologischen Daten als auch alle folgenden  $IC_{50}$ -Werte sind Mittelwerte von Doppel- bzw. Mehrfachbestimmungen.

<sup>[5]</sup> Der zur Bestimmung der  $IC_{50}$ -Werte verwendete Inhibitionsassay wurde im Rahmen eines Kooperationsprojektes von der Firma Guilford unter Verwendung von *N*-Acetyl-L-aspartyl- $[^3\text{H}]$ -L-glutamat als Substrat für aufgereinigtes PSMA durchgeführt. In einem typischen Experiment wurde das Tritium-markierte NAAG und die jeweils zu testende Verbindung gemeinsam mit aufgereinigtem PSMA in einer Pufferlösung bei 37 °C für 15 Minuten inkubiert. Anschließend wurde die Menge freigesetzten  $[^3\text{H}]$ -L-Glutamates nach chromatographischer Reinigung durch Messung der Radioaktivität bestimmt und der  $IC_{50}$  der getesteten Verbindung berechnet.

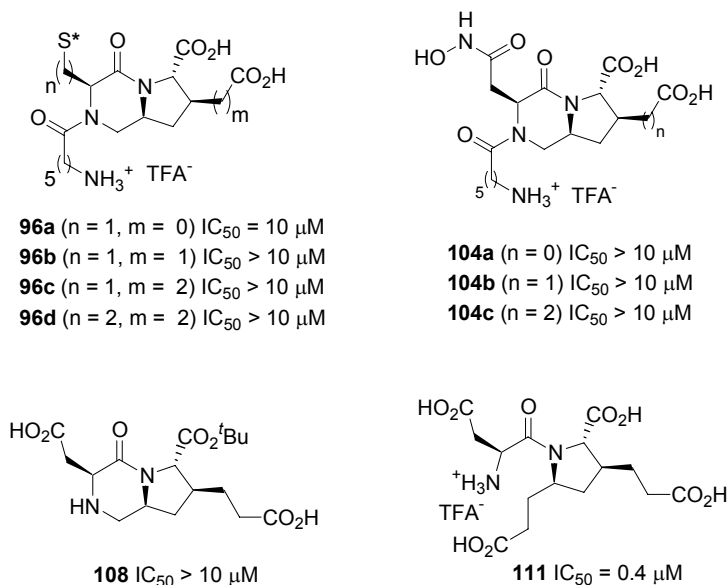
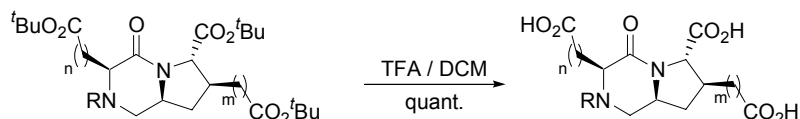


Abb. 85 Biologische Aktivität bereits entschützter Verbindungen.

\***96a-96d** liegen aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit der Thiole in Form der Disulfide vor

Die Entschützungsreaktionen der übrigen Verbindungen wurde wie im folgenden dargelegt in Abhängigkeit der für die Synthesen dieser Substanzen gewählten Schutzgruppenstrategien durchgeführt. Die Tabellen 17 bis 20 und die Abbildungen 86 bis 88 fassen diese Reaktionen und die Ergebnisse des zur Ermittlung der biologischen Aktivität durchgeführten Inhibitionsassays zusammen.

Die Darstellung der in Tabelle 17 gezeigten AspAsp-, AspHGlu- und GluHGlu-Mimetika **130-138** gelang in quantitativer Ausbeute in einem 1:1 Gemisch von Trifluoressigsäure in Dichlormethan innerhalb von drei Stunden bei Raumtemperatur unter Standardbedingungen. Die Verbindungen **131**, **134** und **138** wurden dabei nach destillativem Entfernen des Lösungsmittels und dreifacher Koevaporation mit Dichlormethan als Ammoniumtrifluoracetat isoliert.

 Tabelle 17 Verbindungen **130-138**


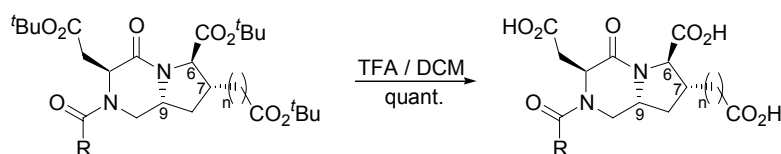
Edukt	n	m	R	Produkt	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>73c</b>	1	0	Bz	<b>130</b>	80
<b>71c</b>	1	0	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub> TFA <sup>a</sup>	<b>131</b>	>10
<b>81c</b>	1	2	Ac	<b>132</b>	7

<b>82e</b>	1	2	Bz	<b>133</b>	20
<b>84g</b>	1	2	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub> TFA <sup>a</sup>	<b>134</b>	20
<b>78p</b>	2	2	H	<b>135</b>	2
<b>81d</b>	2	2	Ac	<b>136</b>	100
<b>82f</b>	2	2	Bz	<b>137</b>	3
<b>84h</b>	2	2	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub> TFA <sup>a</sup>	<b>138</b>	7

<sup>a</sup> **71c**, **84g** und **84h** sind Boc-geschützt: R = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NHBoc.

Die Reaktionen zu den AspAsp- und AspHGlu-Mimetika **139-141** mit im Vergleich zu den Verbindungen **130-134** invertierter Stereochemie an den Kohlenstoffatomen C-6, C-7 und C-9 wurden analog den in Tabelle 17 zusammengefassten Reaktionen ebenfalls in quantitativer Ausbeute durchgeführt. **141** wurde als Ammoniumtrifluoracetat isoliert:

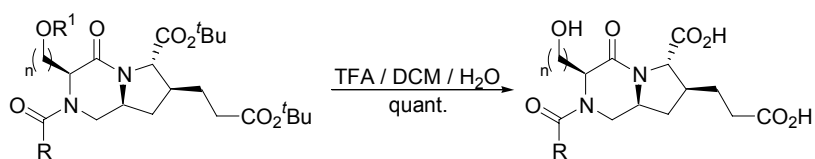
Tabelle 18 Verbindungen **139-141**



Edukt	n	R	Produkt	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>74</b>	0	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>139</b>	>90
<b>83</b>	2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>140</b>	20
<b>85</b>	2	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub> TFA <sup>a</sup>	<b>141</b>	>90

<sup>a</sup> **85** ist Boc-geschützt: R = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NHBoc.

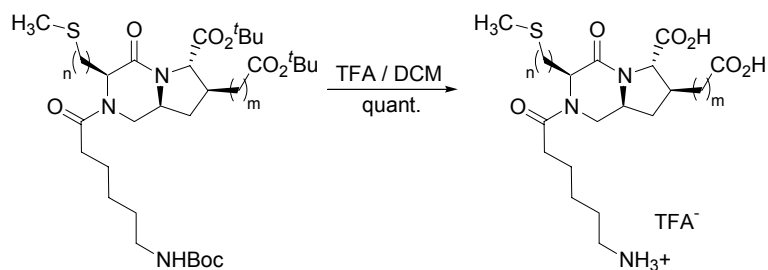
Zur zeitgleichen Entschützung der in Tabelle 19 aufgeführten *tert*-Butylester und Silylether und im Falle von **84b** und **84d** der Boc-Schutzgruppe wurden die Verbindungen **81a-84d** (Tabelle 19) in einem 1:1 Gemisch aus Trifluoessigsäure in Dichlormethan in Gegenwart von fünf Volumenprozent Wasser ebenfalls in quantitativer Ausbeute in die SerHGlu- und HSerHGlu-Mimetika **142-145** überführt:

Tabelle 19 Verbindungen **142-145**


Edukt	n	R	R <sup>1</sup>	Produkt	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>81a</b>	1	CH <sub>3</sub>	TBDMS	<b>142</b>	30
<b>82b</b>	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	TBDMS	<b>143</b>	20
<b>84b</b>	1	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub> TFA <sup>a</sup>	TBDMS	<b>144</b>	20
<b>84d</b>	2	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub> TFA <sup>a</sup>	H	<b>145</b>	>90

<sup>a</sup> **84b** und **84d** sind Boc-geschützt: R = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NHBoc.

Während sich die Verbindungen **96a-96d** nach ihrer Darstellung als oxidationsempfindlich erwiesen hatten (vergleiche Abbildungen 56 und 85), konnten die entsprechenden Thioether in Form der stabilen Ammoniumtrifluoracetate **146-149** isoliert werden. Die Entschützung der *tert*-Butylester **97a-97d** verlief dabei analog der in den Tabellen 17 und 18 dargelegten Reaktionen in quantitativen Ausbeuten:

 Tabelle 20 Verbindungen **146-149**


Edukt	n	m	Produkt	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>97a</b>	1	0	<b>146</b>	>10
<b>97b</b>	1	1	<b>147</b>	>10
<b>97c</b>	1	2	<b>148</b>	>10
<b>97d</b>	2	2	<b>149</b>	>10

Analog gelangen die Synthesen der Verbindungen **150-152**:

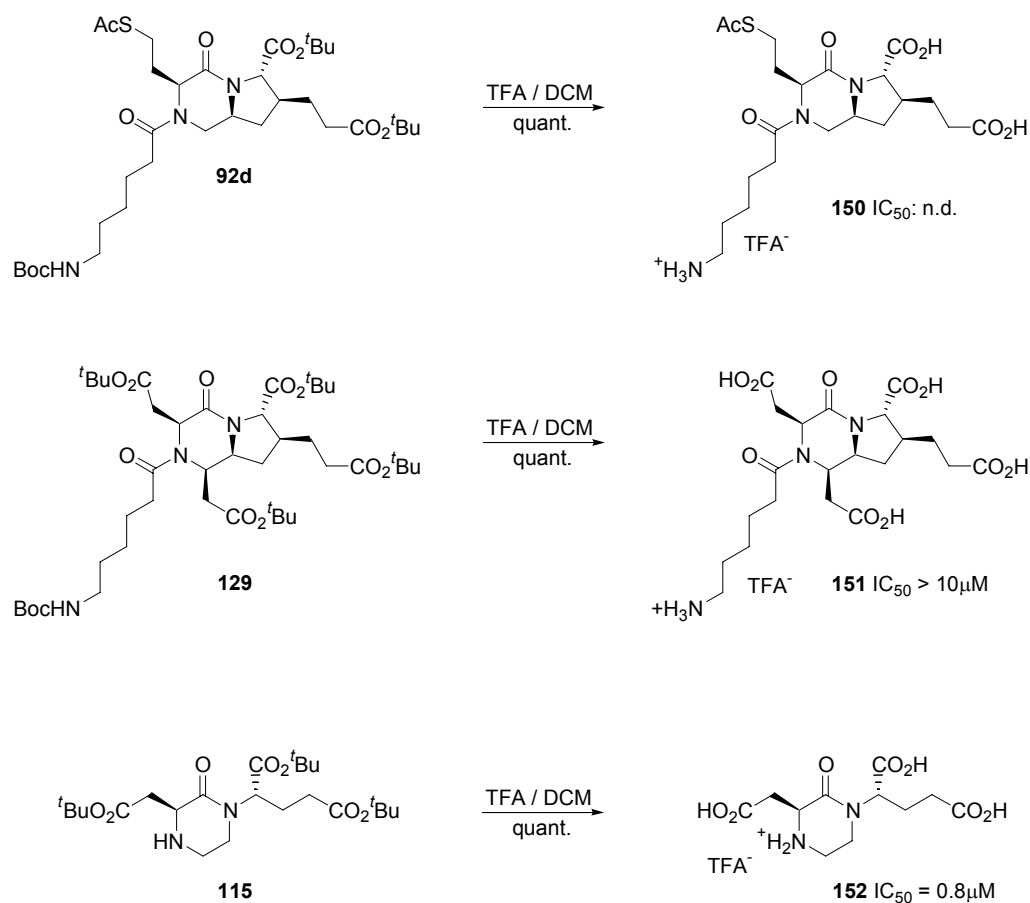
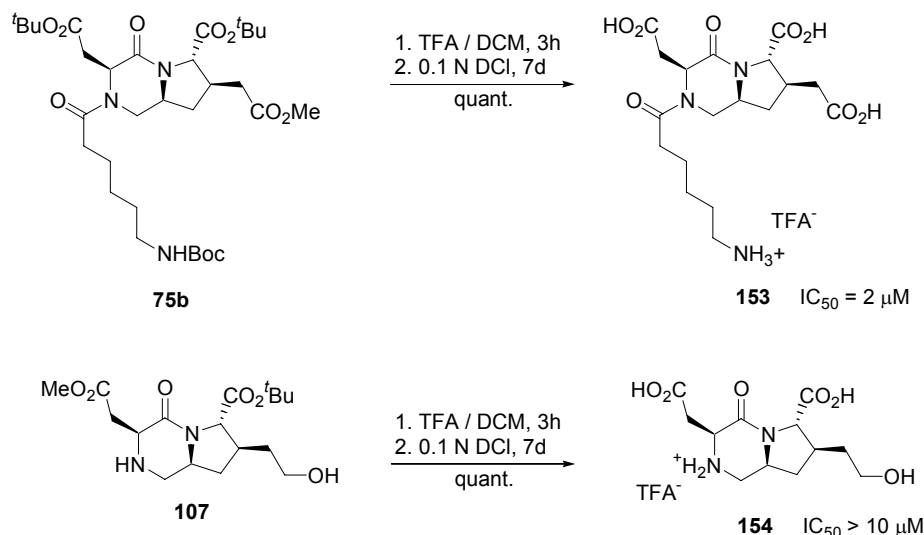


Abb. 86 Verbindungen **150-152** (n.d.: nicht detektiert)

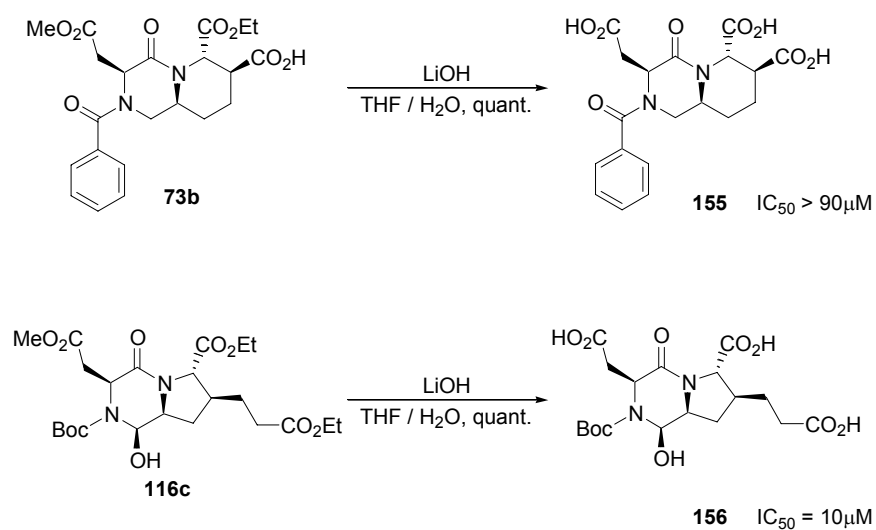
Verbindungen **75b** und **107** konnten zunächst unter den in Abbildung 87 gezeigten Bedingungen quantitativ in die korrespondierenden Methylester überführt werden. Die anschließende Entschützung dieser Methylester zu den Verbindungen **153** und **154** gelang in ebenfalls quantitativer Ausbeute in 0.1N DCl.<sup>[6]</sup>

<sup>[6]</sup> Die Entschützung des Methylesters wurde zur NMR-spektroskopischen Verfolgung in deuteriertem Medium durchgeführt.




 Abb. 87 Verbindungen **153** und **154**

**73b** und **116c** wurden durch Verseifungsreaktionen unter Verwendung von anderthalb bis zwei Äquivalenten Lithiumhydroxid in wässrigem THF als Lösungsmittel in die Verbindungen **155** und **156** überführt:


 Abb. 88 Verbindungen **155** und **156**

Die erfolgreiche Synthese der Verbindungen **130-156** sowie der in Abbildung 85 gezeigten Substanzen unterstreicht, dass die in der vorliegenden Arbeit gewählten Schutzgruppenstrategien zur Darstellung verschiedener bicyclischer Dipeptidmimetika auf der Basis der Diazabicycloalkane geeignet sind und eine Reihe unterschiedlicher funktioneller Gruppen toleriert werden.

Das von unserem Kooperationspartner John V. Frangioni durchgeführte Bakteriophagenscreening mit Bibliotheken disulfidverbrückter Octapeptide hatte

ergeben, dass Peptide mit polyanionischem Charakter und Peptide mit Zink-komplexierenden, nicht-ionischen Seitenketten, also solche, die Methionin- und Cystein-haltig sind, hohe Affinitäten zu PSMA aufweisen. Molecular modelling Experimente hatten darüber hinaus darauf hingedeutet, dass in allen hochaffin bindenden cyclischen Octapeptiden die mutmaßlich für die Bindung verantwortliche Dipeptideinheit in einer relativ gestreckten Konformation präsentiert wird. Vor diesem Hintergrund erschienen Diazabicycloalkane vom Typ **I** (Abb. 9, S.11) als äußerst geeignete Kandidaten für hoch affine, niedermolekulare Liganden für PSMA. Besonders geeignet erschienen dabei Diazabicycloalkane mit polyanionischem Charakter bzw. Diazabicycloalkane mit nicht-ionischen, Zink-komplexierenden Seitenketten.

Die Untersuchung der in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Verbindungen hinsichtlich ihrer Affinität zu PSMA ergab die in den Tabellen 17 bis 20 und in den Abbildungen 85 bis 88 enthaltenen  $IC_{50}$ -Werte. Diese Werte belegen, dass im Rahmen der vorliegenden Arbeit potente Verbindungen synthetisiert werden konnten, die zur Markierung von PSMA geeignet erscheinen.

Die in Tabelle 17 zusammengefassten Diazabicycloalkane **130-138** und die bicyclischen Verbindungen **153** (Abbildung 87) und **155** (Abbildung 88) stellen konformativ fixierte Mimetika von NAAG dar, die wie NAAG selbst bei physiologischem pH über drei freie Carboxylatfunktionen verfügen und die Stereochemie des natürlichen Substrates von PSMA besitzen. Die biologischen Daten dieser Verbindungen unterstreichen die aufgestellte Vermutung, dass Diazabicycloalkane hoch affine Liganden für PSMA sein können. Insbesondere Verbindung **153** beweist den Wert der konformativen Fixierung des natürlichen Substrates und deutet darauf hin, dass NAAG tatsächlich in einer relativ gestreckten Konformation an PSMA bindet.

Beim Vergleich der für die homologen Asp-Xaa-Mimetika **131** und **134** bestimmten Affinitäten mit dem für **153** erhaltenen Ergebnis ergibt sich das aufgrund der im natürlichen Substrat enthaltenen Glutamats erwartete Resultat: das AspGlu-Mimetikum ist ein besserer Inhibitor als die entsprechenden AspAsp- und AspHGlu-Mimetika.

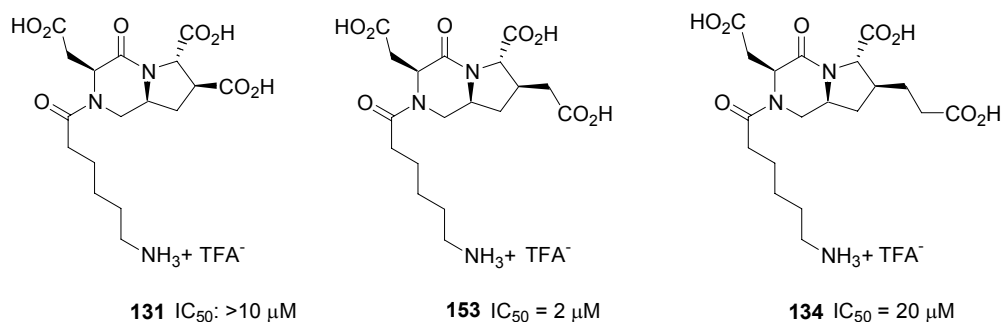


Abb. 89 Einfluss der Kettenlänge in der C-terminalen Aminosäureseitenkette

Zur Entwicklung weiterer Vorstellungen bezüglich der Geometrie des Peptidrückgrates von NAAG während der Bindung an PSMA wurde der Einfluss der Stereochemie und der Ringgröße in den Verbindungen **130**, **139** und **155** untersucht:

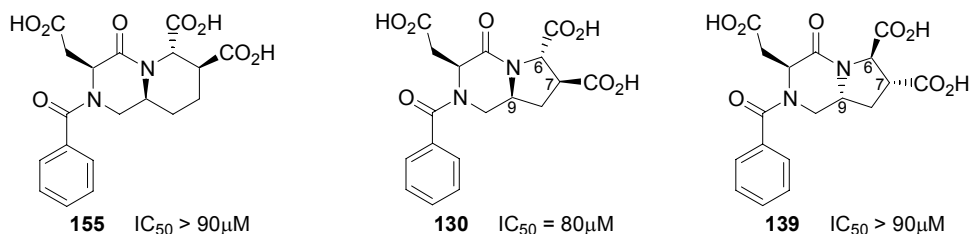


Abb. 90 Einfluss von Stereochemie und Ringgröße auf die biologische Aktivität

Die jeweiligen in Abbildung 90 angegebenen  $IC_{50}$ -Werte unterstreichen, dass sowohl die Stereochemie der Kohlenstoffatome C-6, C-7 und C-9 in **130** als auch die Ringgröße dieser Verbindung im Vergleich zu **139** bzw. **155** vorteilhaft für die Affinität zu PSMA sind. Interessant wäre in diesem Zusammenhang auch die gezielte Variation an C-7 und C-9 bezogen auf Verbindung **130**. Eine Variation an C-7 wurde auf der Stufe des Aldehydvorläufers **64** (Abb. 69) versucht, konnte jedoch im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht realisiert werden. Für eine Variation an C-9 sollte sich die Verwendung des Azabicycloalkens **46a** (vgl. Tabelle 1, S.22) in unserer Syntheseroute eignen, allerdings entsteht **46a** anders als in der Literatur beschrieben nicht in der entsprechenden Imino-Diels-Alder Reaktion und stand daher nicht für die entsprechende Syntheseroute zur Verfügung.

Der Einfluss des polyanionischen Charakters der in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Diazabicycloalkane bzw. der Einfluss jeder einzelnen Carboxylat-Einheit dieser bicyclischen Dipeptidmimetika auf die Affinität zu PSMA lässt sich durch den Vergleich der biologischen Aktivitäten von **134** und **153** mit den zu den entsprechenden Alkoholen reduzierten Verbindungen **84d** und **154** und der als *tert*-Butylester maskierten Verbindung **108** überprüfen. Aus Abbildung 91 ergibt sich für diese Verbindungen, dass eine Reduktion jeder einzelnen Carbonsäurefunktion zu den Alkoholen bzw. eine Maskierung als Ester mit einem Verlust an biologischer Aktivität einhergeht. Das bedeutet, dass jede einzelne der bei physiologischem pH vorliegenden Carboxylatfunktionen für die Affinität zu PSMA entscheidend ist.

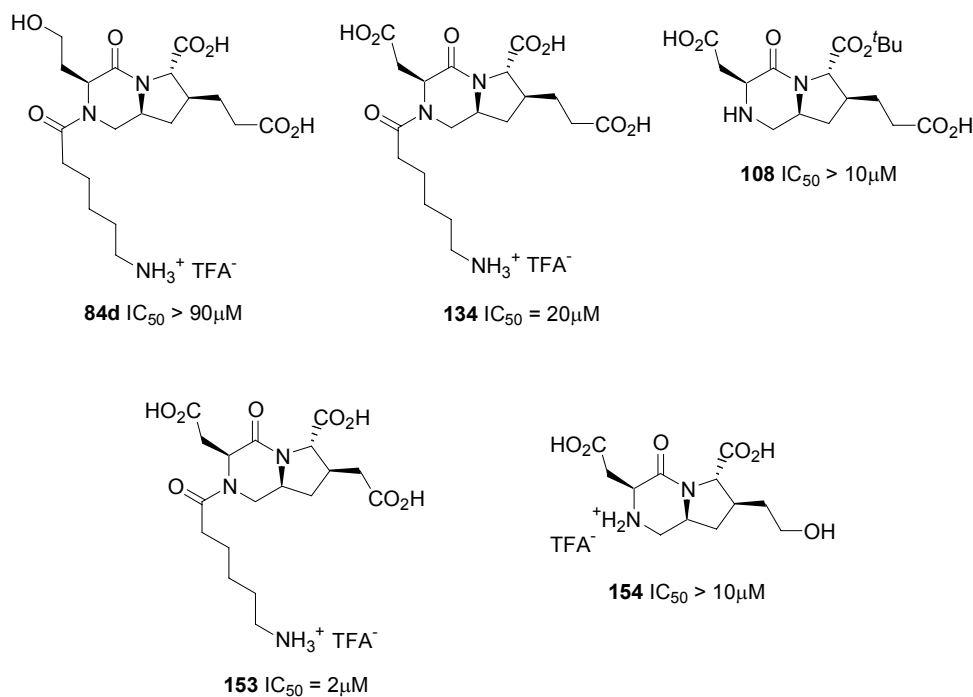


Abb. 91 Einfluss der einzelnen Carbonsäurefunktionalitäten auf die Affinität zu PSMA

Die aufgrund ihrer Zink-komplexierenden strukturellen Einheiten synthetisierten Diazabicycloalkane **96a-96d**, **104a-104c** (Abb. 85) und **146-149** (Tabelle 20) wiesen  $IC_{50}$ -Werte von  $>10\mu M$  auf und zeigten damit niedrigere Affinitäten für PSMA als das entsprechende AspGlu-Mimetikum **153** ( $IC_{50} = 2\mu M$ , vergleiche z.B. Abb. 91). Diese Verbindungen erfüllen also nicht die mit ihrer Synthese verknüpften Erwartungen, die sich aus dem von unserem Kooperationspartner durchgeführten Bakteriophagen-screening ergeben hatten. Damit ist unter den im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetisierten bicyclischen Dipeptidmimetika Verbindung **153** diejenige mit der höchsten Affinität für PSMA. Das bedeutet, dass Verbindung **153** das Dipeptidrückgrat in einer im Vergleich zu den übrigen synthetisierten Diazabicycloalkanen vorteilhafteren Geometrie präsentiert bzw. über geeignet positionierte PSMA-affine funktionelle Gruppen verfügt.

Zur systematischen Überprüfung des Einflusses der konformativen Fixierung auf die Bindungseigenschaften an PSMA wurden neben den genannten Diazabicycloalkanen, in denen sowohl die Apartat- als auch die Glutamateinheit des natürlichen Substrates NAAG konformativ eingeschränkt ist, als weitere systematisch fixierte Mimetika das Aspartatmimetikum **152** und das in der Glutamateinheit des natürlichen Substrates fixierte Dipeptidmimetikum **111** synthetisiert (Abb. 92). Bei der isolierten Betrachtung der für die semi-rigiden Verbindungen **111** und **152** ermittelten Affinitäten für PSMA hätte sich die Vermutung ergeben können, dass die Kombination der in **111** und **152**

vorhandenen strukturell fixierten Einheiten zu Verbindung **153** in einer Steigerung der biologischen Aktivität resultiert. Die in Abbildung 92 zusammengefassten Daten zeigen jedoch, dass die Affinität des Diazabicycloalkans **153** zu PSMA von den Affinitäten der Verbindungen **111** und **152** noch übertroffen wird.

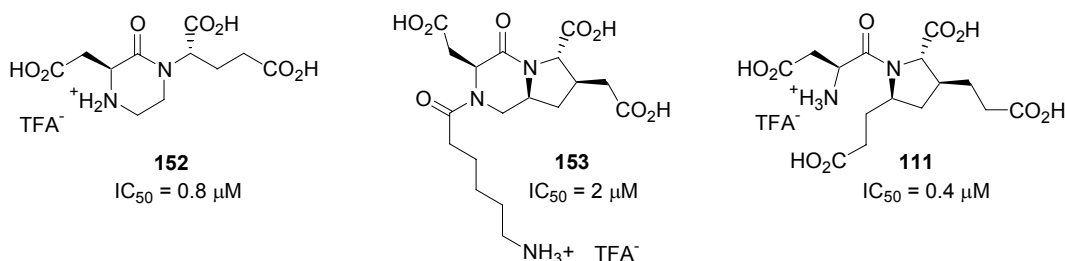


Abb. 92 Der Einfluss der konformativen Fixierung

Der in Abbildung 92 gezeigte Vergleich der biologischen Aktivitäten von Verbindung **153** und den semi-rigiden Dipeptidmimetika **111** und **152** deutet also darauf hin, dass entgegen den in der Einleitung der vorliegenden Arbeit gemachten Vermutungen die Konformation des Peptidrückgrates in **153** nicht der bioaktiven Konformation des natürlichen Substrates NAAG während der Bindung an PSMA entspricht. Die vollständige Fixierung von NAAG als Diazabicycloalkan erscheint vor diesem Hintergrund nicht optimal, auch wenn die gezielte Variation der Stereochemie von C-7 und C-9 (vgl. Abb. 90) zu untersuchen bleibt. Die gemachten Untersuchungen leisten also wertvolle Erkenntnisse bezüglich einer Strukturoptimierung nicht übergangszustandsanaloger PSMA-Inhibitoren. Darüber hinaus stellen die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Verbindungen **111** und **152** mit Affinitäten im oberen nanomolaren Bereich die aktivsten unter den bisher beschriebenen nicht übergangszustandsanalogen PSMA-Inhibitoren dar. Das heißt, dass das Konzept der konformativen Fixierung in diesem Zusammenhang insgesamt sehr wertvoll ist.

## 4 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese konformativ fixierter Mimetika von *N*-Acetyl-Aspartylglutamat (NAAG), dem natürlichen Substrat des Prostatakrebs-spezifischen Membranantigens (PSMA). Zu den beschriebenen Mimetika zählen die Diazabicycloalkane **I**, die als bicyclische Dipeptidmimetika NAAG sowohl in der Aspartat- als auch in der Glutamateinheit konformativ fixieren. Darüber hinaus wird die Synthese konformativ fixierter Aspartat- und Glutamat-Mimetika **A** und **B** sowie ihr möglicher Einsatz zur Markierung von Prostatakrebszellen beschrieben.

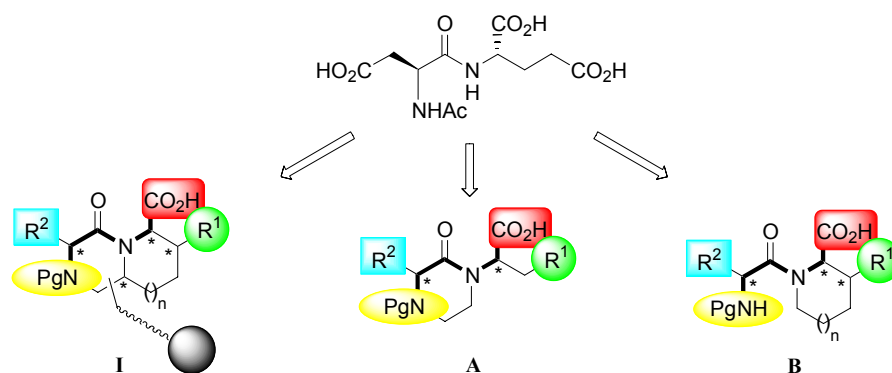


Abb. 94 Neue konformativ fixierte Dipeptidmimetika zum Einsatz in der Markierung von Prostatakrebszellen

Neben der erfolgreichen Synthese zahlreicher Diazabicycloalkane **I** mit unterschiedlicher Ringgröße und Stereochemie und der Synthese konformativ eingeschränkter Verbindungen **A** und **B** wird der Einfluss der konformativen Fixierung dieser Dipeptidmimetika sowie der Einfluss von Ringgröße, Stereochemie und einzelner funktioneller Gruppen in den Diazabicycloalkanen auf die Affinität zu PSMA untersucht.

Das erste Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Entwicklung einer geeigneten Syntheseroute zu den neuartigen Diazabicycloalkanen **I**. Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Syntheseroute zu diesen Verbindungen beginnt mit Azabicycloalkanen wie **45** (Abb. 95, S.85), deren Synthese im Multigrammaßstab gelingt und nutzt diese Alkene als maskierte Prolin- bzw. Pipecolinsäurederivate. Bei der Isolierung der einzelnen dieser in Imino-Diels-Alder-Reaktionen entstandenen Produkte wie **45** ergeben sich von den bisherigen in der Literatur beschriebenen Ergebnissen abweichende Erkenntnisse. Während für die Synthese der Azabicycloheptene wie **45** ausgehend von Cyclopentadien und einem chiralen Imin in der Literatur eine

diastereofaciale 3*S*,11*R*-Selektivität beschrieben wird, belegen die in dieser Arbeit durch Kristallstrukturen untermauerten Ergebnisse, dass diese Reaktion unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen vielmehr vollständig *exo*-selektiv verläuft. Die gezielte Wahl der Reaktionsbedingungen in der Imino-Diels-Alder-Reaktion erlaubt jedoch unabhängig von dieser Beobachtung die Darstellung von Azabicycloalkenen mit unterschiedlicher Stereochemie und unterschiedlicher Ringgröße, die wie beispielhaft für **45** gezeigt (Abb. 95) jeweils nützliche Intermediate in der gewählten Syntheseroute darstellen.

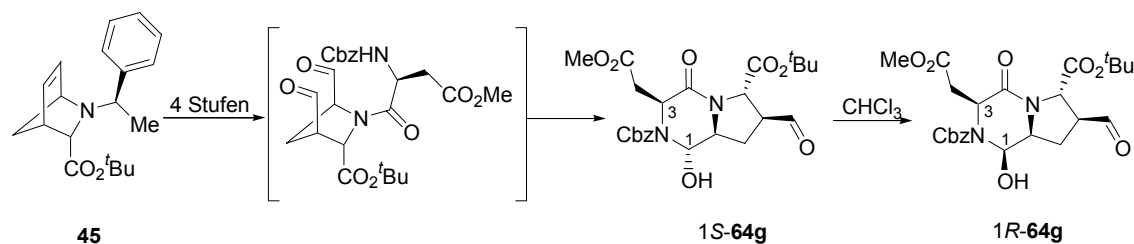


Abb. 95 Vierstufige Synthese der Diazabicycloalkane ausgehend von **45**

Nach Bishydroxylierung der dargestellten Azabicycloalkene entweder mit Kaliumpermanganat oder mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid zu **48-50** (Tabellen 2 und 3 und Abb. 23, S.26) folgt die hydrogenolytische Abspaltung des in der Imino-Diels-Alder-Reaktion verwendeten chiralen Auxiliars. Die resultierenden Azabicyclodiole **51-53** (vgl. Tabelle 4 und Abb. 25, S.27) weisen je nach verwendetem Imino-Diels-Alder-Produkt unterschiedliche Ringgrößen und unterschiedliche Stereochemie auf und geben bereits die Peptidrückgratgeometrie der Diazabicycloalkane vor (s. Abb. 22, S.24).

Diese Azabicyclodiole lassen sich unter Standardpeptidkuppelungsbedingungen mit nahezu beliebigen Aminosäuren in die entsprechenden Dipeptide überführen. Nach oxidativer Spaltung der Dioleinheit führt der resultierende intermediäre Bisaldehyd (Abb. 95) in einer intramolekularen Ringschlussreaktion zu den gewünschten Diazabicycloalkanen wie **64g**. Diese Ringschlussreaktion verläuft dabei stereoselektiv zunächst zu den 1,3-*trans* konfigurierten Produkten wie **1S-64g**, die durch geeignete Wahl des Lösungsmittels kontrolliert in die thermodynamisch stabileren 1,3-*cis*-konfigurierten Aminale, z.B. **1R-64g**, überführt werden können (Abb. 95).

Die gewählte Syntheseroute gelangt so in nur vier Stufen ausgehend von leicht zugänglichen Azabicycloalkenen wie **45** zu den neuartigen Diazabicycloalkanen **64**. Die Aldehydfunktion in der Aminosäureseitenkette der C-terminalen Aminosäure ist zur weiteren Funktionalisierung dieser Diazabicycloalkane hervorragend geeignet. Verbindungen **64** stellen somit vielseitige Intermediate zur weiteren Derivatisierung zu anderen Dipeptidmimetika dar. Beispiele solcher Funktionalisierung sind die Oxidation

nach Pinnick zu den entsprechenden Carbonsäuren, die anschließend in einer Arndt-Eistert-Reaktion homologisiert werden können, oder eine Wittigreaktion. Damit gelingt die erfolgreiche Synthese unterschiedlicher Dipeptidmimetika wie für die homologen XaaAsp-, XaaGlu- und XaaHGlu-Mimetika gezeigt:

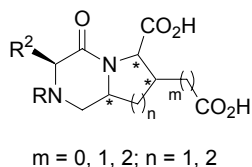


Abb. 96 XaaAsp- ( $m = 0$ ), XaaGlu- ( $m = 1$ ) und XaaHGlu- ( $m = 2$ ) Mimetika

Abbildung 96 deutet an, dass neben der Synthese homologer Reihen verschiedener Dipeptidmimetika in der gewählten Syntheseroute auch Variationen in Ringgröße und Stereochemie realisiert werden.

Variationen in der *N*-terminalen Aminosäureseitenkette können über die beschriebene Syntheseroute direkt durch geeignete Wahl der zu kuppelnden *N*-terminalen Aminosäure realisiert werden. Eine Ausnahme bilden schwefelhaltige Aminosäuren, die sich in der Syntheseroute aufgrund ihrer Oxidationsempfindlichkeit als ungeeignet erweisen. Die Einführung schwefelhaltiger funktioneller Gruppen gelingt jedoch ausgehend von SerXaa- bzw. HSerXaa-Mimetika in einer Thio-Mitsunobu-Reaktion. Die synthetisierten Thioacetate können zu den freien Thiolen entschützt und anschließend in ihre korrespondierenden Thioether **97a-97d** überführt werden.

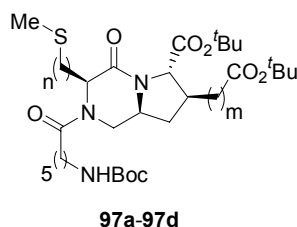


Abb. 97 Schwefelhaltige Diazabicycloalkane

Die Darstellung hydroxamsäurehaltiger Diazabicycloalkane **102**, deren Hydroxamsäurefunktion zur Inhibierung von PSMA als Metalloprotease geeignet sein sollte, gelingt durch die Umsetzung freier Carbonsäurefunktionen in der Aminosäureseitenkette des fertigen Diazabicycloalkans mit THP-geschütztem Hydroxylamin, so dass auch die Verbindungen **102a-102c** erfolgreich synthetisiert werden können:



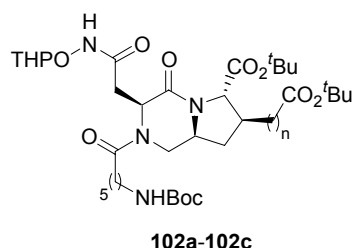


Abb. 98 Hydroxamsäure-funktionalisierte Diazabicycloalkane

Die Abspaltung der THP-Gruppe kann anschließend unter Standardbedingungen durchgeführt werden.

Zur Realisierung des Ziels, modulare Liganden für PSMA darzustellen, die über Linkereinheiten zur Verknüpfung mit Kontrastmitteln verfügen, kann z.B. Aminocapronsäure in einer Acylierungsreaktion mit dem freien *N*-Terminus des Diazabicycloalkans verknüpft werden.

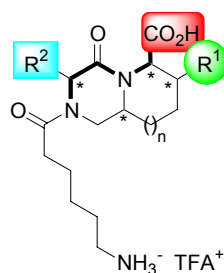


Abb. 99 Beispiel eines modularen Diazabicycloalkans

Eine solche Gruppierung ist zur Verknüpfung mit Kontrastmitteln geeignet, für Anwendungen der Diazabicycloalkane in der kombinatorischen Chemie oder an der festen Phase wäre jedoch eine Blockierung dieses *N*-Terminus von Nachteil. Eine Lösung des Problems kann ausgehend von ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten neuartigen 3,5-disubstituierten Prolinderivaten erbracht werden.

Zur Darstellung neuartiger 3,5-disubstituierter Prolinderivate **77** kann der nach der Periodatspaltung vorliegende intermediäre Bisaldehyd (Abb. 95) in einer Wittigreaktion abgefangen werden. Das entstehende 3,5-disubstituierte Prolinderivat **77** kann anschließend in einer diastereoselektiven Michael-Addition in ein Diazabicycloalkan **126** mit zusätzlicher Alkyleinheit an C-1 des bicyclischen Systems überführt werden.

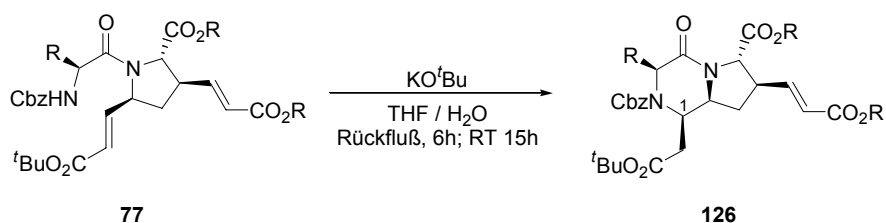


Abb. 100 Zusätzliche Alkyleinheit an C-1 als möglicher Verknüpfungspunkt mit Kontrastmitteln

Diese zusätzliche Alkyleinheit erscheint zur Verknüpfung mit anderen funktionellen Molekülen wie Kontrastmitteln geeignet.

Neben der erfolgreichen Synthese zahlreicher Diazabicycloalkane **I** mit unterschiedlicher Ringgröße und Stereochemie erfolgt die Synthese konformativ eingeschränkter Verbindungen **111** und **152** (Abb. 101). Während Verbindung **152** in Anlehnung an ein Literaturprotokoll synthetisiert werden kann, gelingt die Darstellung von **111** ausgehend von den im Rahmen der vorliegenden Arbeit dargestellten 3,5-disubstituierten Prolinderivate **77**. Anhand der synthetisierten Verbindungen kann der Einfluss der konformativen Fixierung dieser Dipeptidmimetika sowie der Einfluss von Ringgröße, Stereochemie und einzelner funktioneller Gruppen in den Diazabicycloalkanen auf die Affinität zu PSMA untersucht werden. Beispielhaft für den Erfolg der vorliegenden Arbeit sind die biologischen Ergebnisse der Verbindungen **111**, **152** und **153**:

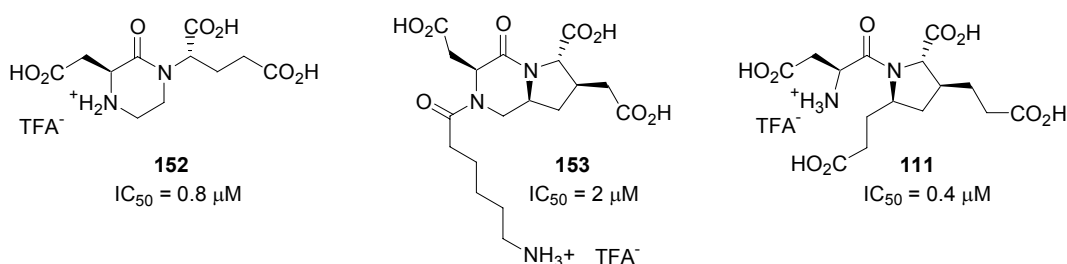


Abb. 101 Konformativ fixiertes Diazabicycloalkan und semi-rigide Dipeptidmimetika

Die in der vorliegenden Arbeit gemachten Untersuchungen leisten wertvolle Erkenntnisse bezüglich einer Strukturoptimierung nicht übergangszustandsanaloger PSMA-Inhibitoren. Darüber hinaus stellen die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Verbindungen **111** und **152** mit Affinitäten im oberen nanomolaren Bereich die aktivsten unter den bisher beschriebenen nicht übergangszustandsanalogen PSMA-Inhibitoren dar. Damit erscheint das Konzept der konformativen Fixierung in diesem Zusammenhang insgesamt sehr wertvoll.

## 5 Summary

The thesis on hand pertains to the successful synthesis of conformationally constrained mimetics of the natural substrate of the prostate cancer specific membrane antigen (PSMA), *N*-acetyl-aspartylglutamate (NAAG). New diazabicycloalkanes **I** are described as bicyclic dipeptide mimetics of NAAG. Said diazabicycloalkanes are conformationally constrained mimetics being fixed both in the aspartate- as well as in the glutamate part of NAAG. Moreover, the syntheses of conformationally constrained aspartate and glutamate mimetics **A** und **B** and their potential application for prostate cancer cell imaging at an early stage of the disease are described (see figure 94).

Besides the synthesis of diazabicycloalkanes **I** and compounds **A** and **B**, the influence of conformational fixing in these dipeptide mimetics on the affinity for PSMA and the influence of ringsize, stereochemistry and single functional groups in the diazabicycloalkanes is discussed.

First aim of this thesis was to develop a suitable synthetic route to novel diazabicycloalkanes **I**. The synthetic route starts with azabicycloalkenes **45** (figure 95, p.84) that are masked proline and pipercolic acid derivatives and that can be prepared on multi-gram scale. While isolating the single stereoisomers resulting from the Imino-Diels-Alder reaction such as **45**, results different from the ones described in the literature were obtained. It could be proved by crystal structures that the synthesis of azabicycloheptenes such as **45** starting from cyclopentadiene and a chiral imine proceeds completely *exo*-selective and does not have diastereofacial 3*S*,11*R*-selectivity as described in the literature. Nevertheless, tuning reaction conditions allows the synthesis of different azabicycloalkenes that are useful intermediates for the synthesis of diazabicycloalkanes **I**.

Bishydroxylation of azabicycloalkenes such as **45** either with potassium permanganate or with catalytic amounts of osmiumtetroxid to give **48-50** (Tables 2 and 3 and Figure 23, p.26) is followed by the hydrogenolytic cleavage of the chiral auxiliary. The resulting azabicyclodiolols **51-53** (see Table 4 and Figure 25, p.27) with various ring sizes and different stereochemistry already define the rotational angles of the dipeptide backbone of the diazabicycloalkanes (see Figure 22, p.24).

These azabicyclodiolols can be converted under standard peptide coupling conditions with nearly any amino acid to give the corresponding dipeptides. After oxidative cleavage of the diol functional group the resulting intermediate bisaldehyde (Figure 95) is converted into the diazabicycloalkanes such as **64g** in an intramolecular ringclosing reaction. This ringclosing reaction is highly stereoselective, leading to the 1,3-*trans*

products such as *1S*-**64g**. *1S*-**64g** can be converted to the thermodynamically more stable *1,3-cis* aminal, *1R*-**64g**, by appropriate choice of solvent (Figure 95). That is, the synthetic route leads in only four steps to novel diazabicycloalkanes **64** starting from easily available azabicycloalkenes such as **45**.

The aldehyd function in the amino acid side chain of the *C*-terminal amino acid is suitable for further functionalisations of these diazabicycloalkanes. Thus, compounds **64** represent multifunctional intermediates capable to further derivatisations to other dipeptide mimetics. Examples for functionalisations are the Pinnick oxidation to the corresponding carboxylic acids, that can be homologized in Arndt-Eistert reactions, or a Wittig reaction. Hence, the successful synthesis of variable dipeptide mimetics is achieved as indicated for the homologous XaaAsp-, XaaGlu- and XaaHGlu-mimetics (figure 96). Figure 96 indicates that the synthetic route to diazabicycloalkanes also allows variations in ringsize and stereochemistry. Variations in the *N*-terminal amino acid side chain of the diazabicycloalkane can be realized by appropriate choice of the *N*-terminal amino acid that is coupled to the azabicyclodiol. One exception are sulfur containing amino acids, which proved unsuitable in the synthetic route due to their sensitivity to oxidation. However, the introduction of sulfur containing functional groups can be realized starting with SerXaa- and HSerXaa-mimetics in a Thio-Mitsunobu reaction. The synthesized thioacetates can be deprotected to the free thiols and can be subsequently converted to their corresponding thioethers **97a-97d** (figure 97).

The introduction of hydroxamic acid functional groups into the *N*-terminal amino acid side chain of the diazabicycloalkanes can be successfully accomplished by reaction of free carboxylic acid functional groups in the amino acid side chain with THP-protected hydroxylamine to give compounds **102** (figure 98). Removal of the THP-group can be performed under standard conditions.

Acylation of the *N*-terminus of the diazabicycloalkanes with aminocaproic acid gives modular ligands for PSMA (figure 99) that should allow connection with contrast agents. If, however, diazabicycloalkanes should be used in combinatorial chemistry or at the solid phase, blocking of this *N*-terminus would be disadvantageous. Starting from novel 3,5-disubstituted proline derivatives, a linker moiety can be attached to the diazabicycloalkane at *C*-1 leaving the *N*-terminus unaffected. Novel 3,5-disubstituted proline derivatives **77** are synthesized by trapping the intermediate bisaldehyde (Figure 95) in a Wittig-reaction. The resulting 3,5-disubstituted proline derivative **77** can then be converted by a diastereoselektive Michael-type reaction to give diazabicycloalkane **126** with an alkyl linker at *C*-1.

Besides the successful synthesis of various diazabicycloalkanes **I** with variable ringsize and variable stereochemistry, the synthesis of conformational restricted compounds **111**

and **152** (Figure 101) is described. While compound **152** can be synthesized according to a literature protocol, the synthesis of **111** uses 3,5-disubstituted proline derivatives **77**.

The compounds that are synthesized in this thesis allow to determine the influence of conformational fixing of NAAG as well as the influence of ringsize, stereochemistry and single functional groups in the diazabicycloalkanes on the affinity to PSMA. The success of the thesis on hand can be shown, for example, by the biological results of compounds **111**, **152** and **153** (figure 101).

The thesis on hand provides important results for a structure optimization of non-conformationally restricted PSMA inhibitors. Moreover, compounds **111** and **152** appear to be the most active non-transitionstate inhibitors of PSMA known in the art. That is, the concept of conformational fixing seems to be very useful in this context.

## 6 Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten neue Liganden für PSMA auf der Basis konformativ fixierter Dipeptidmimetika dargestellt werden. Die Untersuchung ihrer biologischen Aktivität ergab für einige Verbindungen  $IC_{50}$ -Werte im oberen nanomolaren Bereich. Es handelt sich bei diesen Peptidmimetika um die aktivsten bisher beschriebenen nicht-übergangszustandsanalogen PSMA-Inhibitoren. Damit erscheint das Konzept der konformativen Fixierung bezüglich der Entwicklung aktiver Inhibitoren für PSMA sehr interessant, wenngleich sich die vollständige Fixierung von NAAG in Form der synthetisierten Diazabicycloalkane als nicht optimal erwies.

Ziel zukünftiger Arbeiten sollte dennoch die Darstellung weiterer Diazabicycloalkane sein, um den Einfluss der gezielten Variation der Stereochemie an C-7 und C-9 (vgl. Abb. 90) zu untersuchen. Dazu wäre der Einsatz des Azabicycloheptens **46** in der entwickelten Syntheseroute interessant, da **46** bereits die benötigte Stereochemie an C-7 und C-9 vorgibt (vgl. Abb. 22, S.24). Dieses *endo*-Produkt entsteht allerdings nicht unter den in der vorliegenden Arbeit getesteten Reaktionsbedingungen. Die Darstellung einer entsprechenden *endo*-Verbindung **158** gelingt aber in einer Imino-Diels-Alder Reaktion von Cyclopentadien mit dem in einer wässrigen Lösung von Ammoniumchlorid und *tert*-Butylglyoxylat darstellbaren Imin **157** mit einem *endo/exo* Verhältnis von 4:1.<sup>134</sup>

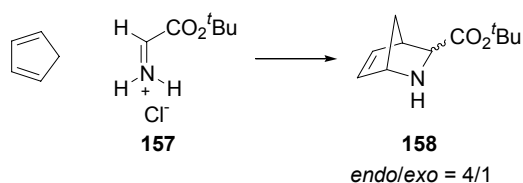


Abb. 102 Darstellung eines *endo*-Imino-Diels-Alder Produktes

Nach einer Peptidkupplung des Isomerengemisches **158** in Anlehnung an die in der vorliegenden Arbeit entwickelte Syntheseroute sollten sich die diastereomeren Dipeptide säulenchromatographisch trennen lassen. Gefolgt von einer Bishydroxylierung der Doppelbindung und der in dieser Arbeit beschriebenen Reaktionssequenz bestehend aus oxidativer Spaltung und intramolekularem Ringschluß wären auf diese Weise Diazabicycloalkane mit veränderter Stereochemie an C-7 und C-9 zugänglich.

Ein anderes Ziel weiterer Arbeiten sollte in der Vereinigung des Konzeptes der Übergangszustandsanaloga mit dem Konzept konformativ fixierter Inhibitoren für PSMA liegen. Dazu sollten konformativ fixierte, die Glutamateinheit von NAAG

immitierende Peptidmimetika mit Analoga des tetraedrischen Hydrolyseintermediates von NAAG wie z.B. Phosphonaten oder Phosphinaten (vergleiche **10** und **11** in Abb. 8, S.9) verknüpft werden.

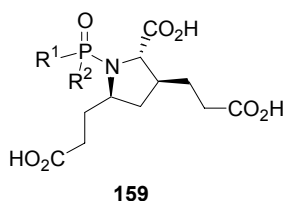


Abb. 103 Mögliche Inhibitoren für PSMA mit Merkmalen aus übergangszustandsanalogen und konformativ fixierten NAAG-Mimetika

Die resultierenden Verbindungen wie **159** stellen äußerst interessante Strukturen potentieller Inhibitoren für PSMA dar, da beide Einheiten für sich genommen bereits für die Inhibition von PSMA im nanomolaren Bereich verantwortlich zu sein scheinen.

Ein dritter Ansatzpunkt für weitere Forschungsvorhaben könnte in der Entwicklung einer enantioselektiven Imino-Diels-Alder Reaktion bestehen, in der als geeignete *N*-Schutzgruppe für das Imin z.B. die Fmoc-Schutzgruppe eingesetzt werden könnte. Katalysatorsysteme wie Tol-BINAP-(*R*)-CuClO<sub>4</sub> sind für ähnliche Imino-Diels-Alder Reaktionen bereits erfolgreich eingesetzt worden.<sup>77</sup> Die nach Entschützung erhaltenen enantiomerenreinen, Azabicycloalkene **160** könnten dann nach *N*-terminaler Kupplung mit einer geeigneten Aminosäure in einer Eintopfreaktion unter Bildung eines intermediären Bisaldehyds unter spontaner Ringschlussreaktion in nur noch zwei statt nach obigem Schema in vier Schritten zu den Bicyclen **64** umgesetzt werden.

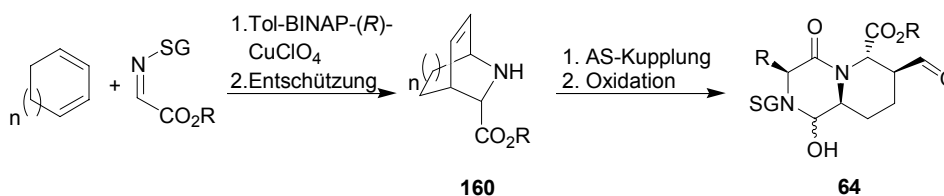


Abb. 104 Enantioselektive Darstellung ungeschützter Azabicycloalkene **160** und ihre Umsetzung zu **64**

## 7 Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden, sofern erforderlich, mit Stickstoff als Schutzgas unter Verwendung der Schlenktechnik in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt. Die getrockneten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden gewonnen.<sup>135</sup>

### 7.1 Chromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung der Produkte wurde, sofern nicht anders vermerkt, wie in der Arbeitsgruppe üblich mit Gradienten an Stelle von konstanten Laufmittelgemischen durchgeführt. Dabei wurde der Anteil des polaren Lösungsmittels nach einem Säulenvolumen jeweils verdoppelt. In den folgenden Ausführungen ist jeweils nur das erste Laufmittelgemisch angegeben. Als Trennmaterial wurde Kieselgel mit einer Korngröße von 60-200  $\mu\text{m}$  verwendet.

Zur Kontrolle der Reaktionen wurde der  $R_f$ -Werte mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (DC) bestimmt. Zur besseren Visualisierung der Spots wurden folgende Reagenzien verwendet: **Iod** (Iod/Kieselgel-Gemisch), **Cersulfat** (5 g Ammoniummolybdat, 0.1 g Cersulfat, 90 ml Wasser, 10 ml konzentrierte Schwefelsäure) und **Ninhydrin** (0.2 % Ninhydrin (2,2-Dihydroxy-1,3-indandion) in Ethanol).

### 7.2 Analytik

#### 7.2.1 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktapparat der Firma apotec ohne Korrektur bestimmt.

#### 7.2.2 NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden mit einem 400 MHz-Multikern-NMR-Spektrometer Bruker WM 400 der Firma Bruker und einem 500 MHz-Multikern-NMR-Spektrometer DMX500 der Firma Bruker mittels Puls-FT-Technik sofern nicht anders vermerkt bei Raumtemperatur aufgenommen. Im Falle von Isomeren- und Rotamerengemischen ergibt sich die Zuordnung der angegebenen Verschiebungen durch die Signalintegrale. Dem Lösungsmittel wurde entweder TMS als interner Standard zugesetzt oder es wurde der undeuterte Restlösungsmittelgehalt als Standard verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind als  $\delta$ -Werte in ppm angegeben. Zur Kennzeichnung der



Multiplizität der Signale dienten die üblichen Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. Kopplungen wurden mit dem Symbol *J* gekennzeichnet und in Hz angegeben. Die Auswertung erfolgte in allen Fällen nach erster Ordnung.

Die für die Auswertung der NMR-Spektren vorgenommene und daher im Syntheseteil angegebene Nummerierung entspricht teilweise nicht der IUPAC-Empfehlung und stimmt in diesen Fällen nicht mit der Namensgebung<sup>[7]</sup> der Moleküle überein.

### 7.2.3 Massenspektrometrie

**EI-Massenspektren** wurden an einem MS MAT 311A der Firma Varian MAT gemessen. Die **FAB-Massenspektren** wurden mit einem doppeltfokussierenden Spektrometer VG/70-250 F der Firma VG Analytical gemessen. Als Matrix wurde *m*-Nitrobenzylalkohol verwendet. Die **ESI-Massenspektren** wurden mit einem Elektrospray-Gerät (Finnigan MAT 95 Trap XL) gemessen und mit der Software ISIS 8.1 nachbearbeitet. Die **MALDI-TOF-Massenspektren** wurden an einem Bruker Biflex-III-Gerät im positiv-Modus unter Verwendung eines Stickstoff-Lasers (337nm) gemessen.

### 7.2.4 Elementaranalyse

Die elementaranalytischen Untersuchungen wurden an einem Vario EL III elementar der Firma elementar durchgeführt.

### 7.2.5 Polarimetrie

Die Bestimmung der Drehwerte wurde an einem Perkin Elmer Polarimeter 341 durchgeführt.

## 7.3 Synthesen bereits bekannter Substanzen

Folgende Substanzen wurden nach in der Literatur beschriebenen Verfahren dargestellt:

Triphenylphosphanylidenessigsäureethylester<sup>136</sup>, Triphenylphosphanylidenessigsäuremethylester<sup>135</sup>, Triphenylphosphanylidenessigsäure-*tert*-butylester<sup>135</sup>, 6-*tert*-Butyloxycarbononylamino-hexansäure<sup>137</sup>, **44c**<sup>78</sup>, **45a**<sup>78,138</sup>, **45c**<sup>78</sup>, **46c**<sup>78</sup>, **48c**<sup>139</sup>, **49a**<sup>81</sup>, **49c**<sup>138</sup>, **51c**<sup>138</sup>.

---

<sup>[7]</sup> Die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Diazabicycloalkane wurden in Anlehnung an IUPAC (vergleiche hierzu: [www.iupac.org/nomenclature/](http://www.iupac.org/nomenclature/)) als 4-Oxo-octahydro-pyrrolo[1,2a]pyrazine bzw. als 4-Oxo-octahydro-pyrido[1,2a]pyrazine bezeichnet.

## 7.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### 7.4.1 Bishydroxylierung von Alkenen (AAV 1)

*Methode A:* 31.0 mmol des jeweiligen Alkens wurden in einem Gemisch aus 90 mL Wasser und 90 mL *tert*-BuOH gelöst und mit 30.7 g (93.2 mmol)  $K_3Fe(CN)_6$ , 12.9 g (93.3 mmol)  $K_2CO_3$  und einer katalytischen Menge  $K_2OsO_2(OH)_4$  (100 mg) versetzt. Das gelbe Gemisch wurde 12h bis 7d bis zum vollständigen Umsatz bei RT gerührt, mit 100 mL Wasser versetzt und mit EE extrahiert. Trocknen der vereinigten organischen Phase über  $Na_2SO_4$  und destillatives Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck ergab das Rohprodukt.

*Methode B:* 46.3 mmol des jeweiligen Alkens wurden in einem Gemisch aus 500 mL *tert*-Butanol und 325 mL Wasser gelöst und bei 0 °C tropfenweise (jedoch zügig!) mit 500 mL einer wässrigen Lösung von 10.6 g (67.3 mmol)  $KMnO_4$  und 2.31 g (57.8 mmol) NaOH versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde sofort mit 200 mL einer 37 prozentigen  $NaHSO_3$ -Lösung versetzt und der entstandene Niederschlag über Celite filtriert. Nach Extraktion mit EE wurde die vereinigte organische Phase über  $NaSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destillativ entfernt.

### 7.4.2 Hydrierreaktionen (AAV 2)

Die zu entschütze bzw. zu hydrierende Substanz wurde in abs. MeOH gelöst und mit einer katalytischen Menge Pd/C (5%) versetzt. Die Suspension wurde entgast und anschließend unter  $H_2$ -Atmosphäre bis zur vollständigen Reaktion bei RT gerührt. Der Fortgang der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch überprüft. Nach vollendeter Reaktion wurde über Celite filtriert und mit DCM gespült. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck destillativ entfernt.

### 7.4.3 Peptidkupplung mit DCC / HOBt (AAV 3)

Die Umsetzungen wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

11.6 mmol des Amins wurden in 40 ml DMF gelöst und bei 0° C tropfenweise mit einer Lösung von 1.57 g HOBt (11.6 mmol) und 12.8 mmol der jeweiligen Aminosäure in 40 ml DMF versetzt. Zu dieser Lösung wurden 2.87 g DCC (13.9 mmol) gegeben. Unter langsamen Erwärmen auf RT wurde für 15 h unter Bildung eines weißen Niederschlages gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert, das ausgefallene DCU mit wenig DCM gewaschen und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Der verbliebene schaumartige Feststoff wurde in EE aufgenommen und die resultierende Lösung einmal mit einer gesättigten  $KHSO_4$ -Lösung, zweimal mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über  $NaSO_4$  getrocknet. Anschließend wurde das

Lösungsmittel bei vermindertem Druck destillativ entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

#### 7.4.4 Glycolspaltung (AAV 4)

3.65 mmol des jeweiligen Dipeptids wurden in einem 5:2-Aceton/Wasser-Gemisch gelöst und bei 0 °C mit 1.56 g (7.30 mmol) NaIO<sub>4</sub> versetzt. Nach 2 h Rühren bei 0 °C unter Bildung eines weißen Niederschlages wurde für 30 min auf RT erwärmt, mit gesättigter NaCl-Lösung versetzt und das Gemisch dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über NaSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck destillativ entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

#### 7.4.5 Oxidation zu Carbonsäuren (AAV 5)

4.20 mmol des jeweiligen Aldehyds und 589 mg (8.40 mmol) 2-Methyl-but-2-en wurden in 250 ml *tert*-BuOH gelöst und mit einer Lösung von 680 mg (5.00 mmol) NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O und 610 mg (5.40 mmol) NaO<sub>2</sub>Cl (80%) in 60 ml H<sub>2</sub>O versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck destillativ entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

#### 7.4.6 Einführung einer Aminocaprinsäure-Linkereinheit an das Diazabicycloalkangerüst mittels Säurechloridmethode (AAV 6)

1. Darstellung des Säurechlorides: 200 mg (0.86 mmol) *N*-Boc-Aminocaprinsäure wurden in 6 mL abs. DCM gelöst und bei 0 °C unter Stickstoff tropfenweise mit 312 µL (4.32 mmol) Thionylchlorid versetzt. Nach 10 minütigem Rühren wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das resultierende Öl 90 min bei 40 °C am Hochvakuum getrocknet.

2. Umsetzung des Säurechlorides mit dem Amin: 87.5 mg (0.22 mmol) des Amins wurden in 5 mL abs. DCM gelöst und bei 0 °C mit 74.8 µL (0.44 mmol) DIPEA versetzt bevor eine Lösung des zuvor dargestellten Säurechlorides in 4 mL abs. DCM dazugegeben wurde. Es wurde 3h bei 0 °C und anschließend 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 1 mL gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über NaSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde destillativ unter vermindertem Druck entfernt.

#### 7.4.7 Acetylierungsreaktionen (AAV 7)

Eine Lösung von 0.21 mmol des jeweiligen Amins in abs. DCM wurde bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre mit 23.4 µL (0.24 mmol) DIPEA und 22.2 µL (0.24 mmol)

Essigsäureanhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei dieser Temperatur gerührt bevor mit 5 mL gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung angesäuert wurde. Die entstehende Lösung wurde mit DCM extrahiert und die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde destillativ unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

#### **7.4.8 Benzoylierungsreaktionen (AAV 8)**

Eine Lösung von 0.21 mmol des jeweiligenamins in trockenem DCM wurde bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre mit 23.4  $\mu\text{L}$  (0.24 mmol) DIPEA und 28.5  $\mu\text{L}$  (0.24 mmol) Benzoylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h bei dieser Temperatur gerührt bevor mit 5 mL gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung angesäuert wurde. Die entstehende Lösung wurde mit DCM extrahiert und die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde destillativ unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

#### **7.4.9 Homologisierungsreaktionen nach Arndt-Eistert (AAV 9)**

Zu einer auf  $-20$  °C gekühlten Lösung der zu verlängernden Carbonsäure (0.1 mmol) in abs. THF (10 mL / mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre NMM (1.05 Äquivalente) und Chlorameisensäureisobutylester (1.05 Äquivalente) gegeben und 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Erwärmen auf  $-5$  °C wurde mit 3 mL einer etherischen Diazomethanlösung versetzt und 4 h unter Erwärmen auf RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wenigen Tropfen Essigsäure versetzt, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  auf das doppelte Volumen verdünnt und anschließend jeweils mit wenig gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, 1N HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand in abs. THF gelöst (30 mL / mmol Edukt) und mit Methanol oder *tert*-Butanol (15 mL / mmol Edukt) versetzt. Nach Kühlen der Lösung auf 0 °C wurde unter Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von Silber(I)trifluoacetat (0.46 mmol / mmol Edukt) und Triethylamin (7.21 mmol / mmol Edukt) in abs. THF versetzt (10 mL / mmol Edukt) und nach langsamen Erwärmen auf RT unter Lichtausschluss über Nacht gerührt. Anschließend wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verdünnt und mit DCM extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2N HCl angesäuert (pH 2) und erneut mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit wenig verdünnter Schwefelsäure gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel destillativ unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

#### 7.4.10 Eintopf-Glycolspaltungs-Wittigreaktionssequenz (AAV 10)

*Ansatzgröße bezogen auf 3.90 mmol Diol:* 12 g Silica wurden in 20 mL THF suspendiert und unter starkem Rühren tropfenweise mit 7.85 ml einer 0.65 M wässrigen NaIO<sub>4</sub>-Lösung versetzt. Zu dieser Suspension wurde eine Lösung von 3.90 mmol des jeweiligen Diols in 20 mL THF gegeben und anschließend mit 3.90 mmol\* des entsprechenden Triphenylphosphanyliden-essigsäureesters versetzt. Nach 24 h Rühren bei RT wurden weitere 3.90 mmol\* Triphenylphosphanyliden-essigsäureester zugegeben und es wurde für weitere 24 h gerührt. Die Suspension wurde filtriert, unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

\* sofern im Syntheseteil nicht anders vermerkt

#### 7.4.11 Wittig-Reaktionen (AAV 11)

Die Umsetzungen wurden unter Verwendung absolutierter Lösungsmittel unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

3.39 mmol Aldehyd wurden in 100 ml THF gelöst und sofern im Syntheseteil nicht anders vermerkt mit 6.78 mmol des entsprechenden Triphenylphosphanyliden-essigsäureesters versetzt. Nach 60 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel destillativ unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die im Syntheseteil gewählte Formulierung „zweimal“ bedeutet, dass erst nach 24 h die zweite Hälfte des Ylides zugegeben wurde.

#### 7.4.12 Peptidkupplung mit HATU (AAV 12)

0.57 mmol des Amins, 239 mg (0.64 mmol) HATU und 0.63 mmol der Carbonsäure wurden unter Stickstoff als Inertgas in 15 mL abs. DMF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 214 µL (162 mg, 1.26 mmol) DIPEA versetzt. Es wurde 2 h bei dieser Temperatur gerührt bevor auf RT erwärmt und für weitere 2 h gerührt wurde. Die Reaktionslösung wurde mit 70 mL Wasser verdünnt und anschließend fünf mal mit je 50 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit jeweils 50 mL 2N HCl, Wasser und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck destillativ entfernt.

#### 7.4.13 Thio-Mitsunobu-Reaktionen (AAV13)

Zu einer stark gerührten, farblosen Lösung von Ph<sub>3</sub>P (2.0 Eq.) in THF (10 ml / mmol Alkohol) wurde bei 0 °C unter N<sub>2</sub> als Inertgas DIAD (2.0 Eq.) getropft und die entstehende Paste für 30 min gerührt. (Es empfiehlt sich die Verwendung eines großen

Rührfisches!) Zu dieser Paste wurde eine Lösung des entsprechenden Alkohols (1.0 Eq.) und Thioessigsäure (2.2 Eq.) in THF (10 ml / mmol Alkohol) getropft und die resultierende Lösung zunächst 2 h bei 0 °C gerührt bevor auf RT erwärmt wurde. Nach weiterem Rühren bei RT (2-20 h) wurde bei vollständigem Umsatz das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Bei nicht vollständigem Umsatz wurde die Lösung zu einer frisch dargestellten Paste von Ph<sub>3</sub>P (2.0 Eq.) und DIAD (2.0 Eq) getropft und erneut mit AcSH (2.2 Eq.) versetzt und bis zur Vervollständigung des Umsatzes gerührt.

#### **7.4.14 Entschützung der Thioacetate zu freien Thiolen (AAV 14)**

Eine Lösung des zu entschützenden Thioacetates in abs. MeOH (1 mL / 20 µmol Thioacetat) wurde mit einer gesättigten Lösung von Ammoniak in abs. MeOH (1 Volumenequivalent) versetzt und unter Sauerstoffausschluss 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destillativ entfernt und der resultierende schaumartige Feststoff bei 40 °C im Hochvakuum getrocknet.

#### **7.4.15 Entschützungsreaktionen mit TFA/DCM (AAV 15)**

Die jeweilige Verbindung wurde in 50 % TFA in DCM (5-10 ml je 0.1 mmol Substanz) gelöst und 3h bei RT gerührt bevor das Lösungsmittel bei vermindertem Druck destillativ entfernt wurde. Zur vollständigen Entfernung überschüssiger TFA wurde dreimal mit DCM koevaporiert.

#### **7.4.16 Überführung von Thioacetaten in die entsprechenden Thioether (AAV 16)**

11.9 µmol des zu überführenden Thioacetates wurden in 0.5 mL abs. MeOH gelöst, mit einer gesättigten Lösung von Ammoniak in abs. MeOH (1 Volumenequivalent) versetzt und unter Sauerstoffausschluss 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde destillativ unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und der resultierende schaumartige Feststoff bei 40 °C im Hochvakuum für 30 min getrocknet. Der Rückstand wurde in 0.5 mL abs. MeOH gelöst und mit einer Lösung von 0.64 mg (11.9 µmol) NaOMe in 100 µL MeOH versetzt. Nach 30 sec erfolgte die Zugabe von 3.66 mg (25.8 µmol) MeI. Es wurde 1.5 h unter Stickstoff als Schutzgas gerührt, mit DCM verdünnt und mit 1 mL gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde viermal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel destillativ bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (2:1, isokratisch) als Eluent gereinigt.

### 7.4.17 THP-geschützte Hydroxamsäuren (AAV17)

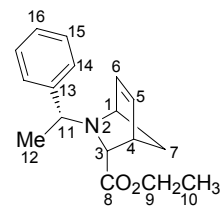
Zu einer Lösung von 46  $\mu\text{mol}$  der jeweiligen freien Carbonsäure in 0.4 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$  wurde eine Lösung von 1,1'-Carbonyldiimidazol (68  $\mu\text{mol}$ ) und HOBt (68  $\mu\text{mol}$ ) in 0.6 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$  gegeben und 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von *O*-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (68  $\mu\text{mol}$ , gelöst in 0.5 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) wurde 1.5 h bei RT gerührt und anschließend 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel destillativ am Hochvakuum entfernt und der verbleibende Rückstand in 8 mL DCM aufgenommen. Es wurde je einmal mit 4 mL gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, mit Wasser und anschließend mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Trocknen der organischen Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und destillatives Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte ein gelbes Öl, das säulenchromatographisch mit DCM/MeOH als Eluent gereinigt wurde.

## 7.5 Synthesen

(1*R*,3*R*,4*S*)-2-[(1*R*)-Phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester (**44a**):

In einem 2L-Dreihalskolben wurden bei 0 °C zu 600 ml abs. DCM über 100g frisch aktiviertem Molsieb unter Stickstoff als Schutzgasatmosphäre 71.5 g (0.35 mol) Ethylglyoxylat (50% in Toluol) und 42.4 g (0.35 mol) (*R*)-Phenylethylamin gegeben. Die Lösung wurde bei 0 °C für 2h gerührt und anschließend auf -80 °C gekühlt. Daraufhin wurden nacheinander 26.0 ml (0.35 mol) TFA, 44.5 ml (0.35 mol)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und 28.5 ml (0.35 mol) frisch destilliertes Cyclopentadien hinzugefügt. Die Lösung wurde 2 h bei -80 °C gerührt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 200 ml ges.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung wurde das Reaktionsgemisch 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über Celite filtriert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 300 ml DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde destillativ unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit PE/EE als Laufmittel (ab Gradient 10:1) geeinigt. Neben der Titelverbindung konnten 46.5 g (172 mmol, 49%, Lit.: 69%) der literaturbekannten Verbindung **45a** isoliert werden.

**44a**: Ausbeute: 7.6 g (28 mmol), 8% - Aussehen: farbloses Öl -  
 Summenformel:  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  - Molgewicht: 271.2 g/mol - DC:  $R_f = 0.26$  (Hex/EE 10:1) -  $[\alpha]_D^{20} = +112.0^\circ$  ( $c=0.72$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.25\text{-}7.42$  (m, 5H, 13-H, 14-H, 15-H), 6.42-6.46 (m, 1H, 6-H), 6.06 (dd, 1H, 5-H,  $^3J = 1.6, 5.7$  Hz), 4.27 (q, 2H, 9-H,  $^3J = 7.1$  Hz), 3.56 (br, 1H, 4-H), 3.12 (br, 1H, 1-H), 3.06 (q, 1H, 11-H,  $^3J = 6.6$

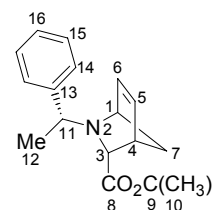


Hz), 2.49 (s, 1H, 3-H), 1.92-1.95 (m, 1H, 7-H), 1.34 (t, 3H, 10-H,  $^3J = 7.1$  Hz), 1.25 (d, 3H, 12-H,  $^3J = 6.6$  Hz), 1.23-1.25 (br, 1H, 7-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.3$  (C-8), 145.5 (C-13), 136.3 (C-6), 134.2 (C-5), 128.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 64.8 (C-3), 63.9 (C-11), 63.8 (C-4), 61.1 (C-9), 50.0 (C-1), 46.2 (C-7), 24.3 (C-12), 14.7 (C-10). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ : 272.1651, gefunden: 272.1657.

(1*R*,3*R*,4*S*)-2-[(1*R*)-Phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**44b**) und (1*S*,3*S*,4*R*)-2-[(1*R*)-Phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**45b**):

35.00 g (0.153 mol) Di-*tert*-butylfumarat wurden in 500 ml DCM gelöst und die Lösung auf  $-80$  °C gekühlt. Es wurde 7.5 h Ozon eingeleitet bis die Lösung sich blau färbte. Anschließend wurde 5 min  $\text{N}_2$  eingeleitet bevor 56.6 ml (0.77 mol) Dimethylsulfid hinzugegeben wurden. Die Reaktionslösung wurde 30 min auf  $0$  °C erwärmt und das Lösungsmittel in der Kälte bei einem Druck größer 60 mbar abdestilliert. In einem 2L-Dreihalskolben wurden 100 g Molsieb aktiviert und 700 ml abs. DCM und 37.1 g (0.31 mol) (*R*)-Phenylethylamin dazugegeben. Die Lösung wurde auf  $0$  °C gekühlt und mit dem aus der Ozonolyse gewonnenen *tert*-Butylglyoxylat (85.41 g) versetzt. Mit einem KPG-Rührer wurde die Lösung 30 min gerührt und anschließend auf  $-80$  °C gekühlt. Daraufhin wurden nacheinander 22.7 ml (0.31 mol) TFA, 38.8 ml (0.31 mol)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und 25.2 ml (0.31 mol) frisch destilliertes Cyclopentadien hinzugefügt. Die Lösung wurde 1 h bei  $-80$  °C gerührt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 400 ml ges.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung wurde das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über Celite filtriert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 300 ml DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und es wurden 82.5 g eines gelben, langsam kristallisierenden Öls erhalten. Dieses Rohprodukt wurde aus PE (50 / 70) umkristallisiert, wodurch 44.8 g farblose Kristalle **45b** erhalten wurden. Das Lösungsmittel wurde von der Mutterlauge destillativ bei vermindertem Druck entfernt und die Isomere **44b** und **45b** säulenchromatographisch getrennt (Laufmittel: PE/EE 18:1).

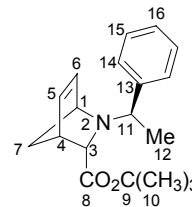
**44b**: Ausbeute: 7.35 g (24.5 mmol), 8% - Aussehen: farbloser, wachsartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  - Molgewicht: 299.14 g/mol - DC:  $R_f = 0.74$  (PE/EE 9:1, Iod) -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +96.0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1$ ) -  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.16$ -7.32 (m, 5H, 14-H, 15-H, 16-H), 6.32 (dd, 1H, 6-H,  $^3J = 5.6, 2.0$  Hz), 5.93 (dd, 1H, 5-H,  $^3J = 5.6, 1.8$  Hz), 3.42 (q, 1H, 11-H,  $^3J = 6.4$  Hz), 2.94 (dd, 2H, 7-H,  $^3J = 6.5, 12.9$  Hz), 2.26 (s, 1H, 1-H), 1.97 (s, 1H, 3-H), 1.85 (dd, 1H, 4-H,  $^3J = 8.1$  Hz), 1.44





(s, 9H, 10-H), 1.15 (d, 3H, 12-H,  $^3J=6.4$  Hz). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.3$  (C-8), 145.5 (C-6), 136.2 (C-5), 133.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 80.4 (C-9), 65.0 (C-3), 63.54 (C-1), 63.45 (C-11), 49.6 (C-4), 45.8 (C-7), 28.2 (C-10), 24.2 (C-12). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_2$  ( $\text{MH}^+$ ): 300.1964; gefunden: 300.1991. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 4.53 / 4.68; C 75.60 / 76.22; H 8.49 / 8.42.

**45b**: Ausbeute: 64.9 g (217 mmol), 70% - Aussehen: farbloser, wachsartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  - Molgewicht: 299.14 g/mol - DC:  $R_f = 0.47$  (PE/EE 9:1, Iod) -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78.4^\circ$  (c = 1.03,  $\text{CHCl}_3$ ). -  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.14$ -7.30 (m, 5H, 14-H, 15-H, 16-H), 6.40 (dd, 1H, 6-H,  $^3J = 4.7$ , 1.5 Hz), 6.35 (dd, 1H, 5-H,  $^3J = 5.7$  Hz, 1.3 Hz), 4.26 (d, 1H, 3-H,  $^3J = 1.0$  Hz), 3.00 (q, 1H, 11-H,  $^3J = 6.3$  Hz), 2.84-2.85 (m, 1H, 1-H), 2.11 (d, 1H, 7-H,  $^2J = 9.1$  Hz), 2.10-2.11 (m, 1H, 4-H), 1.38 (d, 3H, 12-H,  $^3J = 6.3$  Hz), 1.36 (d, 1H, 7-H,  $^2J = 9.1$  Hz), 1.16 (s, 9H, 10-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.4$  (C-8), 145.4 (C-6), 136.4 (C-5), 133.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 79.8 (C-9), 65.6 (C-3), 64.1 (C-1), 62.8 (C-11), 49.3 (C-4), 45.3 (C-7), 27.9 (C-10), 27.7 (C-12). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  ( $\text{MH}^+$ ): 300.1964, gefunden: 300.1969. - CHN-Analyse: berechnet / gefunden: C 76.22 / 76.16, H 8.42 / 8.45, N 4.68 / 4.64.

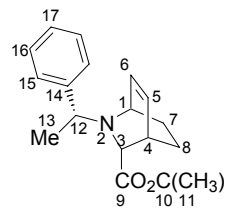


(1*R*,3*R*,4*S*)-2-[(1*R*)-Phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**44d**) und (1*S*,3*S*,4*R*)-2-[(1*R*)-Phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**45d**):

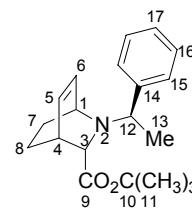
20.00 g (0.088 mol) Di-*tert*-butylfumarat wurden in 290 ml DCM gelöst und die Lösung wurde auf  $-80^\circ\text{C}$  gekühlt. Es wurde 4 h Ozon eingeleitet bis die Lösung sich blau färbte. Anschließend wurde 5 min  $\text{N}_2$  eingeleitet bevor 32.1 ml (0.44 mol) Dimethylsulfid hinzugegeben wurden. Die Reaktionslösung wurde 30 min auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt und das Lösungsmittel in der Kälte bei einem Druck größer 60 mbar abdestilliert. In einem 2L-Dreihalskolben wurden 60 g Molsieb aktiviert und 400 ml abs. DCM und 21.3 g (0.176 mol) (*R*)-Phenylethylamin dazugegeben. Die Lösung wurde auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und mit dem aus der Ozonolyse gewonnenen *tert*-Butylglyoxylat versetzt. Mit einem KPG-Rührer wurde die Lösung 30 min gerührt und anschließend auf  $-80^\circ\text{C}$  gekühlt. Daraufhin wurden nacheinander 13.1 ml (0.176 mol) TFA, 22.4 ml (0.176 mol)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und 16.4 ml (0.176 mol) frisch destilliertes Cyclopentadien hinzugefügt. Die Lösung wurde 1 h bei  $-80^\circ\text{C}$  gerührt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 230 ml ges.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung wurde das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über Celite filtriert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 200 ml DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und über

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit PE/EE als Laufmittel (ab Gradient 18:1) gereinigt.

**44d**: Ausbeute: 7.2 g (22.9 mmol), 13% - Aussehen: farbloser, wachsartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> - Molgewicht: 313.43 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.40 (Hex/EE 10:1) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +46.1° (c=0.55, MeOH) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.14-7.34 (m, 5H, 15-H, 16-H, 17-H), 6.38 (dd, 1H, 6-H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz), 6.06 (dd, 1H, 5-H, <sup>3</sup>J = 6.0, 7.3 Hz), 3.17 (q, 1H, 12-H, 6.6 Hz), 3.10 (br., 1H, 4-H), 2.78 (br., 1H, 3-H), 2.74-2.75 (m, 1H, 1-H), 1.81-1.86 (m, 1H, 8-H), 1.56 (dddd, 1H, 7-H, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz), 1.43 (s, 9H, 11-H), 1.05 (d, 3H, 13-H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz), 1.01 (ddd, 1H, 8-H, <sup>2</sup>J = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz), 0.90-0.98 (m, 1H, 7-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174.1 (C-9), 146.6 (C-14), 133.6 (C-6), 132.4 (C-5), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 127.6 (C<sub>arom</sub>), 126.9 (C<sub>arom</sub>), 80.1 (C-10), 65.5 (C-3), 64.7 (C-12), 49.6 (C-4), 34.7 (C-1), 28.2 (C-11), 26.6 (C-8), 22.3 (C-13), 18.5 (C-7). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>: 314.2120, gefunden: 314.2137.

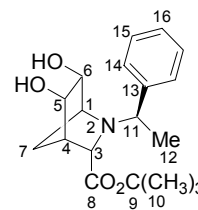


**45d**: Ausbeute: 28.1 g (89.8 mmol), 51% - Aussehen: farbloser, wachsartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> - Molgewicht: 313.43 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.34 (Hex/EE 10:1) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -102.8° (c=1, MeOH) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.09-7.36 (m, 5H, 15-H, 16-H, 17-H), 6.33 (dd, 1H, 6-H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 6.18 (dd, 1H, 5-H, <sup>3</sup>J = 1.9, 6.9 Hz), 3.54 (br., 1H, 4-H), 3.34 (br., 1H, 12-H), 2.71 (s, 1H, 3-H), 2.64 (s, 1H, 1-H), 1.95 (br., 1H, 8-H), 1.49-1.55 (m, 1H, 7-H), 1.17-1.24 (m, 13H, 8-H, 11-H, 13-H), 0.90-0.98 (m, 1H, 7-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 133.0 (C-5), 132.6 (C-6), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 128.1 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 65.6 (C-3), 63.1 (C-12), 47.9 (C-4), 34.1 (C-1), 28.2 (C-11), 26.6 (C-8), 19.4 (C-13), 18.9 (C-7). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>: 314.2120, gefunden: 314.2143.



(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-Dihydroxy-2-[(1*R*)-1-phenylethyl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**48b**)

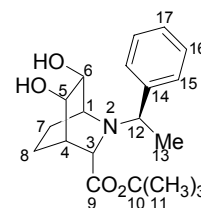
39.24g (131.1 mmol) **45b** wurden nach AAV1 (Methode B) umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (1:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 28.42g (85.21 mmol), 65% - Aussehen: farbloser, wachsartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> - Molgewicht: 333.43 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.19 (PE/EE 1:1, Iod) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +8.3° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.31 (d, 1H, 6-H, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz), 3.87 (d, 1H, 5-H, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz), 3.59 (s, 1H, 3-H), 3.56 (q, 1H, 11-H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz), 2.44 (s, 1 H, 1-H), 2.22 (s, 1H, 4-H), 1.96 (d, 1H, 7-H,



$^2J = 10.7$  Hz), 1.76 (d, 1H, 7-H,  $^2J = 10.7$  Hz), 1.45 (d, 3H, 12-H,  $^3J = 6.6$  Hz), 1.12 (s, 9H, 10-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.51$  (C-8), 144.02 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.44 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.18 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.27 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 80.15 (C-9), 73.34 (C-5), 67.26 (C-6), 66.17 (C-3), 61.94 (C-1), 60.21 (C-11), 49.09 (C-4), 29.33 (C-7), 27.62 (C-10), 22.33 (C-12). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+1$ ) $^+$ : 334.2018; gefunden: 334.2016. - Ein nach AAV1 (Methode A) durchgeführter Versuch brachte 96% Ausbeute.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-Dihydroxy-2-[(1*R*)-1-phenylethyl]-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**48d**):

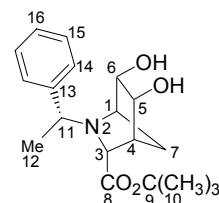
22.6 g (72.1 mmol) **45d** wurden nach AAV1 (Methode A) umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt wurde mit EE/PE als Laufmittelgemisch (ab Gradient 1:4) säulenchromatographisch gereinigt. - Ausbeute: 18.68 g (53.8 mmol), 75% - Aussehen: bräunlich zähes Öl - Summenformel:  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_4$  - Molgewicht:



403.55 g/mol - DC:  $R_f = 0,48$  (EE/PE 1:1) -  $[\alpha]_D^{20} = +0.51$  ( $c=0.59$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.20$ -7.43 (m, 5H, 15-H, 16-H, 17-H), 4.10 (dd, 1H, 6-H,  $^3J = 3.8$ , 8.2 Hz), 3.99-4.03 (m, 1H, 5-H), 3.87 (q, 1H, 12-H,  $^3J = 6.6$ ), 3.35 (br, 1H, 3-H), 3.05-3.08 (m, 1H, 1-H), 2.07-2.11 (m, 1H, 4-H), 1.91-1.99 (m, 1H, 7-H), 1.80-1.89 (m, 1H, 7-H), 1.69-1.78 (m, 1H, 8-H), 1.40 (d, 3H, 13-H,  $^3J = 6.6$  Hz), 1.36-1.39 (m, 1H, 8-H), 1.33 (s, 9H, 11-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 173.3$  (C-9), 144.7 (C-12), 128.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 80.7 (C-10), 68.0 (C-5), 64.8 (C-6), 64.0 (C-3), 61.8 (C-12), 50.4 (C-1), 37.7 (C-4), 28.3 (C-11), 20.8 (C-7), 20.6 (C-13), 13.4 (C-8). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_4$  ( $\text{M}+1$ ) $^+$ : 348.2174, gefunden: 348.2188

(1*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-5,6-Dihydroxy-2-[(1*R*)-1-phenyl-ethyl]-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**49b**)

13.87 g (46.32 mmol) **44b** wurden nach AAV1 (Methode B) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE als Laufmittel (ab Gradient 4:1) gereinigt. - Ausbeute: 5.44 g (16.3 mmol), 35% - Aussehen: farbloser, schaumartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2$  - Molgewicht: 333.14 g/mol - DC:  $R_f =$



0.60 (PE/EE 1:1, Iod) -  $[\alpha]_D^{20} = +14.5^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1$ ) -  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.13$ -7.33 (m, 5H, 14-H), 4.06 (d, 1H, 6-H,  $^3J = 6.0$  Hz), 3.75 (d, 1H, 5-H,  $^3J = 6.0$  Hz), 3.55 (q, 1H, 11-H,  $^3J = 6.6$  Hz), 2.77 (s, 1H, 1-H), 2.59 (s, 1H, 3-H), 2.34 (s, 1H, 4-H), 1.66 (d, 1H, 7-H,  $^3J = 10.4$  Hz), 1.49 (d, 1H, 7-H,  $^3J = 10.4$  Hz), 1.41 (s, 9H, 10-H), 1.12 (d, 3H, 12-H,  $^3J = 6.6$  Hz). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.7$  (C-8), 144.9 (C-13), 130.1 (C-14), 128.6 (C-14), 128.5 (C-14), 127.4 (C-14), 127.1 (C-14), 81.7 (C-

9), 73.5 (C-5), 67.7 (C-6), 64.8 (C-3), 62.3 (C-1), 60.6 (C-11), 49.5 (C-4), 29.8 (C-7), 29.4 (C-7) 28.1 (C-10), 21.1 (C-12). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{19}H_{25}NO_2$  ( $MH^+$ ): 334.2018; gefunden: 334.2028.

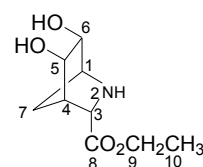
(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-Dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäureethylester (**51a**):

46.9 g (173 mmol) **45a** wurden nach AAV 1 (Methode A) umgesetzt.

- Ausbeute: 52.8 g (173 mmol), 100%. - Das isolierte Rohprodukt **48a**

wurde nach AAV 2 umgesetzt. - Ausbeute: 34.8 g (173 mmol), 100%

- Aussehen: gelbes Öl - Summenformel:  $C_9H_{15}NO_4$  - Molgewicht:



201.1 - DC:  $R_f = 0.32$  (DCM/MeOH, 9:1, Ninhydrin). -  $[\alpha]_D^{20} = +11.7^\circ$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ ). -  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 4.15$ - $4.22$  (m, 2H, 9-H), 4.01-4.08 (br, 3H, 2 OH, NH), 3.91 (d, 1H, 6-H,  $^3J = 6.6$  Hz), 3.89 (d, 1H, 5-H,  $^3J = 6.6$  Hz), 3.41 (m, 1H, 3-H), 3.27 (s, 1H, 1-H), 2.57 (s, 1H, 4-H), 1.80 (d, 1H, 7-H,  $^2J = 11.0$  Hz), 1.31 (d, 1H, 7-H,  $^2J = 11.0$  Hz), 1.26 (t, 3H, 10-H,  $^3J = 7.2$  Hz). -  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 172.86$  (C-8), 72.33 (C-6), 72.04 (C-5), 62.09 (C-9), 60.20 (C-3), 58.98 (C-1), 47.20 (C-4), 29.16 (C-7), 14.21 (C-10). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_9H_{16}NO_4$  ( $MH^+$ ): 202.1079; gefunden: 202.1081. - CHN-Analyse, berechnet / gefunden: C 53.72 / 53.80, H 7.51 / 7.49, N 6.96 / 6.90.

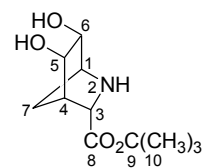
(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-Dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**51b**):

11.2 g (33.6 mmol) **48b** wurden nach AAV 2 umgesetzt. - Ausbeute:

7.75g (33.8 mmol), 100% - Aussehen: wachsartiger, gelber Feststoff -

Summenformel:  $C_{11}H_{19}O_4N$  - Molgewicht: 229.3 g/mol - DC:  $R_f =$

0.33 (DCM/MeOH 9:1) -  $[\alpha]_D^{20} = +12.3$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ ) -  $^1H$ -NMR



(500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 3.90$  (d, 1H, 6-H,  $^3J = 6.2$  Hz), 3.82 (d, 1H, 5-H,  $^3J = 6.2$  Hz), 3.31 (s, 1H, 1-H), 3.06 (s, 1H, 3-H), 2.55 (s, 1H, 4-H), 1.75 (d, 1H, 7-H,  $^2J = 10.3$  Hz), 1.49 (s, 9H, 10-H), 1.25 (d, 1H, 7-H,  $^2J = 10.3$  Hz). -  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 173.1$  (C-8), 82.5 (C-9), 73.2 (C-6), 73.1 (C-5), 60.4 (C-1), 60.4 (C-3), 47.8 (C-4), 29.3 (C-7), 28.4 (C-19). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{11}H_{20}O_4N$  ( $M+1$ ) $^+$ : 230.1392, gefunden: 230.1396. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 6.20 / 6.11; C 57.60 / 57.62; H 8.33 / 8.35.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-Dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**51d**):

23.4 g (67.3 mmol) **48d** wurden nach AAV 2 umgesetzt. - Ausbeute:

16.3 g (67.0 mmol), 99% - Aussehen: bräunlicher Feststoff -

Summenformel: C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> - Molgewicht: 243.3 g/mol - DC: R<sub>f</sub> =

0.50 (DCM/MeOH 9:1) - Schmelzpunkt: 134 °C - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -3.1 (c=1,

CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.06-4.09 (m, 2H, 6-H, 5-H), 3.53 (t, 1H, 3-

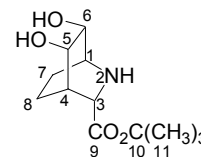
H, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz), 2.95-2.99 (m, 1H, 1-H), 2.11-2.14 (m, 1H, 4-H), 1.78 - 1.95 (m, 2H, 7-

H, 8-H), 1.50-1.59 (m, 1H, 7-H), 1.35 - 1.41 (s, 9H, 11-H), 1.22 - 1.31 (m, 1H, 8-H). -

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 173.5 (C-9), 82.8 (C-10), 67.0 (C-5), 66.0 (C-6), 57.4

(C-3), 49.3 (C-1), 35.1 (C-4), 28.4 (C-11), 20.1 (C-7), 13.5 (C-8). - HRMS (FAB)

berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>(M+H)<sup>+</sup>: 244.1549, gefunden: 244.1552.



(1*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-5,6-Dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**52**):

5.30 g (15.9 mmol) **49b** wurden nach AAV 2 umgesetzt. Das erhaltene

Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH als

Laufmittel (ab Gradient 98:2) gereinigt. - Ausbeute: 1.24g (5.41 mmol),

34% - Aussehen: farbloser, schaumartiger Feststoff - Summenformel:

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> - Molgewicht: 229.14 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.18 (DCM/MeOH 9:1, Ninhydrin) -

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -13° (CHCl<sub>3</sub>, c = 1) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.89 (s, 2H, 5-H, 6-H),

3.35 (s, 1H, 1-H), 3.08 (s, 1H, 3-H), 2.53 (s, 1H, 4-H), 1.76 (d, 1H, 7-H, <sup>2</sup>J = 11.0 Hz),

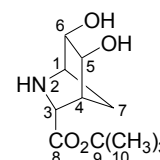
1.45 (s, 9H, 10-H), 1.26 (d, 1H, 7-H, <sup>2</sup>J = 11.0 Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =

172.62 (C-8), 82.34 (C-9), 72.70 (C-4), 72.65 (C-5), 60.14 (C-6), 59.80 (C-2), 47.52 (C-

3), 29.04 (C-7) 28.13 (C-10). - HRMS (FAB): berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

230.1392; gefunden: 230.1393. - CHN-Analyse: gefunden (berechnet): N 6.09 / 6.11; C

57.62 / 57.62; H 8.51 / 8.35.



(1*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5,6-Dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäureethylester (**53**):

3.40 g (11.9 mmol) **46c** wurden nach AAV 1 (Methode A)

umgesetzt. - Ausbeute: 3.39 g (10.6 mmol), 90%. - Das erhaltene

Rohprodukt **50** wurde ohne Reinigung nach AAV 2 umgesetzt. -

Ausbeute: 2.20g (10.2 mmol), 96% - Aussehen: gelbes Öl -

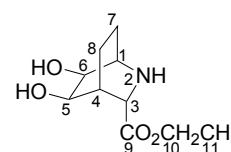
Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> - Molgewicht: 215.25 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.27 (DCM/MeOH,

9:1, Ninhydrin). - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7.0 ° (c=1, MeOH) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH): δ =

4.20-4.40 (m, 2H, 10-H), 4.03 (d, 1H, 5-H, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz), 3.95 (ddd, 1H, 6-H, <sup>3</sup>J = 8.4,

3.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz), 3.77 (ddd, 1H, 3-H, <sup>3</sup>J = 8.4, 3.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz), 3.14 (ddd, 1H,

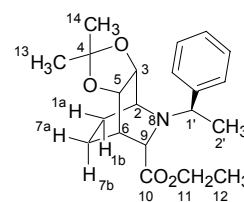
1-H, <sup>3</sup>J = 5.4, 3.6 Hz, 2.8 Hz), 2.31 (m, 1H, 4-H), 2.11-2.19 (m, 1H, 7-H oder 8-H),



2.00-2.10 (m, 1H, 7-H oder 8-H), 1.62-1.71 (m, 1H, 7-H oder 8-H), 1.45-1.55 (m, 1H, 7-H oder 8-H), 1.31 (t, 3H, 11-H,  $^3J = 7.1$  Hz). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $[\text{D}_4]$  MeOH):  $\delta = 172.7$  (C-9), 65.8 (C-6), 64.3 (C-5), 63.6 (C-10), 58.0 (C-3), 51.2 (C-1), 35.3 (C-4), 17.5 (C-7), 17.4 (C-8), 14.4 (C-11). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): 216.1236, gefunden 216.1230. - CHN-Analyse: berechnet / gefunden: C 55.80 / 55.86, H 7.96 / 7.90, N 6.51 / 6.55.

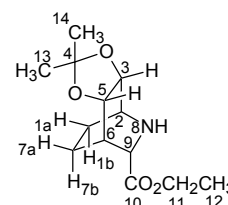
(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*,9*S*)-4,4-Dimethyl-8-[(1'*R*)-phenylethyl]-3,5-dioxa-8-aza-tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecan-9-carbonsäureethylester (**54**):

4.6 g (14 mmol) **48c** wurden in 100 ml absolutem Methanol gelöst und mit 3.0 g (16 mmol) p-Toluolsulfonsäure und 4.4 g (42 mmol, 5.2 ml) Dimethoxypropan versetzt. Die Reaktionslösung wurde 1.5 h bei RT und anschließend 1 h bei 55 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck destillativ entfernt, der Rückstand in DCM aufgenommen und mit 2N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck destillativ entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel, das zuvor mit 5% Triethylamin in Hexan deaktiviert worden war, mit Hexan/EE (8:1, isokratisch) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 3.9 g (11 mmol), 93% - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4$  - Molgewicht: 359.46 g/mol - DC:  $R_f = 0.40$  (Hexan/EE 8:1, Iod) -  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.11$ -7.34 (m, 5H, arom.), 4.21 (dd, 1H, 3-H,  $^3J = 8.1, 3.8$  Hz), 4.17 (dd, 1H, 5-H,  $^3J = 7.9, 3.5$  Hz), 3.85 (q, 2H, 11-H,  $^3J = 7.0$  Hz), 3.75 (q, 1H, H-1',  $^3J = 6.5$  Hz), 3.24 (m, H-9, 1H), 3.12 (m, H-2, 1H), 2.08-2.09 (m, 1H, 6-H), 1.79-1.84 (m, 1H, 1a-H), 1.60-1.71 (m, 2H, 1b-H, 7a-H), 1.43 (s, 3H, 13-H), 1.20-1.31 (m, 7H, 7bH, 14-H, 2'-H), 1.03 (t, 3H, 12-H,  $^3J = 7.1$  Hz). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 173.7$  (C-10), 144.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 108.7 (C-4), 74.9 (C-5), 71.8 (C-3), 62.6 (C-9), 61.6 (C-1'), 60.3 (C-11), 46.3 (C-2), 34.9 (C-6), 25.8 (C-13), 24.3 (C-14), 20.5 (C-1), 20.3 (C-2'), 13.0 (C-7), 11.6 (C-12). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **55**.



(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*,9*S*)-4,4-Dimethyl-3,5-dioxa-8-aza-tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecan-9-carbonsäureethylester (**55**):

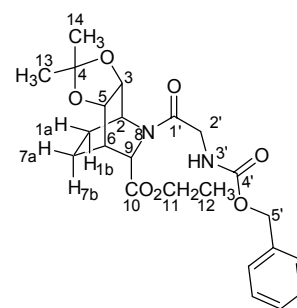
3.9 g (11 mmol) **54** wurden nach AAV 2 umgesetzt. - Ausbeute: 3.44 g (9.56 mmol), 87% - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  - Molgewicht: 255.15 g/mol - DC:  $R_f =$



0.19 (Hexan/EE 1:1, Ninhydrin) -  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 4.33$  (dd, 1H, 5-H,  $^3J = 8.1, 3.9$  Hz), 4.27-4.30 (m, 1H, 3-H), 4.19-4.26 (m, 2H, 11-H), 3.51 (m, 1H, 9-H), 3.07 (m, 1H, 2-H), 2.22-2.23 (m, 1H, 6-H), 1.82-1.86 (m, 1H, 1a-H), 1.76-1.81 (m, 1H, 7a-H), 1.47-1.51 (m, 4H, 1b-H, 13-H), 1.36 (s, 3H, 14-H), 1.26 (t, 3H, 12-H,  $^3J = 7.1$  Hz). -  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 174.6$  (C-10), 109.4 (C-4), 74.8 (C-5), 74.4 (C-3), 61.5 (C-11), 55.6 (C-9), 46.6 (C-2), 34.5 (C-6), 25.8 (C-13), 24.3 (C-14), 20.3 (C-1), 14.2 (C-7), 13.5 (C-12). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **56a**.

(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*,9*S*)-8-(2-Benzoyloxycarbonylamino-acetyl)-4,4-dimethyl-3,5-dioxa-8-azatricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecan-9-carbonsäureethylester (**56a**):

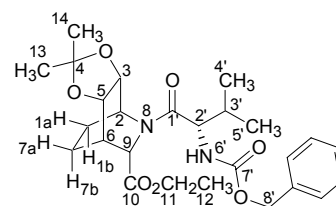
500 mg (1.96 mmol) **55** wurden mit Cbz-Gly-OH (0.82 g, 3.92 mmol) nach AAV 3 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Hexan/EE (1:1, isokratisch) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 0.70 g (1.57 mmol): 80% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$  - Molgewicht: 446.49 g/mol - DC:  $R_f = 0.38$  (Hexan/EE 1:1, Cersulfat) -  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta =$



7.32-7.37 (m, 5H, arom.), 5.72 (m, 1H, 3'-H), 5.14 (s, 2H, 5'-H), 4.23-4.27 (m, 4H, 11-H, 9-H, 5-H), 4.17-4.20 (m, 1H, 3-H), 4.08-4.10 (m, 1H, 2'-H), 3.92 (m, 1H, 2-H), 2.47-2.48 (m, 1H, 6-H), 2.01-2.05 (m, 1H, 1a-H), 1.91-1.94 (m, 1H, 7a-H), 1.84-1.87 (m, 1H, 1a-H), 1.55 (s, 3H, 13-H), 1.37 (s, 3H, 14-H), 1.30 (t, 3H, 12-H,  $^3J = 7.1$  Hz), 1.27-1.28 (m, 1H, 7b-H). -  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170.1$  (C-10), 167.8 (C-1'), 156.7 (C-4'), 136.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 110.9 (C-4), 74.6 (C-5), 73.4 (C-3), 67.3 (C-5'), 61.9 (C-11), 56.7 (C-9), 48.5 (C-2), 43.3 (C-2'), 33.8 (C-6), 26.1 (C-14), 25.3 (C-15), 18.9 (C-1), 14.6 (C-12), 13.4 (C-7). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$  ( $\text{MH}^+$ ): 447.2131, gefunden: 447.2157.

(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*,9*S*)-8-[(2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-methyl-butryl]-4,4-dimethyl-3,5-dioxa-8-azatricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecan-9-carbonsäureethylester (**56b**)

0.50 g (1.96 mmol) **55** wurden mit Cbz-Val-OH (0.57 g, 2.25 mmol) nach AAV 3 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Hexan/EE (7:3, isokratisch) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 0.34 g (0.70 mmol), 36% -

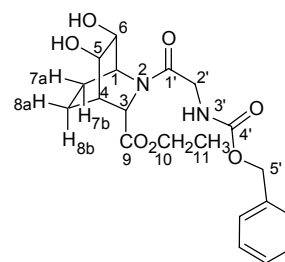


Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$  - Molgewicht: 488.57 g/mol - DC:  $R_f = 0.49$  (Hexan/EE 7:3, Cersulfat) -  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta =$

7.22-7.30 (m, 5H, arom), 5.44 (d, 1H, 6'-H,  $^3J = 8.8$  Hz), 4.99-5.05 (m, 2H, 8'-H), 4.41 (dd, 1H, 2'-H,  $^3J = 8.8$ , 4.9 Hz), 4.19 (m, 1H, 9-H), 4.14-4.18 (m, 4H, 3-H, 11-H, 5-H), 4.02-4.03 (m, 1H, 2-H), 2.39 (m, 1H, 6-H), 1.98-2.00 (m, 1H, 1a-H), 1.91-1.95 (m, 1H, 3'-H), 1.80-1.85 (m, 1H, 7a-H), 1.72-1.76 (m, 1H, 1b-H), 1.46 (s, 3H, 13-H), 1.28 (s, 3H, 14-H), 1.20 (t, 3H, 12-H,  $^3J = 7.1$  Hz), 1.16-1.17 (m, 1H, 7b-H), 0.98 (d, 3H, 5'-H,  $^3J = 6.6$  Hz), 0.86 (d, 3H, 4'-H,  $^3J = 6.9$  Hz). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 171.7$  (C-10), 170.3 (C-1'), 156.9 (C-7'), 136.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 74.5 (C-3), 73.6 (C-5), 67.3 (C-8'), 61.8 (C-11), 56.7 (C-9), 56.3 (C-2'), 49.4 (C-2), 34.0 (C-6), 32.2 (C-3'), 26.1 (C-15), 24.8 (C-14), 20.0 (C-4'), 18.9 (C-1), 17.2 (C-5'), 14.6 (C-11), 13.4 (C-7). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$  ( $\text{MH}^+$ ): 489.2601, gefunden: 489.2618.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(2-Benzoyloxycarbonylamino-acetyl)-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo-[2.2.2]octan-3-carbonsäureethylester (**57a**)

700 mg (1.57 mmol) **56a** wurden in 25 mL THF gelöst und mit 25 mL 2N HCl (25 ml) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde anschließend 3h bei 60 °C gerührt. Die wässrige Reaktionslösung wurde mit Natriumchlorid gesättigt und zehnmal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

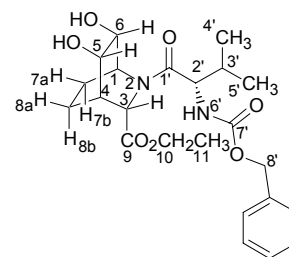


am Rotationsverdampfer destillativ entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (95:5, isokratisch) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 450 mg (1.11 mmol), 71% - Aussehen: farbloser, öliges Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$  - Molgewicht: 406.43 g/mol - DC:  $R_f = 0.21$  (DCM/Methanol 95:5, Phosphormolybdänsäure) -  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.33$ -7.37 (m, 5H, arom.), 5.83 (br, 1H, 3'-H), 5.13 (s, 2H, 5'-H), 4.33 (s, 1H, 3-H), 4.26 (q, 2H, 10-H,  $^3J = 7.1$  Hz), 4.13 (d, 1H, 2'-H,  $^2J = 17.0$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz), 4.06 (d, 1H, 2'-H,  $^2J = 17.0$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 3.93-3.98 (m, 2H, 6-H, 5-H), 3.81 (m, 1H, 1-H), 3.71-3.73 (br, 1H, OH), 3.60-3.62 (br, 1H, OH), 2.36 (m, 1H, 4-H), 2.10-2.12 (m, 1H, 7a-H), 1.89-1.93 (m, 1H, 8a-H), 1.72-1.77 (m, 1H, 7b-H), 1.33-1.37 (m, 1H, 8b-H), 1.29-1.32 (t, 3H, 11-H,  $^3J = 7.1$  Hz). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 171.6$  (C-9), 170.2 (C-1'), 157.1 (C-4'), 136.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 67.5 (C-5'), 66.6 (C-6), 65.7 (C-5), 61.9 (C-10), 58.1 (C-3), 50.1 (C-1), 43.2 (C-2'), 36.0 (C-4), 18.9 (C-7), 14.6 (C-11), 13.2 (C-8). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$  ( $\text{MH}^+$ ): 407.1818, gefunden: 407.1840.



(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-methyl-buteryl)-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäureethylester (**57b**)

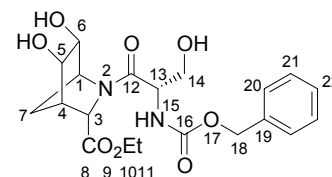
300 mg (0.61 mmol) **56b** wurden in 10 mL THF gelöst und mit 10 mL 2N HCl versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 3h bei 60°C gerührt. Die wässrige Reaktionslösung wurde mit Natriumchlorid gesättigt und zehnmal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer



destillativ entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Hexan/EE (1:1) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 244 mg (0.500 mmol), 82% - Aussehen: weißer Feststoff - Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> - Molgewicht: 488.51 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.24 (Hexan/EE 1:1, Cersulfat) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.29-7.32 (m, 5H, arom.), 5.73 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz), 5.10 (d, 1H, 8'-H, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz), 5.04 (d, 1H, 8'-H, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz), 4.49-4.57 (m, 2'-H, 1H), 4.34 (m, 1H, 3-H), 4.22 (q, 2H, 10-H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 4.04-4.05 (m, 1H, 1-H), 3.95-3.98 (m, 1H, 6-H), 3.92-3.93 (m, 1H, 5-H), 2.35 (m, 1H, 4-H), 2.13-2.19 (m, 1H, 7a-H), 1.98-2.05 (m, 1H, 3'-H), 1.91-1.95 (m, 1H, 8a-H), 1.85-1.88 (m, 1H, 7b-H), 1.33-1.35 (m, 1H, 8b-H), 1.28 (t, 3H, 11-H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 1.06 (d, 3H, 4'-H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz), 0.96 (d, 3H, 5'-H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 171.8 (C-9), 170.3 (C-1'), 157.2 (C-7'), 136.6 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 67.5 (C-8'), 66.4 (C-5), 65.8 (C-6), 61.7 (C-10), 58.1 (C-3), 56.4 (C-2'), 51.2 (C-1), 36.3 (C-4), 32.1 (C-3'), 19.8 (C-4'), 18.8 (C-7), 17.7 (C-5'), 14.6 (C-11), 13.2 (C-8). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (MH<sup>+</sup>): 449.2288, gefunden: 449.2309.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-propionyl)-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäureethylester (**57c**)

4.01 g (19.3 mmol) **51a** und 5.30 g (22.0 mmol) Cbz-Ser-OH wurden nach AAV 3 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:1) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 5.00 g (11.6

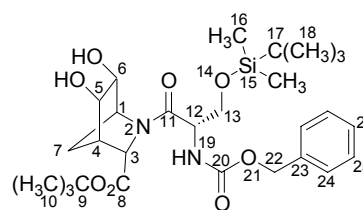


mmol): 60% - Aussehen: farbloser schaumartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht: 422.43 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.20 (EE/PE 7:3, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -32.7 ° (c=1.00, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH): δ = 7.25-7.38 (m, 5H, 20-H, 21-H, 22-H), 5.13 (d, 1H, 18-H, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz), 5.08 (d, 1H, 18-H, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz), 4.55 (dd, 1H, 13-H, <sup>3</sup>J = 6.9), 4.37 (d, 1H, 1-H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz), 4.28 (s, 1H, 3-H), 4.15 (q, 2H, 10-H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz), 4.08 (dd, 1H, 6-H, <sup>3</sup>J = 5.5, 7.6 Hz), 3.89 (dd, 1H, 5-H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz), 3.80 (dd, 1H, 14-H, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz), 3.68 (dd, 1H, 14-H, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 2.50 (s, 1H, 4-H), 1.97-2.05 (m, 1H, 7-H), 1.62-1.92 (m, 1H, 7-H), 1.24 (dd,

3H, 11-H,  $^3J = 7.3$  Hz). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 171.7$  (C-8), 171.4 (C-16), 159.0 (C-12), 138.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 126.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 68.0 (C-18), 63.67 (C-14), 63.66 (C-3), 63.2 (C-10), 62.0 (C-6), 61.6 (C-1), 61.5 (C-5), 55.5 (C-13), 48.6 (C-4), 31.7 (C-7), 14.9 (C-11). - HRMS (FAB): berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_8$ : 423.1767, gefunden: 423.1780. - CHN Analyse (berechnet / gefunden): C 56.86 / 56.41, H 6.20 / 6.10, N 6.63 / 6.53.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[(2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-propionyl]-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**57d**)

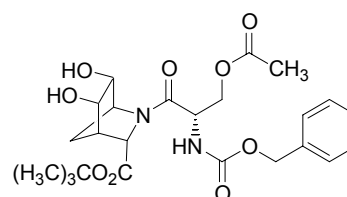
1.50 g (6.55 mmol) **51b** wurden mit 2.66 g (7.52 mmol) Cbz-Ser(TBDMS)-OH nach AAV 3 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:8) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 1.67 g (2.96 mmol): 45% - Aussehen: farbloser Feststoff -



Summenformel:  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}$  - Molgewicht: 564.74 g/mol - DC:  $R_f$  0.58 (EE/PE 2:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -35.8^\circ$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.27$ -7.33 (m, 5 H, 23-H, 24-H, 25-H, 26-H), 5.62 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 0.7 H, 19-H), 5.48 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 0.3 H, 19-H), 5.01-5.10 (m, 2 H, 22-H), 4.61 (m, 0.7 H, 12-H), 4.48 (s, 0.3 H, 1-H), 4.25 (s, 0.7 H, 1-H), 4.17-4.21 (m, 0.3 H, 12-H), 4.14 (s, 0.3 H, 3-H), 3.94 (d,  $^3J = 5.5$  Hz, 1 H, 6-H), 3.89 (d,  $^3J = 5.5$  Hz, 1 H, 5-H), 3.80-3.84 (m, 0.7 H, 13-H), 3.72-3.79 (m, 1.8 H, 13-H und 3-H), 3.61 (dd,  $^3J = 9.3$ ), 2.71 (s, 0.3 H, 4-H), 2.57 (s, 0.7 H, 4-H), 1.86-1.94 (m, 2 H, 7-H), 1.43 (s, 9 H, 10-H), 0.88 (s, 9 H, 18-H), 0.07 (s, 3 H, 16-H), 0.06 (s, 3 H, 16-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 168.9$  (C-11), 168.5 (C-20), 136.3 (C-23), 128.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 81.8 (C-9), 72.7 (C-6), 72.5 (C-5), 72.2 (C-6), 70.9 (C-5), 67.2 (C-22), 65.5 (C-13), 64.2 (C-13), 61.3 (C-1), 60.8 (C-3), 60.6 (C-3), 59.9 (C-1), 54.6 (C-12), 54.0 (C-12), 48.6 (C-4), 47.0 (C-4), 29.3 (C-7), 28.1 (C-10), 28.0 (C-10), 27.3 (C-7), 26.2 (C-18), 26.0 (C-18), 18.4 (C-17), -5.3 (C-16), -5.5 (C-16). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}$ : 565.2945 gefunden: 565.2914.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[(2*S*)-2-Benzoyloxycarbonyl-3-acetoxypropanoyl]-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**57e**)

3.00 g (13.1 mmol) **51b** und 4.18 g (14.9 mmol) Cbz-Ser(Ac)-OH wurden nach AAV 3 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:8) als Laufmittelgemisch gereinigt. Es



wurden 1.52 g (3.08 mmol, 24%) eines siruporösen, leicht verunreinigten Feststoffes erhalten, der ohne Charakterisierung direkt zu **76c** derivatisiert wurde.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[(2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-propionyl]-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**57f**):

8.1 g (17 mmol) Cbz-Ser(TBDPS)-OH wurden nach AAV 3 mit 3.5 g (16 mmol) **51b** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:1) als Laufmittelgemisch gereinigt wurde.

- Ausbeute: 8.03 g (11.7 mmol), 78% - Aussehen:

schaumartiger, farbloser Feststoff - Summenformel:

$C_{38}H_{48}N_2O_8Si$  - Molgewicht: 688.88 g/mol - DC:  $R_f =$

0.50 (EE/PE 1:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -23.36^\circ$  ( $c=1.16$ ,

$CHCl_3$ ) -  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ , 8:2 Rotamerengemisch)  $\delta = 7.26-7.72$  (m, 15H,

17-H, 18-H, 19-H, 23-H, 24-H, 25-H), 5.55 (d, 0.8H, NH,  $^3J = 8.8$  Hz) 5.50 (d, 0.2H,

NH,  $^3J = 8.8$  Hz), 4.98-5.12 (m, 2H, 21-H), 4.55-4.63 (m, 0.8 H, 13-H), 4.47 (br, 0.2H,

1-H), 4.26-4.35 (m, 0.2H, 13-H), 3.68-3.92 (m, 6H, 14-H, 5-H, 6-H, 3-H, 1-H) 2.59 (br,

0.2H, 4-H), 2.53 (br, 0.8H, 4-H), 1.87-1.95 (m, 0.2H, 7-H), 1.75-1.83 (m, 1.6H, 7-H),

1.66-1.75 (m, 0.2H, 7-H), 1.46 (s, 1.8H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.39 (s, 7.2 H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.06 (s,

1.8H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.04 (s, 7.2H,  $C(CH_3)_3$ ). -  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ,

Rotamerengemisch):  $\delta = 168.44$  (C-11), 168.37 (C-8), 156.7 (C-20), 136.2 ( $C_{arom}$ ),

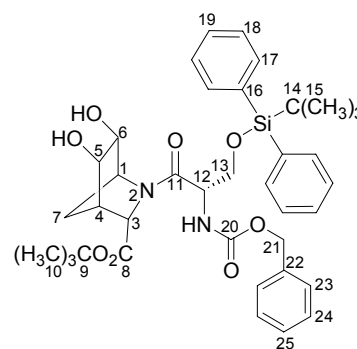
135.9 ( $C_{arom}$ ), 133.3 ( $C_{arom}$ ), 133.1 ( $C_{arom}$ ), 130.4 ( $C_{arom}$ ), 129.0 ( $C_{arom}$ ), 128.9 ( $C_{arom}$ ),

128.6 ( $C_{arom}$ ), 128.3 ( $C_{arom}$ ), 82.0 (C-9), 72.9 (C-5), 72.6 (C-6), 67.5 (C-21), 64.7 (C-

13), 61.4 (C-1), 60.8 (C-3), 55.1 (C-12), 48.2 (C-4), 47.2 (C-4), 29.6 (C-7), 28.3 (C-10),

27.5 (C-15), 27.2 (C-15), 19.5 (C-14). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{38}H_{49}N_2O_8Si$

( $M+H$ )<sup>+</sup> 689.3258, gefunden 689.3258.



(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((2*S*)-2-(Benzoyloxycarbonylamino)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-butanoyl)-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäureethylester (**57g**):

424 mg (2.11 mmol) **51a** wurden mit 851 mg (2.32 mmol)

Cbz-HSer(TBDMS)-OH nach AAV 3 umgesetzt und das

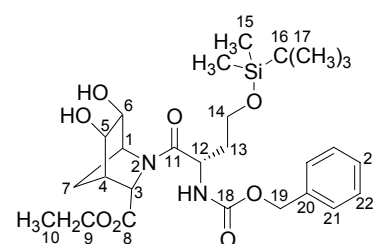
erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch mit

DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) als Laufmittelgemisch

gereinigt. - Ausbeute: 0.29 g (0.53 mmol) 25% -

Aussehen: bräunlicher, glasartiger Feststoff -

Summenformel:  $C_{27}H_{42}N_2O_8Si$  - Molgewicht: 550.72 g/mol - DC:  $R_f = 0.21$



(DCM/MeOH 95:5) / TBDMS-entschützte Verbindung:  $R_f = 0.17$  (DCM/MeOH 95:5) -  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.26\text{-}7.36$  (m, 5H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.66 (d, 1H, NH,  $^3J = 8.5$  Hz), 5.00-5.13 (m, 2H, 19-H), 4.67-4.74 (dd, 1H, 12-H,  $^3J = 7.3$ , 14.5 Hz), 4.32 (br, 1H, 4-H), 4.16 (dd, 2H, 9-H,  $^3J = 6.9$  Hz), 4.07 (d, 1H, 5-H,  $^3J = 5.7$  Hz), 3.93 (d, 1H, 6-H,  $^3J = 5.4$  Hz), 3.89 (br, 1H, 3-H), 3.74 (t, 2H, 14-H,  $^3J = 5.4$  Hz), 2.61 (br, 1H, 1-H), 1.75-2.01 (m, 4H, 7-H, 13-H), 1.25 (t, 3H, 10-H,  $^3J = 7.3$  Hz), 0.85 (s, 9H, 17-H), 0.08 (s, 3H, 15-H), 0.06 (s, 3H, 15-H). -  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 128.9$  ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 73.0 (C-6), 72.6 (C-5), 67.4 (C-19), 61.8 (C-9), 61.3 (C-4), 59.9 (C-3), 59.5 (C-14), 50.4 (C-12), 47.2 (C-1), 36.3 (C-13), 29.6 (C-7), 26.3 (C-17), 14.5 (C-10), -5.1 (C-15). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch

Derivatisierung zu **76e**. Ausser **57g** konnten 0.10 g (0.23 mmol), 11% der TBDMS

entschützten Verbindung isoliert werden:  $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.28\text{-}7.38$  (m, 5H, 18-H, 19-H,

20-H), 5.79 (d, 1H, NH,  $^3J = 8.9$  Hz), 5.02-5.13 (m, 2H,

16-H), 4.71-4.79 (m, 1H, 12-H), 4.31 (br, 1H, 4-H),

4.11-4.23 (m, 2H, 9-H), 3.91-3.96 (m, 2H, 5-H, 76-H), 3.90 (br, 1H, 3-H), 3.75 (t, 2H,

14-H,  $^3J = 5.3$  Hz), 2.63 (br, 1H, 1-H), 1.97-2.05 (m, 1H, 13-H), 1.85-1.97 (m, 2H, 7-

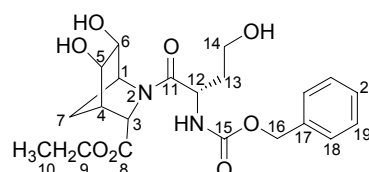
H), 1.71-1.81 (m, 1H, 13-H), 1.26 (t, 3H, 10-H,  $^3J = 7.4$  Hz). -  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170.7$  (C-11), 169.7 (C-8), 157.3 (C-15), 136.3 (C-17), 129.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.8

( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 72.9 (C-6), 72.5 (C-5), 67.9 (C-16), 62.0 (C-9), 61.6 (C-4), 60.0

(C-3), 58.5 (C-14), 49.7 (C-12), 47.3 (C-1), 36.7 (C-13), 29.5 (C-7), 14.5 (C-10). -

HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 437.1924, gemessen: 437.1963.



(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[(2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-butanoyl]-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]-heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**57h**)

4.44 g (19.4 mmol) **51b** wurden nach AAV 3 mit 8.11

g (22.1 mmol) Cbz-HSer(TBDMS)-OH umgesetzt. Das

Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE

(ab Gradient 2:1) als Laufmittelgemisch gereinigt. -

Ausbeute: 6.6 g (11 mmol) 59 % - Aussehen: farbloses

Öl - Summenformel:  $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}$  - Molgewicht:

578.63 g/mol - DC:  $R_f = 0.48$  (PE/EE 1:1) -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.2$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H-NMR}$

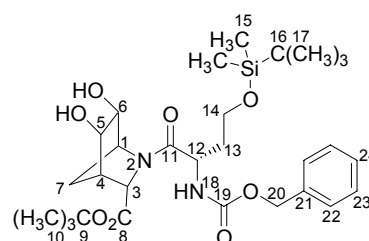
(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28\text{-}7.38$  (m, 5H, 22-H, 23-H, 24-H), 5.73 (d, 1H, 18-H,  $^3J =$

8.9 Hz), 4.99- 5.13 (m, 2H, 21-H), 4.45-4.69 (m, 1H, 12-H), 4.30 (s, 1H, 1-H), 4.06 (d,

1H, 5-H,  $^3J = 5.7$  Hz), 3.91 (d, 1H, 6-H,  $^3J = 5.7$  Hz), 3.79 (s, 1H, 3-H), 3.74 (t, 2H, 14-

H,  $^3J = 5.4$  Hz), 2.58 (s, 1H, 4-H), 1.92-2.00 (m, 1H, 13-H), 1.88-1.89 (m, 2H, 7-H),

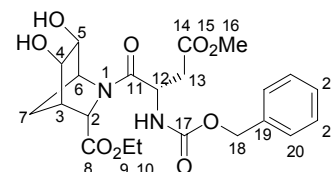
1.78-1.86 (m, 1H, 13-H), 1.44 (s, 9H, 10-H) 0.87 (s, 9H, 17-H), 0.07 (s, 3H, 15-H), 0.06



(s, 3H, 15-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.9$  (C-11), 169 (C-8), 156 (C-19), 136.6 (C-21), 128.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 73.0 (C-6), 72.6 (C-5), 67.3 (C-20), 61.2 (C-1), 60.5 (C-3), 59.6 (C-14), 50.5 (C-12), 47.3 (C-4), 36.2 (C-13), 29.4 (C-7), 28.4 (C-10), 26.3 (C-17), 18.6 (C-16), -5.1 (C-15). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 579.3102, gefunden: 579.3123.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-methoxycarbonyl-propionyl)-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäureethylester (**57i**)

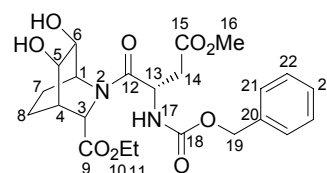
2.33 g (11.6 mmol) **51a** wurden mit 3.60 g (12.8 mmol) Cbz-Asp(OMe)-OH wurden nach AAV 3 umgesetzt. Die so erhaltenen 4.0 g Rohprodukt wurden säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:1) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 2.25 g (4.84



mmol), 42% - Aussehen: glasartiger farbloser Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9$  - Molgewicht: 464.47 g/mol - DC:  $R_f = 0.30$  (EE/PE 7:3, Cersulfat) -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55.4^\circ$  ( $c=1.00$ , MeOH) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $[\text{D}_4]$  MeOH, 8:2 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.26$ -7.37 (m, 5H, 20-H, 21-H, 22-H), 5.00-5.14 (m, 2H, 18-H), 4.87 (t, 0.8H, 12-H,  $^3J = 7.3$  Hz), 4.48 (dd, 0.2H, 12-H,  $^3J = 5.3$  Hz), 4.30 (s, 0.2H, 6-H), 4.28 (s, 0.8H, 6-H), 4.07-4.19 (m, 2H, 9-H), 3.99-4.06 (m, 1H, 4-H), 3.89 (d, 0.8H, 5-H,  $^3J = 5.7$  Hz), 3.82 (s, 1H, 2-H), 3.74 (d, 0.2H, 5-H,  $^3J = 5.7$  Hz), 3.69 (s, 2.4H, 16-H), 3.64 (s, 0.6H, 16-H), 2.91 (dd, 0.2H, 13-H,  $^2J = 16.7$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz), 2.81 (dd, 0.8H, 13-H,  $^2J = 16.1$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz), 2.65 (dd, 1H, 13-H,  $^2J = 16.1$  Hz,  $^3J = 7.9$  Hz), 2.60 (s, 0.2H, 3-H), 2.49 (s, 0.8H, 3-H), 1.92-1.98 (m, 0.8H, 7-Ha), 1.85-1.89 (m, 1H, 7-Ha, 7-Hb), 1.68-1.71 (m, 0.2H, 7-Hb), 1.24 (t, 3H, 10-H,  $^3J = 7.2$  Hz). -  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $[\text{D}_4]$  MeOH, Rotamerengemisch):  $\delta = 173.1$  (C-14), 172.1 (C-14), 171.6 (C-8), 171.5 (C-11), 170.9 (C-11), 158.1 (C-17), 157.6 (C-17), 138.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 73.53 (C-4), 73.50 (C-4), 73.3 (C-5), 71.9 (C-5), 67.9 (C-18), 67.2 (C-18), 63.1 (C-6), 63.0 (C-6), 62.4 (C-9), 61.3 (C-2), 52.5 (C-16), 52.4 (C-16), 50.8 (C-12), 50.2 (C-12), 48.2 (C-3), 38.3 (C-13), 37.3 (C-13), 29.9 (C-7), 14.4 (C-10), 14.3 (C-10). - HRMS (FAB): berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_9$ : 465.1873, gefunden: 465.1898.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-methoxycarbonyl-propionyl)-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäureethylester (**57j**)

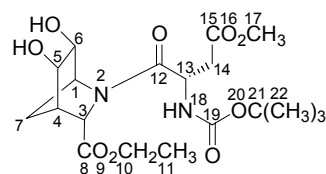
3.20 g (14.9 mmol) **51c** wurden mit 5.80 g (20.6 mmol) Cbz-Asp(OMe)-OH nach AAV 3 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:1) als Laufmittelgemisch gereinigt ohne in reiner



Substanz isoliert zu werden. - Ausbeute: 5.30 g (11.1 mmol) - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{23}H_{30}N_2O_9$  - Molgewicht: 478.49 g/mol - DC:  $R_f = 0.29$  (EE/PE 7:3, Cersulfat) -  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.28-7.38$  (m, 5H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.96 (d, 1H, 17-H,  $^3J = 9.1$  Hz), 5.05-5.14 (m, 3H, 19-H, 13-H), 4.30 (br, 1H, H-4), 4.10-4.23 (m, 3H, 1-H, 10-H), 3.98-4.04 (m, 1H, H-6), 3.88-3.94 (m, 1H, H-5), 3.66 (s, 3H, H-16), 2.75 (dd, 1H, H-14,  $^2J = 15.8$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz), 2.63 (dd, 1H, H-14,  $^2J = 16.0$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz), 2.34 (br, 1H, H-3), 2.10-2.19 (m, 1H, H-7), 1.85-1.96 (m, 1H, H-8), 1.76-1.85 (m, 1H, 7-H), 1.23-1.31 (m, 1H, H-8), 1.26 (t, 3H, 11-H,  $^3J = 7.1$  Hz). -  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 170.8, 169.8, 169.7, 136.1$  (C-20), 128.7 ( $C_{arom}$ ), 128.5 ( $C_{arom}$ ), 128.1 ( $C_{arom}$ ), 67.5 (C-19), 66.2 (C-5), 65.0 (C-6), 61.5 (C-10), 58.0 (C-4), 52.4 (C-16), 50.8 (C-1), 48.3 (C-13), 38.0 (C-14), 35.8 (C-3), 18.6 (C-7), 14.3 (C-11), 13.0 (C-8). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{23}H_{30}N_2O_9$ : 479.2030, gefunden: 479.2029.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((2*S*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-methoxycarbonyl-propionyl)-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäureethylester (**57k**)

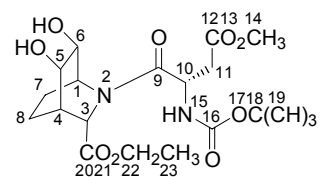
4.05 g (19.3 mmol) **51a** und 5.46 g (22.1 mmol) Boc-Asp(OMe)-OH wurden in Anlehnung an AAV 3, jedoch in Anwesenheit von Triethylamin (1 Molequivalent bezogen auf das Amin), umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:1) als



Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 4.50 g (10.5 mmol): 54% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{19}H_{30}N_2O_9$  - Molgewicht: 430.45 g/mol - DC:  $R_f 0.38$  (EE/PE 7:3, Cersulfat) -  $^1H$  NMR (500 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 4.79$  (dd, 1H, 13-H,  $^3J = 6.6, 7.6$  Hz), 4.24 (br s, 1H, 1-H), 4.15 (q, 1H, 10-H,  $^3J = 6.9$  Hz), 4.14 (q, 1H, 10-H,  $^3J = 6.9$  Hz), 4.03 (d, 1H, 6-H,  $^3J = 5.8$  Hz), 3.91 (d, 1H, 5-H,  $^3J = 6.0$  Hz), 3.82 (s, 1H, 3-H), 3.70 (s, 2.4 H, 17-H), 3.66 (s, 0.6 H, 17-H), 2.87 (dd, 0.2H, 14-H,  $^2J = 16.7$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz), 2.77 (dd, 0.8H, 14-H,  $^2J = 16.1$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz), 2.61 (dd, 1H, 14-H,  $^2J = 16.4$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz), 2.48 (s, 1H, 4-H), 1.96 (d, 0.7H, 7a-H,  $^2J = 10.7$  Hz), 1.91 (d, 0.3H, 7a-H,  $^2J = 11.9$  Hz), 1.87 (d, 0.7H, 7b-H,  $^2J = 10.7$  Hz), 1.71 (d, 0.3 H, 7b-H,  $^3J = 10.7$  Hz), 1.44 (s, 9H, 22-H), 1.25 (t, 3H, 11-H,  $^3J = 6.9$  Hz). -  $^{13}C$  NMR (100 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 172.7$  (C-15), 171.4 (C-8), 81.3 (C-21), 74.0 (C-5), 73.9 (C-6), 63.4 (C-1), 62.8 (C-10), 61.7 (C-3), 52.7 (C-17), 50.8 (C-13), 48.6 (C-4), 37.8 (C-14), 30.3 (C-7), 29.1 (C-22), 14.8 (H-11). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{19}H_{31}N_2O_9$ : 431.2030, gefunden: 431.2050.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((2*S*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-methoxycarbonyl-propionyl)-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäureethylester (**57l**)

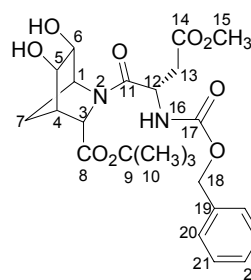
3.50 g (16.3 mmol) **51c** wurden mit 4.46 g (18.03 mmol) Boc-Asp(OMe)-OH nach AAV 3 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 7:3) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute:



4.22 g (9.50 mmol): 58% - Aussehen: farbloser glasartiger Feststoff - Summenformel:  $C_{20}H_{32}N_2O_9$  - Molgewicht: 444.48 g/mol - DC:  $R_f = 0.61$  (EE/PE 9:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -11.4$  ( $c=2.45$ ,  $CHCl_3$ ) -  $^1H$  NMR (500 MHz,  $[D_4]$  MeOH):  $\delta = 4.88$  (t, 1H, 10-H,  $^3J = 6.9$  Hz), 4.25-4.27 (m, 1H, 3-H), 4.14-4.21 (m, 2H, 22-H), 4.06-4.11 (m, 1.2H, 1-H, 5-H), 3.97-4.01 (m, 0.8H, 5-H), 3.87-3.92 (m, 1H, 6-H), 3.69 (s, 2.4H, 14-H), 3.65 (s, 0.6H, 14-H), 2.85-2.94 (m, 0.2H, 11-H), 2.77 (dd, 0.8H, 11-H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^2J = 16.0$  Hz), 2.58 (dd, 1H, 11-H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $^2J = 16.0$  Hz), 2.20 (br s, 1H, 4-H), 2.08-2.16 (m, 1H, 7-H), 1.80-1.97 (m, 2H, 8-H), 1.43 (s, 9H, 19-H), 1.28-1.34 (m, 1H, 7-H), 1.26 (t, 3H, 23-H,  $^3J = 7.1$  Hz). -  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $[D_4]$  MeOH):  $\delta = 171.2$  (C-12), 171.0 (C-20), 170.5 (C-16), 156.2 (C-9), 66.4 (C-6), 65.5 (C-5), 61.3 (C-22), 58.6 (C-3), 51.4 (C-1), 51.1 (C-14), 48.0 (C-10), 36.6 (C-11), 36.3 (C-4), 27.7 (C-19), 18.6 (C-8), 13.5 (C-23), 12.9 (C-7). - HRMS (FAB): berechnet für  $C_{20}H_{33}N_2O_9$ : 445.2186, gefunden: 445.2190. - CHN Analyse (berechnet / gefunden): C 54.05 / 54.16, H 7.26 / 7.17, N 6.30 / 6.05.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[(2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-methoxycarbonyl-propionyl]-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**57m**)

3.28 g (14.3 mmol) **51b** und 4.58 g (16.3 mmol) Cbz-Asp(OMe)-OH wurden nach AAV 3 umgesetzt und säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:1) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 4.6 g (9.3 mmol): 65% - Aussehen: farbloser glasartiger Feststoff - Summenformel:  $C_{24}H_{32}N_2O_9$  - Molgewicht:

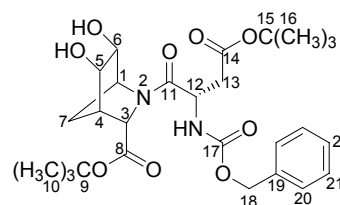


492.52 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = -56.10^\circ$  ( $c=1.0$ ,  $CHCl_3$ ) -  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $[D_4]$  MeOH, 8:2 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.27$ -7.36 (m, 5H, 20-H, 21-H, 22-H), 5.01-5.13 (m, 2H, 18-H), 4.86 (dd, 0.8H, 12-H,  $^3J = 6.3$ , 7.9 Hz), 4.41 (dd, 0.2H, 12-H,  $^3J = 4.4$ , 9.8 Hz), 4.31 (br, 0.2H, 1-H), 4.24 (br, 0.8H, 1-H), 4.02 (d, 0.8H, 6-H,  $^3J = 4.7$  Hz), 3.87 (d, 0.8H, 5-H,  $^3J = 5.3$  Hz), 3.71 (s, 0.8H, 3-H), 3.68 (s, 2.4H, 15-H), 3.65 (s, 0.6H, 15-H), 3.36-3.54 (m, 0.6H, 3-H, 5-H, 6-H), 2.86 (dd, 0.2H, 13-H,  $^2J = 16.7$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz), 2.82 (dd, 0.8H, 13-H,  $^2J = 16.1$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz), 2.65-2.70 (m, 0.2H, 13-H), 2.65 (dd, 0.8H, 13-H,  $^2J = 16.4$  Hz,  $^3J = 8.5$  Hz), 2.60 (br, 0.2H, 4-H), 2.46 (br, 0.8H, 4-H), 1.84-1.98 (m, 2H, 7-H), 1.44 (s, 7.2H, 10-H), 1.43 (s,

1.8H, 10-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $[\text{D}_4]$  MeOH, Rotamerengemisch):  $\delta = 172.2$  (C-14), 170.8 (C-11), 170.1 (C-8), 138.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 83.9 (C-9), 83.0 (C-9), 73.5 (C-5), 73.2 (C-6), 67.9 (C-18), 62.9 und 62.6 (C-1), 62.1 und 61.3 (C-3), 52.5 und 52.4 (C-15), 50.8 (C-12), 50.5 (C-12), 50.0 (C-4) 48.2 (C-4), 38.5 (C-13), 37.3 (C-13), 29.8 (C-7), 28.2 (C-10), 28.2 (C-10). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_9$  ( $\text{MH}^+$ ) 493.2186, gefunden 493.2189. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.81 / 5.69; C 58.16 / 58.53; H 6.64 / 6.55.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[(2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-*tert*-butoxycarbonylpropionyl]-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**57n**)

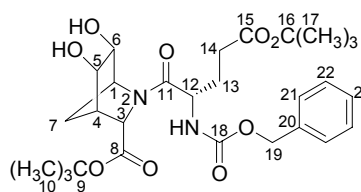
4.42 g (19.3 mmol) **51b** wurden zusammen mit 7.11 g (22.0 mmol) Cbz-Asp(O<sup>*t*</sup>Bu)-OH nach AAV 3 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:2) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 7.4 g (13.8 mmol): 72% - Aussehen: farbloser



Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9$  - Molgewicht: 534.60 g/mol - DC:  $R_f$  0.38 (EE/PE 1:1, Cersulfat) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $[\text{D}_4]$  MeOH, 3:7 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.25$ -7.39 (m, 5H, 20-H, 21-H, 22-H), 5.02-5.16 (m, 2H, 18-H), 4.81-4.85 (m, 1H, 12-H), 4.29 (s, 0.3H, 1-H), 4.22 (s, 0.7H, 1-H), 4.00 (d, 1H, 6-H,  $^3J = 5.7$  Hz), 3.87 (d, 1H, 5-H,  $^3J = 5.7$  Hz), 3.71 (s, 1H, 3-H), 2.71 (dd, 1H, 13-H,  $^2J = 16.1$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz), 2.53 (dd, 1H, 13-H,  $^2J = 16.1$  Hz,  $^3J = 8.2$  Hz), 2.46 (s, 1H, 4-H), 1.95 (d, 1H, 7-H,  $^2J = 11.0$  Hz), 1.87 (d, 1H, 7-H,  $^2J = 11.0$  Hz), 1.45 (s, 9H, 10-H oder 16-H), 1.44 (s, 9H, 10-H oder 16-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $[\text{D}_4]$  MeOH):  $\delta = 129.4$  ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 73.7 (C-6), 73.6 (C-5), 67.9 (C-18), 62.9 (C-1), 62.0 (C-3), 51.1 (C-12), 48.2 (C-4), 38.9 (C-13), 29.8 (C-7), 28.3 (C-16), 28.2 (C-10). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **76o**.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[(2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-4-*tert*-butoxycarbonylbutyryl]-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**57o**)

4.42 g (19.3 mmol) **51b** wurden zusammen mit 7.42 g (22.0 mmol) Cbz-Glu(O<sup>*t*</sup>Bu)-OH nach AAV 3 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:2) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 7.41 g (13.5 mmol): 70% - Aussehen:



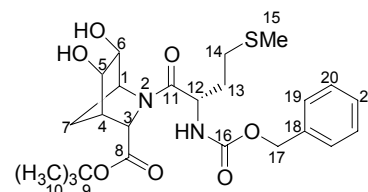
farbloser Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_9$  - Molgewicht: 548.63 g/mol - DC:  $R_f$  0.30 (EE/PE 1:1, Cersulfat) -  $[\alpha] = -36.9^\circ$  ( $c=0.57$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,



CDCl<sub>3</sub>, 9:1 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.27-7.37 (m, 5H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.60 (d, 0.9H, NH,  $^3J$  = 8.8Hz), 5.57 (d, 0.1H, NH,  $^3J$  = 8.5Hz), 5.09 (d, 1H, 19-H,  $^2J$  = 12.3 Hz), 5.02 (d, 1H, 19-H,  $^2J$  = 12.3 Hz), 4.60 (ddd, 0.9 H, 12-H,  $^3J$  = 4.1, 4.7, 8.8 Hz), 4.48 (br, 0.1H, 12-H), 4.26 (s, 1H, 1-H), 3.94 (d, 0.9H, 6-H,  $^3J$  = 4.8 Hz), 3.89 (d, 0.9H, 5-H,  $^3J$  = 4.8 Hz und 0.1H, 6-H), 3.82 (d, 0.1H, 5-H,  $^3J$  = 4.7 Hz), 3.77 (s, 1H, 3-H), 2.76 (s, 0.1H, 4-H), 2.59 (s, 0.9H, 4-H), 2.33-2.42 (m, 1.8H, 14-H), 2.26-2.32 (m, 0.2H, 14-H), 2.00-2.10 (m, 1H, 13-H), 1.94 (d, 1H, 7-H,  $^3J$  = 10.7 Hz), 1.89 (d, 1H, 7-H,  $^3J$  = 10.8 Hz), 1.81 (ddd, 1H, 13-H,  $^3J$  = 6.3, 8.5, 8.8 Hz), 1.44 (s, 9H, 17-H), 1.43 (s, 9H, 10-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.5 (C-15), 168.4 (C-8), 128.7, 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.1 (C<sub>arom</sub>), 82.0 (C-16), 81.0 (C-9), 72.6 (C-5), 72.5 (C-6), 67.2 (C-19), 61.2 (C-1), 60.4 (C-3), 51.7 (C-12), 47.1 (C-4), 30.8 (C-14), 29.2 (C-7), 28.4 (C-13), 28.2 (C-17), 28.1 (C-10). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>: 549.2812, gefunden: 549.2818. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.28 / 5.11; C 61.65 / 61.30; H 7.36 / 7.35.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[(2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-4-methylsulfonyl-butanyl]-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**57p**)

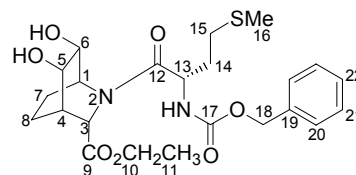
3.50 g (15.3 mmol) **51b** wurden zusammen mit 4.93 g (17.4 mmol) Cbz-Met-OH nach AAV 3 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:2) als Laufmittel gereinigt. **57p** konnte jedoch nur mit ca. 30% DCU als Verunreinigung isoliert



werden. - Ausbeute: 6.3 g (12.7 mmol) - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S - Molgewicht: 494.60 g/mol - DC:  $R_f$  = 0.25 (EE/PE 1:1, Cersulfat) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH):  $\delta$  = 7.25-7.38 (m, 5H, 19-H, 20-H, 21-H), 5.10 (d, 1H, 17-H,  $^2J$  = 12.6 Hz), 5.05 (d, 1H, 17-H,  $^2J$  = 12.6 Hz), 4.61 (dd, 1H, 12-H,  $^3J$  = 6.0, 7.9 Hz), 4.31 (s, 1H, 1-H), 4.10-4.12 (m, 1H, 6-H), 3.89 (d, 1H, 5-H,  $^3J$  = 5.7 Hz), 3.76 (s, 1H, 3-H), 2.59-2.69 (m, 2H, 14-H), 2.47 (s, 1H, 4-H), 2.12 (s, 1H, 15-H), 1.90-1.99 (m, 3H, 7-H, 13-H), 1.82-1.88 (m, 1H, 7-H), 1.45 (s, 9, 10-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH):  $\delta$  = 170.2 (C-8), 129.5 (C<sub>arom</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 83.1 (C-9), 73.6 (C-5), 73.4 (C-6), 67.7 (C-17), 62.8 (C-1), 61.9 (C-3), 52.8 (C-12), 48.3 (C-4), 32.6 (C-13), 31.0 (C-14), 29.8 (C-7), 28.2 (C-10), 15.4 (C-15). - Ein vollständiger Strukturbeweis durch Derivatisierung zu **77q** konnte nicht erbracht werden.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[(2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-4-methylsulfanyl-buteryl]-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäureethylester (**57q**)

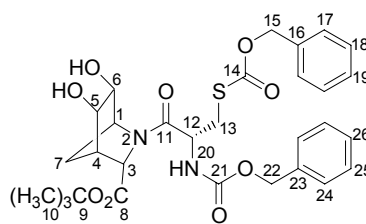
1.00 g (4.65 mmol) **51c** und 2.63 g (9.30 mmol) Cbz-Met-OH wurden nach AAV 3 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch mit Hexan/EE (ab Gradient 3:1) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute:



1.63 g (3.39 mmol), 73 % - Aussehen: farbloses, zähflüssiges Öl - Summenformel:  $C_{23}H_{32}N_2O_7S$  - Molgewicht: 480.58 g/mol - DC:  $R_f = 0.53$  (Hexan/EE 1:1, Iod). -  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.39$ -7.29 (m, 5H, 20-H, 21-H, 22-H), 5.74 (d, 1H, NH,  $^3J = 8.5$  Hz), 5.01-5.06 (m, 2H, 18-H), 4.83 (dd, 1H, 13-H,  $^3J = 5.7, 7.6$  Hz), 4.35 (s, 1H, 3-H), 4.20-4.23 (m, 2H, 10-H), 4.15 (s, 1H, 1-H), 3.99-3.91 (m, 2H, 5-H, 6-H), 3.58 (br, 2H, OH), 2.64-2.55 (m, 2H, 15-H), 2.35 (s, 1H, 4-H), 2.19-1.80 (m, 2H, 14-H), 2.10 (s, 3H, 16-H), 1.35-1.24 (m, 4H, 7-H, 8-H), 1.38 (t, 3H, 11-H,  $^3J = 7.2$  Hz). -  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 171.3$  (C-12), 170.1 (C-9), 156.7 (C-17), 136.5 ( $C_{arom}$ ), 128.9 ( $C_{arom}$ ), 128.6 ( $C_{arom}$ ), 128.4 ( $C_{arom}$ ), 67.5 (C-6), 66.5 (C-5), 65.8 (C-18), 61.7 (C-13), 58.0 (C-10), 50.9 (C-3), 50.2 (C-1), 33.2 (C-4), 31.2 (C-14), 30.0 (C-15), 18.9 (C-7), 15.8 (C-8), 14.6 (C-16), 13.2 (C-11). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{23}H_{33}N_2O_7S$  ( $MH^+$ ) 481.2008, gefunden: 481.2003. - CHN-Analyse (berechnet / gefunden): C 57.48 / 57.65, H 6.71 / 6.62, N 5.83 / 5.69.

(1*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[(2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-benzoyloxycarbonyl-sulfanyl-propionyl]-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**57r**)

2.6 g (11 mmol) **51b** und 5.01 g (12.8 mmol) Cbz-Cys(Cbz)-OH wurden nach AAV 3 umgesetzt und das isolierte Rohprodukt säulenchromatographisch mit EE/PE als Laufmittelgemisch (ab Gradient EE:PE 1:4) gereinigt. - Ausbeute: 3.4 g (5.6 mmol), 50% -

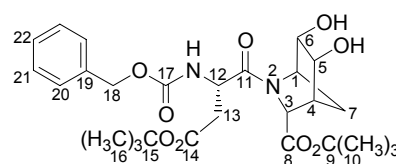


Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{30}H_{36}N_2O_9S$  - Molgewicht: 600.68 g/mol - DC:  $R_f = 0.38$  (EE/PE = 2:1) -  $[\alpha]_D^{20} = -35.0^\circ$  ( $c=1.2$ , MeOH) -  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ , 8:2 Rotamerengemisch)  $\delta = 7.17$ -7.34 (m, 10H, 17-H, 18-H, 19-H, 24-H, 25-H, 26-H), 5.82 (d, 0.8H, NH,  $^3J = 8.8$  Hz), 5.62 (d, 0.2H, NH,  $^3J = 8.5$  Hz), 5.11-5.24 (m, 2H, 15-H), 4.97-5.03 (m, 2H, 21-H), 4.66-4.73 (m, 0.8H, 12-H), 4.36-4.37 (m, 0.2 H, 12-H), 4.33-4.36 (m, 1 H, 3-H), 3.66-3.90 (m, 3 H, 1-H, 5-H, 6-H), 3.28 (dd, 1H, 13-H,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 3.8$  Hz), 2.91-2.95 (m, 0.2 H, 13-H), 2.83 (dd, 0.8H, 13-H,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz), 2.61-2.62 (d, 0.2H, 4-H,  $^3J = 7.25$  Hz), 2.51-2.53 (m, 0.8 H, 4-H), 1.78-1.90 (m, 2 H, 7-H), 1.36 (s, 9 H, 10-H). -  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ,

Rotamerengemisch):  $\delta = 171.4$  (C-14), 171.1 (C-14), 168.4 (C-11), 168.2 (C-11), 156.7 (C-21), 155.5 (C-14), 136.1 (C-23), 135.0 (C-16), 128.8 ( $C_{\text{arom}}$ ), 128.72 ( $C_{\text{arom}}$ ), 128.70 ( $C_{\text{arom}}$ ), 128.6 ( $C_{\text{arom}}$ ), 128.53 ( $C_{\text{arom}}$ ), 128.45 ( $C_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $C_{\text{arom}}$ ), 128.1 ( $C_{\text{arom}}$ ), 128.0 ( $C_{\text{arom}}$ ), 82.1 (C-9), 72.5 (C-6), 72.4 (C-5), 72.3 (C-5), 69.6 (C-15), 67.4 (C-22), 61.26 (C-1), 61.25 (C-1), 60.5 (C-3), 52.6 (C-12), 52.2 (C-12), 48.6 (C-4), 46.9 (C-4), 34.4 (C-13), 34.2 (C-13), 33.8 (C-7), 29.2 (C-7), 28.1 (C-10). – HRMS (FAB) berechnet für  $C_{30}H_{37}N_2O_9S$  (M+H)<sup>+</sup>: 601.2220, gefunden: 601.2249.

(1*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-[(2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-*tert*-butoxycarbonyl]-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**58**)

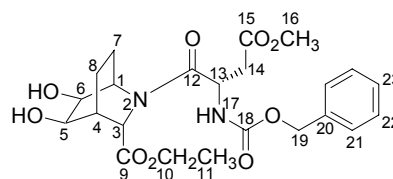
1.05 g (4.58 mmol) **52** wurden in 40 ml abs. DMF mit 1.69 g (5.22 mmol) Cbz-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-OH nach AAV 3 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE als Laufmittel



(ab Gradient 1:1) gereinigt. - Ausbeute: 2.27 g (4.25 mmol), 93% - Aussehen: farbloser, schaumartiger Feststoff - Summenformel:  $C_{27}H_{37}N_2O_9$  - Molgewicht: 534.60 - DC:  $R_f = 0.32$  (EE/PE 7:3, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +17.6^\circ$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 1$ ) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, [D4] MeOH, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.29$ -7.38 (m, 5H, 20-H, 21-H, 22-H), 5.03-5.12 (m, 2H, 18-H), 4.81 (dd, 0.6H, 12-H, <sup>3</sup> $J = 9.4$ , 5.3 Hz), 4.49 (s, 0.6H, 1-H), 4.38 (s, 0.4H, 1-H), 4.24-4.27 (m, 1H, 12-H, 3-H), 4.11 (t, 0.4H, 5-H, <sup>3</sup> $J = 7.1$  Hz), 3.89 (t, 0.6H, 5-H, <sup>3</sup> $J = 6.1$  Hz), 3.67-3.70 (m, 1.4H, 6-H, 3-H), 2.86 (dd, 0.6H, 13-H, <sup>3</sup> $J = 9.4$  Hz, <sup>2</sup> $J = 16.4$  Hz), 2.55-2.70 (m, 1.4H, 4-H, 13-H), 2.52 (dd, 0.6H, 13-H, <sup>3</sup> $J = 5.3$  Hz, <sup>2</sup> $J = 16.4$  Hz), 2.46 (s, 0.4H, 4-H), 1.82-1.93 (m, 2H, 7-H); 1.42 (s, 9H, 16-H), 1.40 (s, 9H, 10-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 130.0$  ( $C_{\text{arom}}$ ), 129.5 ( $C_{\text{arom}}$ ), 129.4 ( $C_{\text{arom}}$ ), 129.3 ( $C_{\text{arom}}$ ), 84.5 (C-15), 83.6 (C-9), 73.8 (C-5), 72.6 (C-6), 68.3 (C-13), 63.2 (C-1), 61.8 (C-3), 50.6 (C-12), 48.9 (C-4), 38.0 (C-13), 30.4 (C-7), 28.8 (C-15), 28.7 (C-9). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{27}H_{38}N_2O_9$  (MH<sup>+</sup>): 535.2656, gefunden: 535.2682.

(1*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-[(2*S*)-Benzoyloxycarbonylamino-3-methoxycarbonyl-propionyl]-5,6-dihydroxy-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäureethylester (**59**)

0.75 g (3.72 mmol) **53** und 1.91 g (6.79 mmol) Cbz-Asp(OMe)-OH wurden nach AAV 3 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch mit PE/EE (ab Gradient 4:1) als Laufmittelgemisch

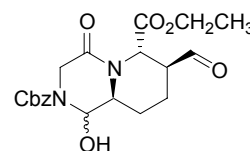


gereinigt. - Summenformel:  $C_{23}H_{30}N_2O_9$  - Molgewicht: 478.49 - Ausbeute: 0.59 g (1.23 mmol), 33 % - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - DC:  $R_f = 0.42$  (PE/EE, 7:3,

Cersulfat). -  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 7.10\text{-}7.50$  (m, 5H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.01-5.12 (m, 2H, 19-H), 4.80 (dd, 1H, 13-H,  $^3J = 5.4, 8.8$  Hz), 4.30 (d, 1H, 3-H,  $^3J = 3.2$  Hz), 4.06-4.20 (m, 4H, 10-H, 5-H, 6-H), 3.87 (dd, 1H, 1-H,  $^3J = 3.5, 3.9$  Hz), 3.67 (s, 3H, 16-H), 2.94 (dd, 1H, 14-H,  $^3J = 9.1$  Hz,  $^2J = 16.7$  Hz), 2.62 (dd, 1H, 14-H,  $^3J = 5.7$  Hz,  $^2J = 16.7$  Hz), 2.34-2.38 (m, 1H, 4-H), 2.05-2.25 (m, 2H, 7-H, 8-H), 1.75-1.85 (m, 2H, 7-H, 8-H), 1.30-1.39 (m, 3H, 11-H). -  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta = 171.6$  (C-12), 170.7 (C-9), 170.6 (C-15), 156.8 (C-18), 128.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 67.2 (C-6), 65.2 (C-5), 63.4 (C-19), 60.5 (C-10), 59.8 (C-13), 52.5 (C-15), 50.7 (C-3), 50.5 (C-1), 36.0 (C-14), 35.4 (C-4), 18.6 (C-7), 17.1 (C-8), 14.5 (C-11). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9$  ( $\text{M}^+$ ) 478.1951, gefunden 478.1959.

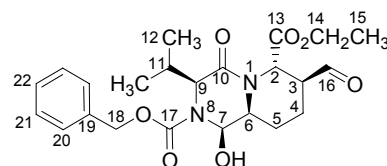
(6*S*,7*S*,10*S*)-6-Formyl-1-hydroxy-4-oxo-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (**61a**)

450 mg (1.11 mmol) **57a** wurden nach AAV 4 umgesetzt. - Ausbeute: 290 mg (0.717 mmol): 65% - Aussehen: hellgelbes Öl - Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$  - Molgewicht: 404.41 g/mol - Das Rohprodukt wurde ohne Charakterisierung zu **62a** und **62b** derivatisiert.



(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,10*S*)-7-Formyl-1-hydroxy-3-isopropyl-4-oxo-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (**61b**)

100 mg (0.22 mmol) **57b** wurden nach AAV 4 umgesetzt und als Rohprodukt isoliert. - Ausbeute: 0.70 g (0.16 mmol), 71% - Aussehen: farbloser, öliges Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$  - Molgewicht:



446.49 g/mol -  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.67\text{-}9.69$  (m, 1H, 1&-H), 7.32-7.40 (m, 5H, 20-H, 21-H, 22-H), 6.25 (m, 1H, OH), 5.83 (m, 1H, 2-H), 5.04-5.16 (m, 2H, 18-H), 4.59 (m, 1H, 7-H), 4.41 (d, 1H, 9-H,  $^3J = 8.5$  Hz), 4.03-4.18 (m, 2H, 14-H), 3.54-3.59 (m, 1H, 6-H), 3.12-3.14 (m, 1H, 3-H), 2.27-2.29 (m, 1H, 4-H), 2.07-2.14 (m, 1H, 12-H), 1.95-1.98 (m, 1H, 5-H), 1.52-1.55 (m, 1H, 4-H), 1.15-1.20 (m, 4H, 15-H, 5-H), 1.02 (d, 3H, 12-H,  $^3J = 6.6$  Hz), 0.93 (d, 3H, 12-H,  $^3J = 6.9$  Hz). -  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 200.8$  (C-16), 169.7 (C-13), 168.3 (C-10), 157.7 (C-17), 135.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 81.1 (C-7), 68.1 (C-18), 65.0 (C-9), 62.6 (C-14), 58.2 (C-6), 51.2 (C-2), 47.6 (C-3), 30.5 (C-11), 25.0 (C-5), 20.41 (C-12), 20.39 (C-12), 19.7 (C-4), 14.5 (C-15).

(1*S*,6*S*,7*S*,10*S*)-1-Hydroxy-7-hydroxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (**62a**) und  
(1*R*,6*S*,7*S*,10*S*)-1-Hydroxy-7-hydroxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (**62b**):

290 mg (0.72 mmol) **61a** wurden in 25 mL absolutem Methanol gelöst und bei 0°C mit 64.6 mg (1.43 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 1 h Rühren bei 0°C wurde eine weitere Spatelspitze Natriumborhydrid zugegeben und wiederum 10 min gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit 25 ml Wasser versetzt und 15 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Natriumchlorid gesättigt und viermal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel destillativ am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/Hexan (9:1) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 170 mg (0.42 mmol), 58% - Die zwei entstandenen Diastereomere **62a** und **62b** konnten zum Teil getrennt werden.

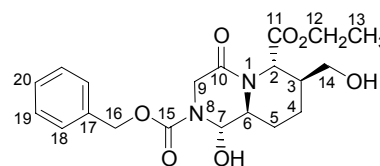
**62a**: Ausbeute: 30 mg (0.074 mmol): 41% - Aussehen:

farbloses Öl - Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> -

Molgewicht: 406.43 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.35 (EE/Hexan

9:1, Cersulfat) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.21-

7.34 (m, 5H, 18-H, 19-H, 20-H), 5.40-5.59 (m, 1H, 7-H), 5.25 (s, 1H, 2-H), 5.10 (s, 2H, 16-H), 4.25-4.35 (m, 1H, 9-H), 4.05-4.20 (m, 2H, 12-H), 3.95-4.00 (m, 1H, 9-H), 3.60-3.82 (m, 2H, 6-H, OH), 3.50-3.60 (m, 2H, 14-H), 2.53-2.54 (m, 1H, 3-H), 1.75-1.85 (m, 1H, 4-H), 1.65-1.75 (m, 2H, 4-H, 5-H), 1.35-1.45 (m, 1H, 5-H), 1.30 (t, 3H, 13-H). - <sup>13</sup>C-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 171.6 (C-11), 136.0 (C<sub>arom</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 74.8 (C-1), 68.3 (C-16), 62.3 (C-12), 60.8 (C-14), 56.0 (C-6), 53.2 (C-2), 44.6 (C-9), 37.0 (C-3), 21.7 (C-5), 21.4 (C-4), 14.6 (C-13). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (MH<sup>+</sup>): 407.1818, gefunden: 407.1799.



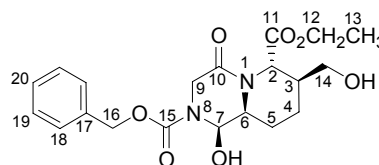
**62b**: Ausbeute: 40 mg (0.10 mmol): 17% - Aussehen:

farbloses Öl - Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> -

Molgewicht: 406.43 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.28 (EE/Hexan

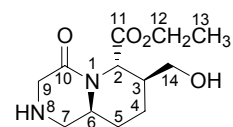
9:1, Cersulfat) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.34-

7.41 (m, 5H, 18-H, 19-H, 20-H), 5.59 (s, 1H, 7-H), 5.50 (s, 1H, 2-H), 5.19 (s, 2H, 16-H), 4.45 (d, 1H, 9-H, <sup>2</sup>J = 17.7 Hz), 4.21-4.30 (m, 2H, 12-H), 4.05 (d, 1H, 9-H, <sup>2</sup>J = 17.7 Hz), 3.79-3.82 (m, 2H, 6-H, OH), 3.50-3.55 (m, 2H, 14-H), 2.53-2.54 (m, 1H, 3-H), 1.61-1.85 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.42-1.50 (m, 1H, 5-H), 1.30 (t, 3H, 13-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 171.6 (C-11), 171.0 (C-10), 166.4 (C-15), 135.9 (C<sub>arom</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 76.7 (C-7), 68.5 (C-16), 62.2 (C-12), 60.8 (C-14), 58.6 (C-6), 53.5 (C-2), 43.7 (C-9), 37.6 (C-3), 25.4 (C-5), 22.6 (C-4), 14.6 (C-13). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (MH<sup>+</sup>): 407.1818, gefunden: 407.1799.



**(6*S*,7*S*,10*S*)-7-Hydroxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-ethylester (63)**

170 mg (0.42 mmol) der diastereomeren Alkohole **62a** und **62b** wurden in absolutem Ethanol nach AAV 2 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (8:2) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 50 mg (0.20 mmol):



100% - Aussehen: hellgelbes Öl - Summenformel:  $C_{12}H_{20}N_2O_4$  - Molgewicht: 256.26 g/mol - DC:  $R_f = 0.54$  (DCM/Methanol 8:2, Cersulfat, Ninhydrin) -  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 5.45$  (s, 1H, 2-H), 4.15 (q, 2H, 12-H,  $^3J = 7.1$  Hz), 3.57-3.62 (m, 3H, 6-H, 7-H, 14-H), 3.48-3.53 (m, 2H, 7-H, 14-H), 3.17-3.7 (m, 1H, 9-H), 2.65-2.69 (m, 1H, 9-H), 2.50-2.52 (m, 1H, 3-H), 1.65-1.68 (m, 1H, 4-H), 1.52-1.60 (m, 1H, 4-H), 1.31-1.42 (m, 2H, 5-H), 1.22 (t, 3H, 13-H,  $^3J = 7.1$  Hz). -  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 171.2$  (C-11), 171.0 (C-10), 62.3 (C-14), 61.9 (C-12), 54.0 (C-6), 52.3 (C-2), 50.6 (C-7), 49.5 (C-9), 25.5 (C-5), 22.1 (C-4), 14.6 (C-13). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{12}H_{21}N_2O_4$  ( $MH^+$ ): 257.1501, gefunden: 257.1532.

**(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-7-Formyl-1-hydroxy-3-hydroxymethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (64a)**

3.80 g (9.00 mmol) **57c** wurden nach AAV 4 umgesetzt und als Rohprodukt isoliert. - Ausbeute: 3.14 g (7.48 mmol): 83%

- Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{20}H_{24}N_2O_8$

- Molgewicht: 420.41 g/mol -  $^1H$  NMR (400 MHz, [D4]

MeOH, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.25$ -7.43 (m, 5H, 21-H,

22-H, 23-H), 5.88 (s, 0.5H, 6-H), 5.82 (s, 0.5H, 6-H), 5.05-

5.25 (m, 2H, 19-H), 4.82 (m, 1H, 2-H), 4.56-4.62 (m, 1H, 8-H), 4.28-4.43 (m, 1H, 5-H),

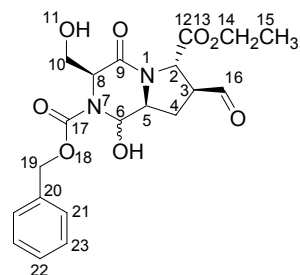
4.13-4.25 (m, 2H, 14-H), 3.87-4.02 (m, 1H, 10-H), 3.60-3.82 (m, 1H, 10-H), 3.05 (dd,

1H, 3-H,  $^3J = 7.9, 8.2$  Hz), 2.00-2.53 (m, 2H, 4-H, 3-H), 1.64-1.91 (m, 1H, 4-H), 1.25 (t,

3H, 15-H,  $^3J = 7.2$  Hz). - HRMS (FAB): berechnet für  $C_{20}H_{25}N_2O_8$ : 421.1611,

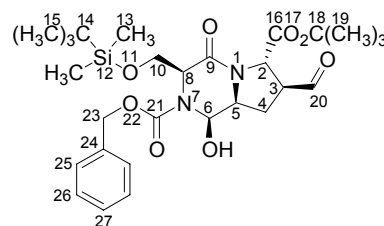
gefunden: 421.1642. - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung

zu **66a**.



(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-7-formyl-1-hydroxy-4-oxo-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**64b**)

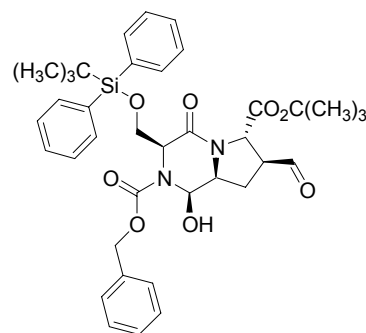
2.13 g (3.77 mmol) **57d** wurden nach AAV 4 umgesetzt und als Rohprodukt isoliert. - Ausbeute: 2.09 g (3.71 mmol), 98% - Aussehen: farbloser, wachsartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Si - Molgewicht: 562.74 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.80 (PE / EE 1:2, Cersulfat) -



[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +1.7° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6 : 4 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 9.62 (s, 1H, 20-H), 7.32-7.40 (m, 5H, 25-H, 26-H, 27-H), 5.85 (dd, 0.4H, 6-H, <sup>2</sup>J = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz), 5.72 (dd, 0.6H, 6-H, <sup>2</sup>J = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz), 5.17-5.25 (m, 2.6H, 23-H, 6-H), 5.07 (d, 0.4H, 6-H, <sup>2</sup>J = 8.2 Hz), 4.85 (dd, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz), 4.71 (br, 0.6H, 8-H), 4.65 (br, 0.4H, 8-H), 4.27-4.31 (m, 1H, 10-H), 3.92-3.98 (m, 1H, 5-H), 3.86 (dd, 0.6H, 10-H, <sup>2</sup>J = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz), 3.68 (dd, 0.4H, 10-H, <sup>2</sup>J = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz), 2.92-2.99 (m, 1H, 3-H), 2.23-2.39 (m, 2H, 4-H), 1.46 (s, 9H, 19-H), 0.86 (s, 5.4H, 15-H), 0.85 (s, 3.6H, 15-H), 0.09 (s, 1.8H, 13-H), 0.08 (s, 1.8H, 13-H), 0.07 (s, 1.2H, 13-H), 0.05 (s, 1.2H, 13-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 196.9 (C-20), 164.7 (C-9), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.2 (C<sub>arom</sub>), 83.2 (C-18), 83.1 (C-18), 71.9 (C-6), 68.2 (C-23), 67.9 (C-23), 64.8 (C-10), 63.2 (C-10), 62.7 (C-5), 62.3 (C-10), 61.6 (C-5), 61.6 (C-5), 60.9 (C-2), 59.4 (C-2), 59.0 (C-8), 58.1 (C-8), 52.7 (C-3), 28.8 (C-4), 28.7 (C-4), 28.1 (C-19), 25.9 (C-15), 25.8 (C-15), -5.5 (C-13), -5.6 (C-13). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **66b**.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-7-formyl-1-hydroxy-4-oxo-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester. (**64c**)

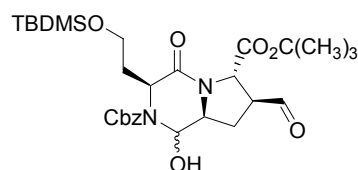
3.44 g (4.99 mmol) **57f** wurden nach AAV 4 umgesetzt und der erhaltene farblose, schaumartige Feststoff in 50 mL DCM gelöst und für 17 h bei RT über 5 g Molsieb gerührt. Anschließend wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destillativ entfernt. - Ausbeute : 3.4 g (4.95 mmol), 99% - Aussehen: schaumartiger farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Si - Molgewicht: 686.88 g/mol - Ein Strukturbeweis erfolgte durch



Derivatisierung zu **66c**.

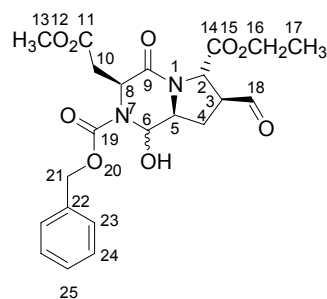
(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-7-formyl-1-hydroxy-4-oxo-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**64d**)

2.85 g (4.92 mmol) **57h** wurden nach AAV 4 umgesetzt und als Rohprodukt isoliert. - Ausbeute: 3.10 g (5.37 mmol) 95 % - Aussehen: bräunlicher, glasartiger Feststoff - Ein Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **66d**.



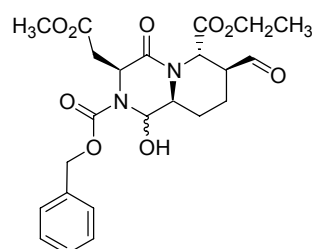
(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-7-Formyl-1-hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (**64e**)

2.00 g (4.34 mmol) **57i** wurden nach AAV 4 umgesetzt und als Rohprodukt isoliert. - Ausbeute: 1.95 g (4.22 mmol), 97% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> - Molgewicht: 462.45 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.29 (EE/PE 7:3, Cersulfat) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch) : δ = 9.70 (s, 0.3H, 18-H), 9.65 (s, 0.7H, 18-H), 7.30-7.40 (m, 5H, 23-H, 24-H, 25-H), 5.91 (s, 0.3H, 6-H), 5.74 (s, 0.7H, 6-H), 5.09-5.25 (m, 2H, H-21), 5.01-5.08 (m, 1H, 2-H), 4.72 (br, 0.3H, 8-H), 4.63 (br, 0.7H, 8-H), 4.22 (q, 1H, 16-H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 4.20 (q, 1H, 16-H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 4.02 (dd, 1H, 5-H, <sup>3</sup>J = 6.6, 6.9 Hz), 3.68 (s, 2.1H, 13-H), 3.61 (s, 0.9H, 13-H), 3.23 (br, 1H, 10-H), 3.08-3.13 (m, 0.3H, 10-H), 3.01-3.07 (m, 1H, 3-H), 2.91-3.00 (m, 0.7H, 10-H), 2.47 (ddd, 1H, 4-H, J = 7.9, 13.2, 15.8 Hz), 2.37 (ddd, 1H, 4-H, J = 7.8, 13.9, 15.6 Hz), 1.26 (t, 3H, 17-H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz). - <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 197.6 (C-18), 175.1 (C-11), 170.4 (C-14), 165.2 (C-9), 154.1 (C-19), 135.9 (C<sub>arom</sub>), 129.1 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (C<sub>arom</sub>), 74.3 (C-6), 73.8 (C-6), 68.6 (C-21), 62.8 (C-16), 62.4 (C-16), 61.2 (C-5), 59.1 (C-2), 53.0 (C-13), 52.8 (C-3), 52.4 (C-8), 37.8 (C-10), 35.5 (C-10), 28.9 (C-4), 14.5 (C-17). - MS (FAB): 463.5 (M<sup>+1</sup>). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **66e**.



(3*S*,6*S*,7*S*,10*S*)-7-Formyl-1-hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydropyrido[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (**64f**)

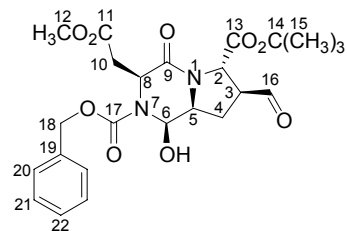
5.00 g (10.5 mmol) **57j** wurden nach AAV 4 umgesetzt. Ausbeute: 4.7 g (9.9 mmol) 94% - Aussehen: bräunlicher, glasartiger Feststoff - Ein Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **66f**.





(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-7-Formyl-1-hydroxy-3-ethoxycarbonylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**64g**).

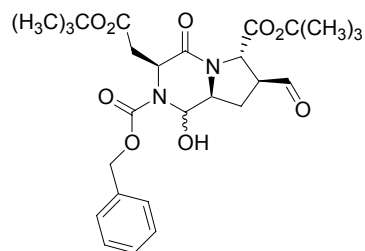
1.84 g (3.73 mmol) **57m** wurden nach AAV 4 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt 24h in CHCl<sub>3</sub> gerührt und anschließend bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. - Ausbeute: 1.95 g (3.95 mmol) - DC: *R*<sub>f</sub> = 0.70 (DCM/MeOH 9:1, Cersulfat) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch): δ = 9.55 (s, 1H, 16-H), 7.21-7.30



(m, 5H, 20-H, 21-H, 22-H), 5.81 (br, 0.4H, 6-H), 5.61-5.66 (m, 0.6H, 6-H), 5.43-5.49 (m, 0.6H, -OH), 5.00-5.16 (m, 2H, 18-H), 4.88-4.96 (m, 0.4H, -OH), 4.76-4.83 (m, 1H, 2-H), 4.56-4.62 (m, 0.4H, 8-H), 4.50-4.55 (m, 0.6H, 8-H), 3.86-3.97 (m, 1H, 5-H), 3.59 (s, 1.8H, 12-H), 3.53 (s, 1.2H, 12-H), 3.02-3.22 (m, 1.6H, 10-H), 2.83-2.92 (m, 1.4H, 3-H, 10-H), 2.32-2.40 (m, 1H, 4-H), 2.19-2.27 (m, 1H, 4-H), 1.35 (s, 9 H, 15-H). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **66g**.

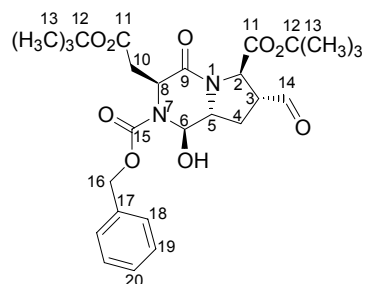
(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-7-formyl-1-hydroxy-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzyl-ester-6-*tert*-butylester (**64h**)

1.71 g (3.20 mmol) **57n** wurden nach AAV 4 umgesetzt und als Rohprodukt isoliert. - Ausbeute: 2.1 g (3.94 mmol): 100% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> - Molgewicht: 532.58 g/mol - DC: *R*<sub>f</sub> 0.31 (EE/PE 1:1, Cersulfat). - Ein Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **66h**.



(1*R*,3*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-3-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-7-formyl-1-hydroxy-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**65**)

1.00 g (1.87 mmol) **58** wurden nach AAV 4 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung in den Synthesen zu **68** und **79** eingesetzt. - Ausbeute: 1.00 g (1.87 mmol) - Aussehen: farbloser Feststoff - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.68 (d, 0.6H, 14-H, <sup>3</sup>*J* = 0.9 Hz), 9.54 (d, 0.4H, 14-H, <sup>3</sup>*J* = 0.9 Hz), 7.30-7.38 (m, 5H, 18-H, 19-H, 20-H), 5.54 (d, 0.4H, 6-H, <sup>3</sup>*J* = 2.0 Hz), 5.10-5.24 (m, 2.6H, 0.6 6-H, 16-H), 4.77 (d, 0.6H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 4.1 Hz), 4.67 (t, 0.4H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz), 4.18-4.22 (m, 0.4H, 5-H), 3.98-4.14 (m, 1H, 2-H), 3.10-3.13 (m, 0.6H, 5-H), 2.93-2.97 (m, 0.4H, 10-H), 2.72-2.79 (m, 1.6H, 10-H), 2.53-2.60 (m, 1H, 4-H), 2.42-2.50 (m, 0.4H, 4-H), 2.31-



2.38 (m, 0.6H, 4-H), 1.47 (s, 6H, 13-H), 1.46 (s, 3H, 13-H), 1.41 (s, 6H, 13-H), 1.39 (s, 3H, 13-H). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **68**.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-1-Hydroxy-3-hydroxymethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6,7-tricarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (**66a**)

2.80 g (6.66 mmol) **64a** wurden nach AAV 5 umgesetzt.

Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes erfolgte mit DCM/MeOH (ab Gradient 95:5) als

Laufmittelgemisch. - Ausbeute: 950 mg (2.18 mmol): 33% -

Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> -

Molgewicht: 436.41 g/mol - DC: *R*<sub>f</sub> 0.13 (DCM/MeOH 9:1,

Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -7.3^\circ$  (*c*=0.69, MeOH) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH, 1:1

Rotamerengemisch):  $\delta = 7.29-7.43$  (m, 5H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.90 (d, 0.5H, 6-H, <sup>3</sup>*J* =

2.2 Hz), 5.85 (d, 0.5H, 6-H, <sup>3</sup>*J* = 2.2 Hz), 5.15-5.28 (m, 2H, 19-H), 4.78 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>*J* =

8.2 Hz), 4.62 (t, 1H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 3.0 Hz), 4.20 (q, 2H, 14-H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz), 3.94-4.02 (m,

2H, 10-H, H-5), 3.81 (dd, 0.5H, 10-H, <sup>2</sup>*J* = 10.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz), 3.75 (dd, 0.5H, 10-H,

<sup>2</sup>*J* = 10.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz), 3.05 (dd, 1H, 3-H, <sup>3</sup>*J* = 7.9, 8.2 Hz), 2.38 (ddd, 1H, 4-H, <sup>2</sup>*J* =

12.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.7, 7.4 Hz), 2.22 (ddd, 1H, 4-H, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz), 1.25 (t, 3H, 15-H, <sup>3</sup>*J* = 7.2

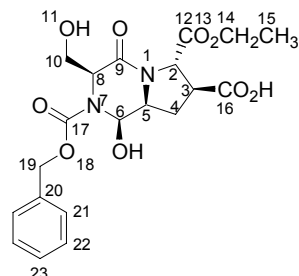
Hz). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH, Rotamerengemisch):  $\delta = 171.4$  (C-16), 165.8

(C-9), 154.6 (C-17), 154.1 (C-17), 136.3 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.2

(C<sub>arom</sub>), 128.1 (C<sub>arom</sub>), 126.1 (C<sub>arom</sub>), 71.9 (C-6), 71.5 (C-6), 68.0 (C-19), 62.5 (C-14),

62.4 (C-5), 62.2 (C-2), 61.7 (C-10), 61.6 (C-10), 57.6 (C-8), 47.0 (C-3), 32.4 (C-4), 13.3

(C-15).



(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-1-hydroxy-4-oxohexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6,7-triarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**66b**)

2.09 g (3.71 mmol) **64b** wurden nach AAV 5 umgesetzt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit

EE/PE als Laufmittelgemisch (ab Gradient 1:1)

gereinigt. - Ausbeute: 400 mg (0.69 mmol), 19% -

Aussehen: farbloses Öl - Summenformel: C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si

- Molgewicht: 578.73 g/mol - DC: *R*<sub>f</sub> = 0.38 (DCM/MeOH 9:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} =$

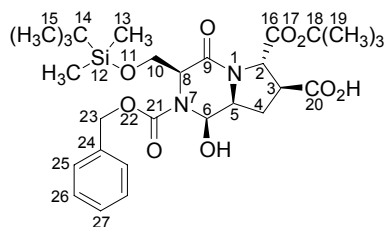
$+14.4^\circ$  (*c* = 1.95, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta =$

7.31-7.39 (m, 5H, 25-H, 26-H, 27-H), 5.85 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>3</sup>*J* = 2.5, 9.5 Hz), 5.72 (dd,

0.5H, 6-H, <sup>3</sup>*J* = 2.5, 9.8 Hz), 5.37 (d, 0.5H, -OH, <sup>3</sup>*J* = 9.3 Hz), 5.16-5.26 (m, 2.5H, 23-H,

-OH), 4.70-4.74 (m, 1.5H, 2-H, 8-H), 4.66-4.68 (m, 0.5H, 8-H), 4.26-4.32 (m, 1H, 10-

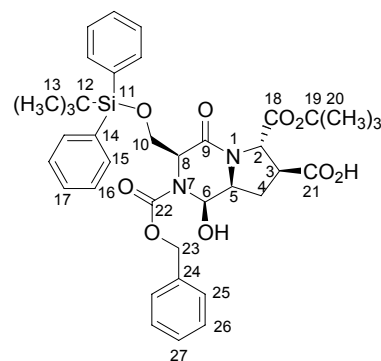
H), 3.84-3.94 (m, 1.5H, 5-H, 10-H), 3.69 (dd, 0.5 H, 10-H, <sup>2</sup>*J* = 10.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.6 Hz),



3.00-3.08 (m, 1H, 3-H), 2.30-2.41 (m, 2H, 4-H), 1.46 (s, 9H, 19-H), 0.87 (s, 4.5H, 15-H), 0.85 (s, 4.5H, 15-H), 0.09 (s, 1.5H, 13-H), 0.08 (s, 1.5H, 13-H), 0.07 (s, 1.5H, 13-H), 0.06 (s, 1.5H, 13-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 175.1$  (C-20), 169.7 (C-16), 163.4 (C-9), 163.3 (C-9), 158.0 (C-21), 135.9 (C-24), 128.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 82.6 (C-18), 71.7 (C-6), 71.3 (C-6), 68.4 (C-23), 68.2 (C-23), 63.4 (C-10), 62.4 (C-10), 62.3 (C-5), 62.2 (C-5), 62.0 (C-2), 61.9 (C-2), 58.2 (C-8), 58.1 (C-8), 45.6 (C-3), 33.9 (C-4), 28.0 (C-19), 25.8 (C-15), 18.3 (C-14), -5.6, -5.7 (C-13). HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}$ : 579.2738, gefunden: 579.2743. Neben **66b** wurden 750 mg (1.61 mmol, 43%) der TBDMS-entschützten Verbindung isoliert; Aussehen: farbloses Öl -  $R_f = 0.14$  (DCM/MeOH 9:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.8^\circ$  ( $c = 1.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Benzoyloxycarbonyl-6-*tert*-butoxycarbonyl-3-*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl-1-hydroxy-4-oxo-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-7-carbonsäure (**66c**)

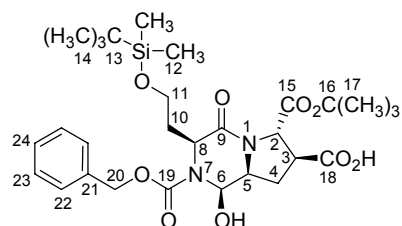
3.40 g (4.95 mmol) **64c** wurden nach AAV 5 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurden säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 95:5) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 2.40 g (3.41 mmol), 69 % - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}$  - Molgewicht: 702.88 g/mol - DC:  $R_f$  0.50 (DCM/MeOH 95:5, Cersulfat) -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.88$  ( $c = 1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $[\text{D}_4]$  MeOH, 1:1



Rotamerengemisch)  $\delta = 7.19$ -7.70 (m, 15H, 15-H, 16-H, 17-H, 25-H, 26-H, 27-H), 5.93-5.95 (m, 0.5H, 6-H) 5.83-5.90 (m, 0.5H, 6-H), 5.03-5.33 (m, 2H, 23-H), 4.70-4.74 (m, 1H, 8-H), 4.68 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 8.2\text{Hz}$ ), 4.66 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 8.2\text{Hz}$ ), 4.10-4.18 (m, 1H, 10-H), 3.96-4.00 (m, 1H, 5-H), 3.93-3.97 (m, 0.5H, 10-H), 3.87 (dd, 0.5H, 10-H,  $^2J = 9.7\text{ Hz}$ ,  $^3J = 2.9\text{Hz}$ ), 3.03-3.10 (m, 1H, 3-H), 2.35-2.43 (m, 1H, 4-H), 2.22-2.31 (m, 1H, 4-H), 1.48 (s, 9H, 20-H), 1.01 (s, 4.5H, 13-H), 1.00 (s, 4.5H, 13-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 175.12$  (C-21), 166.42 (C-9), 166.39 (C-18), 137.26 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 137.01 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 131.56 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 131.57 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 130.10 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.77 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.69 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.52 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.39 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 84.18 (C-19), 73.94 (C-6), 73.73 (C-6), 69.54 (C-23), 69.41 (C-23), 66.65 (C-10), 65.62 (C-10), 64.27 (C-5), 64.20 (C-2), 64.12 (C-5), 59.21 (C-8), 47.63 (C-3), 33.81 (C-4), 28.57 (C-20), 27.71 (C-13), 20.43 (C-12). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}(\text{M}+\text{H})^+$ : 703.3051, gemessen: 703.3061.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-ethyl]-1-hydroxy-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6,7-tricarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**66d**)

1.0 g (1.7 mmol) **64d** wurden nach AAV 5 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch mit DCM/MeOH als Laufmittel (ab Gradient 99/1) gereinigt. - Ausbeute: 145 mg (0.245 mmol), 14% - Aussehen: farbloser,

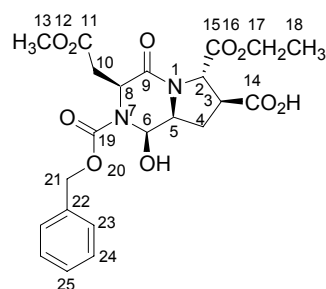


glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si - Molgewicht: 592.75 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.40 (DCM/MeOH = 9:1) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 11.0° (c=1.02, MeOH) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch): δ = 7.30-7.40 (m, 5H, 22-H, 23-H, 24-H), 5.97 (d, 0.5H, 6-H, <sup>3</sup>J = 1.6 Hz), 5.84 (d, 0.5H, 6-H, <sup>3</sup>J = 1.6 Hz), 5.08-5.25 (m, 2H, 20-H), 4.68-4.72 (m, 1.5H, 2-H, 8-H), 4.61-4.63 (m, 0.5 H, 8-H), 3.87-3.91 (m, 1H, 5-H), 3.73-3.82 (m, 2H, 11-H), 3.00-3.06 (m, 1H, 3-H), 2.25-2.45 (m, 3.5H, 4-H, 10-H), 2.13-2.21 (m, 0.5 H, 10-H), 1.45 (s, 9 H, 17-H), 0.85 (s, 9 H, 14-H), 0.06 (s, 3H, 12-H), 0.02 (s, 3H, 12-H). - <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 176.1 (C-18), 174.8 (C-9), 169.9 (C-15), 154.0 (C-19), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 128.63 (C<sub>arom</sub>), 128.61 (C<sub>arom</sub>), 128.42 (C<sub>arom</sub>), 128.38 (C<sub>arom</sub>), 128.2 (C<sub>arom</sub>), 82.59 (C-16), 82.58 (C-16), 73.2 (C-6), 72.9 (C-6), 68.0 (C-20), 67.9 (C-20), 62.2 (C-5), 61.9 (C-2), 60.8 (C-11), 60.7 (C-11), 53.6 (C-8), 53.4 (C-8), 45.8 (C-3), 31.6 (C-10), 27.9 (C-17), 25.7 (C-14), 18.2 (C-4), -5.5 (C-12). - HRMS (ESI): berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si: 593.2906, gefunden: 593.2894.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-1-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6,7-tricarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (**66e**)

800 mg (1.74 mmol) **64e** wurden analog AAV 3 umgesetzt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 9:1) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 823 mg (1.72 mmol): 99% - Aussehen: farbloser glasartiger Feststoff - Summenformel:



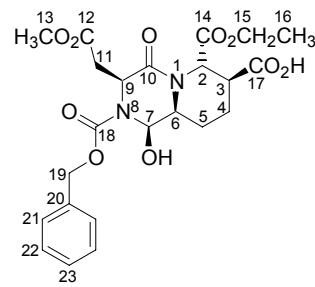
C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 478.45 g/mol - DC: R<sub>f</sub> 0.62

(DCM/MeOH 8:2, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub> = +40.2° (c=0.955, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch): δ = 7.35 (m, 5H, 23-H, 24-H, 25-H), 5.95 (v. br, 1H, -OH), 5.92 (s, 0.5H, 6-H), 5.79 (s, 0.5H, 6-H), 5.17 (m, 2H, 21-H), 4.89 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz), 4.82 (br m, 0.5H, 8-H), 4.73 (br m, 0.5H, 8-H), 4.18 (q, 2H, 17-H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 3.97 (br m, 1H, 5-H), 3.64 (s, 1.5H, 13-H), 3.56 (s, 1.5H, 13-H), 3.10 (br m, 2H, 4-H), 2.93 (br m, 1H, 3-H), 2.40 (m, 2H, 10-H), 1.23 (t, 3H, 18-H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH): δ = 173.4 (C-11), 173.1 (C-15), 168.2 (C-14), 155.3 (C-19), 155.0 (C-19), 137.4 (C-9), 129.6 (C<sub>arom</sub>), 129.3 (C<sub>arom</sub>), 129.2 (C<sub>arom</sub>), 129.1 (C<sub>arom</sub>), 74.3 (C-6), 73.8 (C-6), 69.0 (C-21), 68.9 (C-21), 63.9 (C-2), 63.8 (C-2), 63.7 (C-5), 62.8 (C-

17), 53.7 (C-8), 53.4 (C-8), 52.4 (C-13), 52.3 (C-13), 41.1 (C-4), 40.0 (C-4), 33.4 (C-10), 14.4 (C-18). - HRMS (FAB): berechnet für  $C_{22}H_{26}N_2NaO_{10}$ : 501.1485, gefunden: 501.1501. - CHN Analyse (berechnet / gefunden): C 55.23 / 55.03, H 5.48 / 5.56, N 5.86 / 5.17.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,10*S*)-1-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2,6,7-tricarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (**66f**)

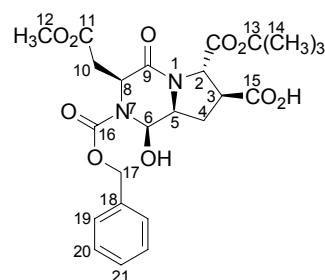
4.7 g (9.9 mmol) **64f** wurden nach AAV 5 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 95:5) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 1.04 g (2.11 mmol), 21 % - Aussehen: farbloser, schaumartiger Feststoff - Summenformel:  $C_{23}H_{28}N_2O_{10}$  - Molgewicht: 492.48 g/mol - DC:  $R_f = 0.38$  (DCM / MeOH, 9:1, Cersulfat). -  $[\alpha]_D^{20} = +37.8^\circ$  (c = 1.1,



$CHCl_3$ ). -  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.30$ -7.39 (m, 5H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.80 (br, 1H, 2-H), 5.69 (br, 0.5H, 7-H), 5.53 (br, 0.5H, 7-H), 5.10-5.23 (m, 2H, 19-H), 4.90 (t, 0.5H, 9-H,  $^3J = 5.4$  Hz), 4.80 (t, 0.5H, 9-H,  $^3J = 4.7$  Hz), 4.15-4.22 (m, 2H, 15-H), 3.74 (br, 0.5H, 6-H), 3.72 (br, 0.5H, 6-H), 3.66 (s, 1.5H, 13-H), 3.55 (s, 1.5H, 13-H), 3.35 (br, 1H, 3-H), 3.10-3.24 (m, 1H, 11-H), 2.94-3.08 (m, 1H, 11-H), 2.28 (d, 1H, 4-H,  $^2J = 12.9$  Hz), 1.93 (dd, 1H, 5-H,  $^2J = 16.2$  Hz,  $^3J = 13.2$  Hz), 1.58-1.67 (m, 1H, 5-H), 1.52 (ddt, 1H, 4-H,  $^3J = 3.1, 3.8$  Hz,  $^2J = 12.9$  Hz), 1.22-1.37 (m, 3H, 16-H). -  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 175.3$  (C-17), 128.7 ( $C_{arom}$ ), 128.5 ( $C_{arom}$ ), 128.4 ( $C_{arom}$ ), 128.2 ( $C_{arom}$ ), 74.9 (C-7), 74.4 (C-7), 68.6 (C-19), 68.5 (C-19), 62.2 (C-15), 56.3 (C-6), 56.2 (C-6), 53.5 (C-2), 52.7 (C-13), 52.6 (C-9), 52.5 (C-9), 52.4 (C-13), 40.2 (C-3), 39.1 (C-11), 37.1 (C-11), 23.2 (C-5), 21.1 (C-4), 21.0 (C-4), 14.3 (C-16). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{23}H_{28}N_2O_{10}Na$  (M + Na) $^+$ : 515.1642, gefunden: 515.1657.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-1-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6,7-tricarbonsäure-2-benzylester 6-*tert*-butyl-ester (**66g**)

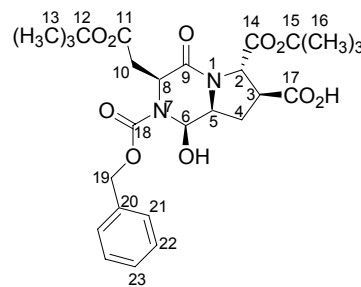
500 mg (1.04 mmol) **64g** wurden nach AAV 5 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne säulenchromatographische Reinigung zu **67g** derivatisiert. - Ausbeute: 496 mg (0.98 mmol): 94% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $C_{24}H_{30}N_2O_{10}$  - Molgewicht: 506.50 g/mol - DC:  $R_f = 0.51$  (DCM/MeOH, 9:1, Cersulfat) -  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ , 4:6 Rotamerengemisch)  $\delta =$



7.31-7.40 (m, 5H, 20-H, 21-H, 22-H), 5.92 (br, 0.4H, 6-H), 5.74 (br, 0.6H, 6-H), 5.11-5.25 (m, 2H, 18-H), 4.78 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 7.6$  Hz), 4.70-4.75 (m, 0.4H, 8-H), 4.63-4.70 (m, 0.6H, 8-H), 3.94-4.03 (m, 1H, 5-H), 3.68 (s, 1.8H, 12-H), 3.62 (s, 1.2H, 12-H), 2.94-3.43 (m, 3H, 3-H, 10-H), 2.46-2.53 (m, 1H, 4-H), 2.36-2.41 (m, 1H, 4-H), 1.46 (s, 9H, 15-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 174.9$  (C-16), 169.5 (C-13), 164.8 (C-11), 128.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 82.9 (C-14), 73.8 (C-6), 73.4 (C-6), 68.5 (C-18), 68.4 (C-18), 62.3 (C-2), 61.71 (C-5), 61.66 (C-5), 52.7 (C-12), 52.5 (C-12), 52.20 (C-8), 52.16 (C-8), 45.5 (C-3), 37.4 (C-10), 35.3 (C-10), 33.4 (C-4), 31.8 (C-4), 28.0 (C-15). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_{10}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  507.1979, gefunden 507.1983.

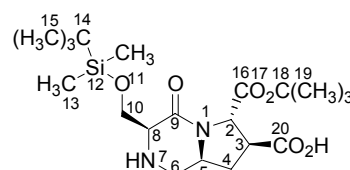
(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-1-hydroxy-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6,7-tricarbonsäure-2-benzyl-ester-6-*tert*-butylester (**66h**)

2.0 g (3.2 mmol) **64h** wurden nach AAV 5 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 443 mg (0.81 mmol): 25% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{10}$  - Molgewicht: 548.58 g/mol - DC:  $R_f$  0.45 (DCM/MeOH 9:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50.3^\circ$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.31$ -7.40 (m, 5H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.88 (s, 0.5H, 6-H), 5.73 (s, 0.5H, 6-H), 5.12-5.26 (m, 2H, 19-H), 4.79 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 6.6$  Hz), 4.66 (br s, 0.4H, 8-H), 4.60 (br s, 0.6H, 8-H), 3.90-4.01 (m, 1H, 5-H), 3.19 (dd, 0.6H, 10-H,  $^3J = 17.7$  Hz), 3.05-3.14 (m, 2H, 10-H, 3-H), 2.86 (d, 0.4H, 10-H,  $^3J = 19.2$  Hz), 2.43-2.54 (m, 1H, 4-H<sub>b</sub>), 2.32-2.43 (m, 1H, 4-H<sub>a</sub>), 1.45 (s, 9H, 13-H, 16-H), 1.42 (s, 5.4H, 13-H, 16-H), 1.41 (s, 3.6H, 13-H, 16-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Rotamerengemisch:  $\delta = 175.5$ , 169.5, 164.8, 128.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 83.0 (C-12), 82.9 (C-15), 73.7 (C-6), 73.4 (C-6), 68.5 (C-19), 68.2 (C-19), 62.1 (C-2), 61.7 (C-5), 52.3 (C-8), 52.0 (C-8), 45.5 (C-3), 38.4 (C-10), 36.4 (C-10), 31.8 (C-4), 28.1 (C-16), 28.0 (C-13). - HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 571.2267, gefunden: 571.2301.



(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-6-*tert*-butylester (**67b**)

150 mg (0.43 mmol) **66b** wurden nach AAV 2 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM / MeOH (ab Gradient 95:5) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 63 mg

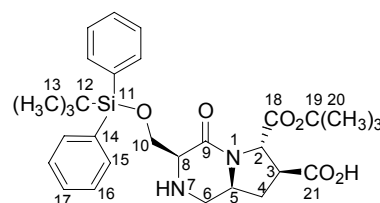


(0.15 mmol): 58% - Aussehen: farbloser glasartiger Feststoff - Summenformel:  $C_{20}H_{36}N_2O_6Si$  - Molgewicht: 482.60 g/mol - DC:  $R_f = 0.37$  (DCM / MeOH 9:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -16.9^\circ$  ( $c=1.685$ , MeOH) -  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 6.39$  (br. 2H, NH,  $CO_2H$ ), 4.71 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 7.6$  Hz), 3.92-3.96 (m, 3H, 5-H, 10-H), 3.67 (dd, 1H, 8-H,  $^3J = 5.4$  Hz), 3.29 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 2.98-3.05 (m, 1H, 3-H), 2.90-2.96 (m, 1H, 6-H), 2.32-2.38 (m, 1H, 4-H), 1.77 (dd, 1H, 4-H,  $^2J = 22.7$  Hz,  $^3J = 11.4$  Hz), 1.45 (s, 9H, 19-H), 0.89 (s, 9H, 15-H), 0.06 (s, 3H, 13-H), 0.05 (s, 3H, 13-H). -  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 175.1$  (C-20), 169.9 (C-16), 166.0 (C-9), 82.4 (C-18), 63.0 (C-10), 62.0 (C-2), 58.3 (C-5), 57.6 (C-8), 46.5 (C-3), 44.4 (C-6), 34.6 (C-4), 28.1 (C-19), 26.0 (C-15), 18.3 (C-14), -5.3 (C-13), -5.3 (C-13). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{20}H_{36}N_2O_6Si Na (M+Na)^+$  451.2240, gefunden 451.2206.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-6-*tert*-butylester (**67c**)

2.3 g (3.3 mmol) **66c** wurden nach AAV 2 umgesetzt.

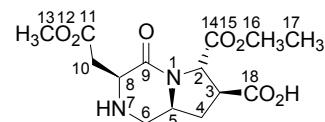
Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (92:8, isokraisch) als Laufmittelgemisch aufgereinigt. - Ausbeute: 1.34 g (2.43 mmol), 74 % - Aussehen:



farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $C_{30}H_{40}N_2O_6Si$  - DC:  $R_f 0.43$  (DCM/MeOH 92:8, Cersulfat) - Molgewicht: 552.27 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = -24.34$  ( $c = 1.06$ ,  $CHCl_3$ ) -  $^1H$  NMR (500 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 7.31$ -7.65 (m, 10H, 15-H, 16-H, 17-H), 4.71 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 7.9$  Hz), 3.88-4.05 (m, 3 H, 10-H, 5-H), 3.74-3.78 (m, 1H, 8-H), 3.17-3.23 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 12.0$ Hz,  $^3J = 3.5$ Hz), 2.96-3.10 (m, 1H, 3-H), 2.75-2.86 (m, 1H, 6-H), 2.25-2.34 (m, 1 H, 4-H), 1.67-1.75 (m, 1H, 4-H), 1.43 (s, 9H, 20-H), 1.03 (s, 9H, 13-H). -  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 170.1$  (C-9), 166.2 (C-18), 136.0 ( $C_{arom}$ ), 135.9 ( $C_{arom}$ ), 133.3 ( $C_{arom}$ ), 130.33 ( $C_{arom}$ ), 128.27 ( $C_{arom}$ ), 128.2 ( $C_{arom}$ ), 82.9 (C-19), 64.2 (C-10), 62.1 (C-2), 58.7 (C-5), 58.1 (C-8), 46.5 (C-3), 44.7 (C-6), 34.6 (C-4), 28.3 (C-20), 27.3 (C-13), 19.7 (C-12). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{30}H_{41}N_2O_6Si (M+H)^+$ : 553.2734, gefunden: 553.2740.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-Methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-6-ethylester (**67e**)

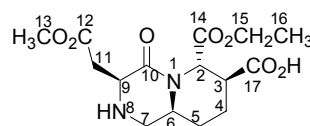
350 mg (0.73 mmol) **66e** wurden nach AAV 2 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (8:2, isokratisch) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 220 mg (0.67 mmol): 92% - Aussehen: farbloser glasartiger



Feststoff - Summenformel:  $C_{14}H_{20}N_2O_7$  - Molgewicht: 328.32 g/mol - DC:  $R_f = 0.19$  (DCM/MeOH 8:2, Ninhydrin) -  $[\alpha]_D^{20} = -33.9^\circ$  ( $c=0.34$ , MeOH) -  $^1H$  NMR (500 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 4.81$  (d, 1H, 2-H,  $^3J = 7.9$  Hz), 4.24-4.18 (m, 2H, 16-H), 3.99 (dd, 1H, 8-H,  $^3J = 8.5$  Hz), 3.97-3.90 (m, 1H, 5-H), 3.71 (s, 3H, 13-H), 3.27-3.22 (m, 1H, 6-H), 3.14-3.07 (m, 1H, 3-H), 2.88-2.76 (m, 3H, 6-H, H-10), 2.48-2.42 (m, 1H, 4-H), 1.80 (dd, 1H, 4-H,  $^2J = 12.0$  Hz), 1.27 (t, 3H, 17-H,  $^3J = 6.9$  Hz). -  $^{13}C$  NMR (100 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 175.6$  (C-18), 173.5 (C-14), 172.3 (C-11), 170.2 (C-9), 63.0 (C-2), 62.7 (C-16), 60.6 (C-5), 54.3 (C-8), 52.4 (C-13), 47.9 (C-3), 44.8 (C-6), 37.5 (C-10), 35.9 (C-4), 14.4 (C-17). - HRMS (FAB): berechnet für  $C_{14}H_{21}N_2O_7$ : 329.1349, gefunden: 329.1366.

(3*S*,6*S*,7*S*,10*S*)-3-Methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-6-ethylester (**67f**)

190 mg (0.39 mmol) **66f** wurden nach AAV 2 umgesetzt und das Produkt nach Filtration über Celite isoliert. - Ausbeute:

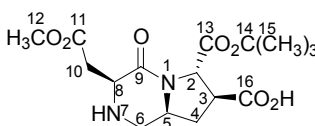


105 mg (0.32 mmol): 82% - Aussehen: farbloses Öl -

Summenformel:  $C_{15}H_{22}N_2O_7$  - Molgewicht: 342.34 g/mol - DC:  $R_f = 0.13$  (DCM / MeOH 9:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -15.8^\circ$  ( $c=0.525$ , MeOH) -  $^1H$ -NMR (500 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 5.81$  (s, 1H, 2-H), 4.43-4.48 (m, 1H, 9-H), 3.91-3.98 (m, 1H, 6-H), 3.77 (s, 3H, 13-H), 3.58-3.71 (m, 1H, 7-H), 3.41 (dd, 1H, 7-H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz), 3.35 (br., 1H, 3-H), 3.21 (dd, 1H, 11-H,  $^2J = 18.0$  Hz,  $^3J = 7.6$  Hz), 3.08 (dd, 1H, 11-H,  $^2J = 18.0$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz), 2.28-2.34 (m, 1H, 4-H), 1.64-1.80 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.31 (t, 3H, 16-H,  $^3J = 7.3$  Hz). -  $^{13}C$  NMR (100 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 174.5$  (C-17), 171.9 (C-12), 170.7 (C-14), 166.0 (C-10), 63.5 (C-15), 55.0 (C-2), 54.3 (C-9), 53.1 (C-13), 51.2 (C-6), 44.4 (C-7), 41.4 (C-3), 34.6 (C-11), 26.8 (C-5), 22.9 (C-4), 14.5 (C-16). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{15}H_{22}N_2O_7Na$  (M + Na)<sup>+</sup> 365.1325, gefunden 365.1345.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-Methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-6-*tert*-butylester (**67g**)

369 mg (0.75 mmol) **66g** wurden nach AAV 2 in abs. MeOH umgesetzt. - Ausbeute: 260 mg (0.73 mmol): 97% -



Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:

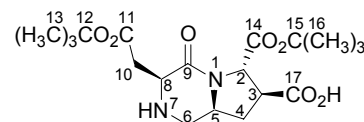
$C_{16}H_{24}N_2O_7$  - Molgewicht: 356.37 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = -2.67^\circ$  ( $c=0.6$ ,  $CHCl_3$ ) -  $^1H$  NMR (500 MHz, [D4] MeOH)  $\delta = 4.68$  (d, 1H, 2-H,  $^3J = 8.1$  Hz), 3.95 (dd, 1H, 8-H,  $^3J = 4.3$ , 8.7 Hz), 3.83-3.91 (m, 1H, 5-H), 3.70 (s, 3H, 12-H), 3.18 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz), 2.99-3.05 (m, 1H, 3-H), 2.73-2.85 (m, 3H, 6-H, 10-H), 2.40 (ddd, 1H, 4-H,  $^2J = 12.1$  Hz,  $^3J = 5.35$ , 6.87 Hz), 1.76 (dd, 1H, 4-H,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz), 1.47 (s,



9H, 15-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH):  $\delta$  = 175.6 (C-16), 173.6 (C-13), 171.4 (C-11), 170.5 (C-9), 83.4 (C-14), 63.8 (C-2), 61.0 (C-5), 54.4 (C-8), 52.4 (C-12), 48.1 (C-3), 44.8 (C-6), 37.7 (C-10), 35.9 (C-4), 28.2 (C-15). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$  (M+H)<sup>+</sup> 357.1662, gefunden 357.1719.

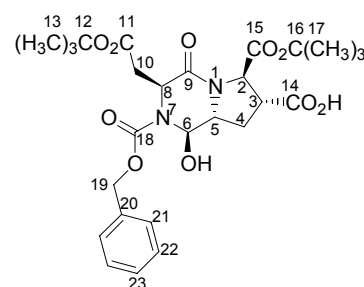
(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-*tert*-butoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-7,6-dicarbonsäure-6-*tert*-butylester (**67h**):

0.32 g (0.58 mmol) **66h** wurden nach AAV 2 umgesetzt. - Ausbeute: 0.15 g (0.37 mmol), 64% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$  - Molgewicht: 398.45 g/mol - DC:  $R_f$  = 0.36 (DCM / MeOH, 9:1, Ninhydrin) -  $[\alpha]_D^{20}$  = -37.9° ( $c$  = 0.605, MeOH). -  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH, Konformerengemisch):  $\delta$  = 4.62-4.75 (m, 1H, 2-H), 4.03-4.17 (m, 0.2H, 8-H), 3.95-3.99 (m, 0.8H, 8-H), 3.86-3.96 (m, 0.8H, 5-H), 3.59-3.79 (m, 0.2H, 5-H), 3.36-3.50 (m, 0.2H, 6-H), 3.21-3.32 (m, 0.8H, 6-H), 2.94-3.07 (m, 1H, 3-H), 2.77-2.89 (m, 1H, 6-H), 2.54-2.77 (m, 2H, 10-H), 2.34-2.45 (m, 1H, 4-H), 1.62-1.83 (m, 1H, 4-H), 1.47 (s, 14.4H, 13-H, 16-H), 1.46 (s, 3.6H, 13-H, 16-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH, Konformerengemisch):  $\delta$  = 172.18 (C-14), 171.56 (C-11), 170.73 (C-17), 169.73 (C-9), 83.37 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.27 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.42 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.09 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.99 (C-2), 63.69 (C-2), 60.17 (C-5), 60.11 (C-5), 55.58 (C-8), 54.04 (C-8), 49.94 (C-3), 44.86 (C-6), 38.57 (C-10), 38.39 (C-10), 36.09 (C-4), 35.99 (C-4), 28.37 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.20 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$  (M+Na)<sup>+</sup>: 421.1951, gefunden: 421.1948.



(1*R*,3*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-3-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-1-hydroxy-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6,7-tricarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**68**)

510 mg (0.96 mmol) **65** wurden nach AAV 5 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE als Laufmittel (ab Gradient 7:3) gereinigt. - Ausbeute: 770 mg (1.40 mmol), 61% - Aussehen: farbloser, schaumartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_{10}$  - Molgewicht: 548.58 g/mol - DC:  $R_f$  = 0.06 (EE/PE 7:3, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20}$  = +16.4° (CHCl<sub>3</sub>,  $c$  = 1) -  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.28-7.42 (m, 5H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.64 (s, 0.4H, 6-H), 5.42 (d, 0.6H, 6-H,  $^3J$  = 7.3 Hz), 5.18 (s, 2H, 19-H), 5.12 (dd, 0.6H, 8-H,  $^3J$  = 8.2, 7.0 Hz), 4.66 (d, 0.6H, 2-H,  $^3J$  = 5.4 Hz), 4.55-4.59 (m, 0.8H, 2-H, 8-H), 4.11 (t, 0.4H, 5-H,  $^3J$  = 7.9 Hz), 3.92 (dd, 0.6H, 5-H,  $^3J$  = 7.6, 7.2 Hz), 3.01-3.07 (m, 1H, 3-H), 2.81 (dd, 1H, 10-H,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^2J$  = 14.9 Hz), 2.67 (dd, 1H, 10-H,  $^3J$  = 6.6



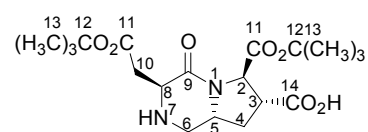
Hz,  $^2J = 14.9$  Hz), 2.35-2.42 (m, 0.6H, 4-H), 2.19-2.25 (m, 0.4H, 4-H), 1.47 (s, 9H, 17-H), 1.42 (s, 9H, 13-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, [D4] MeOH, Rotamerengemisch):  $\delta = 171.3$  (C-15), 170.1 (C-14), 168.2 (C-11), 156.4 (C-18), 137.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.14 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.07 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 83.6 (C-17), 82.5 (C-12), 75.4 (C-6), 68.9 (C-19), 63.7 (C-2), 61.6 (C-5), 55.7 (C-8), 55.1 (C-3), 38.7 (C-10), 32.4 (C-4), 28.34 (C-17), 28.31 (C-13). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{10}$  ( $\text{MH}^+$ ): 549.2448, gefunden: 549.2487.

(3*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-3-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-1-hydroxy-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-6-*tert*-butylester (**69**)

230 mg (0.42 mmol) **68** wurden nach AAV 2 umgesetzt. -

Ausbeute: 145 mg (0.36 mmol), 88 % - Aussehen:

farbloser, schaumartiger Feststoff - Summenformel:



$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$  - Molgewicht: 398.45 g/mol - DC:  $R_f = 0.31$  (DCM/MeOH 8:2, Cersulfat) -

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 4.67$  (d, 1H, 2-H,  $^3J = 8.1$  Hz), 4.05-4.09 (m,

0.4H, 8-H), 3.95-4.02 (m, 1H, 5-H), 3.82 (dd, 0.6H, 8-H,  $^3J = 3.6$ , 7.2 Hz), 3.49 (dd,

0.4H, 6-H,  $^3J = 3.5$  Hz,  $^2J = 12.4$  Hz), 3.44 (dd, 0.6H, 6-H,  $^2J = 12.7$  Hz), 3.03-3.09

(m, 1H, 3-H), 2.89 (dd, 1H, 10-H,  $^3J = 3.6$  Hz,  $^2J = 17.3$  Hz), 2.84 (dd, 1H, 6-H,  $^2J =$

12.2 Hz), 2.76 (dd, 1H, 10-H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^2J = 17.3$  Hz), 2.40-2.50 (m, 1H, 4-H), 1.79

(dd, 1H, 4-H,  $^3J = 11.2$  Hz), 1.48 (s, 9H, 13-H), 1.47 (s, 9H, 13-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100

MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 172.1$  (C-14), 171.9 (C-17), 171.5 (C-11), 83.5 (C-15), 83.1 (C-

12), 64.1 (C-2), 57.1 (C-5), 56.1 (C-8), 53.8 (C-8), 46.1 (C-6), 37.8 (C-10), 36.0 (C-4),

28.5 (C-13), 28.3 (C-13). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch

Derivatisierung zu **74**.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-6-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(6-(*tert*-butoxycarbonylamino)hexanoyl)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-4-oxo-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-7-carbonsäure (**71a**)

0.66 g (1.2 mmol) **67c** wurden nach AAV 6 umgesetzt

und das erhaltene Rohprodukt wurde mit DCM/MeOH

(ab Gradient 99:1) als Laufmittelgemisch gereinigt.

Das Produkt wurde mit leichten Verunreinigungen

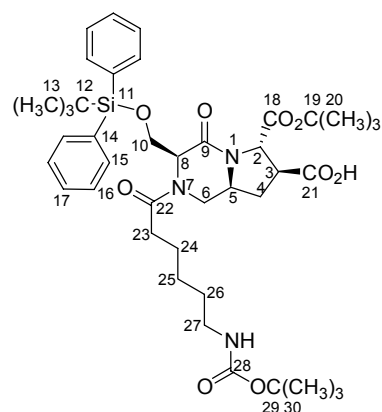
isoliert. - Ausbeute : 528 mg (0.69 mmol): 57 % -

Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff -

Summenformel:  $\text{C}_{41}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_9\text{Si}$  - DC:  $R_f = 0.28$

(DCM/MeOH, 95:5, Cersulfat) - Molgewicht: 766.01

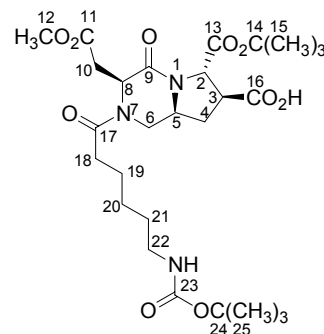
g/mol -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOH- $d_4$ , 1:1



Rotamerengemisch):  $\delta = 7.30-7.64$  (m, 10H, 15-H, 16-H, 17-H), 4.83-4.98 (m, 1.5H, 2-H, 6-H, 8-H), 4.69-4.74 (m, 0.5H, 2-H), 4.53-4.64 (m, 1.5H, NH, 8-H), 4.44-4.50 (m, 0.5H, 10-H), 3.99-4.11 (m, 2.5H, 6-H, 10-H), 3.85-3.94 (m, 0.5H, 5-H), 3.75-3.83 (m, 0.5H, 5-H), 3.60-3.74 (m, 0.5H, 6-H), 2.96-3.17 (m, 3H, 27-H, 3-H), 2.65-2.74 (m, 0.5H, 6-H), 2.46-2.14 (m, 3H, 4-H, 23-H), 1.79-1.89 (m, 0.5H, 4-H), 1.55-1.78 (m, 2.5H, 24-H, 4-H), 1.40-1.54 (m, 22H, 20-H, 24-H, 26-H, 30-H), 1.02 (s, 4.5H, 13-H), 1.00 (s, 4.5H, 13-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOH, Rotamerengemisch):  $\delta = 136.0$  ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 135.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 130.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 65.1 (C-10), 62.1 (C-2), 59.9 (C-8), 58.3 (C-5), 56.9 (C-8), 48.3 (C-6), 46.3 (C-3), 41.9 (C-6), 40.5 (C-27), 34.6 (C-4), 30.3 (C-23), 30.1 (C-26), 28.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.34 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.31 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.3 (C-13), 27.2 (C-13), 26.9 (C-25), 25.1 (C-24), 19.5 (C-12). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **75a**.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylaminohexanoyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-6-*tert*-butylester (**71b**)

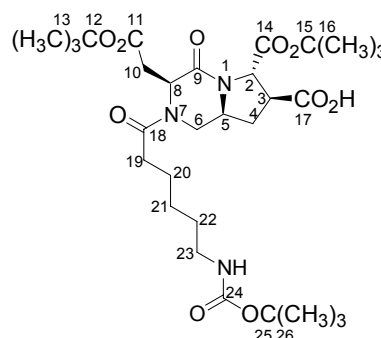
221 mg (0.62 mmol) **67g** wurden nach AAV 6 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) als Eluent gereinigt. - Ausbeute: 202 mg (0.35 mmol): 57% - Aussehen: farbloses, zähflüssiges Öl - Summenformel:  $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{10}$  - Molgewicht: 569.64 g/mol - DC:  $R_f = 0.63$  (DCM/MeOH, 87:13, Cersulfat) -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.1^\circ$  ( $c=4.39$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 4:6 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.00$  (t, 0.6H, 8-H,  $^3J = 4.4$  Hz), 4.84-4.93 (m, 0.8H, 6-H, 8-H), 4.75 (d, 0.4H, 2-H,  $^3J = 7.9$  Hz), 4.74 (d, 0.6H, 2-H,  $^3J = 8.2$  Hz), 4.65-4.73 (br, 1H, NH), 4.03 (dd, 0.6H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 2.7$  Hz), 3.86-3.94 (m, 0.6H, 5-H), 3.76-3.84 (m, 0.4H, 5-H), 3.67 (s, 1.2H, 12-H), 3.60 (s, 1.8H, 12-H), 3.56 (dd, 0.6H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz), 2.92-3.15 (m, 4.6H, 3-H, 10-H, 22-H), 2.81 (dd, 0.4H, 10-H,  $^2J = 16.1$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz), 2.69 (dd, 0.4H, 6-H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz), 2.29-2.50 (m, 3H, 4-H, 18-H), 1.94 (dd, 0.6H, 4-H,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz), 1.82 (dd, 0.4 H, 4-H,  $^2J = 11.8$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz), 1.55-1.67 (m, 2H, 19-H), 1.28-1.53 (m, 22H, 15-H, 19-H, 20-H, 21-H, 25-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 174.2$  (C-13), 173.9 (C-13), 172.8 (C-16), 172.1 (C-16), 171.6 (C-17), 170.7 (C-17), 169.5 (C-11), 169.1 (C-11), 166.4 (C-9), 165.7 (C-9), 82.8 (C-14), 82.7 (C-14), 79.3 (C-24), 62.2 (C-2), 61.9 (C-2), 58.4 (C-5), 58.0 (C-5), 54.5 (C-8), 53.9 (C-12), 52.3 (C-8), 51.9 (C-12), 46.7 (C-6), 46.0 (C-3), 45.9 (C-3), 42.2 (C-6), 41.3 (C-22), 40.3 (C-22), 37.7 (C-10), 35.4 (C-10), 34.0 (C-4), 33.6 (C-4), 33.6 (C-18), 32.6 (C-18), 29.8 (C-21), 29.7 (C-



21), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.4 (C-20), 26.3 (C-20), 25.0 (C-19), 24.6 (C-19).  
- HRMS (ESI) berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup> 570.3027, gefunden 570.3084.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylaminohexanoyl)-3-*tert*-butoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-6-*tert*-butylester (**71c**)

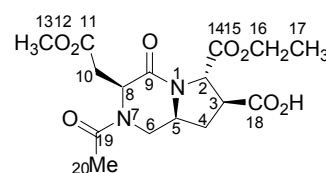
87.5 mg (220 μmol) **67h** wurden nach AAV 6 umgesetzt. Das isolierte Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH als Laufmittelgemisch (ab Gradient 99:1) gereinigt. - Ausbeute: 56.0 mg (91.5 μmol): 42% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 611.72 g/mol - DC: *R<sub>f</sub>* =



0.52 (DCM/MeOH, 87:13, Ninhydrin) -  $[\alpha]_D^{20} = +38.8^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch): δ = 5.01 (t, 0.5H, 8-H, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz), 4.93 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz), 4.84 (dd, 0.5H, 8-H, <sup>3</sup>J = 5.3, 7.3 Hz), 4.78 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz), 4.68 (br, 0.5H, NH), 4.62 (br, 0.5H, NH), 4.03 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.1 Hz, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz), 3.87-3.94 (m, 0.5H, 5-H), 3.79-3.86 (m, 0.5H, 5-H), 3.60 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J = 10.7 Hz), 3.01-3.21 (m, 3.5H, 3-H, 10-H, 23-H), 2.90 (dd, 0.5H, 10-H, <sup>2</sup>J = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz), 2.86 (dd, 0.5H, 10-H, <sup>2</sup>J = 6.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz), 2.67-2.76 (m, 1H, 6-H, 10-H), 2.30-2.54 (m, 3H, 4-H, 19-H), 1.98 (dd, 0.5H, 4-H, <sup>2</sup>J = 22.9 Hz, <sup>3</sup>J = 11.1 Hz), 1.84 (dd, 0.5H, 4-H, <sup>2</sup>J = 22.9 Hz, <sup>3</sup>J = 11.0 Hz), 1.60-1.79 (m, 2H, 20-H), 1.48-1.56 (m, 2H, 22-H), 1.38-1.48 (m, 27H, 13-H, 16-H, 26-H), 1.33-1.38 (m, 2H, 21-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 174.3 (C-19), 174.1 (C-14), 172.7 (C-17), 170.8 (C-11), 169.7 (C-11), 166.6 (C-9), 166.0 (C-9), 83.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 62.0 (C-2), 61.9 (C-2), 58.4 (C-5), 58.0 (C-5), 54.8 (C-8), 52.2 (C-8), 46.7 (C-6), 45.9 (C-3), 45.8 (C-3), 41.2 (C-6), 40.5 (C-23), 40.4 (C-23), 39.2 (C-10), 36.9 (C-10), 34.0 (C-4), 33.7 (C-4), 33.6 (C-19), 32.7 (C-19), 29.9 (C-22), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.18 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.15 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.5 (C-21), 25.1 (C-21), 24.7 (C-20), 24.0 (C-20). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **75b**.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Acetyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-6-ethylester (**72**)

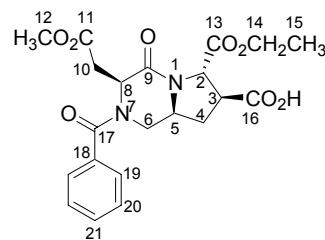
130 mg (0.40 mmol) **67e** wurden nach AAV 7 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 98:2) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 40 mg (0.11 mmol): 28% -



Aussehen: farbloser glasartiger Feststoff - Summenformel:  $C_{16}H_{22}N_2O_8$  - Molgewicht: 370.35 g/mol - DC:  $R_f = 0.40$  (DCM/MeOH 9:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +15.9^\circ$  (c=1.35, MeOH) -  $^1H$  NMR (500 MHz, [D4] MeOH, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.04$  (t, 1H, 8-H,  $^3J = 5.4$  Hz), 4.81 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 8.2$  Hz), 4.17-4.27 (m, 3H, 6-H, 16-H), 3.99 (ddd, 0.7H, 5-H,  $^3J = 4.1, 4.7, 6.0$  Hz), 3.82 (ddd, 0.3H, 5-H,  $^3J = 4.5, 4.8, 6.0$  Hz), 3.71 (s, 0.9H, 13-H), 3.65 (s, 2.1H, 13-H), 3.46 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 10.4$  Hz), 3.14 (dd, 1H, 3-H,  $^3J = 8.2, 9.8$  Hz), 2.98 (d, 0.6H, 10-H,  $^3J = 5.4$  Hz), 2.92 (dd, 1.4H, 10-H,  $^3J = 4.6$  Hz), 2.49 (ddd, 1H, 4-H,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 5.6, 6.8$  Hz), 2.23 (s, 0.9H, 20-H), 2.18 (s, 2.1H, 20-H), 1.86 (dd, 1H, 4-H,  $^2J = 11.5$  Hz), 1.26 (t, 3H, 17-H,  $^3J = 7.1$  Hz). -  $^{13}C$ -NMR (100 MHz, [D4] MeOH, Rotamerengemisch):  $\delta = 173.0$  (C-11), 168.2 (C-9), 63.0 (C-2), 63.0 (C-16), 62.9 (C-2), 62.8 (C-16), 59.9 (C-5), 59.5 (C-5), 56.6 (C-8), 53.1 (C-8), 52.6 (C-13), 52.4 (C-13), 47.8 (C-6), 41.9 (C-6), 38.1 (C-10), 36.5 (C-10), 35.4 (C-4), 35.2 (C-4), 21.6 (C-20), 21.2 (C-20), 14.4 (C-17). - HRMS (FAB): berechnet: 371.1454 für  $C_{16}H_{23}N_2O_8$ , gefunden: 371.1412.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Benzoyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-6-ethylester (**73a**)

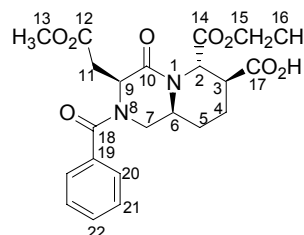
150 mg (0.46 mmol) **67e** wurden nach AAV 8 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 95:5) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 60.0 mg (0.14 mmol): 30% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{21}H_{24}N_2O_8$  - Molgewicht: 432.42 g/mol - DC:  $R_f 0.35$  (DCM/MeOH



9:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +23.1$  (c=1.01, MeOH) -  $^1H$  NMR (500 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 7.43$ -7.55 (m, 5H, 19-H, 20-H, 21-H), 5.22-5.28 (m, 1H, H-8), 4.82 (d, 1H, H-2,  $^3J = 8.2$  Hz), 4.19-4.27 (m, 2H, H-14,  $^3J = 7.1$  Hz), 3.92-4.05 (m, 2H, H-5, H-6), 3.70 (s, 3H, H-12), 3.51 (t, 1H, H-6,  $^3J = 10.9$  Hz), 3.15 (dd, 1H, H-3,  $^3J = 7.8$  Hz), 3.07 (d, 2H, H-10,  $^3J = 4.6$  Hz), 2.30-2.39 (m, 1H, H-4), 1.78 (dd, 1H, H-4,  $^3J = 10.6$  Hz), 1.28 (t, 3H, H-15,  $^3J = 7.2$  Hz). -  $^{13}C$  NMR (100 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 170.9$  (C-11), 166.8 (C-9), 130.5 ( $C_{arom}$ ), 128.9 ( $C_{arom}$ ), 127.0 ( $C_{arom}$ ), 61.9 (C-2), 61.8 (C-14), 58.7 (C-5), 52.2 (C-8), 51.4 (C-12), 49.0 (C-6), 49.0 (C-3), 35.3 (C-10), 33.9 (C-4), 13.3 (C-15). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{21}H_{25}N_2O_8$ : 433.1611, gefunden: 433.1419.

(3*S*,6*S*,7*S*,10*S*)-2-Benzoyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-6-ethylester (**73b**)

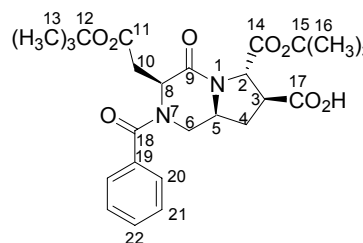
65.0 mg (0.19 mmol) Amin **67f** wurden nach AAV 8 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 31 mg (0.069 mmol): 37% - Aussehen: farbloses Öl -



Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht: 446.45 g/mol - DC: *R*<sub>f</sub> = 0.44 (DCM/MeOH 9:1, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +68.4° (c=1.75, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH): δ = 7.41-7.54 (m, 5H, 20-H, 21-H, 22-H), 5.86 (s, 1H, 2-H), 5.42 (br, 1H, 9-H), 4.21-4.31 (m, 2H, 15-H), 3.73-3.82 (m, 1H, 7-H), 3.54-3.73 (m, 4H, 6-H, 13-H), 3.40-3.52 (m, 1H, 7-H), 3.30-3.33 (br, 1H, 3-H), 2.95-3.02 (m, 2H, 11-H), 2.21 (br, 1H, 4-H), 1.42-1.65 (m, 2H, 4-H, 5-H), 1.28-1.34 (m, 1H, 5-H), 1.30 (t, 3H, 16-H, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH): δ = 173.6 (C-17), 172.2 (C-18), 169.7 (C-14), 135.8 (C-19), 131.7 (C<sub>arom</sub>), 129.9 (C<sub>arom</sub>), 128.1 (C<sub>arom</sub>), 63.2 (C-15), 54.7 (C-2), 54.5 (C-9), 54.1 (C-6), 52.6 (C-13), 48.2 (C-7), 41.8 (C-3), 36.8 (C-11), 26.2 (C-5), 22.3 (C-4), 14.5 (C-16). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup> 447.1767, gefunden 447.1794.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Benzoyl-3-*tert*-butoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-6-*tert*-butylester (**73c**):

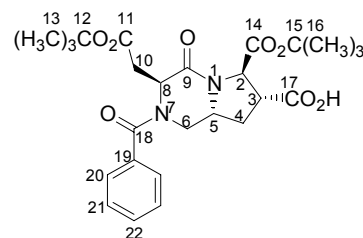
39.8 mg (0.10 mmol) **67h** wurden nach AAV 8 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 22 mg (0.044 mmol): 44% - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel: C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht: 502.56



g/mol - DC: *R*<sub>f</sub> = 0.45 (DCM/MeOH 9:1, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +55.6° (c=1.20, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH): δ = 7.42-7.54 (m, 5H, 20-H, 21-H, 22-H), 5.21 (t, 1H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 4.4 Hz), 4.69 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz), 4.01 (dd, 1H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.8 Hz), 3.85-3.94 (m, 1H, 5-H), 3.50-3.57 (m, 1H, 6-H), 2.94-3.07 (m, 3H, 3-H, 10-H), 2.30 (m, 1H, 4-H), 1.75 (dd, 1H, 4-H, <sup>2</sup>*J* = <sup>3</sup>*J* = 11.5 Hz), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH): δ = 174.9 (C-14), 171.7 (C-18), 171.4 (C-9), 171.4 (C-17), 167.9 (C-11), 136.3 (C-19), 131.6 (C<sub>arom</sub>), 129.9 (C<sub>arom</sub>), 128.1 (C<sub>arom</sub>), 83.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.9 (C-2), 59.9 (C-5), 53.3 (C-8), 49.5 (C-6), 48.1 (C-3), 37.8 (C-10), 35.1 (C-4), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup> 503.2393, gefunden 503.2424.

(3*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-2-Benzoyl-3-*tert*-butoxycarbonylmethyl-1-hydroxy-4-oxo-octahydro-pyrrolo-[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-6-*tert*-butylester (**74**)

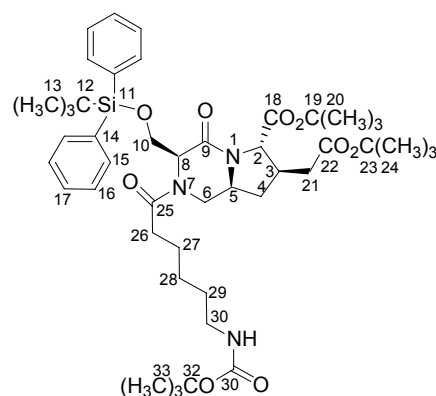
80 mg (0.2 mmol) **69** wurden nach AAV 8 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH als Laufmittel (ab Gradient 96:4) gereinigt. - Ausbeute: 30 mg (0.06 mmol), 30%. - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht:



502.56 g/mol - DC:  $R_f = 0.51$  (DCM/MeOH 96:4, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0.25) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 4:6 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.40$ -7.43 (m, 5H, 20-H, 21-H, 22-H), 5.20 (m, 0.4H, 8-H), 4.97 (t, 0.6H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz), 4.86 (d, 0.6H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz), 4.63 (s, 0.4H, 2-H), 4.15 (dd, 0.6H, 5-H, <sup>3</sup>*J* = 8.8, 5.3 Hz), 3.97 (d, 0.4H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 11.5 Hz), 3.91 (dd, 0.6H, 6-H, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.0 Hz), 3.62-3.81 (m, 1.4H, 0.4 5-H, 6-H), 3.14 (ddd, 0.6H, 3-H, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz), 3.08 (dd, 0.4H, 10-H, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz, <sup>2</sup>*J* = 16.4 Hz), 3.00-3.04 (m, 1.4 H, 0.4 3-H, 10-H), 2.87 (dd, 0.6H, 10-H, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 15.4 Hz), 2.38 (ddd, 0.6H, 4-H, <sup>3</sup>*J* = 6.9, 6.2 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.1 Hz), 2.19-2.24 (m, 0.4H, 4-H), 1.87-1.99 (m, 1H, 4-H), 1.46 (s, 9H, 16-H), 1.42 (s, 9H, 13-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 167.0$  (C-14), 130.6 (C<sub>arom</sub>), 130.4 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 127.6 (C<sub>arom</sub>), 127.2 (C<sub>arom</sub>), 82.6 (C-15), 81.4 (C-12), 62.7 (C-2), 61.7 (C-2), 57.4 (C-8), 55.0 (C-5), 54.9 (C-8), 52.3 (C-5), 49.7 (C-6), 45.5 (C-3), 37.9 (C-10), 36.4 (C-4), 33.7 (C-4), 31.4 (C-4), 28.1 (C-16), 27.9 (C-13). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (MH<sup>+</sup>): 503.2393, gefunden: 503.2410.

(3*S*,6*S*,7*R*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylaminohexanoyl)-7-*tert*-butoxycarbonylmethyl-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**75a**)

103.7 mg (135.3  $\mu$ mol) **71a** wurden nach AAV 9 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) als Eluent säulenchromatographisch gereinigt. - Ausbeute: 32.8 mg (39.2  $\mu$ mol): 29% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>46</sub>H<sub>69</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>Si - Molgewicht: 836.14 g/mol - DC:  $R_f = 0.25$  (DCM/MeOH, 95:5, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +21.79^\circ$  (c=0.28, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1

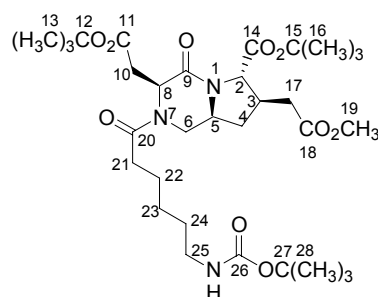


Rotamerengemisch):  $\delta = 7.31$ -7.62 (m, 10H, 15-H, 16-H, 17-H), 4.91-4.98 (m, 1H, 6-H, 8-H), 4.51-4.63 (m, 1.5H, 8-H, NH), 4.48 (dd, 0.5H, 10-H, <sup>2</sup>*J* = 10.4 Hz, 2.2 Hz), 3.58-4.15 (m, 4.5H, 2-H, 5-H, 6-H, 10-H), 3.02-3.15 (m, 2H, 30-H), 2.81 (dd, 0.5H, 21-H, <sup>2</sup>*J*

= 15.8 Hz,  $^3J = 4.1$  Hz), 2.74 (dd, 0.5H, 21-H,  $^2J = 16.1$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz), 2.16-2.67 (m, 5.5H, 3-H, 4-H, 6-H, 21-H, 26-H), 1.54-1.66 (m, 2H, 27-H), 1.32-1.53 (m, 31H, 20-H, 24-H, 28-H, 29-H, 32-H), 1.13-1.23 (m, 1H, 4-H), 1.01 (s, 9H, 13-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 172.1$  (C-25), 170.7 (C-25), 170.5 (C-22), 169.9 (C-18), 165.5 (C-9), 164.3 (C-9), 135.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 132.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 132.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 132.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 130.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.01 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.99 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 82.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 82.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.30 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.28 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 65.7 (C-10), 64.9 (C-10), 63.8 (C-2), 63.7 (C-2), 59.5 (C-8), 58.4 (C-5), 58.1 (C-5), 56.6 (C-8), 48.2 (C-6), 41.7 (C-6), 40.5 (C-30), 39.4 (C-21), 39.1 (C-21), 38.7 (C-3), 36.6 (C-4), 36.5 (C-4), 33.5 (C-26), 33.1 (C-26), 30.0 (C-29), 28.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.23 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.20 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.15 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.7 (C-28), 26.6 (C-28), 24.8 (C-27), 24.7 (C-27), 19.4 (C-12), 19.2 (C-12). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{46}\text{H}_{70}\text{N}_3\text{O}_9\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  836.4881, gefunden 836.4873.

(3*S*,6*S*,7*R*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylaminohexanoyl)-3-*tert*-butoxycarbonylmethyl-7-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**75b**)

24 mg (39  $\mu\text{mol}$ ) **71c** wurden nach AAV 9 umgesetzt und das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 95:5) als Eluent gereinigt. - Ausbeute: 8 mg (13  $\mu\text{mol}$ ): 33% - Aussehen: farblos, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_{10}$  - Molgewicht: 639.78 g/mol - DC:  $R_f = 0.72$  (DCM/MeOH, 8:2, Cersulfat) -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42.6^\circ$



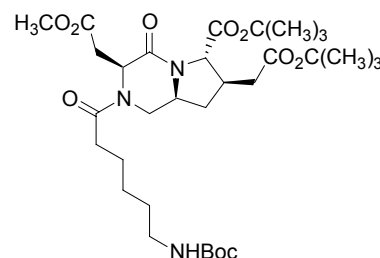
( $c=0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 4.89$  (dd, 0.5H, 8-H,  $^3J = 4.2$  Hz), 4.84 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.3$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 4.73 (dd, 0.5H, 8-H,  $^3J = 5.4$ , 6.6 Hz), 4.60 (br, 0.5H, NH), 4.52 (br, 0.5H, NH), 4.03 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 8.8$  Hz), 3.99 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 8.8$  Hz), 3.90 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 3.6$  Hz), 3.77-3.84 (m, 0.5H, 5-H), 3.70-3.76 (m, 0.5H, 5-H), 3.64 (s, 1.5H, 19-H), 3.63 (s, 1.5H, 19-H), 3.47 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 2.99-3.09 (m, 2.5H, 10-H, 25-H), 2.75-2.83 (m, 2H, 10-H, 17-H), 2.69 (dd, 0.5H, 17-H,  $^2J = 15.8$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz), 2.47-2.61 (m, 1.5H, 3-H, 6-H), 2.31-2.45 (m, 2.5H, 4-H, 17-H, 21-H), 2.22-2.31 (m, 1.5H, 4-H, 21-H), 1.55-1.62 (m, 2H, 22-H), 1.17-1.47 (m, 32H, 4-H, 13-H, 16-H, 23-H, 24-H, 28-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 172.5$  (C-20), 171.9 (C-18), 171.8 (C-20), 171.7 (C-11), 171.2 (C-11), 170.9 (C-14), 166.5 (C-9), 158.2 (C-26), 82.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 82.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 63.9 (C-2), 63.6 (C-2), 58.4 (C-5), 58.1 (C-5), 54.7 (C-8), 52.1 (C-8), 52.03



(C-19), 52.00 (C-19), 47.0 (C-6), 41.5 (C-6), 40.5 (C-25), 39.3 (C-10), 38.5 (C-3), 38.4 (C-3), 37.6 (C-17), 37.4 (C-4), 36.8 (C-10), 36.5 (C-4), 36.3 (C-21), 33.8 (C-21), 32.7 (C-24), 30.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.6 (C-23), 25.1 (C-22), 24.7 (C-22). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup> 640.3809, gefunden 640.3808.

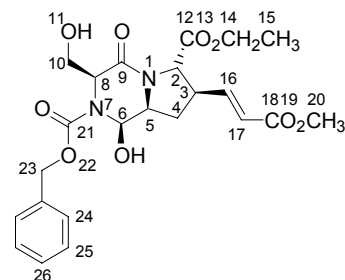
(3*S*,6*S*,7*R*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylaminohexanoyl)-7-*tert*-butoxycarbonylmethyl-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**75c**)

93.7 mg (165 μmol) **71b** wurden nach AAV 9 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt säulechromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) gereinigt. Es wurden 14 mg (22 μmol, 13%) eines zähflüssigen Öles isoliert, das ohne vollständige Charakterisierung zu **101b** derivatisiert wurden. - **75c**: DC: *R*<sub>f</sub> = 0.48 (DCM/MeOH 93:7, Cersulfat) – MALDI-TOF: 662.31 (M+Na<sup>+</sup>), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +75.0° (c=0.1, CHCl<sub>3</sub>).



(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-1-Hydroxy-3-hydroxymethyl-7-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (**76a**)

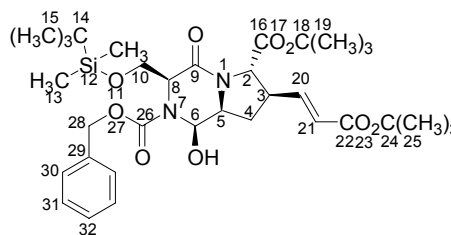
4.86 g (11.3 mmol) **57c** wurden nach AAV 10 mit Triphenylphosphanylidensigsäuremethylester in abs. THF umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:1) gereinigt, konnte jedoch lediglich mit leichten, nicht charakterisierbaren Verunreinigungen isoliert werden. -



Ausbeute: 2.66 g - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> - Molgewicht: 476.48 g/mol - DC: *R*<sub>f</sub> = 0.50 (EE/PE 7:3, Cersulfat) - <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ = 7.25-7.45 (m, 5H, 24-H, 25-H, 26-H), 6.95 (dd, 1H, H-16, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 15.6 Hz), 6.02 (d, 1H, H-17, <sup>3</sup>*J* = 15.6 Hz), 5.90 (d, 1H, H-6, <sup>3</sup>*J* = 11.2 Hz), 5.15-5.27 (m, 2H, H-23), 4.62 (t, 1H, H-8, <sup>3</sup>*J* = 3.9 Hz), 4.22 (d, 1H, H-2, <sup>3</sup>*J* = 9.3 Hz), 4.21 (q, 2H, H-14, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz), 4.00 (dd, 1H, H-5, <sup>3</sup>*J* = 7.3, 11.2 Hz), 3.73 (s, 3H, H-20), 3.67-3.75 (m, 2H, H-10), 3.05 (ddd, 1H, H-3, <sup>3</sup>*J* = 7.3, 8.8, 9.3 Hz), 1.95-2.10 (m, 1H, H-4), 2.18-2.26 (m, 1H, H-4), 1.24 (t, 3H, H-15, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz). - HRMS (FAB): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>: 477.1873, gefunden: 477.1777. - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **78a**.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-7-(2-*tert*-Butoxycarbonylviny)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-methyl)-1-hydroxy-4-oxohexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**76b**)

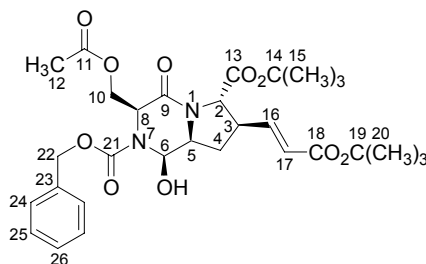
1.97 g (3.50 mmol) **64b** wurden nach AAV 11 mit Triphenylphosphanylidenessigsäure-*tert*-butylester umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE als Laufmittel (ab Gradient 10:1) gereinigt.



Ausbeute: 1.19 g (1.80 mmol), 51% - Aussehen: glasartiger, farbloser Feststoff -  
Summenformel: C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si - Molgewicht: 660.88 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.24 (PE / EE 4:1, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +31.0° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch): δ = 7.37-7.32 (m, 5 H, 30-H, 31-H, 32-H), 6.80 (dd, 0.5H, 20-H, <sup>3</sup>J = 2.8, 15.5 Hz), 6.77 (dd, 0.5H, 20-H, <sup>3</sup>J = 2.8, 15.5 Hz), 5.86 (d, 1H, 21-H, <sup>3</sup>J = 15.5 Hz), 5.85 (m, 0.4H, 6-H), 5.72 (dd, 0.6H, 6-H, <sup>3</sup>J = 2.5, 8.2 Hz), 5.29 (d, 0.6H, OH, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz), 5.24 (d, 0.6H, 28-H, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz), 5.18 (d, 1.4 H, 28-H, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz), 5.11 (d, 0.4H, OH, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz), 4.70 (s, 0.6H, 8-H), 4.65 (s, 0.4H, 8-H), 4.31-4.27 (m, 1H, 10-H), 4.10 (d, 0.5H, 2-H, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz), 4.08 (d, 0.5H, 2-H, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz), 3.91 (m, 1H, 5-H), 3.86 (dd, 0.6H, 10-H, <sup>2</sup>J = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz), 3.69 (dd, 0.4H, 10-H, <sup>2</sup>J = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz), 2.88 (m, 1H, 3-H), 2.19-2.10 (m, 1H, 4-H), 2.08-2.00 (m, 1H, 4-H), 1.49 (s, 9H, 19-H), 1.46 (s, 9H, 25-H), 0.87 (s, 6.3H, 15-H), 0.86 (s, 2.7H, 15-H), 0.10 (s, 2.1H, 13-H), 0.09 (s, 0.9H, 13-H), 0.07 (s, 2.1H, 13-H), 0.60 (s, 0.9H, 13-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 165.6 (C-9), 163.7 (C-26), 144.7 (C-20), 129.1 (C<sub>arom</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 125.6 (C-21), 82.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 72.0 (C-6), 71.7 (C-6), 68.6 (C-28), 68.4 (C-28), 64.2 (C-5), 64.1 (C-5), 63.4 (C-10), 62.7 (C-2), 62.4 (C-10), 58.5 (C-8), 58.3 (C-8), 44.3 (C-3), 34.5 (C-4), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.1 (C-15), -5.20, -5.23, -5.3 (C-13). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si (M+1)<sup>+</sup>: 661.3520, gefunden 661.3529.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-3-Acetoxymethyl-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-vinyl)-1-hydroxy-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**76c**):

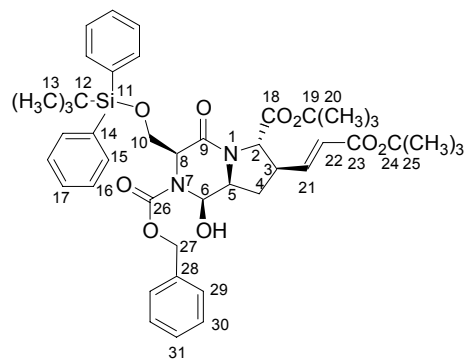
148 mg (0.30 mmol) **57e** wurden nach AAV 10 mit 113 mg (0.30 mmol) Triphenylphosphanylidenessigsäure-*tert*-butylester umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (1:1, isokratisch) als Laufmittelgemisch



gereinigt. - Ausbeute: 119 mg (0.20 mmol), 67% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $C_{30}H_{40}N_2O_{10}$  - Molgewicht: 588.65 g/mol - DC:  $R_f$  0.45 (EE:PE 1:1) -  $[\alpha]_D^{20} = +25.6$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ) -  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.27$ -7.36 (m, 5H, 24-H, 25-H, 26-H), 6.79 (dd, 1H, 17-H,  $^3J = 7.2$  Hz), 5.96 (br, 0.5 H, 6-H), 5.82-5.88 (m, 1.5H, 6-H, 16-H), 5.08-5.19 (m, 2H, 22-H), 4.85-4.93 (m, 0.5H, 8-H), 4.76-4.82 (m, 0.5H, 8-H), 4.66-4.74 (m, 0.5H, 10-H), 4.57-4.65 (m, 0.5H, 10-H), 4.44-4.52 (m, 1H, 10-H), 4.25 (br, 0.5H, NH), 4.14 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 8.1$  Hz), 3.89-3.98 (m, 1H, 5-H), 2.82-2.91 (m, 1H, 3-H), 2.01-2.18 (m, 2H, 4-H), 1.88 (s, 1.5H, 12-H), 1.84 (s, 1.5H, 12-H), 1.46 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.43 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ). -  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 170.7$  (C-18), 168.5 (C-11), 164.0 (C-13), 162.4 (C-9), 156.0 (C-21), 146.2 (C-17), 134.7 (C-23), 127.4 (C-24), 127.3 (C-25), 127.2 (C-26), 124.4 (C-16), 81.4 (C-14), 79.7 (C-19), 72.0 (C-6), 69.3 (C-22), 65.7 (C-10), 62.8 (C-2), 60.8 (C-5), 53.6 (C-8), 42.9 (C-3), 30.9 (C-4), 28.2 (C-15), 28.1 (C-20), 23.6 (C-12). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{30}H_{41}N_2O_{10}$  (M+H) $^+$ : 589.2761, gefunden: 589.2743.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-7-(2-*tert*-Butoxycarbonyl-vinyl)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy-methyl)-1-hydroxy-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**76d**)

1.20 g (1.75 mmol) **64c** wurden nach AAV 11 mit 0.66 g (1.75 mmol) Triphenylphospanyliden-essigsäure-*tert*-butylester umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE:EE (4:1, isokratisch) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 1.28 g (1.66 mmol) 80 % - Aussehen: weißer glasartiger Feststoff - Molgewicht: 785.01 g/mol - Summenformel:



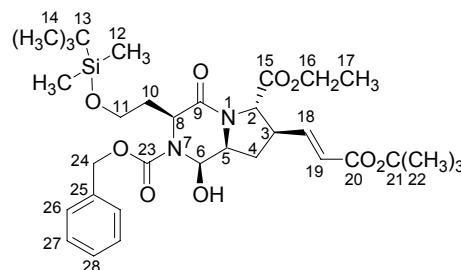
$C_{30}H_{40}N_2O_6Si$  - DC:  $R_f = 0.28$  (PE:EE 4:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +32.0$  ( $c = 1.37$   $CHCl_3$ ) -  $^1H$  NMR (500 MHz, [D4] MeOH, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.19$ -7.70 (m, 15H, 15-H, 16-H, 17-H, 29-H, 30-H, 31-H), 6.82 (dd, 1H, 21-H,  $^3J = 7.5, 15.6$  Hz), 5.89-5.98 (m, 2H, 22-H, 6-H), 5.00-5.32 (m, 2H, 27-H), 4.71-4.77 (m, 1H, 8-H), 4.07-4.12 (m, 2H, 10-H, 2-H), 3.89-4.01 (m, 2 H, 10-H, 5-H), 3.87 (dd,  $^3J = 3.5$  Hz 0.6H, 10-H), 2.95-3.04 (m, 1H, 3-H), 2.18-2.26 (m, 1H, 4-H), 1.93-2.04 (m, 1H, 4-H), 1.49 (s, 9H,  $(C(CH_3)_3)$ ) 1.48 (s, 9H,  $(C(CH_3)_3)$ ), 1.02 (s, 4.5H, 13-H), 0.96 (s, 4.5H, 13-H). -  $^{13}C$  NMR (100 MHz, [D4] MeOH, Rotamerengemisch):  $\delta = 167.2, 166.6, 146.6$  (C-21), 137.3 ( $C_{arom}$ ), 137.1 ( $C_{arom}$ ), 131.6 ( $C_{arom}$ ), 131.5 ( $C_{arom}$ ), 130.1 ( $C_{arom}$ ), 129.8 ( $C_{arom}$ ), 129.7 ( $C_{arom}$ ), 129.6 ( $C_{arom}$ ) 129.3 ( $C_{arom}$ ), 126.8 (C-22), 84.2 ( $C(CH_3)_3$ ), 82.4 ( $C(CH_3)_3$ ), 74.1 (C-6), 73.9 (C-6), 69.5 (C-27), 69.4 (C-27), 66.8 (C-10), 65.84 (C-10), 65.79 (C-2),

64.2 (C-5), 64.1 (C-5), 59.2 (C-8), 45.8 (C-3), 45.7 (C-3), 35.5 (C-4), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.8 (C-13), 20.5 (C-12). - MS (FAB) berechnet für C<sub>44</sub>H<sub>57</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: 785.4, gefunden: 783.3.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-7-(2-*tert*-Butoxycarbonyl-vinyl)-3-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-ethyl)-1-hydroxy-4-oxo-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (**76e**) und (2*S*,3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-Benzylloxycarbonylamino-4-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxy)-butyryl]-3,5-bis-((*E*)-2-*tert*-butoxycarbonylvinyl)-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester (**77e**)

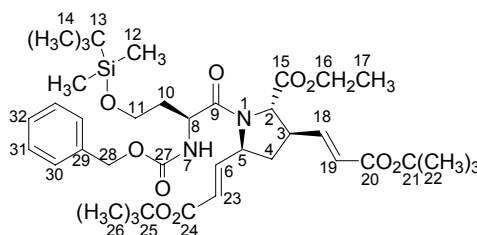
67 mg (0.12 mmol) **57g** wurden nach AAV 4 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt (60 mg (0.11 mmol)) wurde anschließend nach AAV 11 mit Triphenylphospanyliden-essigsäure-*tert*-butylester in THF umgesetzt. Das isolierte Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/PE/MeOH als Laufmittelgemisch (66:33:1, isokratisch) gereinigt.

**76e**: Ausbeute: 7 mg (0.01 mmol), 9% -  
 Aussehen: bräunlich, glasartiger Feststoff -  
 Summenformel: C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si - Molgewicht:  
 646.84 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.26 (EE/PE 1:4) -  
 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +30.3 (c=0.30, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR  
 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch) δ =



7.30-7.40 (m, 5H, 26-H, 27-H, 28-H), 6.70-6.91 (m, 1H, 18-H), 5.97-6.01 (m, 0.5H, 6-H), 5.72-5.90 (m, 1.5H, 6-H, 19-H), 5.07-5.27 (m, 2H, 24-H), 4.56-4.70 (m, 1H, 5-H), 4.17-4.28 (m, 3H, 16-H, 8-H), 3.90-4.05 (m, 1H, 2-H), 3.64-3.83 (m, 2H, 11-H), 2.88-2.97 (m, 1H, 3-H), 2.03-2.48 (m, 2H, 4-H), 1.65-1.75 (m, 1H, 10-H), 1.55-1.63 (m, 1H, 10-H), 1.48 (s, 9H, 22-H), 1.24-1.28 (m, 3H, 17-H), 0.86 (s, 9H, 14-H), 0.06 (s, 3H, 12-H), 0.03 (s, 3H, 12-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch) δ = 147.1 (C-25), 144.1 (C-18), 143.8 (C-18), 129.1 (C<sub>arom</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (C<sub>arom</sub>), 125.9 (C-19), 125.8 (C-19), 81.2 (C-21), 73.4 (C-6), 73.3 (C-19), 68.4 (C-24), 68.4 (C-24), 64.0 (C-8), 63.9 (C-8), 62.5 (C-2), 62.0 (C-16), 61.1 (C-11), 54.2 (C-5), 34.3 (C-4), 34.2 (C-4), 28.5 (C-22), 26.0 (C-14), 25.9 (C-17), 25.3 (C-10), 14.6 (C-13). - MS (FAB) berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: 647.3, gefunden: 647.3.

**77e**: Ausbeute: 36 mg (0.05 mmol), 45 % -  
 Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff -  
 Summenformel: C<sub>39</sub>H<sub>60</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>Si - Molgewicht:  
 744.99 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.33 (EE/PE 1:4) -  
 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +41.9 (c=0.365, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR  
 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 8:2 Rotamerengemisch) δ =



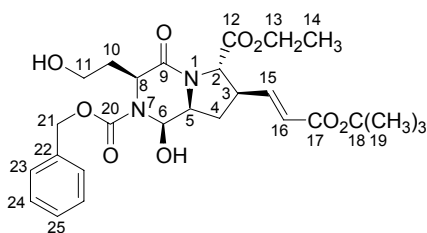
7.27-7.39 (m, 5H, 30-H, 31-H, 32-H), 6.63-6.86 (m, 2H, 6-H, 18-H), 5.91 (d, 1H, 19-H),

$^3J = 15.8$  Hz), 5.74-5.94 (m, 2H, 19-H, 23-H), 4.92-5.15 (m, 2H, 28-H), 4.60-4.90 (m, 2H, 5-H, 8-H), 4.42-4.53 (m, 1H, 2-H), 4.19 (q, 2H, 16-H,  $^3J = 7.1$  Hz), 3.60-3.75 (m, 2H, 11-H), 3.13-3.21 (m, 0.2H, 3-H), 2.95-3.02 (m, 0.8H, 3-H), 2.55-2.63 (m, 0.8H, 4-H), 2.41-2.49 (m, 0.2H, 4-H), 1.80-2.00 (m, 1H, 4-H), 1.64-1.75 (m, 2H, 10-H), 1.43-1.50 (m, 18H, 22-H, 26-H), 1.27 (t, 3H, 17-H,  $^3J = 7.0$  Hz) 0.86-0.92 (m, 9H, 14-H), 0.03-0.09 (m, 6H, 12-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 171.1, 171.0, 165.6, 165.2, 165.0, 146.3$  (C-18), 145.5 (C-18), 145.2 (C-6), 145.1 (C-6), 137.0 (C-29), 128.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 125.5 (C-19), 125.3 (C-23), 82.6 (C-21), 81.2 (C-25), 67.0 (C-28), 65.3 (C-2, C-8), 62.0 (C-16), 59.6 (C-11), 58.6 (C-5), 50.4 (C-8), 43.6 (C-3), 38.1 (C-4), 36.8 (C-4), 35.6 (C-10), 35.6 (C-10), 28.5 (C-22), 28.4 (C-26), 26.4 (C-14), 14.6 (C-17), -4.9 (C-12), -5.1 (C-12). - MS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{39}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Si}$  (M+H) $^+$ : 745.4, gefunden: 745.8.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-7-(2-*tert*-Butoxycarbonylviny)-1-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (**76f**) und (2*S*,3*R*,5*S*)-1-((2-*S*)-Benzyloxycarbonylamino-4-hydroxy-buteryl)-3,5-bis-((*E*)-2-*tert*-butoxycarbonyl-vinyl)-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester (**77f**)

65 mg (0.15 mmol) der bei der Synthese zu **57g** entstandenen, TBDMS-entschützten Verbindung wurden nach AAV 4 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt (65 mg (0.15 mmol)) wurde anschließend nach AAV 11 mit Triphenylphosphanylidensigsäure-*tert*-butylester in THF umgesetzt. Das isolierte Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/PE/MeOH als Laufmittelgemisch (66:33:1, isokratisch) gereinigt.

**76f**: 16 mg (0.03 mmol), 20% - bräunlicher, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_9$  - Molgewicht: 532.58 g/mol - DC:  $R_f = 0.28$  (EE/PE 1:1) -  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Rotamerengemisch)  $\delta = 7.32$ -7.41 (m, 5H, 23-H, 24-H, 25-H), 6.77-6.85 (m, 1H, 15-H), 5.98-6.01



(m, 0.5H, 6-H), 5.84-5.90 (m, 1.5H, 6-H, 16-H), 5.13-5.25 (m, 2H, 21-H), 4.62-4.67 (m, 0.5H, 8-H), 4.56-4.61 (m, 0.5H, 8-H), 4.19 - 4.28 (m, 3H, 2-H, 13-H), 3.96 - 4.06 (m, 1H, 5-H), 3.68 - 3.85 (m, 2H, 11-H), 2.91 - 3.00 (m, 1H, 3-H), 2.31-2.41 (m, 1H, 10-H), 2.15 - 2.29 (m, 2H, 4-H, 10-H), 2.06 - 2.15 (m, 1H, 4-H), 1.48 (s, 9H, 19-H), 1.26 (s, 3H, 14-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch)  $\delta = 143.8$  (C-15), 129.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 125.9 (C-16), 68.7 (C-21), 64.0 (C-2), 62.2 (C-13), 62.1 (C-5), 60.6 (C-11), 60.1 (C-11), 44.3 (C-3), 34.2 (C-4), 34.1 (C-10), 28.5 (C-19), 14.6 (C-14). - MS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_9$  (M+H) $^+$ : 533.2499, gefunden: 533.2476.

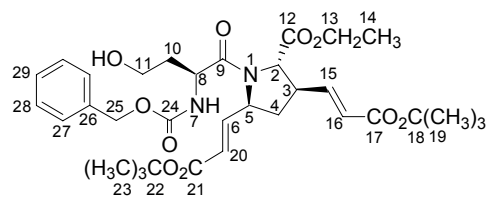
**77f:** Ausbeute: 41 mg (0.07 mmol), 47 % -

Aussehen: bräunlich, glasartiger Feststoff -

Summenformel:  $C_{33}H_{46}N_2O_{10}$  - DC:  $R_f = 0.42$

(EE/PE 1:1) -  $[\alpha]_D^{20} = +10.2$  ( $c=0.255$ ,  $CHCl_3$ )

-  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.26 - 7.38$



(m, 5H, 27-H, 28-H, 29-H), 6.73 (m, 1H, 6-H), 6.72 (ddd, 1H, 15-H,  $^3J = 6.4$ , 15.5 Hz), 5.99 (d, 1H, 16-H,  $^3J = 15.8$  Hz), 5.83 (dd, 1H, 20-H,  $^4J = 1.5$ ,  $^3J = 15.5$  Hz), 5.05 (dd, 2H, 25-H,  $^2J = 12.5$ , 36.4 Hz), 4.75 (m, 1H, 5-H), 4.72 (m, 1H, 8-H), 4.45 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 5.6$  Hz), 4.19 (m, 2H, 13-H), 3.57 - 3.73 (m, 2H, 11-H), 3.01 (m, 1H, 3-H), 2.58 (m, 1H, 4-H), 1.80 - 2.07 (m, 2H, 4-H und 10-H), 1.57 - 1.64 (m, 1H, 10-H), 1.47 (s, 18H, 19-H, 23-H), 1.26 (s, 3H, 14-H). -  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 172.4$  (C-9), 170.7 (C-12), 165.2 (C-21), 164.9 (C-17), 157.0 (C-24), 145.3 (C-6), 145.1 (C-15), 128.9 ( $C_{arom}$ ), 128.6 ( $C_{arom}$ ), 128.4 ( $C_{arom}$ ), 128.3 ( $C_{arom}$ ), 126.0 (C-16), 125.7 (C-20), 81.5 ( $C(CH_3)_3$ ), 81.3 ( $C(CH_3)_3$ ), 67.6 (C-25), 65.3 (C-2), 63.1 (C-13), 59.3 (C-5), 59.0 (C-11), 49.7 (C-8), 43.5 (C-3), 35.6 (C-4), 35.1 (C-10), 28.7 ( $C(CH_3)_3$ ), 28.5 ( $C(CH_3)_3$ ), 14.5 (C-14). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{33}H_{47}N_2O_{10}(M+H)^+$ : 631.3231, gefunden: 631.3240.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-7-(2-*tert*-Butoxycarbonylviny)-3-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-ethyl)-1-hydroxy-4-oxo-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**76g**) und (2*S*,3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-Benzylloxycarbonylamino-4-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxy)-butyryl]-3,5-bis-((*E*)-2-*tert*-butoxycarbonyl-vinyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (**77g**)

2.50 g (4.33 mmol) **64d** wurden nach AAV 11 mit Triphenylphosphanylidenessigsäure-*tert*-butylester in THF umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (2:1, isokratisch) als Laufmittelgemisch gereinigt.

**76g:** Ausbeute: 392 mg (0.58 mmol), 13% -

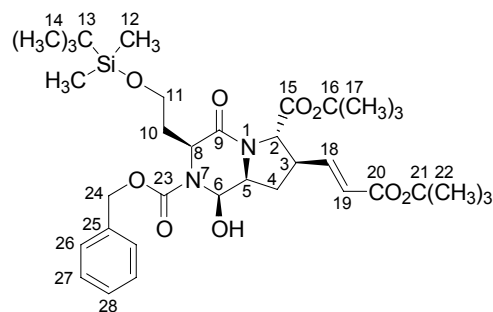
Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff -

Summenformel:  $C_{35}H_{54}N_2O_9Si$  - Molgewicht:

674.88 g/mol- DC:  $R_f = 0.56$  (PE/EE 2:1) -

$[\alpha]_D^{20} = +30.09$  ( $c = 0.57$ ,  $CHCl_3$ ) -  $^1H$ -NMR

(500 MHz,  $CDCl_3$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.30-7.40$  (m 5H, 26-H, 27-H, 28-H), 6.77-



6.84 (m, 1H, 18-H), 5.97 (t, 0.5H, 6-H,  $^3J = 2.9$  Hz), 5.87 (d, 0.5H, 19-H,  $^3J = 15.5$  Hz),

5.86 (d, 0.5H, 19-H,  $^3J = 15.5$  Hz), 5.83 (t, 0.5H, 6-H,  $^3J = 3.2$  Hz), 5.63 (d, 0.5H, OH,

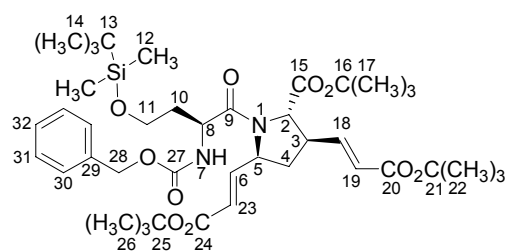
$^3J = 3.5$  Hz), 5.34 (d, 0.5H, OH,  $^3J = 3.2$  Hz) 5.07-5.26 (m, 2H, 24-H), 4.70 (t, 0.5H, 8-

H,  $^3J = 4.7$  Hz), 4.64 (t, 0.5H, 8-H,  $^3J = 5.0$  Hz), 4.08-4.15 (m, 1H, 2-H), 3.92-3.96 (m,

0.5H, 5-H), 3.87-3.91 (m, 0.5H, 5-H), 3.72-3.84 (m, 2H, 11-H), 2.83-2.92 (m, 1H, 3-H),

2.33-2.47 (m, 2H, 10-H), 2.01-2.19 (m, 2H, 4-H), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9H, 14-H), 0.06 (s, 3H, 12-H) 0.03 (s, 3H, 12-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 172.9, 166.4, 166.2, 144.5 (C-18), 129.1 (C<sub>arom</sub>), 129.08 (C<sub>arom</sub>), 129.05 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 125.7 (C-19), 82.64 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.59 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.09 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.07 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 73.6 (C-6), 73.3 (C-6), 68.4 (C-24), 68.3 (C-24), 64.5 (C-2), 62.5 (C-5), 61.2 (C-11), 61.1 (C-11), 54.3 (C-8), 54.0 (C-8), 44.5 (C-3), 34.1 (C-4), 33.8 (C-10), 32.3 (C-13), 28.5(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.2 (C-14), -5.1 (C-12). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>55</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: 675.3677, gefunden: 675.3669.

**77g**: Ausbeute: 1.83 g (2.37 mmol), 55 % -  
 Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  
 C<sub>41</sub>H<sub>64</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>Si - Molgewicht: 773.04 g/mol -  
 DC: R<sub>f</sub> = 0.74 (PE/EE 2:1) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +17.5 (c  
 = 0.44, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  
 CDCl<sub>3</sub>, 3:7 Rotamerengemisch): δ = 7.27-



7.39 (m, 5H, 30-H, 31-H, 32-H), 6.62-6.87 (m, 2H, 6-H, 18-H), 5.74-5.94 (m, 2H, 19-H, 23-H), 4.92-5.27 (m, 2H, 28-H), 4.67-4.83 (m, 1H, 5-H), 4.57-4.67 (m, 0.7H, 8-H), 4.44-4.53 (m, 0.3H, 8-H), 4.31-4.34 (m, 0.7H, 2-H), 4.11-4.15 (m, 0.3H, 2-H), 3.62-3.83 (m, 2H, 11-H), 3.14-3.19 (m, 0.3H, 3-H), 2.85-2.97 (m, 0.7H, 3-H), 2.54-2.61 (m, 0.7H, 4-H), 2.35-2.44 (m, 0.3H, 4-H), 2.03-2.18 (m, 0.3H, 4-H), 1.88-2.00 (m, 1H, 4-H, 10-H), 1.76-1.87 (m, 0.7H, 10-H), 1.67-1.75 (m, 0.7H, 10-H), 1.54-1.63 (m, 0.3H, 10-H), 1.42-1.50 (m, 27H, 17-H, 22-H, 26-H), 0.85-0.92 (m, 9H, 14-H), 0.02-0.11 (m, 6H, 12-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 169.8 (C-15), 165.4 (C-20), 165.2 (C-24), 155.9 (C-27), 145.4 (C-18), 145.2 (C-6), 136.8 (C-29), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 128.1 (C<sub>arom</sub>), 128.0 (C<sub>arom</sub>), 125.1 (C-19), 124.3 (C-23), 123.5 (C-23), 82.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.6 (C-28), 65.7 (C-2), 59.43 (C-11), 59.4 (C-11), 58.4 (C-5), 50.2 (C-8), 43.5 (C-3), 37.9 (C-4), 28.22 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.19 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.14 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.09 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.95 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.2 (C-14), 26.1 (C-14), -5.0 (C-12). - MS (FAB) berechnet für C<sub>41</sub>H<sub>65</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: 773.4, gefunden: 773.5. - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **126a**.

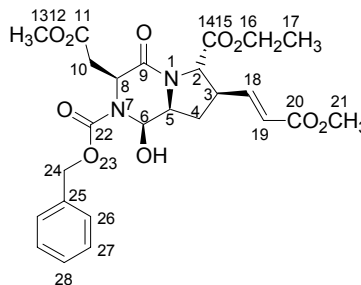
(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-1-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-7-(2-methoxycarbonylvinyl)-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (**76h**)

1.80 g (3.90 mmol) **57i** wurden analog AAV 10 mit Triphenylphosphanylidene-essigsäuremethylester

umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 1.40 g (2.70 mmol): 69% -

Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 518.51 g/mol - DC: R<sub>f</sub> 0.73

(EE/PE 7:3, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +37.8^\circ$  (c=1.21, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 4:6 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.31$ -7.40 (m, 5H, 26-H, 27-H, 28-H), 6.93 (dd, 1H, 18-H, <sup>3</sup>J = 7.9, 15.8 Hz), 5.96 (d, 1H, 19-H, <sup>3</sup>J = 15.8 Hz), 5.89-5.94 (m, 0.4H, 6-H), 5.73-5.79 (m, 0.6H, 6-H), 5.58-5.64 (br, 0.4H, OH), 5.10-5.27 (m, 2H, 24-H), 5.00-5.08 (br, 0.6H, OH), 4.68-4.74 (m, 0.4H, 8-H), 4.61-4.67 (m, 0.6H, 8-H), 4.24 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz), 4.18-4.24 (m, 1H, 16-H), 4.13-4.18 (q, 1H, 16-H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz), 3.97-4.07 (m, 1H, 5-H), 3.75 (s, 1.8H, 21-H), 3.69 (s, 1.2H, 21-H), 3.68 (s, 1.8H, 13-H), 3.62 (s, 1.2H, 13-H), 3.07-3.30 (m, 2H, 10-H), 2.94-3.03 (m, 1H, 3-H), 2.31 (ddd, 0.4H, 4-H, <sup>3</sup>J = 5.7, 6.6 Hz), 2.15-2.26 (m, 1.2H, 4-H), 2.02-2.09 (m, 0.4H, 4-H), 1.25 (t, 3H, 17-H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH, Rotamerengemisch):  $\delta = 166.2$  (C-14), 164.9 (C-20), 145.0 (C-18), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 123.5 (C-19), 122.4 (C-19), 73.7 (C-6), 73.3 (C-6), 68.5 (C-24), 68.4 (C-24), 64.5 (C-2), 63.6 (C-2), 62.2 (C-5), 62.0 (C-5), 61.9 (C-16), 61.7 (C-16), 52.7 (C-13), 52.2 (C-21), 51.9 (C-8), 51.5 (C-8), 44.2 (C-3), 35.1, 35.6 (C-10), 34.1 (C-4), 14.3 (C-17). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: 519.1979, gefunden: 519.2003. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.34 / 5.40; C 57.59 / 57.91; H 5.92 / 5.83.



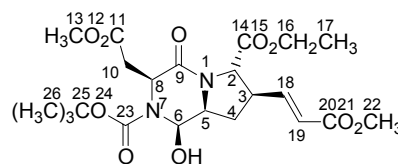
(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-1-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-7-(2-methoxycarbonylvinyl)-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-6-ethylester (**76i**)

4.42 g (10.3 mmol) **57k** wurden nach AAV 10 mit Triphenylphosphanylidene-essigsäuremethylester

umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:1) gereinigt. -

Ausbeute: 2.59 g (5.35 mmol): 52% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 484.50 g/mol - DC: R<sub>f</sub> 0.59 (EE/PE 7:3, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -37.11$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta =$

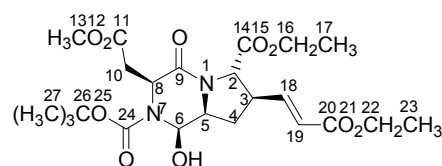




6.95 (dd, 1H, H-18,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^2J = 15.7$  Hz), 6.03 (d, 1H, H-19,  $^2J = 15.7$  Hz), 5.87 (s, 0.5H, H-6), 5.80 (s, 0.5H, H-6), 4.90 (dd, 1H, H-8,  $^3J = 3.8$ , 8.5 Hz), 4.14-4.27 (m, 3H, H-16, H-2), 4.00 (br, 1H, H-5), 3.74 (s, 1.5H, H-13), 3.72 (s, 1.5 H, H-13), 3.70, (s, 3H, H-22), 3.02-3.12 (m, 1H, H-3), 2.85 (dd, 1H, H-10,  $^2J = 15.1$  Hz,  $^3J = 8.5$  Hz), 2.60-2.70 (m, 1H, H-10), 2.23 (ddd, 1H, H-4,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 5.7$ , 6.0 Hz), 2.00 (m, 1H, H-4), 1.50 (s, 9H, 26-H), 1.25 (t, 3H, H-17,  $^3J = 6.9$  Hz). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 168.1$  (C-20), 147.5 (C-18), 124.7 (C-19), 73.3 (C-6), 65.2 (C-2), 64.3 (C-5), 63.2 (C-16), 53.9 (C-8), 52.6 (C-13), 50.1 (C-22), 45.9 (C-3), 41.6 (C-10), 35.3 (C-4), 29.1 (C-26), 14.9 (C-17). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{10}$ : 485.2135, gefunden: 485.2173.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-7-(2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-1-hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-6-ethylester (**76j**)

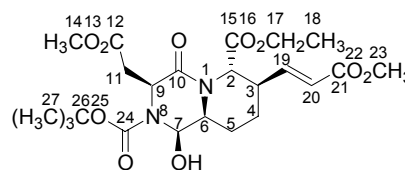
4.42 g (10.3 mmol) **57k** wurden nach AAV 4 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt anschließend nach AAV 11 mit Triphenylphosphanylidene-essigsäureethylester in THF



umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:2) gereinigt. - Ausbeute: 4.0 g (8.0 mmol): 78% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{10}$  - Molgewicht: 498.52 g/mol - DC:  $R_f$  0.64 (EE/PE 7:3, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -28.3$  ( $c=0.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 6.95$  (dd, 1H, 18-H,  $^2J = 15.5$  Hz,  $^3J = 8.1$  Hz), 6.01 (dd, 1H, 19-H,  $^2J = 15.5$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz), 5.88 (br s, 0.5H, 6-H), 5.80 (br s, 0.5H, 6-H), 4.90 (dd, 1H, 8-H,  $^3J = 3.8$ , 8.5 Hz), 4.13-4.27 (m, 5H, 2-H, 16-H, 22-H), 3.96-4.04 (m, 1H, 5-H), 3.70 (s, 3H, 13-H), 2.99-3.11 (m, 1H, 3-H), 2.86 (dd, 1H,  $^2J = 15.3$  Hz,  $^3J = 8.7$  Hz), 2.67 (d, 1H, 10-H,  $^2J = 15.3$  Hz), 2.23 (ddd, 1H, 4-H,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz), 2.01 (dd, 1H, 4-H,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz), 1.50 (s, 9, 27-H), 1.29 (t, 3H, 17-H,  $^3J = 7.4$  Hz), 1.25 (t, 3H, 23-H,  $^3J = 7.1$  Hz). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 172.2$  (C-9), 167.5 (C-20), 154.7 (C-24), 146.9 (C-18), 124.1 (C-19), 72.8 (C-6), 71.8 (C-26), 65.5 (C-2), 64.0 (C-5), 63.0 (C-22), 62.9 (C-16), 54.3 (C-8), 52.3 (C-13), 45.8 (C-3), 41.9 (C-10), 35.7 (C-4), 29.5 (C-27), 15.5 (C-23), 15.3 (C-17). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_{10}$ : 499.2292, gefunden: 499.2329.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,10*S*,*E*)-1-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-7-(2-methoxycarbonylvinyl)-4-oxo-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-6-ethylester (**76k**)

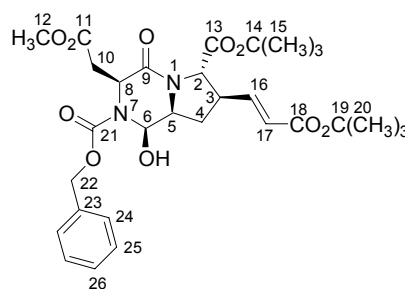
1.50 g (3.39 mmol) **57l** wurden nach AAV 4 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt anschließend nach AAV 11 mit Triphenylphosphanyliden-essigsäuremethylester umgesetzt und säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 2:3) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 920 mg (1.85 mmol): 55% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 498.52 g/mol - DC: R<sub>f</sub> 0.44 (EE/PE 2:3, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +113.0° (c=0.185, CHCl<sub>3</sub> - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch): δ = 6.97 (dd, 1H, 19-H, <sup>3</sup>J = 16.0, 6.1 Hz), 6.21 (s, 0.5H, 7-H), 6.09 (s, 0.5H, 7-H), 5.92 (d, 0.5H, 20-H, <sup>3</sup>J = 16.0 Hz), 5.91 (d, 0.5H, 20-H, <sup>3</sup>J = 16.0 Hz), 5.17-5.25 (m, 0.5H, 9-H), 5.08-5.15 (m, 1.5H, 9-H, 2-H), 4.17 (q, 2H, 17-H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz), 3.74 (s, 3H, 23-H), 3.67 (s, 1.5H, 14-H), 3.65 (s, 1.5, 14-H), 3.31 (br s, 1H, 3-H), 2.52-2.68 (m, 2H, 11-H), 2.34-2.46 (m, 1H, 5-H), 2.21-2.33 (m, 1H, 5-H), 1.78 (m, 2H, 4-H), 1.68 (br s, 1H, -OH), 1.48 (s, 9H, 27-H), 1.25 (t, 3H, 18-H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 170.2 (C-12), 169.9 (C-21), 168.7 (C-15), 166.8 (C-10), 147.4 (C-19), 123.1 (C-20), 107.5 (C-7), 82.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 62.4 (C-17), 55.4 (C-2), 55.2 (C-2), 54.1 (C-9), 52.6 (C-14), 52.2 (C-23), 52.1 (C-23), 37.2 (C-3), 36.9 (C-3), 35.5 (C-11), 35.2 (C-11), 31.9 (C-6), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.4 (C-4), 22.0 (C-5), 14.4 (C-18). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: 499.2292, gefunden: 499.2274.



(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-7-(2-*tert*-Butoxycarbonylvinyl)-1-hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**76l**) und (2*S*,3*R*,5*S*)-1-((2*S*)-2-Benzylloxycarbonylamino-3-methoxycarbonyl-propionyl)-3,5-bis-((*E*)-2-*tert*-butoxycarbonylvinyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (**77l**)

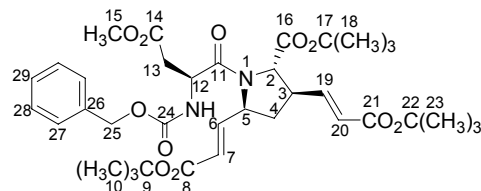
1.0 g (2.0 mmol) **57m** wurden nach AAV 4 umgesetzt und das Rohprodukt anschließend nach AAV 11 mit Triphenylphosphanyliden-essigsäure-*tert*-butylester derivatisiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:2) als Laufmittelgemisch gereinigt.

**76l**: Ausbeute: 590 mg (1.00 mmol): 50% - Aussehen: farbloser, schaumartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 588.65 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.54 (EE / PE 1:1, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +60.0° (c=0.213, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (500



MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.31-7.38 (m, 5H, 25-H, 25-H, 26-H), 6.81 (dd, 1H, 16-H,  $^3J$  = 7.6, 15.4 Hz), 5.89-5.93 (m, 0.4H, 6-H), 5.87 (d, 1H, 17-H,  $^3J$  = 15.5 Hz), 5.70-5.73 (m, 0.6H, 6-H), 5.11-5.24 (m, 2H, 22-H), 4.70 (br, 0.4H, 8-H), 4.64 (br, 0.6H, 8-H), 4.13 (d, 1H, 2-H,  $^3J$  = 8.8 Hz), 3.92-4.02 (m, 1H, 5-H), 3.67 (s, 1.8H, 12-H), 3.60 (s, 1.2H, 12-H), 3.23 (dd, 0.6H, 10-H,  $^2J$  = 18.1 Hz,  $^3J$  = 4.3 Hz), 3.20 (dd, 0.6H, 10-H,  $^2J$  = 18.1 Hz,  $^3J$  = 2.6 Hz), 3.14 (dd, 0.4H, 10-H,  $^2J$  = 17.6 Hz,  $^3J$  = 2.5 Hz), 2.98 (dd, 0.4H, 10-H,  $^2J$  = 17.6 Hz,  $^3J$  = 2.8 Hz), 2.88-2.95 (m, 1H, 3-H), 2.12-2.19 (m, 2H, 4-H), 1.48 (s, 9H, 15-H oder 20-H), 1.45 (s, 9H, 15-H oder 20-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 165.1 (C-9), 164.6 (C-9), 143.8 (C-16), 128.81 (C<sub>arom</sub>), 128.76 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 128.34 (C<sub>arom</sub>), 128.27 (C<sub>arom</sub>), 125.6 (C-17), 82.5 (C-19), 81.9 (C-14), 73.7 (C-6), 73.3 (C-6), 68.4 (C-22), 68.3 (C-22), 64.1 (C-2), 62.0 (C-5), 52.6 (C-12), 52.5 (C-12), 52.1 (C-8), 51.9 (C-8), 44.2 (C-3), 37.2 (C-10), 35.0 (C-10), 34.0 (C-4), 28.2 (C-15), 28.1 (C-20). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (MH<sup>+</sup>) 589.2761, gefunden 589.2752.

**77l:** Ausbeute: 490 mg (0.71 mmol), 36% -  
 Aussehen: farbloser, schaumartiger Feststoff -  
 Summenformel: C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> - Molgewicht:  
 686.79 g/mol - DC:  $R_f$  = 0.76 (EE / PE 1:1,  
 Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20}$  = +5.40° (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>) -



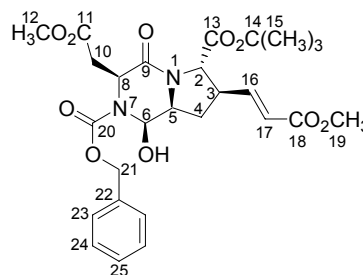
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch) :  $\delta$  = 7.17-7.26 (m, 5H, 27-H, 28-H, 29-H), 6.71 (dd, 0.3H, 19-H,  $^2J$  = 15.5 Hz,  $^3J$  = 7.4 Hz), 6.65 (dd, 0.7H, 6-H,  $^2J$  = 15.7 Hz,  $^3J$  = 7.3 Hz), 6.63 (dd, 0.7H, 19-H,  $^2J$  = 15.8 Hz,  $^3J$  = 7.4 Hz), 6.52 (dd, 0.3H, 6-H,  $^2J$  = 15.5 Hz,  $^3J$  = 6.1 Hz), 5.85 (dd, 0.7H, 7-H,  $^2J$  = 15.7 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz), 5.81 (dd, 0.3H, 20-H,  $^2J$  = 15.5 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz), 5.71 (dd, 0.7H, 20-H,  $^2J$  = 15.8 Hz,  $^4J$  = 1.3 Hz), 5.57 (dd, 0.3H, 7-H,  $^2J$  = 15.7 Hz,  $^4J$  = 1.3 Hz), 5.42 (d, 0.3H, NH,  $^3J$  = 8.1 Hz), 5.36 (d, 0.7H, NH,  $^3J$  = 8.4 Hz), 4.93-5.02 (m, 1.3H, 25-H), 4.73-4.88 (m, 2.1H, 5-H, 12-H, 25-H), 4.62-4.70 (m, 0.6H, 2-H, 5-H), 4.51 (dd, 0.3H, 13-H,  $^3J$  = 6.6, 15.0 Hz), 4.19 (d, 0.7H, 2-H,  $^3J$  = 5.3 Hz), 3.61 (s, 0.9H, 15-H), 3.57 (s, 2.1H, 15-H), 3.02-3.08 (m, 0.3H, 3-H), 2.81-2.89 (m, 0.7H, 3-H), 2.71 (d, 0.7H, 13-H,  $^2J$  =  $^3J$  = 6.5 Hz), 2.69 (dd, 0.7H, 13-H,  $^2J$  = 6.5 Hz,  $^3J$  = 15.8 Hz), 2.43-2.52 (m, 1.3H, 4-H, 13-H), 2.25-2.33 (m, 0.3H, 4-H), 1.76-1.85 (m, 0.7, 4-H), 1.88-1.76 (m, 0.3H, 4-H), 1.30-1.38 (m, 27H, 10-H, 18-H, 23-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 171.1 (C-14), 170.8 (C-14), 170.7 (C-16), 169.2 (C-16), 165.3 (C-10), 165.1 (C-10), 165.0 (C-21), 164.7 (C-21), 155.1 (C-24), 155.1 (C-24), 145.9 (C-6), 145.5 (C-19), 145.0 (C-19), 144.8 (C-6), 136.4 (C-26), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 128.2 (C<sub>arom</sub>), 128.1 (C<sub>arom</sub>), 128.1 (C<sub>arom</sub>), 125.2 (C-20), 124.9 (C-7), 123.1 (C-7), 83.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.0 (C-25), 65.8 (C-2), 65.8 (C-2), 59.1 (C-5), 58.8 (C-5), 52.2 (C-15), 50.1 (C-12), 49.5 (C-12), 45.6 (C-3), 43.4 (C-3), 39.0 (C-13), 38.5

(C-13), 38.1 (C-4), 35.2 (C-4), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>36</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (MH<sup>+</sup>) 687.3494, gefunden 687.3517.

Alternative Darstellungsweise von **76l**: 100.0 mg (0.204 mmol) **64g** wurden in Chloroform gelöst und 14 Stunden bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde der schaumartige Feststoff nach AAV 11 mit 77.0 mg (0.20 mmol) Triphenylphosphanyliden-essigsäure-*tert*-butylester umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE als Laufmittelgemisch (1:1, isokratisch) gereinigt. - Ausbeute: 101.5 mg (0.172 mmol) 85%. - Verbindung **77l** konnte bei diesem Experiment nicht isoliert werden.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-1-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-7-(2-methoxycarbonylvinyl)-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**76n**)

300 mg (612 μmol) **64g** wurden in Chloroform gelöst und 14 Stunden bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde der schaumartige Feststoff nach AAV 11 mit 1.02 Äquivalenten Triphenylphosphanyliden-essigsäure-methylester umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt mit



EE/PE (ab Gradient 1:1) als Eluent gereinigt. - Ausbeute: 309 mg (565 μmol): 92% - Aussehen: farbloser, schaumartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 546.57 g/mol - DC: *R*<sub>f</sub> = 0.41 (EE/PE, 1:1, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +56.89° (c=0.45, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 4:6 Rotamerengemisch): δ = 7.32-7.41 (m, 5H, 23-H, 24-H, 25-H), 6.94 (dd, 1H, 16-H, <sup>3</sup>*J* = 7.9, 15.5 Hz), 5.97 (d, 1H, 17-H, <sup>3</sup>*J* = 15.5 Hz), 5.89-5.94 (m, 0.4H, 6-H), 5.72-5.77 (m, 0.6H, 6-H), 5.61-5.65 (m, 0.6H, OH), 5.10-5.27 (m, 2H, 21-H), 5.02-5.09 (m, 0.4H, OH), 4.66-4.71 (m, 0.4H, 8-H), 4.61-4.66 (m, 0.6H, 8-H), 4.16 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz), 3.94-4.04 (m, 1H, 5-H), 3.76 (s, 3H, 19-H), 3.69 (s, 1.8H, 12-H), 3.63 (s, 1.2H, 12-H), 3.16-3.34 (m, 1.6H, 10-H), 2.91-3.02 (m, 1.4H, 3-H, 10-H), 2.14-2.23 (m, 2H, 4-H), 1.45 (s, 9H, 15-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 175.2 (C-11), 169.4 (C-13), 166.3 (C-18), 164.7 (C-9), 154.4 (C-20), 145.5 (C-16), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 123.4 (C-17), 82.7 (C-14), 73.7 (C-6), 73.4 (C-6), 68.6 (C-21), 68.4 (C-21), 64.1 (C-2), 62.0 (C-5), 52.7 (C-19), 52.2 (C-8), 51.9 (C-12), 44.4 (C-3), 35.0 (C-10), 34.1 (C-4), 28.2 (C-15). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **78n**.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-3-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-vinyl)-1-hydroxy-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**76o**) und (2*S*,3*R*,5*S*)-1-((2*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-*tert*-butoxycarbonyl-propionyl)-3,5-bis-((*E*)-2-*tert*-butoxycarbonyl-vinyl)-pyrrolidine-2-carbonsäure-*tert*-butylester (**77o**)

1.56 g (2.92 mmol) **57n** wurden mit Triphenylphosphanyliden-essigsäure-*tert*-butylester nach AAV 11 in THF umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (ab Gradient 8:1) als Laufmittel gereinigt. Das in der Reaktion entstandene 1*S*-**76o** epimerisierte auf Kieselgel zu 1*R*-**76o**.

**76o**: Ausbeute: 1.02 g (1.61 mmol): 55% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:

C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> -Molgewicht: 630.73 g/mol - DC: *R*<sub>f</sub>

0.33 (EE/PE 1:2, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +24.6°

(c=0.365, MeOH) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH, 1:1 Rotamerengemisch): δ = 7.29-7.44 (m,

5H, 25-H, 26-H, 27-H), 6.83 (dd, 1H, 17-H, <sup>2</sup>*J* =

15.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz), 5.91 (d, 1H, 18-H, <sup>2</sup>*J* = 15.3 Hz), 5.90 (br, 0.5H, 6-H), 5.87 (br,

0.5H, 6-H), 5.25 (d, 1H, 23-H, <sup>2</sup>*J* = 12.6 Hz), 5.18 (d, 1H, 23-H, <sup>2</sup>*J* = 12.6 Hz), 4.96-

5.01 (m, 0.5H, 8-H), 4.90-4.96 (m, 0.5H, 8-H), 4.07 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz), 3.99 (dd,

0.5H, 5-H, <sup>3</sup>*J* = 5.0, 5.4 Hz), 3.97 (dd, 0.5H, 5-H, <sup>3</sup>*J* = 5.0, 5.4 Hz), 2.91-3.00 (m, 1H, 3-

H), 2.70-2.83 (m, 1H, 10H), 2.61-2.69 (m, 0.5H, 10H), 2.53-2.59 (d, 0.5H, 10H, <sup>2</sup>*J* =

15.5 Hz), 2.14-2.22 (m, 1H, 4-H), 1.92-2.01 (m, 1H, 4-H), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.46

(s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). - <sup>13</sup>C NMR (100

MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH): δ = 171.1 (C-14), 168.5 (C-9), 166.7 (C-19), 146.3 (C-17), 137.4

(C-24), 129.6 (C<sub>arom</sub>), 129.2 (C<sub>arom</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 126.3 (C-18), 83.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.8

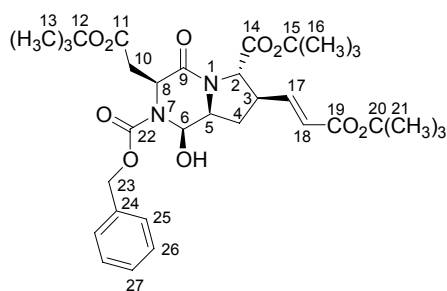
(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 74.2 (C-6), 73.7 (C-6), 68.7 (C-23), 65.4 (C-2), 63.7 (C-5), 53.6 (C-8), 52.2

(C-8), 45.5 (C-40), 42.6 (C-10), 41.4 (C-10), 35.3 (C-4), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.3

(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: 631.3231,

gefunden: 631.3246. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 4.37 / 4.44; C 62.73 /

62.84; H 7.51 / 7.35.



**77o**: Ausbeute: 280 mg (0.38 mmol): 13% -

Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:

C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> - Molgewicht: 728.87 g/mol -

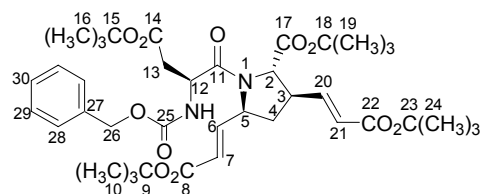
DC: *R*<sub>f</sub> 0.67 (EE/PE 1:2, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> =

+9.14° (c=1.62, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch) : δ = 7.24-7.36 (m, 5H, 28-H, 29-H, 30-H), 6.82 (dd,

0.6H, 6-H, <sup>3</sup>*J* = 7.3, 15.8 Hz), 6.74-6.80 (m, 0.4H, 20-H), 6.73 (dd, 0.6H, 20-H, <sup>3</sup>*J* = 7.3,

15.5 Hz), 6.61 (dd, 0.4H, 6-H, <sup>3</sup>*J* = 6.3, 15.8 Hz), 5.97 (d, 0.4H, 21-H, <sup>3</sup>*J* = 15.5 Hz),

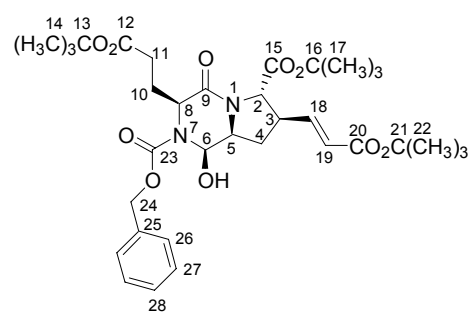


5.95 (dd, 0.6H, 7-H,  $^3J = 15.8$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz), 5.81 (dd, 0.6H, 21-H,  $^3J = 15.8$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz), 5.69 (dd, 0.4H, 7-H,  $^3J = 15.8$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz), 5.38-5.45 (m, 1H, NH), 5.00-5.14 (m, 1.6H, 26-H), 4.81-4.98 (m, 2H, 2-H, 5-H, 12-H, 26-H), 4.73-4.79 (m, 0.4H, 5-H), 4.51-4.57 (m, 0.4H, 12-H), 4.30 (d, 0.6H, 2-H,  $^3J = 5.4$  Hz), 3.11-3.17 (m, 0.4H, 3-H), 2.90-2.98 (m, 0.6H, 3-H), 2.66-2.79 (m, 1.4H, 13-H), 2.57 (dt, 0.6H, 4-H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz), 2.35-2.44 (m, 1H, 4-H, 13-H), 1.88-1.95 (m, 0.6H, 4-H), 1.81 (dt, 0.4H, 4-H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz), 1.39-1.47 (m, 36-H, 10-H, 16-H, 19-H, 24-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 171.6$  (C-14), 171.3 (C-14), 170.4 (C-17), 169.9 (C-17), 169.3 (C-11), 169.2 (C-11), 165.4 (C-22), 165.3 (C-22), 165.1 (C-8), 164.8 (C-8), 155.2 (C-25), 155.2 (C-25), 145.9 (C-6), 145.7 (C-6), 145.1 (C-20), 140.0 (C-20), 136.7 (C-27), 136.6 (C-27), 128.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 125.4 (C-7), 125.2 (C-21), 124.8 (C-21), 123.3 (C-7), 83.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 82.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 66.9 (C-26), 65.8 (C-2), 65.5 (C-2), 59.1 (C-5), 58.9 (C-5), 50.1 (C-3), 48.9 (C-12), 45.7 (C-3), 43.5 (C-3), 40.4 (C-13), 40.0 (C-13), 38.2 (C-4), 35.2 (C-4), 28.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_{11}$ : 729.3962, gefunden: 729.3985.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-3-(2-*tert*-Butoxycarbonyl-ethyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-vinyl)-1-hydroxy-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**76p**) und (2*S*,3*R*,5*S*)-1-((2*S*)-Benzyloxycarbonylamino-4-*tert*-butoxycarbonyl-butyryl)-3,5-bis-((*E*)-2-*tert*-butoxycarbonyl-vinyl)-pyrrolidine-2-carbonsäure-*tert*-butylester (**77p**)

1.20 g (2.20 mmol) **57o** wurden nach AAV 4 umgesetzt und das Rohprodukt anschließend nach AAV 11 mit Triphenylphosphanyliden-essigsäure-*tert*-butylester derivatisiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Hex/EE (ab Gradient 8:1) als Laufmittel gereinigt. Das in der Reaktion entstandene 1*S*-**76p** epimerisierte auf Kieselgel zu 1*R*-**76p**.

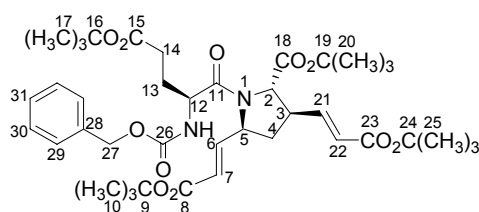
**76p**: Ausbeute: 305 mg (0.47 mmol): 21% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_{10}$  - Molgewicht: 644.75 g/mol - DC:  $R_f$  0.45 (EE/PE 1:2, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +26.4^\circ$  ( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH  $[\text{D}_4]$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.31$ -7.42 (m,



5H, 26-H, 27-H, 28-H), 6.82 (dd, 1H, 18-H,  $^2J = 15.5$  Hz,  $^3J = 8.2$  Hz), 5.88-5.97 (m, 2H, 6-H, 19-H), 5.15-5.25 (m, 2H, 24-H), 4.51-4.58 (m, 0.5H, 8-H), 4.43-4.50 (m, 0.5H, 8-H), 4.07 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 9.5$  Hz), 3.92-3.97

(m, 1H, 5-H), 2.90-3.00 (m, 1H, 3-H), 2.46-2.54 (m, 1H, 11-H), 2.24-2.39 (m, 2H, 10-H, 11-H), 2.14-2.23 (m, 1H, 4-H), 2.01-2.12 (m, 1H, 10-H), 1.94-2.00 (m, 1H, 4-H), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.46 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.44 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOH [D<sub>4</sub>], Rotamerengemisch): δ = 168.8 (C-20), 146.2 (C-18), 129.6 (C<sub>arom</sub>), 129.4 (C<sub>arom</sub>), 126.4 (C<sub>arom</sub>), 124.1 (C-19), 83.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 74.4 (C-6), 74.0 (C-6), 68.9 (C-24), 65.5 (C-2), 63.7 (C-5), 63.5 (C-5), 55.9 (C-8), 55.8 (C-8), 45.6 (C-3), 34.8 (C-4), 32.1 (C-11), 29.4 (C-10), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: 645.3387, gefunden: 645.3440.

**77p**: Ausbeute: 708 mg (0.95 mmol): 42% -  
 Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  
 C<sub>40</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> - Molgewicht: 742.90 g/mol - DC:  
 R<sub>f</sub> 0.67 (EE/PE 1:2, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -3.0 °  
 (c=1.000, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>]



MeOH, 8:2 Rotamerengemisch): δ = 7.26-7.37 (m, 5H, 29-H, 30-H, 31-H), 6.74-6.90 (m, 1.8H, 6-H, 21-H), 6.77 (dd, 0.2H, 6-H, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz), 5.87-6.03 (m, 1H, 7-H), 5.88 (dd, 0.8H, 22-H, <sup>3</sup>J = 15.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz), 5.74 (dd, 0.2H, 22-H, <sup>3</sup>J = 15.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz), 4.98-5.12 (m, 2.8H, 5-H, 27-H), 4.69-4.75 (m, 0.2H, 5-H), 4.35-4.51 (m, 1H, 12H), 4.16-4.34 (m, 1H, 2-H), 3.00-3.09 (m, 1H, 3-H), 2.62 (dt, 0.8H, 4-H, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz), 2.31-2.46 (m, 2.2H, 4-H, 14-H), 2.04-2.13 (m, 1H, 13-H), 1.85-1.96 (m, 0.6H, 4-H), 1.62-1.73 (m, 1H, 13-H), 1.35-1.54 (m, 36.4H, 4-H, 10-H, 17-H, 20-H, 25-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH): δ = 174.1 (C-15), 174.0 (C-15), 171.0 (C-18), 166.7 (C-23), 166.6 (C-23), 165.7 (C-8), 147.5 (C-6), 147.2 (C-21), 138.3 (C-28), 129.4 (C<sub>arom</sub>), 128.94 (C<sub>arom</sub>), 128.85 (C<sub>arom</sub>), 125.9 (C-7), 125.8 (C-22), 125.4 (C-7), 83.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.89 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.85 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.5 (C-27), 67.3 (C-2), 60.1 (C-5), 53.2 (C-12), 44.7 (C-3), 39.1 (C-4), 31.5 (C-14), 28.6 (C-13), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.41 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.37 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.23 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.19 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>40</sub>H<sub>59</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 743.4119, gefunden: 743.4157.

Alternative Darstellungsweise (A) von **76p** und **77p**: 2.00 g (3.65 mmol) **57o** wurden mit Triphenylphosphanylidenessigsäure-*tert*-butylester (zweimal 2.06 g, 5.46 mmol) nach AAV 10 in THF umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (s.o.). - Ausbeute: **76p**: 7%; **77p**: 55%.

Alternative Darstellungsweise (B) von **76p**: 250 mg (0.46 mmol) **57o** wurden nach AAV 4 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in Chloroform gelöst und 14 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene schaumartige Feststoff nach AAV 11 mit Triphenylphosphanyliden-essigsäure-*tert*-butylester derivatisiert. - Ausbeute: 83% **76p**.

(1*R*,3*R*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-3-Benzoyloxycarbonylsulfanylmethyl-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-vinyl)-1-hydroxy-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**76s**) und (2*S*,3*R*,5*S*)-1-((2*R*)-Benzoyloxycarbonylamino-3-benzoyloxycarbonylsulfanyl-propionyl)-3,5-bis-((*E*)-2-*tert*-butoxycarbonyl-vinyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (**77s**)

450 mg (0.835 mmol) **57r** wurden nach AAV 4 umgesetzt und das Rohprodukt anschließend nach AAV 11 mit Triphenylphosphanyliden-essigsäure-*tert*-butylester derivatisiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE als Laufmittel (ab Gradient 1:8) gereinigt.

**76s**: Ausbeute: 87 mg (0.125 mmol), 15% -

Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:

C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S - Molmasse: 696.81 g/mol - DC:

R<sub>f</sub> = 0.48 (EE:PE=2:3) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 1.4° (c=2.8,

MeOH) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3

Rotamerengemisch) δ = 7.21-7.34 (m, 10H, 14-

H, 15-H, 16-H, 28-H, 29-H, 30-H), 6.74 (dd, 1H, 20-H, <sup>3</sup>J = 7.6, 15.8 Hz), 5.92-5.96

(m, 0.7H, 6-H), 5.74-5.83 (m, 1.3H, 21-H, 6-H), 4.96 -5.13 (m, 4 H, 12-H, 26-H), 4.85-

4.91 (m, 0.3 H, 8-H), 4.73 (t, 0.7 H, 8-H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz), 4.08 (d, 0.7H, 2-H, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz),

4.05 (d, 0.3H, 2-H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 3.87-3.94 (m, 1 H, 5-H), 3.54-3.61 (m, 0.6H, 10-H),

3.44-3.52 (m, 1.6H, 10-H), 2.76-2.86 (m, 1 H, 3-H), 2.21-2.28 (m, 0.3H, 4-H), 2.02-

2.12 (m, 1.7 H, 4-H), 1.42 (m, 9 H, 19-H), 1.39 (m, 9 H, 24-H). - <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz,

CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch) δ = 177.8 (C-9), 172.8 (C-17), 169.7 (C-22), 165.2 (C-25),

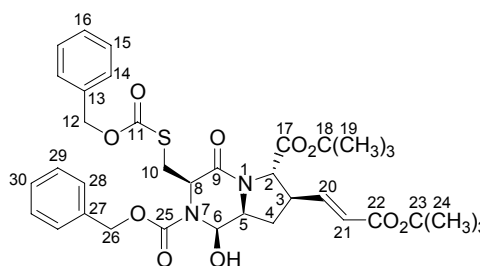
164.8 (C-11), 143.9 (C-20), 135.4 (C-27), 134.9 (C-13), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (C<sub>arom</sub>),

128.5 (C<sub>arom</sub>), 125.6 (C-21), 82.5 (C-23), 80.9 (C-18), 73.5 (C-6), 69.8 (C-12), 68.4 (C-

26), 64.0 (C-2), 61.9 (C-5), 55.3 (C-8), 44.2 (C-3), 34.9 (C-10), 33.6 (C-4), 28.2

(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S: 697.2795,

gefunden: 697.2825.



**77s**: Ausbeute: 391 mg (0.492 mmol), 59% -

Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:

C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>S - Molmasse: 794.95 g/mol - DC:

R<sub>f</sub> = 0.42 (EE:PE=1:2) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 19.0°

(c=1.0, MeOH) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,

7:3 Rotamerengemisch): δ = 7.19-7.33 (m,

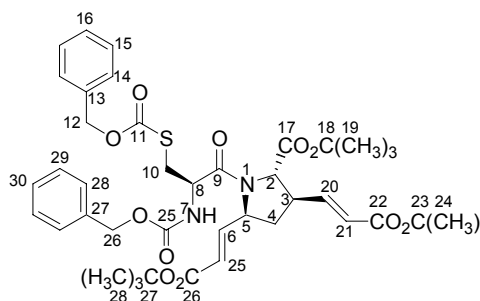
10H, 14-H, 15-H, 16-H, 32-H, 33-H, 34-H),

6.58-6.80 (m, 2H, 20-H, 6-H), 5.66-5.88 (m, 2H, 21-H, 25-H), 4.86-5.26 (m, 4.7H, 12-

H, 30-H, 2-H), 4.21-4.72 (m, 2.3H, 2-H, 5-H, 8-H), 3.25-3.37 (m, 0.7H, 10-H), 3.17-

3.21 (m, 0.3H, 10-H), 3.10-3.12 (m, 0.3H, 3-H), 2.95-3.06 (m, 0.3H, 10-H), 2.89-2.94

(m, 0.7H, 3-H), 2.65-2.70 (m, 0.7H, 10-H), 2.50-2.56 (m, 0.6H, 4-H), 2.24-2.36 (m,

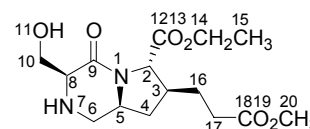




0.7H, 10-H), 1.89-1.64 (m, 1.4H, 4-H), 1.40-1.37 (m, 27H, 28-H, 24-H, 19-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 171.2$  (C-9), 170.9 (C-11), 170.5 (C-11), 169.1 (C-17), 164.9 (C-22), 164.7 (C-26), 155.5 (C-29), 155.4 (C-29), 145.8 (C-20), 145.2 (C-20), 144.84 (C-6), 144.75 (C-6), 136.5 (C-31), 135.1 (C-13), 128.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 125.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 125.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 125.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 123.5 (C-21), 123.1 (C-25), 83.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 82.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 69.6 (C-12), 69.5 (C-12), 66.9 (C-30), 65.7 (C-8), 65.5 (C-8), 58.7 (C-2), 58.4 (C-2), 52.4 (C-5), 52.3 (C-5), 45.5 (C-3), 43.4 (C-3), 37.9 (C-4), 35.5 (C-4), 35.3 (C-10), 35.1 (C-10), 28.14 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.09 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$ : 795.3527, gefunden: 795.3530.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-Hydroxymethyl-7-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäureethylester (**78a**)

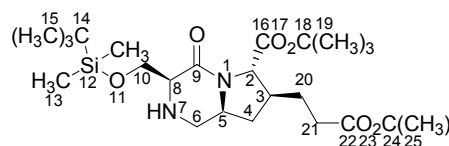
2.34 g (4.91 mmol) **76a** wurden nach AAV 2 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) gereinigt. - Ausbeute: 609 mg (1.85 mmol): 38% - Aussehen: farbloser glasartiger



Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$  - Molgewicht: 328.36 g/mol - DC:  $R_f = 0.70$  (DCM/MeOH 95:5, Ninhydrin) -  $[\alpha]_D^{20} = -11.68^\circ$  ( $c=1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.21$  (m, 2H, H-14), 4.12 (d, 1H, H-2,  $^3J = 7.9$  Hz), 3.82-3.90 (m, 2H, H-5, H-10), 3.67 (s, 3H, H-20), 3.57-3.64 (m, 2H, H-8, H-10), 3.20 (dd, 1H, H-6,  $^2J = 13.4$  Hz,  $^3J = 3.8$  Hz), 2.61 (dd, 1H, H-6,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz), 2.41 (t, 2H, H-17,  $^3J = 7.3$  Hz), 2.17-2.30 (m, 2H, H-3, H-4), 2.06 (ddd, 1H, H-16,  $^3J = 6.6, 7.3$  Hz), 1.78 (ddd, 1H, H-16,  $^3J = 6.6, 7.5$  Hz), 1.29 (t, 3H, H-15,  $^3J = 7.3$  Hz), 1.17-1.22 (m, 1H, H-4). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.5$  (C-18), 171.9 (C-12), 169.3 (C-9), 64.0 (C-2), 62.5 (C-10), 61.9 (C-14), 60.4 (C-5), 57.2 (C-8), 52.1 (C-20), 45.4 (C-6), 41.8 (C-3), 37.4 (C-4), 32.5 (C-17), 29.2 (C-16), 14.6 (C-15). - HRMS (FAB): berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$ : 329.1713, gefunden: 329.1737.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-7-(2-*tert*-Butoxycarbonyl-ethyl)-3-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxymethyl)-4-oxooctahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**78b**)

950 mg (1.44 mmol) **76b** wurden nach AAV 2 umgesetzt. - Ausbeute: 743 mg (1.44 mmol), 100% - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$  - Molgewicht: 510.74 g/mol - DC:

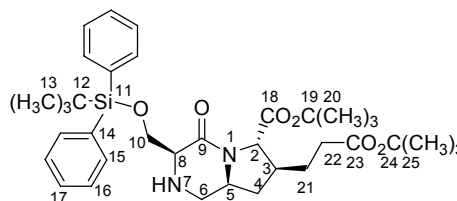


$R_f = 0.11$  (PE / EE 1:1, Ninhydrin) -  $[\alpha]_D^{20} = -54.0^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Konformerengemisch):  $\delta = 4.16$  (d, 0.3H, 2-H,  $^2J = 10.1$  Hz,  $^3J = 3.8$

Hz), 4.06 (m, 0.3H, 10-H), 4.04 (d, 0.3H, 2-H,  $^3J = 7.6$  Hz), 3.98 (d, 0.7H, 2-H,  $^3J = 7.6$  Hz), 3.94-3.81 (m, 2H, 10-H, 5-H), 3.77 (dd, 0.3H, 10-H,  $^2J = 10.1$  Hz,  $^3J = 2.5$  Hz), 3.58 (dd, 0.7H, 8-H,  $^3J = 3.8, 7.6$  Hz), 3.55 (dd, 0.3H, 8-H,  $^3J = 2.5$  Hz), 3.25-3.17 (m, 0.6H, 6-H), 3.14 (dd, 0.7H, 6-H,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 3.8$  Hz), 2.85 (dd, 0.7H, 6-H,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz), 2.35-2.29 (m, 2H, 20-H), 2.23-2.06 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.03-1.94 (m, 1H, 19-H), 1.71 (ddd, 1H, 19-H,  $^2J = 21.8$  Hz,  $^3J = 7.9, 14.5$  Hz), 1.48 (s, 9H, 18-H), 1.44 (s, 9H, 23-H), 1.20-1.06 (m, 1H, 4-H), 0.88 (s, 6.3H, 15-H), 0.86 (s, 2.7H, 15-H), 0.06 (s, 2.1H, 13-H), 0.05 (s, 2.1H, 13-H), 0.03 (s, 0.9H, 13-H), 0.01 (s, 0.9H, 13-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Konformerengemisch):  $\delta = 65.8$  (C-10), 64.5 (C-2), 64.3 (C-2), 64.1 (C-10), 59.7 (C-5), 58.5 (C-8), 49.5 (C-6), 45.3 (C-6), 41.7 (C-3), 37.3 (C-4), 37.0 (C-4), 33.94 (C-20), 33.88 (C-20), 29.4 (C-19), 28.24 (C-23), 28.23 (C-18), 26.06 (C-15), 26.03 (C-15). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **81a**.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-4-oxo-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**78d**)

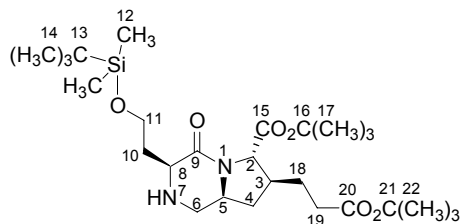
1.26 g (1.6 mmol) **76d** wurden nach AAV 2 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:1) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 0.61 g (0.96 mmol): 60 % - Aussehen:



weißer, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$  - DC:  $R_f = 0.12$  (PE:EE 1:1, Cersulfat) - Molgewicht: 636.89 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = -38.49$  (c = 0.59, MeOH) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.33$ -7.68 (m, 10H, 15-H, 16-H, 17-H), 3.94-3.97 (m, 3H, 10-H, 2-H), 3.81-3.88 (m, 1H, 5-H), 3.68 (t, 1H, 8-H,  $^3J = 5.5$  Hz), 3.06 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 12.1$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz), 2.71 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 12.1$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz), 2.30 (t, 2H, H-21,  $^3J = 7.3$  Hz), 2.10-2.21 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.92-2.01 (m, 1H, 21-H), 1.64-1.73 (m, 1H, 21-H), 1.48 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.43 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.07-1.13 (m, 1H, 4-H), 1.05 (s, 9H, 13-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOH):  $\delta = 172.6$  (C-9), 171.3 (C-22), 167.2 (C-17), 136.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 136.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 133.63 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 133.55 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 130.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 82.1 (C-23), 80.9 (C-18), 65.1 (C-10), 64.8 (C-2), 60.0 (C-5), 58.8 (C-8), 45.4 (C-6), 41.9 (C-3), 37.3 (C-4), 34.2 (C-21), 29.7 (C-20), 28.5 (C-25), 28.4 (C-20), 27.3 (C-13), 14.6 (C-12). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 637.3673, gefunden: 637.3697.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-7-(2-*tert*-Butoxycarbonyl-ethyl)-3-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**78g**)

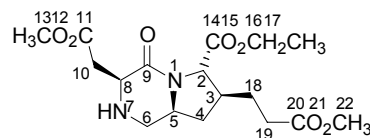
392 mg (0.58 mmol) **76g** wurden nach AAV 2 umgesetzt. - Ausbeute: 304.3 mg (0.578 mmol) 100% - farbloses Öl - Summenformel: C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si - Molgewicht: 526.78 g/mol - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -10.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>) - DC: R<sub>f</sub> = 0.79



(DCM/MeOH 19:1) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.00 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz), 3.82-3.86 (m, 1H, 11-H), 3.78-3.82 (m, 1H, 5-H), 3.75-3.78 (m, 1H, 11-H), 3.63 (dd, 1H, 8-H, <sup>3</sup>J = 2.8, 10.3 Hz), 3.12 (dd, 1H, 6-H, <sup>2</sup>J = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz), 2.61 (dd, 1H, 6-H, <sup>2</sup>J = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz), 2.32 (t, 1H, 19-H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz), 2.13-2.20 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.03-2.10 (m, 1H, 10-H), 1.94-2.03 (m, 1H, 18-H), 1.74-1.81 (m, 1H, 10-H), 1.67-1.76 (m, 1H, 18-H), 1.48 (s, 9H, 17-H), 1.43 (s, 9H, 22-H), 1.10-1.19 (m, 1H, 4-H), 0.87 (s, 9H, 14-H), 0.05 (s, 3H, 12-H), 0.04 (s, 3H, 12-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.6 (C-9), 171.5 (C-15), 170.4 (C-20), 82.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.9 (C-2), 62.1 (C-11), 60.3 (C-5), 55.6 (C-8), 44.8 (C-6), 41.9 (C-3), 37.5 (C-4), 34.5 (C-10), 34.2 (C-19), 29.8 (C-18), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.4 (C-14), 18.6 (C-13), -4.9 (C-12), -5.0 (C-12). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **84d**.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-7-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäureethylester (**78h**)

1.27 g (2.45 mmol) **76h** wurden nach AAV 2 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99.99:0.01) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 907 mg (2.45 mmol): 100% -

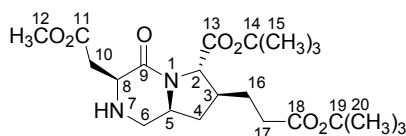


Aussehen: farbloser glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> - Molgewicht: 370.40 g/mol - DC: R<sub>f</sub> 0.50 (DCM/MeOH 95:6, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -81.5° (c=0.455, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.15 (q, 2H, H-17, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz), 4.06 (d, 1H, H-2, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz), 3.90 (dd, 1H, H-9, <sup>3</sup>J = 3.5, 10.1 Hz), 3.74-3.81 (m, 1H, H-5), 3.63 (s, 3H, H-13), 3.61 (s, 3H, H-22), 3.13 (dd, 1H, H-6, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz), 2.83 (dd, 1H, H-10, <sup>2</sup>J = 16.3 Hz, <sup>3</sup>J = 3.7 Hz), 2.60 (dd, 1H, H-10, <sup>2</sup>J = 16.3 Hz, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz), 2.57 (dd, 1H, H-6, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 9.5 Hz), 2.36 (t, 2H, H-19, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz), 2.31 (br s, 1H, NH), 2.10-2.20 (m, 2H, H-3, H-4), 2.00 (ddd, 1H, H-18, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J = 6.3, 7.3 Hz), 1.73 (ddd, 1H, H-18, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J = 6.0, 7.9 Hz), 1.22 (t, 3H, H-17, <sup>3</sup>J = 7.3), 1.25 (dd, 1H, H-4, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J = 10.8). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.1 (C-20), 172.3 (C-11), 171.6 (C-14), 168.6 (C-9), 63.8 (C-2), 61.4 (C-16), 60.2 (C-5),

53.4 (C-8), 51.8 (C-13), 51.7 (C-22), 44.8 (C-6), 41.5 (C-3), 37.2 (C-10), 37.9 (C-4), 32.1 (C-19), 28.9 (C-18), 14.1 (C-17). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 371.1818, gefunden: 371.1834.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-7-(2-*tert*-Butoxycarbonyl-ethyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**78l**)

500 mg (0.85 mmol) **76l** wurden nach AAV 2 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (98:2) als



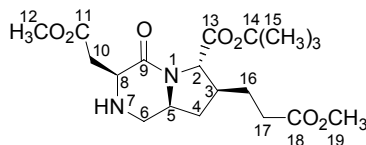
Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 210 mg (0.48 mmol): 56% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> - Molgewicht: 440.53 g/mol - DC:  $R_f = 0.26$  (DCM / MeOH 95:5, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -49.2^\circ$  ( $c=0.985$ , CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.00$  (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup> $J = 7.9$  Hz), 3.95 (dd, 1H, 8-H, <sup>3</sup> $J = 3.2$ , 10.1 Hz), 3.75-3.82 (m, 1H, 5-H), 3.67 (s, 3H, 12-H), 3.15 (dd, 1H, 6-H, <sup>2</sup> $J = 13.5$  Hz, <sup>3</sup> $J = 4.1$  Hz), 2.88 (dd, 1H, 10-H, <sup>2</sup> $J = 16.1$  Hz, <sup>3</sup> $J = 3.2$  Hz), 2.64 (dd, 1H, 10-H, <sup>2</sup> $J = 16.1$  Hz, <sup>3</sup> $J = 10.1$  Hz), 2.60 (dd, 1H, 6-H, <sup>2</sup> $J = 13.2$  Hz, <sup>3</sup> $J = 9.5$  Hz), 2.30 (t, 2H, 17-H, <sup>3</sup> $J = 7.6$  Hz), 2.12-2.20 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.10 (br, NH), 1.95-2.02 (m, 1H, 16-H), 1.66-1.75 (m, 1H, 16-H), 1.46 (s, 9H, 15-H oder 20-H), 1.42 (s, 9H, 15-H oder 20-H), 1.12-1.20 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.5$  (C-11), 172.2 (C-18), 170.9 (C-13), 168.6 (C-9), 82.0 (C-19), 80.6 (C-19), 64.6 (C-2), 60.3 (C-5), 53.6 (C-8), 51.9 (C-12), 44.9 (C-6), 41.6 (C-3), 37.3 (C-10), 37.1 (C-4), 33.8 (C-17), 29.3 (C-16), 28.2 (C-20), 28.1 (C-15). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **82d**.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-7-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**78n**)

210 mg (384  $\mu$ mol) **76n** wurden nach AAV 2 umgesetzt.

- Ausbeute: 129 mg (324  $\mu$ mol): 84% - Aussehen:

farbloses, zähes Öl - Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> -

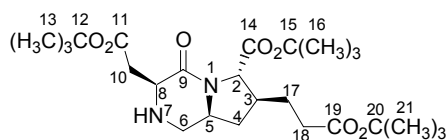


Molgewicht: 398.45 g/mol - DC:  $R_f = 0.28$  (DCM/MeOH, 95:5, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -71.16^\circ$  ( $c=0.95$ , CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.02$  (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup> $J = 7.9$  Hz), 3.97 (dd, 1H, 8-H, <sup>3</sup> $J = 3.5$ , 10.1 Hz), 3.77-3.84 (m, 1H, 5-H), 3.68 (s, 3H, 12-H), 3.66 (s, 3H, 19-H), 3.18 (dd, 1H, 6-H, <sup>2</sup> $J = 13.3$  Hz, <sup>3</sup> $J = 3.9$  Hz), 2.91 (dd, 1H, 10-H, <sup>2</sup> $J = 16.4$  Hz, <sup>3</sup> $J = 3.2$  Hz), 2.60-2.71 (m, 2H, 6-H, 10-H), 2.42 (t, 2H, 17-H, <sup>3</sup> $J = 7.4$  Hz), 2.29 (br, 1H, NH), 2.13-2.22 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.99-2.07 (m, 1H, 16-H), 1.72-1.80 (m, 1H, 16-H), 1.47 (s, 9H, 15-H), 1.12-1.21 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 173.3$  (C-18), 172.5 (C-11), 170.8 (C-13), 168.4 (C-9), 82.1 (C-14), 64.5 (C-2), 60.1

(C-5), 53.5 (C-8), 51.9 (C-12), 51.8 (C-19), 44.9 (C-6), 41.5 (C-3), 37.2 (C-4), 37.1 (C-10), 32.3 (C-17), 29.2 (C-16), 28.1 (C-15). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{19}H_{31}N_2O_7$  (M+H)<sup>+</sup> 399.2131, gefunden 399.2128.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-7-(2-*tert*-Butoxycarbonyl-ethyl)-3-*tert*-butoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**78o**)

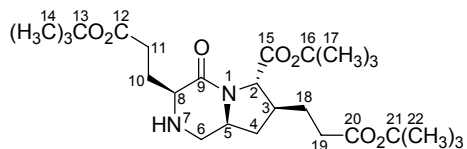
580 mg (0.92 mmol) **76o** wurden nach AAV 2 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 342 mg



(0.71 mmol): 77% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{25}H_{42}N_2O_7$  - Molgewicht: 482.61 g/mol - DC:  $R_f$  0.22 (DCM/MeOH 99:1, Ninhydrin) -  $[\alpha]_D^{20} = -53.6^\circ$  ( $c=1.00$ ,  $CHCl_3$ ) -  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 4.57$  (br, 1H, 7-H), 4.03 (d, 1H, 8-H,  $^3J = 8.0$  Hz), 3.99 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 7.6$  Hz), 3.95 (m, 1H, 5-H), 3.37 (d, 1H, 6-H,  $^2J = 11.0$  Hz), 2.96 (d, 1H, 10-H,  $^2J = 16.5$  Hz), 2.82 (d, 1H, H-6,  $^2J = 11.0$  Hz), 2.74 (dd, 1H, 10-H,  $^2J = 16.5$  Hz,  $^3J = 8.0$  Hz), 2.30 (t, 2H, 18-H,  $^3J = 7.6$  Hz), 2.13-2.26 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.98 (ddd, 1H, 17-H,  $^2J = 14.3$  Hz,  $^3J = 6.7, 7.6$  Hz), 1.71 (ddd, 1H, 17-H,  $^2J = 14.3$  Hz,  $^3J = 6.7, 7.4$  Hz), 1.46, 1.43, 1.42 (3 s, 27H, 13-H, 16-H, 21-H), 1.23-1.28 (m, 1H, 4-H). -  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 172.1$  (C-19), 170.8 (C-11), 170.4 (C-14), 82.1 ( $C(CH_3)_3$ ), 81.5 ( $C(CH_3)_3$ ), 80.7 ( $C(CH_3)_3$ ), 65.8 (C-2), 58.3 (C-5), 52.9 (C-8), 44.8 (C-6), 41.6 (C-3), 37.3 (C-10), 37.0 (C-4), 33.8 (C-18), 29.2 (C-17), 28.3 ( $C(CH_3)_3$ ), 28.2 ( $C(CH_3)_3$ ), 28.1 ( $C(CH_3)_3$ ). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{25}H_{43}N_2O_7$ : 483.3070, gefunden: 483.3104.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3,7-Bis-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**78p**)

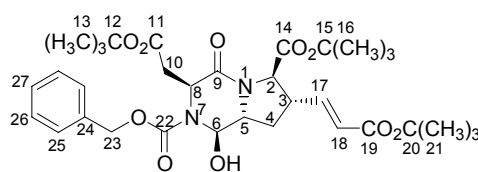
711 mg (1.10 mmol) **76p** wurden nach AAV 2 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) gereinigt. - Ausbeute: 450 mg (0.91 mmol): 83% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{26}H_{44}N_2O_7$  - Molgewicht: 496.64 g/mol - DC:  $R_f$  0.23 (DCM/MeOH 98:2, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -40.2^\circ$  ( $c=0.99$ ,  $CHCl_3$ ) -  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 3.97$  (d, 1H, 2-H,  $^3J = 7.6$  Hz), 3.74 (dddd, 1H,  $^3J = 4.1, 6.3, 10.7$  Hz), 3.33 (dd, 1H, 8-H,  $^3J = 4.4, 10.4$  Hz), 3.05 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz), 2.56 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz), 2.36 (d, 1H, 11-H,  $^3J = 6.9$  Hz), 2.34 (d, 1H, 11-H,  $^3J = 6.9$  Hz), 2.28 (t, 2H, 19-H,  $^3J = 7.7$  Hz), 2.07-2.15 (m, 3H, 3-H, 4-H, 10-H), 1.95-1.99 (m, 1H, 18-H), 1.80-1.87 (m, 1H, 10-H), 1.69 (m, 1H, 18-H), 1.45 (s, 9H,



$\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , 1.41 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.40 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.1$  (C-9), 171.3 (C-20), 169.7 (C-15), 164.7 (C-9), 82.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 64.5 (C-2), 60.5 (C-5), 56.3 (C-8), 44.3 (C-6), 41.7 (C-3), 37.3 (C-4), 33.8 (C-19), 33.5 (C-11), 29.5 (C-18), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.6 (C-10). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{NaO}_7$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 519.3046, gefunden: 519.3073.

(1*R*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*,*E*)-3-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-vinyl)-1-hydroxy-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**79**)

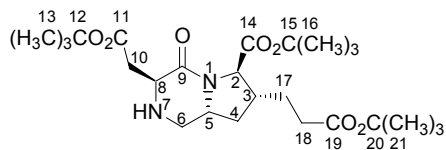
1.00 g (1.88 mmol) **65** wurden nach AAV 11 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE als Laufmittel (ab Gradient 4:1) gereinigt. -



Ausbeute: 810 mg (1.28 mmol), 69%. - Aussehen: farbloses Öl. - Summenformel:  $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_{10}$  - Molgewicht: 630.73 g/mol - DC:  $R_f = 0.62$  (PE/EE 2:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -11.6^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.5$ ) -  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $[\text{D}_4]$  MeOH, 4:6 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.31$ -7.42 (m, 5H, 25-H, 26-H, 27-H), 6.78-6.84 (m, 1H, 17-H), 5.43 (d, 1H, 18-H,  $^3J = 15.8$  Hz), 5.67 (d, 0.6H, 6-H,  $^3J = 2.6$  Hz), 5.43 (d, 0.4H, 6-H,  $^3J = 6.9$  Hz), 5.17-5.24 (m, 2H, 23-H), 5.11 (dd, 0.4H, 8-H,  $^3J = 6.6$ , 8.5 Hz), 4.54 (dd, 0.6H, 8-H,  $^3J = 3.5$ , 8.5 Hz), 4.14-4.17 (m, 0.6H, 5-H), 4.05 (d, 0.4H, 2-H,  $^3J = 8.5$  Hz), 3.98 (d, 0.4H,  $^3J = 9.4$  Hz), 3.92-3.96 (m, 0.4H, 5-H), 2.99-3.06 (m, 1H, 3-H), 2.83 (dd, 1H, 10-H,  $^3J = 3.8$  Hz,  $^2J = 15.1$  Hz), 2.71 (dd, 0.6H, 10-H,  $^3J = 6.3$  Hz,  $^2J = 15.1$  Hz), 2.67 (dd, 0.4H, 10-H,  $^3J = 6.3$  Hz,  $^2J = 15.1$  Hz), 2.61 (ddd, 0.4H, 4-H,  $^3J = 6.3$  Hz,  $^2J = 12.3$  Hz), 2.28 (ddd, 0.6H, 4-H,  $^3J = 6.3$  Hz,  $^2J = 12.6$  Hz), 2.07 (dd, 0.6H, 4-H,  $^3J = 11.7$  Hz), 1.90 (dd, 0.4H, 4-H,  $^3J = 11.2$  Hz), 1.49 (s, 9H, 13-H), 1.46 (s, 9H, 16-H), 1.42 (s, 9H, 21-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $[\text{D}_4]$  MeOH, Rotamerengemisch):  $\delta = 170.43$  (C-19), 170.41 (C-14), 146.1 (C-17), 129.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 126.7 (C-18), 83.8 (C-12), 82.9 (C-15), 82.3 (C-20), 81.4 (C-6), 75.6 (C-6), 69.3 (C-23), 66.0 (C-2), 65.1 (C-2), 62.7 (C-5), 61.5 (C-5), 56.0 (C-8), 46.0 (C-3), 39.2 (C-10), 38.9 (C-4), 28.63 (C-13), 28.57 (C-16), 28.5 (C-21). - MS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{10}$  ( $\text{MH}^+$ ): 631.3, gefunden: 631.5. - CHN Analyse: gefunden / berechnet: C 62.45 / 62.84, H 7.43 / 7.35, N 4.24 / 4.44.

(3*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-7-(2-*tert*-Butoxycarbonyl-ethyl)-3-*tert*-butoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**80**)

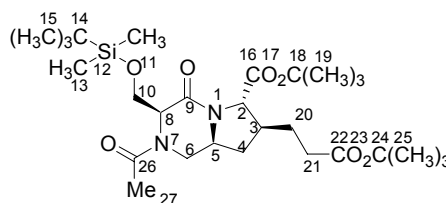
480 mg (0.76 mmol) **79** wurden nach AAV 2 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Laufmittel: EE/PE 1:1, 2:1; dann DCM/MeOH 7:3) gereinigt. - Ausbeute:



200 mg (0.41 mmol), 55%. - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> - Molgewicht: 482.61 g/mol - DC:  $R_f = 0.20$  (DCM/MeOH 98:2, Ninhydrin) -  $[\alpha]_D^{20} = +0.8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1$ ) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.97$  (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup> $J = 7.6$  Hz), 3.79-3.84 (m, 1H, 5-H), 3.58 (dd, 1H, 8-H, <sup>3</sup> $J = 9.2$  Hz), 3.27 (dd, 1H, 6-H, <sup>3</sup> $J = 3.4$  Hz, <sup>2</sup> $J = 12.3$  Hz), 2.97 (dd, 1H, 10-H, <sup>3</sup> $J = 2.2$  Hz, <sup>2</sup> $J = 17.0$  Hz), 2.49-2.59 (m, 2H, 10-H, 6-H), 2.27 (t, 2H, 18-H, <sup>3</sup> $J = 7.7$  Hz), 2.09-2.17 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.95 (ddd, 1H, 17-H, <sup>3</sup> $J = 6.6, 7.3$  Hz), 1.68 (ddd, 1H, 17-H, <sup>3</sup> $J = 6.9, 7.3$  Hz), 1.42 (s, 9H, 21-H), 1.40 (s, 9H, 13-H), 1.39 (s, 9H, 16-H), 1.10-1.16 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.0$  (C-19); 171.5 (C-11); 170.4 (C-14); 81.6 (C-20); 81.4 (C-12); 80.4 (C-15); 64.3 (C-2); 59.8 (C-5); 55.3 (C-8); 48.3 (C-6); 41.5 (C-3); 37.7 (C-10); 36.7 (C-4); 34.2 (C-18); 31.2 (C-17); 28.2 (C-21); 28.1 (C-13); 27.8 (C-16). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (MH<sup>+</sup>): 483.3070, gefunden: 483.3085.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Acetyl-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-methyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**81a**)

127 mg (0.25 mmol) **78b** wurden nach AAV 7 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:2) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 78 mg (0.14 mmol): 56% - Aussehen: farbloses Öl -



Summenformel: C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si - Molgewicht: 554.76 g/mol - DC:  $R_f = 0.40$  (EE/PE 1:4, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +6.8^\circ$  ( $c = 0.785$ , CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta = 4.97$  (dd, 0.6H, 6-H, <sup>2</sup> $J = 13.2$  Hz, <sup>3</sup> $J = 3.5$  Hz), 4.88 (br, 0.4H, 8-H), 4.42 (dd, 0.6H, 8-H, <sup>3</sup> $J = 2.8, 6.0$  Hz), 4.31 (dd, 0.4H, 10-H, <sup>2</sup> $J = 20.1$ , <sup>3</sup> $J = 1.9$  Hz), 4.04-4.08 (m, 1H, 10-H), 3.97-4.01 (m, 1.4H, 2-H, 6-H), 3.92-3.97 (m, 0.6H, 10-H), 3.85 (dddd, 0.4H, 5-H, <sup>3</sup> $J = 3.8, 11.0$  Hz), 3.76 (dddd, 0.6H, 5-H, <sup>3</sup> $J = 4.1, 11.0$  Hz), 3.61 (dd, 0.4H, 6-H, <sup>2</sup> $J = 12.9$  Hz, <sup>3</sup> $J = 11.0$  Hz), 2.77 (dd, 0.6H, 6-H, <sup>2</sup> $J = 12.9$  Hz, <sup>3</sup> $J = 11.0$  Hz), 2.29-2.34 (m, 2H, 21-H), 2.17-2.25 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.15 (s, 1.2H, 27-H), 2.14 (s, 1.8H, 27-H), 1.94-2.05 (m, 1H, 20-H), 1.71 (ddd, 1H, 20-H, <sup>2</sup> $J = 3$  Hz, <sup>3</sup> $J = 13.9$  Hz, <sup>3</sup> $J = 6.9$  Hz), 1.48 (s, 5.4H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.47 (s, 3.6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3.6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 (s, 5.4H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.85 (s, 5.4H, 15-H), 0.84 (s, 3.6H, 15-H), 0.03 (s, 1.5H, 13-H), 0.02 (s, 1.5H, 13-H), 0.00 (s, 3H, 13-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,

Rotamerengemisch):  $\delta = 172.2$  (C=O), 172.1 (C=O), 170.7 (C=O), 169.8 (C=O), 168.5 (C=O), 165.4 (C=O), 164.3 (C=O), 82.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.7 (C-10), 64.6 (C-10), 64.49 (C-10), 64.45 (C-10), 60.4 (C-8), 58.2 (C-5), 58.0 (C-5), 56.6 (C-8), 49.1 (C-6), 41.9 (C-6), 41.7 (C-3), 41.6 (C-3), 36.7 (C-4), 36.7 (C-4), 33.79 (C-21), 33.75 (C-21), 29.6 (C-20), 29.4 (C-20), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.0 (C-15), 25.9 (C-15), 21.9 (C-27), 21.6 (C-27), 18.3 (C-14), 18.2 (C-14), -5.4 (C-13), -5.5 (C-13). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>SiNa (M + Na)<sup>+</sup> 577.3285, gefunden 577.3297.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Acetyl-7-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäureethylester (**81b**)

96 mg (0.26 mmol) **78h** wurden nach AAV 7 umgesetzt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (95:5, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. -

Ausbeute: 74 mg (0,18 mmol): 69% - Aussehen: farbloser,

glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht: 412.43 g/mol - DC: *R*<sub>f</sub>

= 0.31 (DCM/MeOH 95:5, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +50.3$  (c=2.165, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH, 3:7 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.00$  (t, 0.7H, H-8, <sup>3</sup>*J* = 5.1 Hz),

4.86 (t, 0.3 H, H-8, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz), 4.17-4.26 (m, 3H, H-16, H-6), 4.10 (d, 1H, H-2, <sup>3</sup>*J* =

8.5 Hz), 3.89-3.97 (m, 0.7H, H-5), 3.72-3.82 (m, 0.3H, H-5), 3.70 (s, 1H, H-13), 3.67 (s,

3H, H-22), 3.65 (s, 2H, H-13), 3.41 (dd, 0.7H, H-6, <sup>2</sup>*J* = 13.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.7 Hz), 2.92-

2.97 (m, 1H, H-10), 2.89 (dd, 1H, H-10, <sup>2</sup>*J* = 16.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz), 2.81 (dd, 0.3H, H-6,

<sup>2</sup>*J* = 13.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.7 Hz), 2.41-2.49 (m, 2H, H-19), 2.24-2.35 (m, 2H, H-4, H-3), 2.22

(s, 1H, H-24), 2.17 (s, 2H, H-24), 2.08-2.16 (m, 1H, H-18), 1.75-1.83 (m, 1H, H-18),

1.33-1.43 (m, 1H, H-4), 1.29 (t, 1H, H-17, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz), 1.28 (t, 2H, H-17, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz).

- <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH, Rotamerengemisch):  $\delta = 175.0$  (C-20), 173.1 (C-

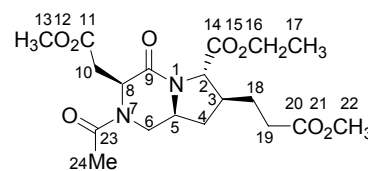
10), 172.9 (C-23), 168.1 (C-14), 65.5 (C-2), 65.4 (C-2), 62.8 (C-16), 62.7 (C-16), 59.9

(C-5), 59.5 (C-5), 56.5 (C-8), 53.1 (C-8), 52.6 (C-13), 52.4 (C-13), 52.1 (C-22), 48.1

(C-6), 42.9 (C-3), 42.2 (C-6), 38.2 (C-10), 36.8 (C-4), 36.5 (C-10), 32.7 (C-19), 29.5

(C-18), 29.1 (C-18), 21.6 (C-24), 21.6 (C-24), 14.4 (C-17). - HRMS (FAB) berechnet

für C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: 413.1924 gefunden: 413.1943.





(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Acetyl-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-*tert*-butoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**81c**)

100 mg (0.21 mmol) **78o** nach AAV 7 umgesetzt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 97.4 mg (0.19 mmol): 90% -

Aussehen: farbloses Öl - Summenformel: C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht: 524.65 g/mol -

DC: R<sub>f</sub> 0.33 (DCM/MeOH 98:2, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +22.6 ° (c=1.000, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch): δ = 4.93 (t, 0.5H, 8-H, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz),

4.90 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz), 4.74 (dd, 0.5H, 8-H, <sup>3</sup>J = 5.0, 7.2 Hz),

4.07 (d, 0.5H, 2-H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz), 4.02 (d, 0.5H, 2-H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz), 3.91 (dd, 0.5H, 6-H,

<sup>2</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz), 3.86 (dddd, 0.5H, 5-H, <sup>3</sup>J = 3.8, 4.1, 4.6, 10.5 Hz), 3.78

(dddd, 0.5H, 5-H, <sup>3</sup>J = 4.1, 10.7, 10.9 Hz), 3.58 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 10.4

Hz), 3.10 (dd, 0.5H, 10-H, <sup>2</sup>J = 16.7 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz), 2.88 (dd, 0.5H, 10-H, <sup>2</sup>J = 16.7

Hz, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz), 2.85 (dd, 0.5H, 10-H, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz), 2.77 (dd, 0.5H, 10-H,

<sup>2</sup>J = 15.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz), 2.63 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 10.7 Hz), 2.33 (t, 1H,

18-H, <sup>3</sup>J = 7.6), 2.32 (t, 1H, 18-H, <sup>3</sup>J = 7.6), 2.17-2.26 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.20 (s, 1.5H,

23-H), 2.13 (s, 1.5H, 23-H), 2.05 (ddd, 1H, 17-H, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.3, 7.4 Hz), 1.75

(ddd, 1H, 17-H, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0, 7.3 Hz), 1.48 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.47 (s, 4.5H,

C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.44 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),

1.39 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.29-1.37 (m, 0.5H, 4-H), 1.17-1.27 (m, 0.5H, 4-H). - <sup>13</sup>C

NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.8 (C-22), 82.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.9

(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.7 (C-2), 64.6 (C-2),

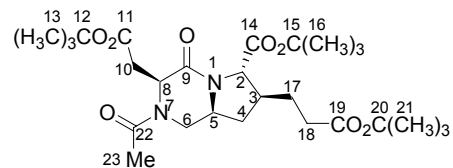
58.3 (C-5), 58.0 (C-5), 55.5 (C-8), 52.0 (C-8), 47.9 (C-6), 41.8 (C-3), 41.7 (C-3), 41.4

(C-6), 39.2 (C-10), 36.8 (C-10), 36.6 (C-4), 36.3 (C-4), 33.8 (C-18), 33.8 (C-18), 29.2

(C-17), 29.0 (C-17), 28.24 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.22 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.15 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1

(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.1 (C-23), 21.4 (C-23). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>:

525.3176, gefunden: 525.3265.



(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Acetyl-3,7-bis-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**81d**):

65 mg (0.13 mmol) **78p** wurden nach AAV 7

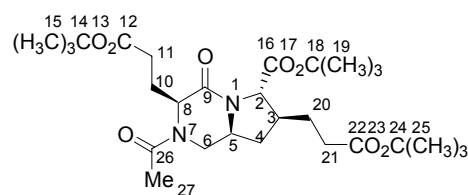
umgesetzt und das isolierte Rohprodukt säulen-

chromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:1)

als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 58

mg (0.11 mmol): 85% - Aussehen: farbloses Öl -

Summenformel: C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht: 538.67 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.49 (EE/PE 4:1,



Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +17.6^\circ$  ( $c = 1.35$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.06$  (dd, 0.4H, 8-H,  $^3J = 4.5$ , 9.1 Hz), 4.88 (dd, 0.6H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz), 4.35 (dd, 0.6H, 8-H,  $^2J = ^3J = 7.1$  Hz), 4.00 (d, 0.4H, 2-H,  $^3J = 7.6$  Hz), 3.98 (d, 0.6H, 2-H,  $^3J = 7.9$  Hz) 3.94 (dd, 0.4H, 6-H,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz), 3.82 (dq, 0.4H, 5-H,  $^3J = 4.1$ , 11.0 Hz), 3.76 (dq, 0.6H, 5-H,  $^3J = 4.1$ , 13.1 Hz), 3.11 (dd, 0.4H, 6-H,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 2.52 (dd, 0.6H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 2.41 (dd, 1.2H, 11-H,  $^3J = 7.3$  Hz), 2.23-2.36 (m, 3.6H, 11-H, 21-H, 10-H), 2.17-2.23 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.13 (s, 1.8H, 27-H), 2.11 (s, 1.2H, 27-H), 1.92-2.09 (m, 2.2H, 10-H, 20-H), 1.68-1.78 (m, 1H, 20-H), 1.47 (s, 5.4H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.46 (s, 3.6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.43 (s, 3.6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.43 (s, 5.4H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.41 (s, 5.4H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.40 (s, 3.6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). -  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 172.7$  (C=O), 172.1 (C=O), 171.9 (C=O), 170.6 (C=O), 170.5 (C=O), 169.6 (C=O), 168.7 (C=O), 167.0 (C=O), 166.2 (C=O), 82.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 82.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 64.5 (C-2), 64.5 (C-2), 58.3 (C-5), 57.8 (C-8), 57.7 (C-5), 54.0 (C-8), 46.5 (C-6), 41.7 (C-3), 41.6 (C-3), 41.0 (C-6), 36.6 (C-4), 36.5 (C-4), 33.7 (C-21), 32.5 (C-10), 32.0 (C-10), 29.4 (C-20), 29.3 (C-20), 28.22 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.19 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.18 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.8 (C-11), 26.7 (C-11), 21.7 (C-27), 21.4 (C-27). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$  ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup> 561.3152, gefunden 561.3136.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*R*)-2-Benzoyl-3-hydroxymethyl-7-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-ethylester (**82a**)

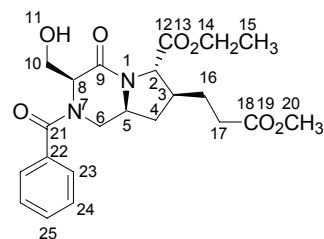
93.5 mg (0.28 mmol) **78a** wurden nach AAV 8 umgesetzt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 95/5) als Laufmittel gereinigt.

- Ausbeute: 50.6 mg (0.12 mmol): 43% - Aussehen: farbloser

glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$  -

Molgewicht: 432.47 g/mol - DC:  $R_f = 0.56$  (EE/PE 2:1,



Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +8.7^\circ$  ( $c=1.80$ , MeOH) -  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $[\text{D}_4]$  MeOH, 2:8

Rotamerengemisch):  $\delta = 7.44$ -7.53 (m, 5H, 23-H, 24-H, 25-H), 4.94-4.98 (m, 0.7H, 8-

H), 4.94-4.98 (m, 0.2H, 6-H), 4.50-4.60 (m, 0.2H, 8-H), 4.20-4.30 (m, 3H, 10-H, 14-H),

4.17 (d, 0.8H, 2-H,  $^3J = 8.9$  Hz), 4.14 (d, 0.2H, 2-H,  $^3J = 9.4$  Hz), 4.02-4.07 (m, 1.8H, 6-

H, 10-H), 3.85-3.99 (m, 1.2H, 6-H, 5-H), 3.77-3.79 (m, 0.2H, ?-H), 3.70-3.74 (m, 0.2H,

6-H), 3.66-3.69 (br, 0.6H, 20-H), 3.65 (br s, 2.6H, 20-H), 3.50 (dd, 0.8H, 6-H,  $^2J = 13.2$

Hz,  $^3J = 11.0$  Hz), 3.23 (dd, 0.2H, 6-H,  $^2J = ^3J = 12.0$  Hz), 2.45-2.51 (m, 0.4H, 16-H),

2.40-2.45 (m, 1.6H, 16-H), 2.32-2.36 (m, 0.2H, 4-H), 2.23-2.32 (m, 1H, 3-H), 2.10-2.16

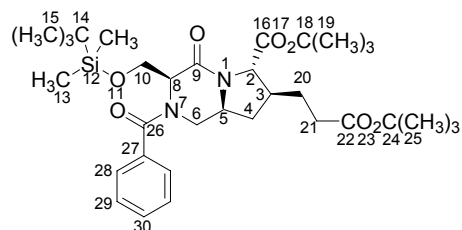
(m, 0.8H, 4-H), 2.03-2.10 (m, 1H, H-17), 1.77-1.80 (m, 0.2H, 17-H), 1.70-1.78 (m,

0.8H, 17-H), 1.37-1.44 (m, 0.2H, 4-H), 1.27-1.33 (m, 1H, 15-H), 1.20-1.25 (m, 0.8H, 4-

H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, [D4] MeOH, Rotamerengemisch):  $\delta = 174.99$  (C-18), 173.02 (C-12), 172.51 (C-21), 167.36 (C-9), 136.55 (C-22), 131.34 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 131.26 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.91 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.81 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.20 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.94 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 65.26 (C-2), 65.13 (C-2), 64.02 (C-14), 63.62 (C-14), 62.76 (C-10), 59.84 (C-5), 59.45 (C-5), 58.29 (C-8), 52.12 (C-20), 50.96 (C-6), 43.78 (C-6), 42.79 (C-3), 37.09 (C-4), 36.81 (C-4), 32.67 (C-16), 29.65 (C-17), 29.46 (C-17), 14.45 (C-15). - HRMS (FAB): berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7$ : 433.1975, gefunden: 433.2008.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Benzoyl-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-4-oxooctahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester  
(**82b**)

489 mg (0.954 mmol) **78b** wurden nach AAV 8 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 3:1) gereinigt. - Ausbeute: 0.45g (0.73 mmol), 77% - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$  - Molgewicht: 616.87 g/mol – DC:



$R_f = 0.51$  (Petrolether / EE 1:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +87.7^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.47$ -7.37 (m, 5H, H-28, H-29, H-30), 5.05 (s, 0.7H, 8-H), 4.99 (dd, 0.3H, 6-H,  $^2J = 12.8$  Hz,  $^3J = 3.7$  Hz), 4.41 (dd, 0.7H, 10-H,  $^2J = 10.1$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz), 4.34 (br, 0.3H, 8-H), 4.13 (dd, 0.7H, 10-H), 4.12-4.09 (m, 0.3H, 10-H), 4.08 (d, 0.7H, 2-H,  $^3J = 7.7$  Hz), 4.02 (d, 0.3H, 2-H,  $^3J = 7.7$  Hz), 3.96 (dd, 0.7H, 6-H,  $^2J = 12.8$  Hz,  $^3J = 3.7$  Hz), 3.95-3.92 (m, 0.3H, 5-H), 3.87-3.80 (m, 0.7H, 5-H), 3.76 (dd, 0.3H, 10-H,  $^2J = 10.4$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz), 3.56 (dd, 0.7H, 6-H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz), 3.28 (dd, 0.3H, 6-H,  $^2J = ^3J = 11.7$  Hz), 2.34 (dd, 0.6H, 21-H,  $^3J = 7.6$  Hz), 2.29 (dd, 1.4H, 21-H,  $^3J = 7.3$  Hz), 2.26-2.16 (m, 1H, 3-H), 2.12-2.05 (m, 0.7H, 4-H), 2.04-1.93 (m, 1H, 20-H), 1.75-1.62 (m, 1H, 20-H), 1.50 (s, 6.3H, 19-H), 1.48 (s, 2.7H, 19-H), 1.45 (s, 2.7H, 25-H), 1.43 (s, 6.3H, 25-H), 1.30-1.19 (m, 1H, 4-H), 1.02-1.05 (m, 1H, 4-H), 0.87 (s, 9 H, 15-H), 0.07 (s, 0.9 H, 13-H), 0.06 (s, 2.1 H, 13-H), 0.05 (s, 2.1 H, 13-H), 0.01 (s, 0.9 H, 13-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 172.1$  (C-22), 170.8 (C-16), 165.3 (C-9), 162.1 (C-26), 135.8 (C-27), 130.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 126.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 82.3 (C-24), 80.7 (C-18), 64.7 (C-10), 64.5 (C-2), 58.3 (C-5), 56.9 (C-8), 50.2 (C-6), 43.5 (C-6), 41.8 (C-3), 41.6 (C-3), 36.7 (C-4), 33.8 (C-21), 29.6 (C-20), 29.5 (C-4), 28.2 (C-25), 28.1 (C-19), 26.0 (C-15), 18.3 (C-14), -5.35 (C-13), -5.40 (C-13). - MS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 617.4, gefunden: 617.4.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Benzoyl-7-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäureethylester (**82c**)

98 mg (0.26 mmol) **78h** wurden nach AAV 8 umgesetzt.

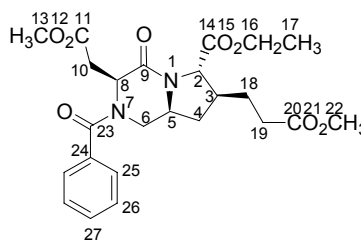
Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (95:5, isokratisch) als Laufmittel gereinigt.

- Ausbeute: 111 mg (0,23 mmol), 88% - Aussehen:

farbloser glasartiger Feststoff - Summenformel:

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht: 474.50 g/mol - DC: *R*<sub>f</sub> 0.42

(DCM/MeOH 95:5, Cersulfat) -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +79.1^{\circ}$  (*c* = 4.75, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH):  $\delta = 7.42\text{-}7.54$  (m, 5H, 25-H, 26-H, 27-H), 5.21 (t, 1H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz), 4.18-4.27 (m, 2H, 16-H), 4.11 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz), 3.96-4.20 (m, 1H, 6-H), 3.86-3.95 (m, 1H, 5-H), 3.69 (s, 3H, 13-H), 3.65 (s, 3H, 22-H), 3.45 (t, 1H, 6-H, <sup>3</sup>*J* = 12.0 Hz), 3.03-3.08 (m, 2H, 10-H), 2.37-2.49 (m, 2H, 19-H), 2.23-2.33 (m, 1H, 3-H), 2.12-2.19 (m, 1H, 4-H), 2.04-2.12 (m, 1H, 18-H), 1.70-1.80 (m, 1H, 18-H), 1.30 (t, 3H, 17-H, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz), 1.23-1.29 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH):  $\delta = 174.9$  (C-20), 173.0 (C-11), 172.8 (C-14), 172.6 (C-23), 167.8 (C-9), 136.3 (C<sub>arom</sub>), 131.5 (C<sub>arom</sub>), 129.9 (C<sub>arom</sub>), 128.0 (C<sub>arom</sub>), 65.4 (C-2), 62.8 (C-16), 59.8 (C-5), 53.2 (C-8), 52.5 (C-13), 52.1 (C-22), 49.5 (C-6), 42.8 (C-3), 36.7 (C-4), 36.4 (C-10), 32.7 (C-19), 29.3 (C-18), 14.9 (C-17). - HRMS (FAB): berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: 475.2080, gefunden: 475.2085.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Benzoyl-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**82d**)

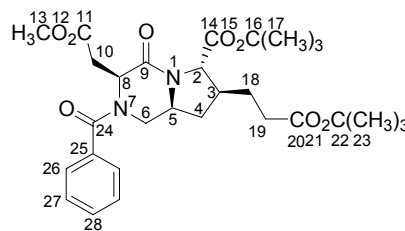
173 mg (392  $\mu$ mol) **78i** wurden nach AAV 8 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde

säulenchromatographisch mit PE/EE als Laufmittel (ab Gradient 2:1) gereinigt. - Ausbeute: 153 mg (280

$\mu$ mol), 72% - Aussehen: farbloses Öl -

Summenformel: C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht: 544.65

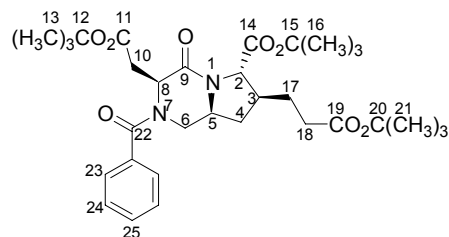
g/mol - DC: *R*<sub>f</sub> = 0.50 (PE/EE 1:1) -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +68.2^{\circ}$  (*c* = 0.73, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.47\text{-}7.36$  (m, 5H, 26-H, 27-H, 28-H), 5.16 (br, 1H, 8-H), 4.06 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz), 3.94 (dd, 1H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 12.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.8 Hz), 3.82 (m, 1H, 5-H), 3.66 (s, 3H, 13-H), 3.55 (dd, 1H, 6-H, <sup>3</sup>*J* = 11.4 Hz), 3.31 (dd, 1H, 10-H, <sup>2</sup>*J* = 17.0, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz), 3.13 (dd, 1H, 10-H, <sup>2</sup>*J* = 17.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz), 2.28 (m, 2H, 19-H), 2.20 (m, 1H, 3-H), 2.11 (m, 1H, 4-H), 2.03 (m, 1H, 18-H), 1.70 (m, 1H, 18-H), 1.48 (s, 9H, 17-H), 1.42 (s, 9H, 23-H), 1.23 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.3$  (C-11), 172.1 (C-20), 170.5 (C-24), 170.3 (C-24), 166.0 (C-9), 135.4 (C-25), 130.3 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 127.2 (C<sub>arom</sub>), 82.2 (C-16), 80.7 (C-22), 64.9 (C-2), 58.3 (C-5), 51.94 (C-



8), 51.91 (C-13), 49.5 (C-6), 41.6 (C-3), 36.3 (C-4), 35.2 (C-10), 33.7 (C-19), 28.8 (C-18), 28.2 (C-17), 28.1 (C-23). - HRMS (FAB): berechnet für  $C_{29}H_{40}N_2O_8$  ( $M + H^+$ ): 545.2863, gefunden: 545.2893.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Benzoyl-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-*tert*-butoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**82e**)

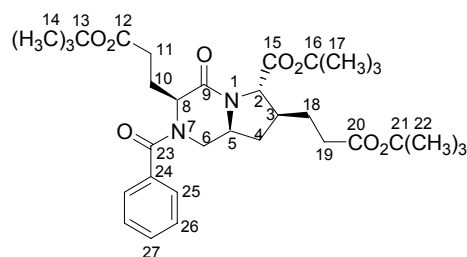
100 mg (0.21 mmol) **78o** wurden nach AAV 8 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99.99:0.01) gereinigt. - Ausbeute: 115 mg (0.20 mmol): 95% - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{32}H_{46}N_2O_8$  - Molgewicht: 586.72



g/mol - DC:  $R_f$  0.41 (DCM/MeOH 98:2, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +48.5^\circ$  ( $c=1.00$ ,  $CHCl_3$ ) -  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.35-7.47$  (m, 5H, 23-H, 24-H, 25-H), 5.15 (t, 1H, 8-H,  $^3J = 4.1$  Hz), 4.08 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 8.5$  Hz), 3.92 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 12.6$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz), 3.75-3.84 (m, 1H, 5-H), 3.54 (t, 1H, 6-H,  $^2J = ^3J = 12.0$  Hz), 3.21 (dd, 1H, 10-H,  $^2J = 16.7$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz), 3.05 (dd, 1H, 10-H,  $^2J = 16.7$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz), 2.29 (t, 2H, 18-H,  $^3J = 7.3$  Hz), 2.14-2.24 (m, 1H, 3-H), 2.08 (ddd, 1H, 4-H,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 5.6, 6.0$  Hz), 2.03 (ddd, 1H, 17-H,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 6.6, 7.3$  Hz), 1.72 (ddd, 1H, 17-H,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 7.3, 7.8$  Hz), 1.48 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.43 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.42 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.23 (dd, 1H, 4-H,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz). -  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 172.2$  (C-19), 130.3 ( $C_{arom}$ ), 128.8 ( $C_{arom}$ ), 127.2 ( $C_{arom}$ ), 82.2 ( $C(CH_3)_3$ ), 81.1 ( $C(CH_3)_3$ ), 80.7 ( $C(CH_3)_3$ ), 64.8 (C-2), 58.3 (C-5), 52.0 (C-8), 49.5 (C-6), 41.6 (C-3), 36.5 (C-10), 36.3 (C-4), 33.8 (C-18), 28.9 (C-17), 28.2 ( $C(CH_3)_3$ ), 28.13 ( $C(CH_3)_3$ ), 28.11 ( $C(CH_3)_3$ ). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{32}H_{47}N_2O_8$ : 587.3332, gefunden: 587.3324.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Benzoyl-3,7-bis-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**82f**):

100 mg (0.20 mmol) Amin **78p** wurden nach AAV 8 umgesetzt und säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:8) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 84 mg (0.14 mmol): 70% - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{33}H_{48}N_2O_8$  - Molgewicht:

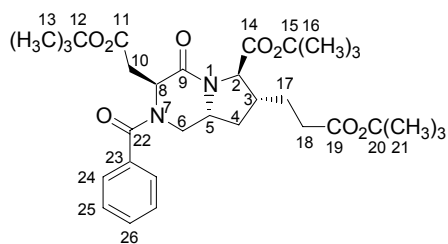


600.74 g/mol - DC:  $R_f = 0.56$  (EE/PE 1:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +18.5^\circ$  ( $c = 0.93$ ,  $CHCl_3$ ) -  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ , 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.34-7.45$  (m, 5H, 25-H, 26-

H, 27-H), 5.22 (dd, 0.7H, 8-H,  $^3J = 5.1, 8.2$  Hz), 4.94-4.96 (m, 0.3H, 6-H), 4.29 (br, 0.3H, 8-H), 4.01 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 7.9$  Hz), 3.98-4.03 (m, 0.3H, 5-H), 3.95 (dd, 0.7H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz), 3.77 (dddd, 0.7H, 5-H,  $^3J = 4.1, 14.8$  Hz), 3.07 (dd, 0.7H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz), 2.82 (dd, 0.3H, 6-H,  $^2J = ^3J = 12.0$  Hz), 2.53-2.62 (m, 0.7H, 11-H), 2.31-2.47 (m, 2.3H, 10-H, 11-H), 2.28 (t, 2H, 19-H,  $^3J = 7.3$  Hz), 2.10-2.18 (m, 1H, 3-H), 2.01-2.10 (m, 2H, 4-H, 10-H), 1.93-2.01 (m, 1H, 18-H), 1.64-1.75 (m, 1H, 18-H), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 (br, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.04-1.14 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 173.3$  (C-12), 172.6 (C-20), 172.1 (C-15), 170.2 (C-23), 166.7 (C-9), 135.4 (C-24), 130.1 (C<sub>arom</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 126.9 (C<sub>arom</sub>), 82.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.5 (C-2), 64.4 (C-2), 58.7 (C-8), 58.5 (C-5), 58.0 (C-5), 53.9 (C-8), 47.5 (C-6), 41.8 (C-3), 41.5 (C-3), 36.7 (C-4), 36.5 (C-4), 33.7 (C-19), 32.5 (C-11), 33.3 (C-11), 29.5 (C-18), 29.3 (C-18), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.2 (C-10). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 623.3308, gefunden 623.3333.

(3*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-2-Benzoyl-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-*tert*-butoxycarbonyl-methyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**83**)

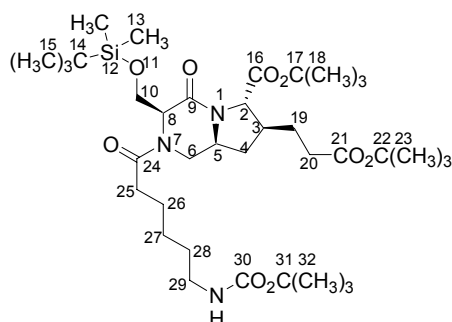
100 mg (0.21 mmol) **80** wurden nach AAV 8 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH als Laufmittel (ab Gradient 1:0) gereinigt. - Ausbeute: 92 mg (0.2 mmol), 76% - Aussehen: farbloser, schaumartiger Feststoff. - Summenformel:



C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht: 586.72 g/mol -DC:  $R_f = 0.22$  (DCM/MeOH 99:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +51^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 0.25) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.39$ -7.42 (m, 5H, 24-H, 25-H, 26-H), 4.97 (t, 1H, 8-H,  $^3J = 6.5$  Hz), 4.08 (dddd, 1H, 5-H,  $^3J = 5.0, 4.7, 5.4$  Hz), 4.02 (dd, 1H, 2-H,  $^3J = 7.1$  Hz), 3.91 (dd, 1H, 6-H,  $^3J = 4.7$  Hz,  $^2J = 12.9$  Hz), 3.31 (m, 1H, 6-H), 2.92 (dd, 1H, 10-H,  $^3J = 5.6$  Hz,  $^2J = 15.1$  Hz), 2.82 (dd, 1H, 10-H,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^2J = 15.1$  Hz), 2.29 (t, 2H, 18-H,  $^3J = 7.6$  Hz), 2.22-2.27 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.93 (ddd, 1H, 17-H,  $^3J = 7.6, 6.3$  Hz,  $^2J = 13.9$  Hz), 1.70 (ddd, 1H, 17-H,  $^3J = 7.4, 6.9$  Hz,  $^2J = 14.5$  Hz), 1.46 (s, 9H, 21-H), 1.40 (s, 9H, 13-H), 1.39 (s, 9H, 16-H), 1.19-1.28 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.1$  (C-19), 171.6 (C-22), 170.1 (C-14), 166.6 (C-11), 135.8 (C-23), 130.2 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 127.1 (C<sub>arom</sub>), 82.1 (C-20); 81.2 (C-15), 80.7 (C-12), 64.3 (C-2), 55.01 (C-5), 49.98 (C-8), 41.6 (C-3), 38.0 (C-10), 37.5 (C-4), 33.7 (C-18), 29.4 (C-17), 28.2 (C-21), 28.08 (C-16), 28.05 (C-13). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (MH<sup>+</sup>): 587.3332, gefunden: 587.3333.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**84b**)

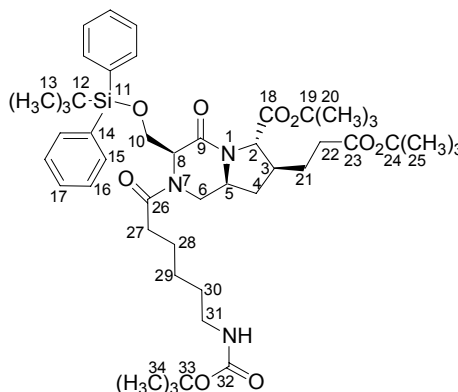
107 mg (0.21 mmol) **78b** wurden mit *N*-Boc-Aminocaprinsäure nach AAV 3 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit EE/PE (ab Gradient 1:2) als Laufmittel säulenchromatographisch gereinigt. - Ausbeute: 36 mg (0.05 mmol): 24% - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel: C<sub>37</sub>H<sub>67</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>Si - Molgewicht: 726.03 g/mol - DC: *R*<sub>f</sub> = 0.29 (EE/PE



1:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +21.8^\circ$  ( $c=1.2$ , CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 4.97$  (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 12.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz), 4.90 (br, 0.5H, 8-H), 4.46 (dd, 0.5H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 2.8, 5.9 Hz), 4.31 (dd, 0.5H, 10-H, <sup>2</sup>*J* = 10.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.0 Hz), 3.90-4.12 (m, 3H, 2-H, 6-H, 10-H), 3.79-3.88 (m, 0.5H, 5-H), 3.70-3.78 (m, 0.5H, 5-H), 3.58 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.9 Hz), 3.05-3.16 (m, 2H, 29H), 2.80 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.5 Hz), 2.29-2.40 (m, 4H, 25-H, 20-H), 2.15-2.26 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.97-2.06 (m, 1H, 19-H), 1.62-1.75 (3H, 19-H, 26-H), 1.46-1.56 (m, 2H, 28-H), 1.48 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 1.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.44 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.44 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30-1.40 (m, 2H, 27-H), 1.10-1.22 (m, 1H, 4-H), 0.85 (s, 4.5H, 15-H), 0.64 (s, 4.5H, 15-H), 0.03 (s, 1.5H, 13-H), 0.02 (s, 1.5H, 13-H), 0.00 (s, 3H, 13-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 172.1$  (C=O), 170.7 (C=O), 170.5 (C=O), 165.6 (C=O), 164.4 (C=O), 82.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.7 (C-10), 64.6 (C-10), 64.5 (C-2), 64.4 (C-2), 59.6 (C-8), 58.2 (C-5), 58.0 (C-5), 56.7 (C-8), 48.2 (C-6), 42.0 (C-6), 41.7 (C-3), 41.6 (C-3), 40.5 (C-29), 36.7 (C-4), 36.7 (C-4), 33.7 (C-20), 33.5 (C-20), 33.1 (C-25), 30.1 (C-28), 30.0 (C-28), 29.5 (C-19), 29.4 (C-19), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.7 (C-27), 26.6 (C-27), 26.0, 25.9 (C-15), 25.7 (C-26), 25.0 (C-26), -5.6 (C-13). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>67</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>SiNa (M + Na)<sup>+</sup> 748.4544, gefunden 748.4504.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-(*tert*-butyl-diphenyl-silyloxymethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**84c**)

364 mg (0.57 mmol) **78d** wurden mit *N*-Boc-Aminocaprinsäure nach AAV 12 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) gereinigt. - Ausbeute: 216 mg (0.25 mmol): 45% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>47</sub>H<sub>71</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>Si - Molgewicht: 850.17 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.37 (DCM/MeOH, 95:5, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +17.18° (c=7.345, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

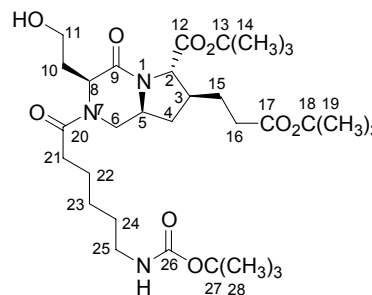


CDCl<sub>3</sub>, 4:6 Rotamerengemisch): δ = 7.31-7.62 (m, 10H, 15-, 16-H, 17-H), 4.91-4.97 (m, 1H, 6-H, 8-H), 4.58 (br, 1H, NH), 4.54 (dd, 0.6H, 8-H, <sup>3</sup>J = 3.2, 6.3 Hz), 4.47 (dd, 0.4H, 10-H, <sup>2</sup>J = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz), 4.15 (d, 0.4H, 2-H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz), 3.99-4.08 (m, 1.8H, 6-H, 10-H), 3.97 (d, 0.6H, 2-H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz), 3.80-3.88 (m, 0.4H, 5-H), 3.70-3.78 (m, 0.6H, 5-H), 3.62 (dd, 0.4H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 11.0 Hz), 3.02-3.14 (m, 2H, 31-H), 2.64 (dd, 0.6H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J = 11.0 Hz), 2.13-2.40 (m, 6H, 3-H, 4-H, 22-H, 27-H), 1.95-2.06 (m, 1H, 21-H), 1.53-1.80 (m, 3H, 21-H, 28-H), 1.40-1.53 (m, 20-H, 25-H, 30-H, 34-H), 1.23-1.39 (m, 2H, 29-H), 1.07-1.18 (m, 1H, 4-H), 1.01 (s, 9H, 13-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 172.12 (C-23), 172.08 (C-23), 170.7 (C-18), 170.4 (C-18), 165.4 (C-26), 164.2 (C-9), 156.2 (C-32), 156.1 (C-32), 135.77 (C<sub>arom</sub>), 135.75 (C<sub>arom</sub>), 135.6 (C<sub>arom</sub>), 135.5 (C<sub>arom</sub>), 133.7 (C<sub>arom</sub>), 132.8 (C<sub>arom</sub>), 132.7 (C<sub>arom</sub>), 132.4 (C<sub>arom</sub>), 130.1 (C<sub>arom</sub>), 130.0 (C<sub>arom</sub>), 129.9 (C<sub>arom</sub>), 128.01 (C<sub>arom</sub>), 127.99 (C<sub>arom</sub>), 127.9 (C<sub>arom</sub>), 127.8 (C<sub>arom</sub>), 82.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.71 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.69 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.8 (C-10), 65.0 (C-10), 64.6 (C-2), 64.5 (C-2), 59.5 (C-8), 58.3 (C-5), 58.0 (C-5), 56.5 (C-8), 48.2 (C-6), 41.8 (C-3), 41.7 (C-3), 41.6 (C-6), 40.5 (C-31), 36.8 (C-4), 36.7 (C-4), 33.8 (C-22), 33.7 (C-22), 33.5 (C-27), 33.1 (C-27), 30.0 (C-30), 29.7 (C-21), 29.4 (C-21), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.24 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.21 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.12 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.10 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.7 (C-29), 26.6 (C-29), 24.8 (C-28), 24.7 (C-28), 19.4 (C-12), 19.2 (C-12). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **90c**.



(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**84d**)

283.4 mg (0.538 mmol) **78g** nach AAV 12 mit mit *N*-Boc-Aminocaprinsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 19:1) gereinigt. - Ausbeute: 233 mg (0.373 mmol), 69% - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel: C<sub>32</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> - Molgewicht: 625.79 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.32 (DCM/MeOH 95:5) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +18.4 (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H



NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch): δ = 5.06 (dd, 0.7H, 8-H, <sup>3</sup>J = 4.4, 9.8 Hz), 4.92 (dd, 0.3H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz), 4.70 (br, 0.3H, NH), 4.63 (br, 0.7H, NH), 4.56 (t, 0.3H, 8-H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz), 4.06 (dd, 0.7H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz), 4.02 (d, 0.7H, 2-H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz), 3.99 (d, 0.3H, 2-H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz), 3.80- 3.87 (m, 1H, 5-H, 11-H), 3.69- 3.79 (m, 0.6H, 5-H, 11-H), 3.61-3.65 (m, 0.7H, 11-H), 3.43-3.50 (m, 0.7H, 11-H), 3.06- 3.11 (m, 2H, 25-H), 2.95 (dd, 0.7H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz), 2.50 (dd, 0.3H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J = 11.1 Hz), 2.14-2.43 (m, 7H, 3-H, 4-H, 10-H, 16-H, 21-H), 1.94- 2.06 (m, 1H, 15-H), 1.85-1.93 (m, 0.3H, 10-H), 1.70- 1.78 (m, 1H, 15-H), 1.61- 1.70 (m, 2.7H, 10-H, 22-H), 1.42- 1.52 (m, 2H, 24-H), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30- 1.37 (m, 2H, 23-H), 1.17- 1.24 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 172.12 (C-12), 172.09 (C-17), 172.06 (C-17), 172.0 (C-12), 170.5 (C-20), 170.3 (C-20), 167.5 (C-9), 167.4 (C-9), 156.2 (C-26), 82.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.6 (C-2), 64.5 (C-2), 58.9 (C-11), 58.6 (C-11), 58.3 (C-5), 58.1 (C-5), 55.2 (C-8), 52.2 (C-8), 45.7 (C-6), 41.7 (C-3), 41.6 (C-3), 41.1 (C-6), 40.4 (C-25), 40.3 (C-4), 36.5 (C-4), 36.4 (C-4), 36.0 (C-10), 34.1 (C-10), 33.7 (C-16), 33.3 (C-21), 29.9 (C-15), 29.8 (C-15), 29.3 (C-24), 29.2 (C-24), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.5 (C-23), 26.4 (C-23), 24.75 (C-22), 24.68 (C-22). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>56</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 626.4017; gefunden: 626.4011.

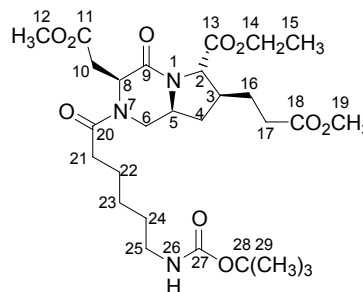
(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäureethylester (**84e**)

100 mg ( 0.27 mmol) **78h** wurden nach AAV 3 mit 74 mg (0.3 mmol) *N*-Boc-Aminocaprinsäure umgesetzt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 7:3) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 63 mg (0.1 mmol): 40% -

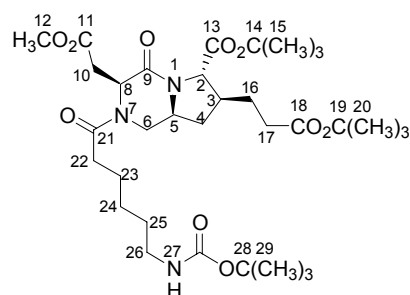
Aussehen: farbloses Öl - Summenformel: C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 583.67 g/mol - DC: *R*<sub>f</sub> 0.22 (EE/PE 7:3,

Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +49.5$  (c=2.48, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.94 (dd, 0.7H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 4.4 Hz), 4.89 (dd, 0.3H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz), 3.79 (dd, 0.3H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz), 4.15-4.21 (m, 2H, 14-H), 4.13 (d, 0.7H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz), 4.10 (d, 0.3H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz), 3.99 (dd, 0.7H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz), 3.86 (dddd, 0.7H, 5-H, <sup>3</sup>*J* = 4.1, 10.4 Hz), 3.73-3.80 (m, 0.3H, 5-H), 3.66 (s, 1H, 12-H), 3.65 (s, 1H, 19-H), 3.64 (s, 2H, 19-H), 3.60 (s, 2H, 12-H), 3.51 (dd, 0.7H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.7 Hz), 3.14 (dd, 0.7H, 10-H, <sup>2</sup>*J* = 17.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.7 Hz), 3.07 (t, 2H, 25-H, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz), 2.94 (dd, 0.7H, 10-H, <sup>2</sup>*J* = 17.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.1 Hz), 2.92 (s, 0.7H, 26-H), 2.90 (dd, 0.3H, 10-H, <sup>2</sup>*J* = 16.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz), 2.85 (s, 0.3H, 26-H), 2.80 (dd, 0.3H, 10-H, <sup>2</sup>*J* = 16.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz), 2.59 (dd, 0.3H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11.7 Hz), 2.35-2.42 (m, 2H, 17-H), 2.29-2.35 (m, 2H, 21-H), 2.17-2.29 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.07 (ddd, 1H, 16-H, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz), 1.78 (ddd, 1H, 16-H, <sup>2</sup>*J* = 13.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz), 1.57-1.66 (m, 2H, 22-H), 1.47 (dd, 2H, 24-H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz), 1.40 (s, 9H, 29-H), 1.29-1.36 (m, 3H, 4-H, 23-H), 1.25 (t, 3H, 15-H, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz), 1.20-1.24 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.1 (C-18), 172.3 (C-11), 172.2 (C-11), 171.3 (C-13), 171.1 (C-9), 170.7 (C-9), 166.4 (C-20), 165.6 (C-27), 156.1 (C-27), 79.1 (C-28), 64.0, 63.8 (C-2), 61.7, 61.6 (C-14), 58.3, 58.1 (C-5), 54.4, 52.2 (C-8), 51.8 (C-18), 51.8 (C-13), 47.0 (C-6), 41.5 (C-3), 40.4 (C-6), 40.3 (C-25), 37.9 (C-10), 36.5 (C-4), 36.2, 35.4 (C-10), 33.6 (C-21), 32.6, 33.1 (C-17), 29.9 (C-24), 28.8 (C-16), 28.5 (C-29), 26.4 (C-23), 24.9, 24.5 (C-22), 14.2 (C-15). - MS (FAB) berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> (M+1)<sup>+</sup>: 584.3, gefunden: 584.3. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 6.99 / 7.01; C 56.61 / 56.08; H 7.52 / 7.56.



(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**84f**)

88.0 mg (0.20 mmol) **78i** wurden mit 46.5 mg (0.20 mmol) *N*-Boc-Aminocaprinsäure nach AAV 12 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) als Laufmittel gereinigt. – Ausbeute: 82.0 mg (13 mmol) 65% - Aussehen: schaumartiger, farbloser Feststoff -

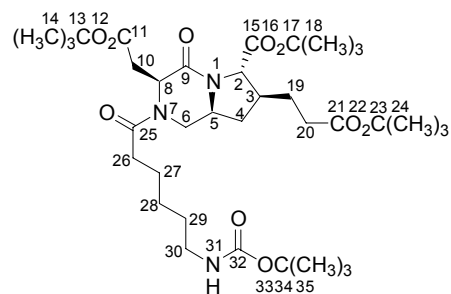


Summenformel: C<sub>33</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 653.80

g/mol - DC:  $R_f = 0.51$  (DCM:MeOH 96.5:3.5) -  $[\alpha]_D^{20} = +40.1^\circ$  ( $c = 0.47$ , CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 4.97$  (t, 0.7H, 8-H, <sup>3</sup> $J = 4.2$  Hz), 4.90 (dd, 0.3H, 6-H, <sup>3</sup> $J = 3.8$  Hz, <sup>2</sup> $J = 13.0$  Hz), 4.82 (t, 0.3H, 8-H, <sup>3</sup> $J = 6.2$  Hz), 4.01–4.06 (m, 1H, 2-H), 3.95–4.00 (m, 0.7H, 6-H), 3.71–3.88 (m, 1H, 5-H), 3.68 (s, 0.9H, 12-H), 3.62 (s, 2.1H, 12-H), 3.48–3.56 (m, 0.7H, 6-H), 3.19 (dd, 0.7H, 10-H, <sup>3</sup> $J = 4.9$  Hz, <sup>2</sup> $J = 17.4$  Hz), 3.10 (t, 2H, 22-H, <sup>3</sup> $J = 7.1$  Hz), 3.05 (dd, 0.3H, 10-H, <sup>3</sup> $J = 4.1$  Hz, <sup>2</sup> $J = 17.4$  Hz), 2.93 (dd, 0.7H, 10-H, <sup>3</sup> $J = 4.1$  Hz, <sup>2</sup> $J = 17.4$  Hz), 2.84 (dd, 0.3H, 10-H, <sup>3</sup> $J = 4.9$  Hz, <sup>2</sup> $J = 17.4$  Hz), 2.57–2.64 (m, 0.3H, 6-H), 2.27–2.36 (m, 2H, 17-H), 2.20–2.26 (m, 0.7H, 4-H), 2.12–2.18 (m, 1H, 3-H), 1.98–2.09 (m, 0.6H, 16-H), 1.68–1.78 (m, 1.4H, 16-H), 1.55–1.67 (m, 8H, 23-H, 24-H, 25-H, 26-H), 1.38–1.53 (m, 27H, 15-H, 20-H, 29-H), 1.28–1.18 (m, 1.3H, 4-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 172.8$  (C-13), 172.4 (C-18), 171.5 (C-11), 170.8 (C-13), 166.6 (C-9), 156.3 (C-21), 82.49 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.50 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.9 (C-2), 58.8 (C-5), 54.7 (C-8), 52.6 (C-12), 52.1 (C-8), 47.4 (C-6), 42.0 (C-3), 41.9 (C-6), 40.7 (C-22), 38.2 (C-10), 36.8 (C-4), 36.7 (C-10), 35.7 (C-17), 29.5 (C-16), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). - MS (ESI) berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>56</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> (M+1)<sup>+</sup>: 654.4, gefunden: 654.4.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-*tert*-butoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**84g**)

100 mg (0.21 mmol) **78o** wurden mit *N*-Boc-Aminocaprinsäure nach AAV 3 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit EE/PE (ab Gradient 1:2) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 69 mg (0.10 mmol): 47% - Aussehen: farbloses Öl -



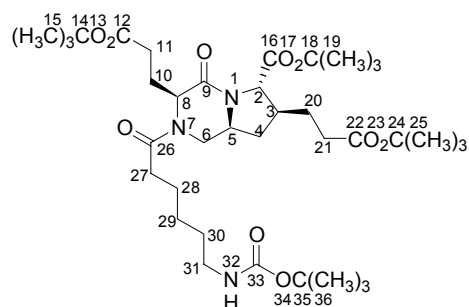
Summenformel: C<sub>36</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 695.91

g/mol - DC:  $R_f = 0.47$  (EE/PE 1:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +30.8^\circ$  ( $c = 1.21$ , CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta =$

4.94 (dd, 0.5H, 8-H,  $^3J = 4.7$  Hz), 4.89 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 4.77 (dd, 0.5H, 8-H,  $^3J = 5.1$ , 6.9 Hz), 4.77 (br, 0.5H, NH), 4.60 (br, 0.5H, NH), 4.06 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 8.2$  Hz), 4.01 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 7.9$  Hz), 3.96 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.3$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz), 3.83 (dddd, 0.5H, 5-H,  $^3J = 3.8$ , 14.8 Hz), 3.75 (dddd, 0.5H, 5-H,  $^3J = 3.9$ , 15.1 Hz), 3.51 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.3$  Hz,  $^3J = 9.0$  Hz), 3.04-3.14 (m, 2.5H, 10-H, 30-H), 2.86 (dd, 0.5H, 10-H,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz), 2.83 (dd, 0.5H, 10-H,  $^2J = 16.4$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz), 2.73 (dd, 0.5H, 10-H,  $^2J = 15.4$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz), 2.61 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 2.38-2.51 (m, 1H, 26-H), 2.28-2.37 (m, 3H, 20-H, 26-H), 2.13-2.26 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.98-2.09 (m, 1H, 19-H), 1.69-1.78 (m, 1H, 19-H), 1.58-1.69 (m, 2H, 27-H), 1.46 (s, 9H), 1.43 (s, 4.5H), 1.42 (s, 9H), 1.41 (s, 4.5H), 1.38 (s, 9H), 1.30-1.38 (m, 3H, 4-H, 28-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 172.5$  (C=O), 172.2 (C=O), 172.1 (C=O), 171.1 (C=O), 170.8 (C=O), 170.7 (C=O), 170.4 (C=O), 169.5 (C=O), 166.3 (C=O), 165.7 (C=O), 82.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 82.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 64.7 (C-2), 64.5 (C-2), 58.4, (C-5), 58.1 (C-5), 54.7 (C-8), 52.0 (C-8), 47.0 (C-6), 41.7 (C-3), 41.6 (C-3), 41.5 (C-6), 40.5 (C-30), 40.4 (C-30), 39.3 (C-10), 36.8 (C-4), 36.5 (C-10), 36.3 (C-4), 33.8 (C-20), 33.7 (C-20), 32.7 (C-26), 30.0 (C-29), 29.3 (C-19), 28.9 (C-19), 28.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.5 (C-28), 25.7 (C-28), 25.1 (C-27), 24.7 (C-27). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  718.4254, gefunden 718.4269. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.96 / 6.04; C 62.15 / 62.13; H 8.89 / 8.84.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-3,7-bis-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester  
(84h)

64.4 mg (0.13 mmol) **78p** wurden nach AAV 3 mit *N*-Boc-Aminocapronsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:2) als Laufmittel gereinigt.  
- Ausbeute: 69 mg (0.09 mmol): 75%  
- Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $\text{C}_{37}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_{10}$  - Molgewicht: 709.91 g/mol - DC:

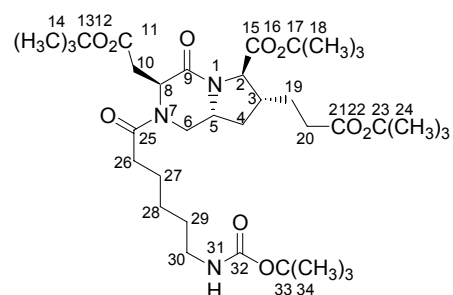


$R_f = 0.26$  (EE/PE 1:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +15.2^\circ$  ( $c=0.94$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.07$  (dd, 0.5H, 8-H,  $^3J = 4.4$ , 9.1 Hz), 4.88 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.3$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz), 4.68 (br, 0.5H, NH), 4.60 (br, 0.5H, NH), 4.39 (dd, 0.5H, 8-H,  $^3J = 6.9$  Hz), 3.97-4.02 (m, 1.5H, 2-H, 6-H), 3.78-3.84 (m, 0.5H, 5-H), 3.71-3.77 (m, 0.5H, 5-H), 3.03-3.15 (m, 2.5H, 6-H, 31-H), 2.54 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 2.35-2.46 (m, 2H, 27-H), 2.14-2.34 (m, 6H, 3-H, 4-H, 10-H, 21-

H), 1.90-2.09 (m, 3H, 11-H, 20-H), 1.70-1.78 (m, 1H, 20-H), 1.62-1.69 (m, 2H, 28-H), 1.28-1.53 (m, 40H, 15-H, 19-H, 25-H, 29-H, 30-H, Boc), 1.15-1.24 (m, 1H, 4-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 172.7$  (C=O), 172.1 (C=O), 172.0 (C=O), 170.7 (C=O), 167.1 (C=O), 166.2 (C=O), 82.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.5 (C-2), 64.4 (C-2), 58.4 (C-5), 57.9 (C-5), 56.9 (C-8), 54.0 (C-8), 45.6 (C-6), 41.7 (C-3), 41.6 (C-3), 41.2 (C-6), 40.5 (C-31), 36.6 (C-4), 36.5 (C-4), 33.8 (C-21), 33.4 (C-21), 32.6 (C-27), 32.0 (C-27), 30.0 (C-30), 29.4 (C-20), 29.3 (C-20), 28.6 (C-11), 28.21 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.19 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (C-29), 26.6 (C-28), 25.1 (C-10), 24.6 (C-10). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>63</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>Na (M + Na)<sup>+</sup> 732.4411, gefunden 732.4437.

(3*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-*tert*-butoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**85**)

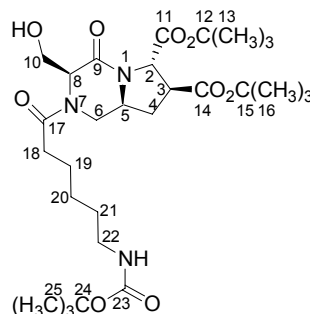
80.0 mg (0.17 mmol) **78p** und 40.0 mg (0.17 mmol) *N*-Boc-6-Aminocapronsäure wurden nach AAV 12 umgesetzt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:2) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 90.0 mg (0.13 mmol): 76% - Aussehen: farbloser glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>36</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>



- Molgewicht: 695.88 g/mol - DC:  $R_f = 0.29$  (EE/PE 2:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +27.6^\circ$  ( $c=2.17$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 4.74$  (br, 0.3H, 8-H), 4.60 (br, 0.7H, 8-H), 4.07 (br, 0.3H, 5-H), 3.86-3.90 (m, 1.7H, 2-H, 5-H), 3.71 (br, 1H, 26-H), 3.55 (br, 1H, 26-H), 3.07 (t, 2H, 30-H,  $^3J = 6.3$  Hz), 2.72 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 14.8$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz), 2.64 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 14.8$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz), 2.44 (br, 1H, 10-H), 2.36 (dq, 1H, 4-H,  $^2J = 12.3$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz), 2.29 (dd, 2H, 20-H,  $^2J = ^3J = 7.5$  Hz), 2.19-2.29 (br, 2H, 3-H, 10-H), 1.91 (ddd, 1H, 19-H,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 6.9$ , 7.3 Hz), 1.72 (ddd, 1H, 19-H,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 6.6$ , 7.6 Hz), 1.61 (dt, 2H, 27-H,  $^3J = 7.1$ , 7.9 Hz), 1.43-1.50 (m, 2H, 29-H), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.25-1.36 (m, 3H, 4-H, 28-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.0$  (C-25), 171.2 (C-21), 170.1 (C-15), 168.7 (C-11), 166.5 (C-9), 156.1 (C-32), 82.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.1 (C-2), 54.3 (C-5), 44.1 (C-26), 41.6 (C-3), 40.4 (C-30), 39.0 (C-6), 38.5 (C-4), 33.6 (C-20), 33.6 (C-10), 29.9 (C-29), 29.4 (C-19), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.5 (C-28), 24.9 (C-27). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **141**.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-3-hydroxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester (**90a**)

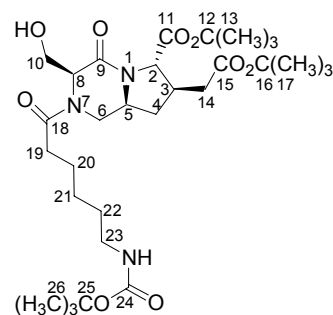
48.3 mg (58.8  $\mu\text{mol}$ ) **93** wurden in 2.5 mL MeOH gelöst und mit 21.8 mg (588  $\mu\text{mol}$ )  $\text{NH}_4\text{F}$  versetzt. Es wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel destillativ entfernt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (95:5) als Eluent gereinigt. - Ausbeute: 31.3 mg (53.6  $\mu\text{mol}$ ): 91% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_9$  - Molgewicht:



583.71 g/mol - DC:  $R_f = 0.29$  (DCM/MeOH, 95:5, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +130.0^\circ$  ( $c=0.13$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 4.96\text{-}5.05$  (m, 1H, 6-H, 8-H), 4.53-4.78 (m, 2H, 2-H, NH), 4.48 (t, 0.5H, 8-H,  $^3J = 6.0$  Hz), 4.07-4.16 (m, 1H, 6-H, 10-H), 3.85-4.03 (m, 2H, 5-H, 10-H), 3.75-3.83 (m, 0.5H, 5-H), 3.37 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 12.7$  Hz), 3.05-3.14 (m, 2H, 22-H), 2.93-3.05 (m, 1H, 3-H), 2.67 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 2.28-2.49 (m, 3H, 4-H, 18-H), 1.84 (dd, 0.5H, 4-H,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 1.78 (dd, 0.5H, 4-H,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 11.4$  Hz), 1.59-1.73 (m, 2H, 19-H), 1.40-1.53 (m, 29H, 13-H, 16-H, 21-H, 25-H), 1.33-1.40 (m, 2H, 20-H). -  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 174.4$  (C-17), 172.2 (C-14), 171.5 (C-14), 169.4 (C-11), 166.4 (C-9), 166.1 (C-9), 157.3 (C-23), 82.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.74 (C-10), 63.69 (C-10), 62.2 (C-2), 62.2 (C-2), 58.6 (C-8), 58.4 (C-5), 58.1 (C-5), 56.5 (C-8), 47.7 (C-6), 47.1 (C-3), 47.0 (C-3), 42.2 (C-6), 40.5 (C-22), 40.4 (C-22), 34.0 (C-4), 33.5 (C-4), 32.7 (C-18), 30.0 (C-21), 29.9 (C-21), 28.60 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.58 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1, (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.5 (C-20), 26.4 (C-20), 24.7 (C-19), 24.6 (C-19). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_9$  (M+H)<sup>+</sup> 584.3547, gefunden 584.3576.

(3*S*,6*S*,7*R*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-*tert*-butoxycarbonylmethyl-3-hydroxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**90b**)

32.8 mg (39.2  $\mu\text{mol}$ ) **75a** wurden in 2 mL MeOH gelöst und mit 14.5 mg (392  $\mu\text{mol}$ )  $\text{NH}_4\text{F}$  versetzt. Es wurde 19 h unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel destillativ entfernt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (95:5) als Eluent gereinigt. - Ausbeute: 17.4 mg (29.1  $\mu\text{mol}$ ): 74% - Aussehen: farbloses, glasartiges Öl - Summenformel:  $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_9$  - Molgewicht: 597.74 g/mol -

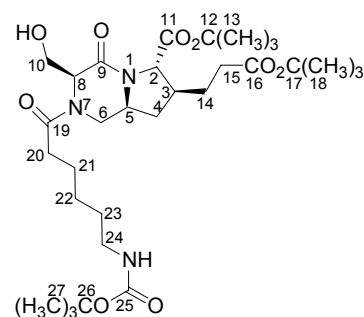


DC:  $R_f = 0.20$  (DCM/MeOH, 95:5, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +37.7^\circ$  ( $c=0.87$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 4.96-5.03 (m, 1H, 6-H, 8-H), 4.56-4.68 (m, 1H, NH), 4.45-4.49 (m, 0.5H, 8-H), 3.73-4.16 (m, 4.5H, 2-H, 5-H, 6-H, 10-H), 3.26-3.34 (m, 0.5H, 6-H), 3.05-3.15 (m, 2H, 23-H), 2.70-2.83 (m, 1H, 14-H), 2.46-2.64 (m, 1.5H, 3-H, 6-H), 2.27-2.45 (m, 4H, 4-H, 14-H, 19-H), 1.59-1.73 (m, 2H, 20-H), 1.40-1.53 (m, 29H, 13-H, 17-H, 22-H, 25-H), 1.27-1.39 (m, 3H, 4-H, 21-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 172.1 (C-18), 171.4 (C-15), 169.8 (C-11), 166.5 (C-9), 166.1 (C-9), 156.2 (C-24), 82.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.40 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.37 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.72 (C-10), 63.69 (C-10), 63.6 (C-2), 58.62 (C-5), 58.56 (C-5), 58.3 (C-8), 56.5 (C-8), 47.9 (C-6), 42.4 (C-6), 40.4 (C-23), 40.4 (C-23), 38.8 (C-14), 38.7 (C-14), 38.6 (C-3), 38.5 (C-3), 36.2 (C-4), 36.1 (C-4), 33.5 (C-19), 32.7 (C-19), 29.9 (C-22), 29.8 (C-22), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.14 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.10 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.5 (C-21), 26.4 (C-21), 24.8 (C-20), 24.6 (C-20). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **96b**.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-hydroxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**90c**)

58.0 mg (68.2  $\mu$ mol) **84c** wurden in 2.5 mL MeOH gelöst und mit 22.0 mg (594  $\mu$ mol) NH<sub>4</sub>F versetzt. Es wurde 16 h unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel destillativ entfernt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 98:2) als Eluent gereinigt. - Ausbeute: 36.7 mg (59.0  $\mu$ mol): 87% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff -

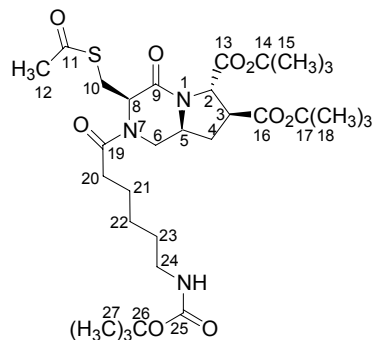


Summenformel: C<sub>31</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> - Molgewicht: 611.77 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.30 (DCM/MeOH, 95:5, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20}$  = +42.77° (c=0.325, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 4.96-5.03 (m, 1H, 6-H, 8-H), 4.70 (br, 0.5H, NH), 4.61 (br, 0.5H, NH), 4.46 (t, 0.5H, 8-H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz), 3.80-4.14 (m, 4H, 2-H, 5-H, 6-H, 10-H), 3.7-3.79 (m, 0.5H, 5-H), 3.28 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz), 3.05-3.14 (m, 2H, 24-H), 2.59 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 10.7 Hz), 2.14-2.45 (m, 6H, 3-H, 4-H, 15-H, 20-H), 1.98-2.09 (m, 1H, 14-H), 1.58-1.80 (m, 3H, 14-H, 21-H), 1.40-1.54 (m, 29H, 13-H, 18-H, 23-H, 27-H), 1.34-1.39 (m, 2H, 22-H), 1.24-1.29 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 172.1 (C-11), 171.5 (C-11), 170.4 (C-16), 170.2 (C-16), 166.3 (C-19), 166.1 (C-9), 156.2 (C-25), 155.7 (C-25), 82.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.63 (C-2), 64.55 (C-2), 63.8 (C-10), 58.5 (C-5), 58.5 (C-8), 58.3 (C-5), 56.5 (C-8), 47.9 (C-6), 42.4 (C-6), 41.7 (C-3), 41.6 (C-3), 40.5 (C-24), 40.4 (C-24), 33.7 (C-4), 33.5 (C-4), 32.7 (C-15), 30.0

(C-20), 29.9 (C-20), 29.1 (C-23), 29.0 (C-14), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.5 (C-22), 26.4 (C-22), 24.8 (C-21), 24.6(C-21). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **96c**.

(3*R*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-Acetylsulfanylmethyl-2-(6-*tert*-butoxycarbonylamino-hexanoyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester (**92a**)

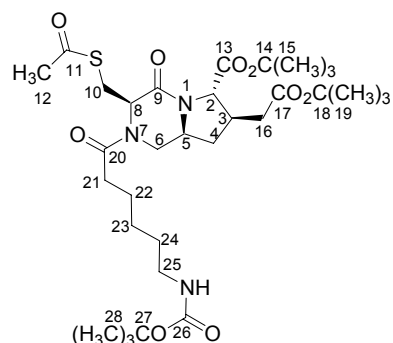
28.7 mg (49.2 μmol) **90a** wurden nach AAV 13 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE/PE Gradient 1:1 bis 7:3, dann DCM/MeOH 95:5) gereinigt. - Ausbeute: 21.8 mg (34.0 μmol): 69% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S - Molgewicht: 641.82 g/mol - DC:  $R_f = 0.42$  (DCM/MeOH, 95:5, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -37.88^\circ$  (c=0.33, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.26$  (dd, 0.5H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 4.1, 7.3 Hz), 4.90 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz), 4.67 (br, 0.5H, NH), 4.64 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz), 4.59 (br, 0.6H, NH), 4.51 (dd, 0.5H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 4.8, 8.5 Hz), 4.00 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.2 Hz), 3.80-3.87 (m, 0.5H, 5-H), 3.73-3.80 (m, 0.5H, 5-H), 3.42-3.61 (m, 2H, 10-H), 3.22-3.29 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.7 Hz), 3.06-3.15 (m, 2H, 24-H), 2.91-3.04 (m, 1H, 3-H), 2.73 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11.0 Hz), 2.24-2.47 (m, 3H, 4-H, 20-H), 2.33 (s, 1.5H, 12-H), 2.29 (s, 1.5H, 12-H), 1.75-1.90 (m, 1H, 4-H, 1.59-1.71 (m, 2H, 21-H), 1.40-1.54 (m, 29H, 15-H, 17-H, 23-H, 27-H), 1.32-1.40 (m, 2H, 22-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 195.5$  (C-11), 194.4 (C-11), 172.2 (C-19), 171.3 (C-16), 170.48 (C-13), 170.45 (C-13), 165.7 (C-9), 165.0 (C-9), 156.6 (C-25), 82.71 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.68 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 62.3 (C-2), 61.2 (C-2), 58.4 (C-5), 58.1 (C-5), 57.1 (C-8), 53.8 (C-8), 47.3 (C-3), 47.1 (C-3), 46.7 (C-6), 41.29 (C-6), 41.28 (C-24), 34.1 (C-4), 33.41 (C-4), 33.38 (C-20), 32.9 (C-20), 31.0 (C-10), 30.7 (C-12), 30.6(C-12), 30.2 (C-10), 30.1 (C-23), 30.0 (C-23), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.13 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.11 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.6 (C-22), 25.0 (C-21), 24.6 (C-21). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **96a**.





(3*R*,6*S*,7*R*,9*S*)-3-Acetylsulfanylmethyl-2-(6-*tert*-butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-*tert*-butoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**92b**)

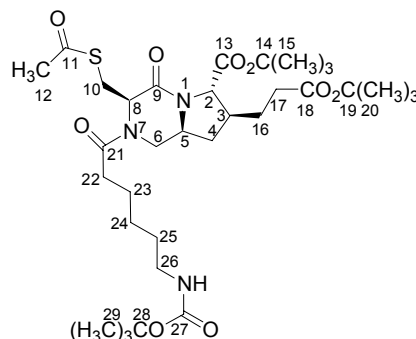
16.0 mg (26.8  $\mu\text{mol}$ ) **90b** wurden nach AAV 11 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:1) als Eluent gereinigt. - Ausbeute: 8.7 mg (13.3  $\mu\text{mol}$ ): 50% - Aussehen: farbloses, glasartiges Öl - Summenformel:  $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$  - Molgewicht: 655.84 g/mol - DC:  $R_f = 0.39$  (EE/PE, 2:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +20.69^\circ$  ( $c=0.435$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,



1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.25$  (dd, 0.5H, 8-H,  $^3J = 4.1, 6.6$  Hz), 4.89 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 4.66 (br, 0.5H, NH), 4.59 (br, 0.5H, NH), 4.51 (dd, 0.5H, 8-H,  $^3J = 4.7, 8.5$  Hz), 4.06 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 9.2$  Hz), 4.03 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 8.8$  Hz), 4.00 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz), 3.72-3.91 (m, 1H, 5-H), 3.36-3.62 (m, 2H, 10-H), 3.17 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz), 3.08-3.15 (m, 2H, 25-H), 2.77 (ddd, 1H, 16-H,  $^2J = 15.8$  Hz,  $^3J = ^4J = 4.4$  Hz), 2.66 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 2.47-2.61 (m, 1H, 3-H), 2.25-2.46 (m, 7H, 4-H, 12-H, 16-H, 21-H), 1.61-1.71 (m, 2H, 22-H), 1.41-1.54 (m, 29H, 15-H, 19-H, 24-H, 28-H), 1.30-1.39 (m, 3H, 4-H, 23-H). -  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 194.4$  (C-11), 193.8 (C-11), 171.4 (C-20), 171.3 (C-20), 170.6 (C-17), 170.5 (C-17), 169.8 (C-13), 169.7 (C-13), 165.8 (C-9), 165.0 (C-9), 156.9 (C-26), 155.3 (C-26), 82.52 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.48 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.39 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.38 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.32 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.29 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.68 (C-2), 63.65 (C-2), 58.6 (C-5), 58.3 (C-5), 57.0 (C-8), 53.8 (C-8), 46.9 (C-6), 41.5 (C-6), 39.0 (C-25), 38.9 (C-16), 38.7 (C-3), 38.6 (C-3), 36.3 (C-4), 36.2 (C-4), 33.4 (C-21), 33.0 (C-21), 31.0 (C-10), 30.7 (C-12), 30.6 (C-12), 30.2 (C-10), 30.04 (C-24), 29.98 (C-24), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.6 (C-23), 25.0 (C-22), 24.6 (C-22). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **96b**.

(3*R*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-Acetylsulfanylmethyl-2-(6-*tert*-butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**92c**)

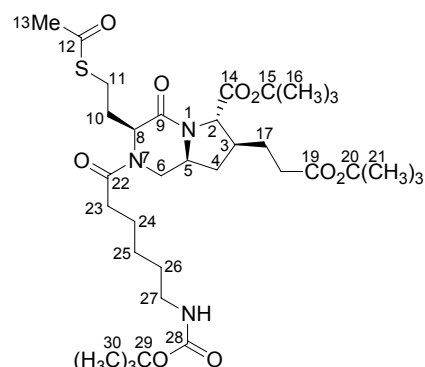
30.1 mg (49.2  $\mu\text{mol}$ ) **90c** wurden nach AAV 11 umgesetzt und mit EE/PE (ab Gradient 1:1) und DCM/MeOH (ab Gradient 95:5) als Eluent säulenchromatographisch gereinigt. - Ausbeute: 26.8 mg (40.0  $\mu\text{mol}$ ): 81% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$  - Molgewicht: 669.87 g/mol - DC:  $R_f = 0.38$  (EE/PE, 2:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.40^\circ$  ( $c=0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.24$  (dd, 0.5H, 8-H,  $^3J = 4.1$ , 6.9 Hz), 4.88 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz), 4.67 (br, 0.5H, NH), 4.61 (br, 0.5H, NH), 4.49 (dd, 0.5H, 8-H,  $^3J = 4.5$ , 8.5 Hz), 4.05 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 7.9$  Hz), 4.01 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 7.9$  Hz), 3.96-4.01 (m, 0.5H, 6-H), 3.76-3.84 (m, 0.5H, 5-H), 3.69-3.76 (m, 0.5H, 5-H), 3.41-3.60 (m, 2H, 10-H), 3.05-3.20 (m, 2.5H, 6-H, 26-H), 2.65 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.3$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz), 2.27-2.46 (m, 7H, 12-H, 17-H, 22-H), 2.14-2.27 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.97-2.09 (m, 1H, 16-H), 1.71-1.80 (m, 1H, 16-H), 1.59-1.71 (m, 2H, 23-H), 1.39-1.54 (m, 29-H, 15-H, 20-H, 25-H, 29-H), 1.30-1.39 (m, 2H, 24-H), 1.20-1.29 (m, 1H, 4-H). -  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 194.2$  (C-11), 193.2 (C-11), 171.1 (C-21), 171.0 (C-21), 170.9 (C-18), 170.1 (C-18), 169.2 (C-13), 169.1 (C-13), 164.5 (C-9), 163.7 (C-9), 156.3 (C-27), 155.0 (C-27), 81.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.43 (C-2), 63.40 (C-2), 57.4 (C-5), 57.0 (C-5), 55.8 (C-8), 52.6 (C-8), 45.7 (C-6), 40.6 (C-3), 40.5 (C-3), 40.34 (C-6), 40.33 (C-26), 35.4 (C-4), 35.3 (C-4), 32.6 (C-22), 32.2 (C-17), 31.8 (C-17), 29.9 (C-10), 29.50 (C-12), 29.47 (C-12), 29.1 (C-10), 28.9 (C-25), 28.8 (C-25), 28.1 (C-16), 28.0 (C-16), 27.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.4 (C-24), 23.8 (C-23), 23.4 (C-23). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **96c**.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-(2-Acetylsulfanyl-ethyl)-2-(6-*tert*-butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**92d**)

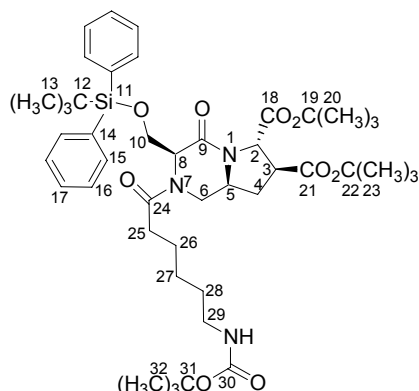
100 mg (0.160 mmol) **84d** wurden nach AAV 11 umgesetzt und säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:2) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 70.4 mg (0.10 mmol): 64% - Aussehen: farbloser glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S - Molgewicht: 683.90 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.40 (EE/PE 2:1, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 5.6° (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1



Rotamerengemisch): δ = 5.15 (dd, 0.5H, 8-H, <sup>3</sup>J = 4.1, 9.5 Hz), 4.98 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.24 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz), 4.71 (br, 0.5H, NH), 4.61 (br, 0.5H, NH), 4.39 (t, 0.5H, 8-H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 4.06-4.11 (m, 0.5H, 6-H), 4.00 (d, 0.5H, 2-H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz), 3.98 (d, 0.5H, 2-H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz), 3.82 (tt, 0.5H, 5-H, <sup>3</sup>J = 4.7, 11.0 Hz), 3.75 (tt, 0.5H, 5-H, <sup>3</sup>J = 4.4, 11.4 Hz), 2.92-3.14 (m, 4H, 6-H, 11-H, 27-H), 2.80 (ddd, 0.5H, 11-H, <sup>2</sup>J = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2.5, 6.3 Hz), 2.51 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 10.7 Hz), 2.15-2.46 (m, 10H, 3-H, 4-H, 10-H, 13-H, 18-H, 23-H), 1.86-2.05 (m, 2H, 10-H, 17-H), 1.64-1.76 (m, 3H, 17-H, 24-H), 1.48-1.55 (m, 2H, 26-H), 1.47 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.46 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.32-1.40 (m, 2H, 25-H), 1.14-1.22 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 196.2 (C-12), 195.5 (C-12), 172.1 (C-19), 171.9 (C-22), 170.6 (C-14), 166.7 (C-9), 82.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.5 (C-2), 64.4 (C-2), 58.5 (C-5), 57.9 (C-5), 56.6 (C-8), 53.8 (C-8), 45.7 (C-8), 41.7 (C-3), 41.6 (C-3), 41.3 (C-6), 40.5 (C-27), 40.5 (C-27), 36.6 (C-4), 36.5 (C-4), 33.7 (C-18), 33.4 (C-18), 33.3 (C-10), 32.9 (C-10), 32.2 (C-23), 30.8 (C-13), 30.7 (C-13), 30.0 (C-26), 29.4 (C-17), 29.3 (C-17), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.6 (C-25), 26.2 (C-11), 26.1 (C-11), 25.0 (C-24), 24.7 (C-24). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>58</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S<sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 684.3894, gefunden 684.3874.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-3-(*tert*-butyl-diphenylsilyloxymethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester (**93**)

Eine Lösung von 157 mg (205  $\mu$ mol) **71a** und 89.5 mg (410  $\mu$ mol) Boc<sub>2</sub>O in 5 mL abs. THF wurde mit 7.5 mg (61  $\mu$ mol) DMAP versetzt und 16 h bei RT unter Stickstoff als Inertgas gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:2) als Eluent gereinigt. - Ausbeute:

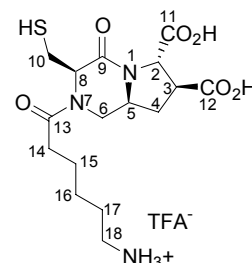


58.0 mg (70.6  $\mu$ mol): 34% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>45</sub>H<sub>67</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>Si - Molgewicht: 822.11 g/mol - DC:  $R_f = 0.69$  (EE/PE, 2:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +27.42^\circ$  ( $c=0.485$ , CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 4:6 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.32-7.63$  (m, 10-H, 15-H, 16-H, 17-H), 4.91-4.98 (m, 1H, 6-H, 8-H), 4.72 (d, 0.4H, 2-H, <sup>3</sup> $J = 6.5$  Hz), 4.53-4.63 (m, 2H, 2-H, 8-H, NH), 4.47 (dd, 0.4H, 10-H, <sup>2</sup> $J = 10.1$  Hz, <sup>3</sup> $J = 2.4$  Hz), 3.96-4.07 (m, 2H, 6-H, 10-H), 3.83-3.91 (m, 0.4H, 5-H), 3.73-3.80 (m, 0.6H, 5-H), 3.68 (dd, 0.4H, 6-H, <sup>2</sup> $J = 13.0$  Hz, <sup>3</sup> $J = 10.9$  Hz), 2.89-3.15 (m, 3H, 3-H, 29-H), 2.67 (dd, 0.6H, 6-H, <sup>2</sup> $J = 12.9$  Hz, <sup>3</sup> $J = 10.7$  Hz), 2.15-2.47 (m, 3H, 4-H, 25-H), 1.79 (dd, 0.4H, 4-H, <sup>2</sup> $J =$ <sup>3</sup> $J = 11.7$  Hz), 1.55-1.74 (m, 2.6H, 4-H, 26-H), 1.39-1.54 (m, 29H, 20-H, 23-H, 28-H, 32-H), 1.22-1.38 (m, 2H, 27-H), 1.02 (s, 9H, 13-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 172.2$  (C-24), 170.7 (C-21), 170.4 (C-21), 170.0 (C-18), 169.6 (C-18), 165.6 (C-9), 164.3 (C-9), 156.1 (C-30), 135.8 (C<sub>arom</sub>), 135.6 (C<sub>arom</sub>), 135.5 (C<sub>arom</sub>), 133.7 (C<sub>arom</sub>), 132.8 (C<sub>arom</sub>), 132.7 (C<sub>arom</sub>), 132.4 (C<sub>arom</sub>), 130.1 (C<sub>arom</sub>), 130.1 (C<sub>arom</sub>), 130.0 (C<sub>arom</sub>), 129.9 (C<sub>arom</sub>), 128.1 (C<sub>arom</sub>), 128.0 (C<sub>arom</sub>), 127.90 (C<sub>arom</sub>), 127.87 (C<sub>arom</sub>), 82.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.20 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.17 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.7 (C-10), 64.8 (C-10), 62.2 (C-2), 62.1 (C-2), 59.6 (C-8), 58.4 (C-5), 58.0 (C-5), 56.6 (C-8), 48.0 (C-6), 47.4 (C-3), 47.3 (C-3), 41.5 (C-6), 40.5 (C-29), 40.4 (C-29), 34.2 (C-4), 34.0 (C-4), 33.5 (C-25), 33.1 (C-25), 30.1 (C-28), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.12 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.10 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.7 (C-27), 26.6 (C-27), 24.8 (C-26), 24.7 (C-26), 19.5 (C-13), 19.3 (C-13). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **96a**.

6-[(3*R*,6*S*,7*S*,9*S*)-6,7-Dicarboxy-3-mercaptopmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexylammoniumtrifluoracetat (**96a**)

Die folgende Reaktion wurde unter Verwendung absolutierter, stickstoffgesättigter Lösungsmittel unter Luftausschluß durchgeführt. Das Abfüllen der NMR-Probe erfolgte unter Stickstoffgegenstrom.

7.3 mg (11  $\mu$ mol) **92a** wurden nach AAV 14 zum freien Thiol entschützt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck destillativ entfernt und der verbleibende schaumartige Feststoff bei 40 °C 2 h am Ölpumpenvakuum getrocknet. Der verbliebene Rückstand wurde nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 5.7 mg (11  $\mu$ mol): 100% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff -

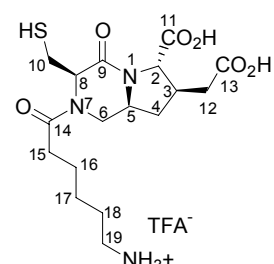


Summenformel:  $C_{18}H_{26}F_3N_3O_8S$  - Molgewicht: 501.48 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = -19.41^\circ$  ( $c=0.41$ , DMSO/H<sub>2</sub>O 1:1) -  $^1H$  NMR (500 MHz, [D<sub>6</sub>] DMSO, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.70$  (br, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) 4.87-5.04 (m, 0.7H, 8-H), 4.63-4.70 (m, 0.3H, 6-H), 4.56-4.63 (m, 0.3H, 8-H), 4.48-4.56 (m, 1H, 2-H), 4.18-4.25 (m, 0.7H, 6-H), 3.76-3.84 (m, 0.7H, 5-H), 3.62-3.66 (m, 0.3H, 5-H), 3.22-3.26 (m, 0.7H, 6-H), 2.82-3.12 (m, 3H, 3-H, 10-H), 2.74-2.82 (m, 2.3H, 6-H, 18-H), 2.49-2.53 (m, 0.6H, 14-H), 2.38-2.47 (m, 1.4H, 14-H), 2.28-2.37 (m, 1H, 4-H), 1.62-1.74 (m, 1H, 4-H), 1.47-1.58 (m, 4H, 15-H, 17-H), 1.28-1.37 (m, 2H, 16-H). -  $^{13}C$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 173.1, 172.9, 171.7, 171.6, 171.2, 171.1, 60.49$  (C-2), 60.46 (C-2), 58.5 (C-5), 58.4 (C-5), 52.9 (C-8), 52.7 (C-8), 45.59 (C-3), 45.55 (C-3), 44.8 (C-6), 39.6 (C-6), 38.7 (C-18), 33.5 (C-4), 33.3 (C-4), 32.1 (C-14), 32.0 (C-14), 26.84 (C-17), 26.79 (C-17), 25.41 (C-16), 25.36 (C-16), 24.35 (C-10), 24.3 (C-10), 24.01 (C-15), 23.98 (C-15). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{16}H_{26}N_3O_6S$  (M<sup>+</sup>) 388.1542, gefunden 388.1540.

6-[(3*R*,6*S*,7*R*,9*S*)-6-Carboxy-7-carboxymethyl-3-mercaptopmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexylammoniumtrifluoracetat (**96b**)

Die folgende Reaktion wurde unter Verwendung absolutierter, stickstoffgesättigter Lösungsmittel unter Luftausschluß durchgeführt. Das Abfüllen der NMR-Probe erfolgte unter Stickstoffgegenstrom.

8.5 mg (13  $\mu$ mol) **92b** wurden nach AAV 14 zum freien Thiol entschützt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck destillativ entfernt und der verbleibende schaumartige Feststoff bei 40 °C 2 h am Ölpumpenvakuum getrocknet. Der verbliebene Rückstand wurde nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 6.7 mg (13  $\mu$ mol): 100% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff -



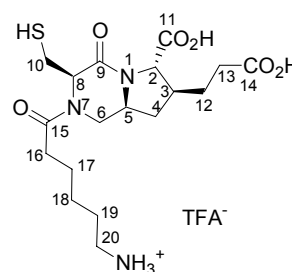
Summenformel:  $C_{19}H_{28}F_3N_3O_8S$  - Molgewicht: 515.50 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = -38.77^\circ$

( $c=0.21$ , DMSO/H<sub>2</sub>O 1:1) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>6</sub>] DMSO, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.60-7.83$  (m, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 4.83-5.00 (m, 0.7H, 8-H), 4.64-4.73 (m, 0.3H, 6-H), 4.57-4.64 (m, 0.3H, 8-H), 4.17-4.26 (m, 0.7H, 6-H), 3.93-3.99 (m, 1H, 2-H), 3.75-3.84 (m, 0.7H, 5-H), 3.60-3.62 (m, 0.3H, 5-H), 2.85-3.25 (m, 2.7H, 6-H, 10-H), 2.72-2.82 (m, 2.3H, 6-H, 19-H), 2.60-2.69 (m, 1H, 12-H), 2.35-2.50 (m, 4H, 3-H, 12-H, 15-H), 2.19-2.30 (m, 1H, 4-H), 1.46-1.59 (m, 4H, 16-H, 18-H), 1.28-1.40 (m, 3H, 3-H, 17-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 172.7$ , 172.6, 172.2, 172.1, 169.8, 62.8 (C-2), 62.7 (C-2), 58.7 (C-5), 58.6 (C-5), 58.5 (C-8), 53.1 (C-8), 53.0 (C-8), 45.5 (C-6), 42.9 (C-6), 39.6 (C-19), 39.0 (C-3), 38.7 (C-12), 36.8 (C-4), 36.8 (C-4), 35.3 (C-10), 35.3 (C-10), 32.12 (C-15), 32.10 (C-15), 26.9 (C-18), 26.8 (C-18), 25.4 (C-17), 24.00 (C-16), 23.98 (C-16). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (M<sup>+</sup>) 402.1699, gefunden 402.1684.

6-[(3*R*,6*S*,7*S*,9*S*)-6-Carboxy-7-(2-carboxy-ethyl)-3-mercaptopmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-hexylammoniumtrifluoracetat (**96c**)

Die folgende Reaktion wurde unter Verwendung absolutierter, stickstoffgesättigter Lösungsmittel unter Luftausschluß durchgeführt. Das Abfüllen der NMR-Probe erfolgte unter Stickstoffgegenstrom.

8.7 mg (13  $\mu$ mol) **92c** wurden nach AAV 14 zum freien Thiol entschützt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck destillativ entfernt und der verbleibende schaumartige Feststoff bei 40 °C 2 h am Ölpumpenvakuum getrocknet. Der verbliebene Rückstand wurde nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 6.9 mg (13  $\mu$ mol): 100% - Aussehen: farbloser,



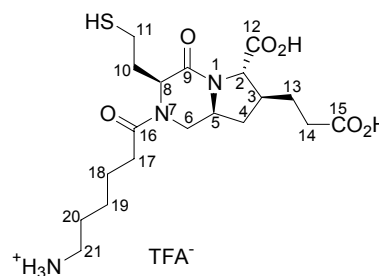
glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S - Molgewicht: 529.53 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = -28.90^\circ$  ( $c=0.49$ , DMSO/H<sub>2</sub>O 1:1) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>6</sub>] DMSO, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 4.81$  (t, 0.5H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz), 4.69 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz), 4.55 (dd, 0.5H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 3.8, 7.6 Hz), 4.17-4.24 (m, 0.5H, 6-H), 3.83-3.94 (m, 1H, 2-H), 3.71-3.79 (m, 0.5H, 5-H), 3.50-3.59 (m, 0.6H, 5-H), 3.34 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.7 Hz), 2.97-3.25 (m, 1.5H, 10-H), 2.88-2.96 (m, 0.5H, 10-H), 2.72-2.87 (m, 2.5H, 6-H, 20-H), 2.54-2.61 (m, 0.5H, 16-H), 2.38-2.49 (m, 1.5H, 16-H), 2.27-2.34 (m, 2H, 13-H), 2.10-2.21 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.91-2.03 (m, 1H, 12-H), 1.59-1.67 (m, 1H, 12-H), 1.48-1.59 (m, 4H, 17-H, 19-H), 1.29-1.38 (m, 2H, 18-H), 1.23-1.28 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>6</sub>] DMSO, Rotamerengemisch):  $\delta = 174.0$  (C-11), 172.50 (C-14), 172.47 (C-15), 164.8 (C-9), 63.5 (C-2), 58.9 (C-8), 58.4 (C-5), 58.3 (C-5), 55.0 (C-8), 47.5 (C-6), 41.11 (C-3), 41.07 (C-3), 39.9 (C-6), 39.8 (C-20), 39.6 (C-20), 38.7 (C-4), 32.2 (C-16), 31.8 (C-13), 27.0 (C-12), 26.8 (C-19), 25.6 (C-10), 25.4

(C-10), 25.3 (C-18), 24.0 (C-17). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{18}H_{30}N_3O_6S$  ( $M^+$ ) 416.1855, gefunden 416.1854.

6-[(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-6-Carboxy-7-(2-carboxy-ethyl)-3-(2-mercapto-ethyl)-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexyl-ammoniumtrifluoracetate (**96d**)

Die folgende Reaktion wurde unter Verwendung absolutierter, stickstoffgesättigter Lösungsmittel unter Luftausschluß durchgeführt.

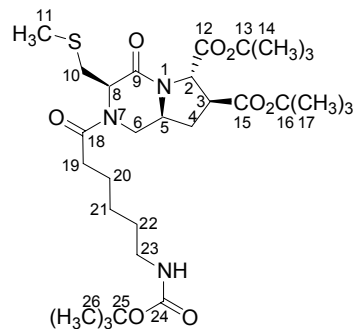
14.0 mg (20.5  $\mu$ mol) **92d** wurden nach AAV 14 zum freien Thiol entschützt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck destillativ entfernt und der verbleibende schaumartige Feststoff bei 40 °C 2 h am Ölpumpenvakuum getrocknet. Der verbliebene Rückstand wurde nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 8.5 mg (15.6  $\mu$ mol): 100% - Aussehen:



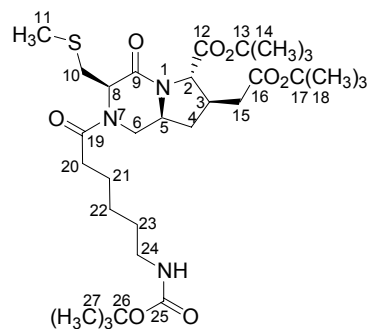
farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $C_{21}H_{32}F_3N_3O_8S$  - Molgewicht: 543.56 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = -1.0^\circ$  ( $c=0.5$ , DMSO /  $H_2O$  9:8) -  $^1H$  NMR (500 MHz, [D6] DMSO, 9:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.62-7.73$  (br, 3H), 4.81-4.88 (m, 0.9H, 8-H), 4.62-4.68 (m, 0.1H, 8-H), 4.42-4.47 (m, 0.1H, 6-H), 4.11-4.18 (m, 0.9H, 6-H), 3.87 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 8.2$  Hz), 3.68-3.75 (m, 1H, 5-H), 3.06 (dd, 0.9H, 6-H,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 10.8$  Hz), 2.92-2.90 (m, 0.4H, 11-H, 21-H), 2.74-2.82 (m, 1.8H, 21-H), 2.61-2.73 (m, 1.8H, 11-H), 2.35-2.47 (m, 2H, 17-H), 2.28-2.34 (m, 2H, 14-H), 2.19-2.27 (m, 1H, 10-H), 2.09-2.18 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.91-2.03 (m, 2H, 10-H, 13-H), 1.59-1.67 (m, 1H, 13-H), 1.45-1.58 (m, 4H, 18-H, 20-H), 1.24-1.36 (m, 3H, 4-H, 19-H). -  $^{13}C$  NMR (100 MHz, [D6] DMSO):  $\delta = 174.1$  (C-15), 172.7 (C-12), 171.1 (C-16), 166.0 (C-9), 63.5 (C-2), 58.5 (C-5), 52.7 (C-8), 44.5 (C-6), 41.2 (C-3), 38.8 (C-21), 35.05 (C-4), 35.00 (C-11), 32.0 (C-17), 31.8 (C-14), 31.3 (C-10), 28.1 (C-13), 26.9 (C-20), 25.5 (C-19), 24.0 (C-18). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{19}H_{32}N_3O_6S^+$  ( $M^+$ ) 430.2012, gefunden 430.1985, berechnet für  $C_{38}H_{61}N_6O_{12}S_2^+$  ( $M_2$ )<sup>+</sup> 857.38, gefunden 858.18.

(3*R*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-3-methylsulfanylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester (**97a**)

3.5 mg (5.5  $\mu\text{mol}$ ) **92a** wurden nach AAV 16 umgesetzt. - Ausbeute: 2.1 mg (3.4  $\mu\text{mol}$ ): 62% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$  - Molgewicht: 613.81 g/mol - DC:  $R_f = 0.39$  (EE/PE 4:3, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$  ( $c=0.105$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 8:2 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.21\text{-}5.39$  (br, 0.8H, NH), 5.17-5.21 (t, 0.2H, 8-H,  $^3J = 5.0$  Hz), 5.02-5.12 (br, 0.2H, NH), 4.96-5.02 (m, 0.2H, 6-H), 4.72-4.80 (m, 0.8H, 8-H), 4.70 (d, 0.8H, 2-H,  $^3J = 8.2$  Hz), 4.61-4.65 (m, 0.2H, 2-H), 4.08-4.14 (m, 0.8H, 6-H), 3.86-3.95 (m, 1H, 5-H), 3.31-3.41 (m, 0.8H, 6-H), 3.05-3.19 (m, 2.8H, 3-H, 23-H), 2.94-3.05 (m, 1.2H, 3-H, 10-H), 2.71-2.83 (m, 1H, 10-H), 2.57-2.65 (m, 1H, 19-H), 2.39-2.48 (m, 1.2H, 6-H, 19-H), 2.28-2.37 (m, 1H, 4-H), 2.17 (s, 1.4H, 11-H), 2.14 (s, 0.6H, 11-H), 1.76-1.85 (m, 1H, 4-H), 1.65-1.71 (m, 2H, 20-H), 1.45-1.51 (m, 29H, 14-H, 17-H, 22-H, 26-H), 1.31-1.37 (m, 2H, 12-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $^{140}$  - Die isolierte Substanz wurde zu **146** derivatisiert.

(3*R*,6*S*,7*R*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-*tert*-butoxycarbonylmethyl-3-methylsulfanylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**97b**)

3.9 mg (5.9  $\mu\text{mol}$ ) **92b** wurden nach AAV 16 umgesetzt. - Ausbeute: 1.8 mg (2.9  $\mu\text{mol}$ ): 49% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$  - Molgewicht: 627.83 g/mol - DC:  $R_f = 0.50$  (EE/PE 2.1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$  ( $c=0.09$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.19$  (dd, 0.5H, 8-H,  $^2J = ^3J = 4.4$  Hz), 4.98 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 4.73 (br, 0.5H, NH), 4.63 (br, 0.5H, NH), 4.58 (dd, 0.5H, 8-H,  $^2J = 7.6$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz), 4.08-4.12 (m, 0.5H, 6-H), 4.07 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 8.9$  Hz), 4.03 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 9.1$  Hz), 3.83-3.94 (m, 0.5H, 5-H), 3.75-3.83 (m, 0.5H, 5-H), 3.43 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 3.19 (d, 1H, 10-H,  $^2J = 4.7$  Hz), 3.04-3.15 (m, 3H, 10-H, 24-H), 2.74-2.81 (m, 1H, 3-H), 2.70 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 10.9$  Hz), 2.49-2.63 (m, 2H, 20-H), 2.27-2.48 (m, 3H, 4-H, 15-H), 2.14 (s, 1.5H, 11-H), 2.11 (s, 1.5H, 11-H), 1.59-1.73 (m, 2H, 21-H), 1.44-1.53 (m, 32H, 4-H, 14-H, 18-H, 22-H, 23-H, 27-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $^{140}$  - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **147**.





(3*R*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-methylsulfanylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**97c**)

8.0 mg (11.9  $\mu\text{mol}$ ) **92c** wurden nach AAV 16

umgesetzt. - Ausbeute: 4.0 mg (6.2  $\mu\text{mol}$ ): 52% -

Aussehen: farbloser, schaumartiger Feststoff -

Summenformel:  $\text{C}_{32}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$  - Molgewicht: 641.86

g/mol - DC:  $R_f = 0.33$  (EE/PE 2:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20}$

= +14° ( $c=0.20$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,

1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.18$  (dd, 0.5H, 8-H,  $^2J =$

$^3J = 4.4$  Hz), 4.98 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 4.63 (br, 0.5H, NH), 4.57

(br, 0.5H, NH), 4.56 (dd, 0.5H, 8-H,  $^2J = 4.1$  Hz,  $^3J = 7.6$  Hz), 4.09 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J =$

13.6 Hz,  $^3J = 3.2$  Hz), 4.06 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 7.9$  Hz), 4.01 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 8.6$  Hz),

3.81-3.90 (m, 0.5H, 5-H), 3.73-3.80 (m, 0.5H, 5-H), 3.41 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,

$^3J = 11.0$  Hz), 3.16-3.20 (m, 1H, 10-H), 3.08-3.15 (m, 2H, 25-H), 3.00-3.08 (m, 1H, 10-

H), 2.65-2.71 (m, 0.5H, 6-H), 2.49-2.57 (m, 0.5H, 16-H), 2.30-2.45 (m, 3.5H, 16-H, 21-

H), 2.16-2.29 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.14 (s, 1.5H, 11-H), 2.11 (s, 1.5H, 11-H), 1.98-2.08

(m, 1H, 15-H), 1.58-1.80 (m, 3H, 15-H, 22-H), 1.42-1.54 (m, 29H, 14-H, 19-H, 24-H,

28-H), 1.33-1.40 (m, 2H, 23-H), 1.20-1.26 (m, 1H, 4-H). -  $^{13}\text{C NMR}$ : (100 MHz,

$\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 172.4$  (C=O), 172.3 (C=O), 171.1 (C=O), 170.6

(C=O), 170.5 (C=O), 170.4 (C=O), 170.3 (C=O), 166.1 (C=O), 165.19 (C=O), 82.34

( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 82.28 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 64.6 (C-2), 64.5 (C-2),

58.4 (C-5), 58.1 (C-5), 57.7 (C-8), 54.0 (C-8), 47.6 (C-6), 41.7 (C-3), 41.57 (C-6), 41.55

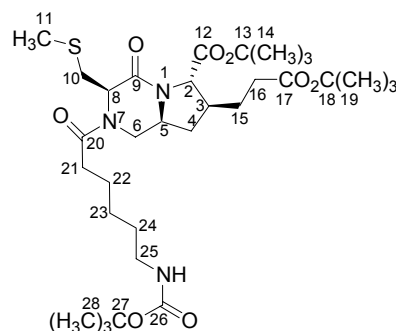
(C-3), 40.5 (C-25), 40.4 (C-25), 37.6 (C-4), 36.6 (C-4), 36.5 (C-10), 35.9 (C-10), 33.69

(C-21), 33.67 (C-21), 33.6 (C-16), 32.8 (C-16), 30.0 (C-24), 29.9 (C-24), 29.2 (C-15),

29.2 (C-15), 28.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.6 (C-23), 26.5 (C-23),

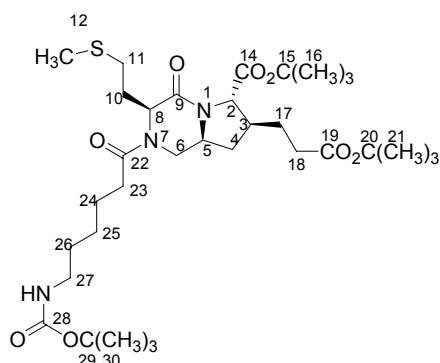
24.9 (C-22), 24.6 (C-22), 17.1 (C-11), 17.0 (C-11). - HRMS (ESI) berechnet für

$\text{C}_{32}\text{H}_{55}\text{NaN}_3\text{O}_8\text{S}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  664.3806, gefunden 664.3739.



(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**97d**)

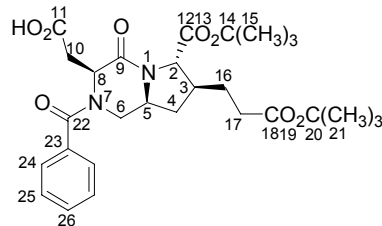
3.0 mg (4.4  $\mu\text{mol}$ ) **92d** wurden nach AAV 16 umgesetzt. - Ausbeute: 2.9 mg (4.4  $\mu\text{mol}$ ): 100% - Aussehen: farbloser, schaumartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{33}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$  - Molgewicht: 655.89 g/mol - DC:  $R_f = 0.36$  (EE/PE 2:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$  ( $c=0.15$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Rotamerengemisch):



$\delta = 5.13$  (dd, 0.5H, 8-H,  $^2J = 7.9$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz), 4.94 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 4.66 (br, 0.5H, NH), 4.57 (br, 0.5H, NH), 4.56 (dd, 0.5H, 8-H,  $^2J = 7.6$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz), 4.06 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz), 4.02 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 7.6$  Hz), 4.00 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 7.6$  Hz), 3.80-3.87 (m, 0.5H, 5-H), 3.74-3.80 (m, 0.5H, 5-H), 3.07-3.16 (m, 2H, 26-H), 3.03 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 2.28-2.72 (m, 7.5H, 6-H, 10-H, 11-H, 17-H, 22-H), 2.15-2.27 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.12 (s, 1.5H, 13-H), 2.09 (s, 1.5H, 13-H), 1.91-2.08 (m, 2H, 10-H, 16-H), 1.70-1.79 (m, 1H, 16-H), 1.63-1.70 (m, 2H, 23-H), 1.41-1.53 (m, 29H, 15-H, 20-H, 25-H, 29-H), 1.33-1.40 (m, 2H, 24-H), 1.16-1.23 (m, 1H, 4-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR: (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 172.4$ , 172.1, 170.40, 170.38, 170.22, 170.20, 167.0, 166.5, 82.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 82.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.79 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.77 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 64.6 (C-2), 64.5 (C-2), 58.5 (C-5), 57.9 (C-5), 56.2 (C-8), 54.1 (C-8), 46.1 (C-6), 41.8 (C-3), 41.6 (C-3), 41.4 (C-6), 40.53 (C-26), 40.49 (C-26), 36.7 (C-4), 36.5 (C-4), 33.8 (C-22), 33.5 (C-22), 32.9 (C-17), 32.3 (C-17), 31.7 (C-10), 31.0 (C-10), 30.6 (C-11), 30.0 (C-11), 29.4 (C-25), 29.4 (C-25), 29.3 (C-16), 29.2 (C-16), 28.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.63 (C-24), 26.60 (C-24), 25.2 (C-23), 24.7 (C-23), 15.50 (C-12), 15.48 (C-12). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **149**.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Benzoyl-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-carboxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**99**)

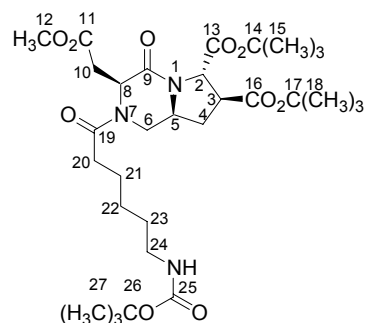
65.7 mg (121  $\mu\text{mol}$ ) **82d** wurden in 6 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung von 10.7 mg (255  $\mu\text{mol}$ ) Lithiumhydroxyd-Monohydrat in 6 ml Wasser versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 1 N Salzsäure aufgenommen



und mit DCM extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat und Filtrieren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet. - Ausbeute: 61.0 mg (0.115  $\mu$ mol), 95 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel: C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molmasse: 530.62 g/mol - DC:  $R_f = 0.28$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5 mit 3 Tropfen AcOH pro 10 ml) -  $[\alpha]_D^{20} = +50.2$  (c = 1.165, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.37-7.47$  (m, 5H, 24-H, 25-H, 26-H), 5.21 (br, 1H, 8-H), 4.08 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 3.95 (dd, 1H, 6-H, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz), 3.82 (m, 1H, 5-H), 3.48 (dd, 1H, 6-H, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz), 3.28 (dd, 1H, 10-H, <sup>2</sup>J = 17.0 Hz, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz), 3.15 (dd, 1H, 10-H, <sup>2</sup>J = 17.0 Hz, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz), 2.29 (m, 2H, 17-H), 2.21 (m, 1H, 3-H), 2.10 (m, 1H, 4-H), 2.02 (m, 1H, 16-H), 1.71 (m, 1H, 16-H), 1.49 (s, 9H, 15-H), 1.42 (s, 9H, 21-H), 1.23 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 174.8$  (C-11), 172.2 (C-18), 170.6 (C-22), 170.4 (C-12), 166.2 (C-9), 135.1 (C-23), 130.5 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 127.3 (C<sub>arom</sub>), 82.4 (C-14), 80.8 (C-20), 64.9 (C-2), 58.3 (C-5), 51.7 (C-8), 49.4 (C-6), 41.6 (C-3), 36.2 (C-4), 35.4 (C-10), 33.7 (C-17), 28.8 (C-16), 28.2 (C-15), 28.1 (C-21). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (MH<sup>+</sup>): 531.2706, gefunden: 531.2706.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-di-*tert*-butyl-ester (**100**)

Eine Lösung von 100 mg (0.18 mmol) **71b** und 76.8 mg (0.35 mmol) Boc<sub>2</sub>O in 5 mL abs. THF wurde mit 0.6 mg (5.3  $\mu$ mol) DMAP versetzt und 4 h bei RT unter Stickstoff als Inertgas gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck destillativ entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:2)

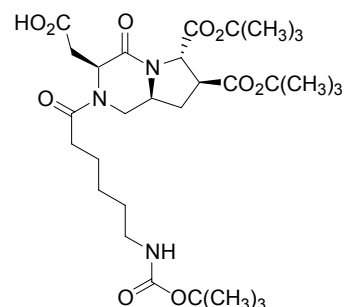


und dann DCM/MeOH (95:5) als Eluent gereinigt. - Ausbeute: 32.6 mg (0.05 mmol): 28% - Aussehen: farbloser, schaumartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 625.75 g/mol - DC:  $R_f = 0.50$  (EE/PE, 4:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +62.86^\circ$  (c=0.175, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 4:6 Rotamerengemisch)  $\delta = 5.01$  (t, 0.6H, 8-H, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz), 4.93 (dd, 0.4H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz), 4.86 (0.4H, 8-H, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz), 4.65 (d, 0.4H, 2-H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 4.64 (br, 0.4H, NH), 4.63 (d, 0.6H, 2-H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 4.58 (br, 0.6H, NH), 4.02 (dd, 0.6H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz), 3.85-3.94 (m, 0.6H, 5-H), 3.70 (s, 1.2H, 12-H), 3.63 (s, 1.8H, 12-H), 3.58 (0.6H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 10.7 Hz), 2.90-3.19 (m, 4.6H, 3-H, 10-H, 24-H), 2.82 (dd, 0.4H, 10-H, <sup>2</sup>J = 16.1 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz), 2.67 (dd, 0.4H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J = 10.7 Hz), 2.26-2.52 (m, 3H, 4-H, 20-H), 1.92 (dd, 0.6H, 4-H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz), 1.79 (dd, 0.4H, 4-H, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz), 1.62-1.69 (m, 2H, 21-H), 1.40-1.53 (m, 29H, 15-H, 18-H,

23-H, 27-H), 1.33-1.39 (22-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta$  = 174.9 (C-11), 173.7 (C-19), 172.5 (C-13), 171.3 (C-16), 164.0 (C-9), 82.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 82.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 62.4 (C-2), 62.2 (C-2), 58.4 (C-5), 58.0 (C-5), 54.6 (C-8), 52.4 (C-12), 52.0 (C-8), 51.9 (C-12), 47.31 (C-3), 47.26 (C-3), 46.9 (C-6), 41.4 (C-24), 41.4 (C-6), 37.9 (C-10), 35.4 (C-10), 34.0 (C-4), 33.7 (C-4), 33.6 (C-20), 32.6 (C-20), 30.02 (C-23), 29.99 (C-23), 28.59 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.58 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.6 (C-22), 26.5 (C-22), 25.0 (C-21), 24.6 (C-21). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **104a**.

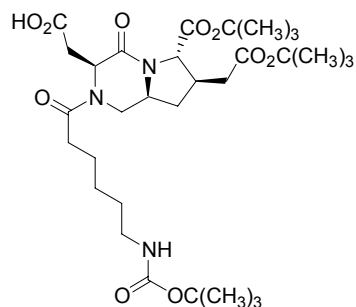
(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-3-carboxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester (**101a**)

32.6 mg (52.1  $\mu\text{mol}$ ) **100** wurden in 2 mL abs. THF gelöst und mit einer Lösung von 4.4 mg (0.10 mmol) LiOH in 2 mL  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Es wurde 2 h bei RT gerührt, auf 2 mL Lösungsvolumen eingengt und mit 52  $\mu\text{L}$  1N HCl versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck destillativ entfernt. Es wurden 28.5 mg eines zähen, farblosen Öls isoliert, das ohne weitere Reinigung als Rohprodukt zu **102a** derivatisiert wurde.



(3*S*,6*S*,7*R*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-*tert*-butoxycarbonylmethyl-3-carboxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**101b**)

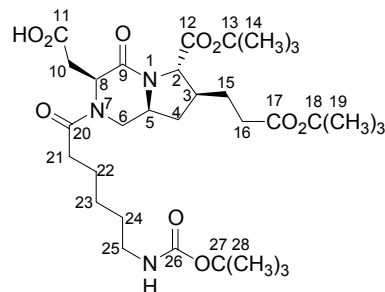
14.0 mg (21.9  $\mu\text{mol}$ ) **75c** wurden in 1 mL THF gelöst und mit einer Lösung von LiOH (1.83 mg, 43.8  $\mu\text{mol}$ ) in 1 mL Wasser versetzt. Es wurde 2 h bei RT gerührt und bei vermindertem Druck auf die Hälfte des Lösungsvolumens eingengt. Nach Zugabe von 21.9  $\mu\text{L}$  1N HCl wurde fünf mal mit EE extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde getrocknet, bei vermindertem Druck vom



Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 96.5:3.5) als Eluent gereinigt. - Ausbeute: 5.5 mg, Verunreinigungen - Aussehen: farbloses Öl - DC:  $R_f$  = 0.25 (DCM/MeOH 96.5:3.5, Cersulfat) - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NaN}_3\text{O}_{10}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  648.3472, gefunden 648.3480 - Das verunreinigte Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung zu **102b** derivatisiert.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-3-carboxymethyl-4-oxo-octahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**101c**):

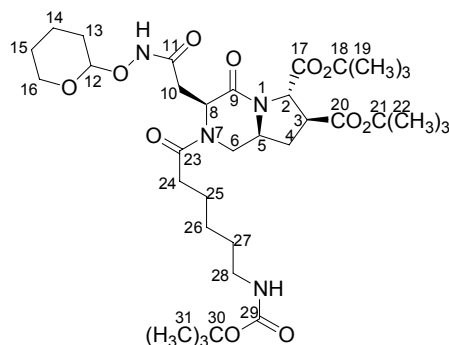
74.0 mg (0.11 mmol) **84f** wurden in 7.5 mL THF gelöst und mit einer Lösung von 9.8 mg (0.2 mmol) LiOH in 7.5 mL H<sub>2</sub>O versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 1N HCl neutralisiert und nach Phasentrennung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde destillativ unter vermindertem Druck entfernt.



Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH als Laufmittel (ab Gradient 98:2) gereinigt. - Ausbeute: 69.0 mg (0.11 mmol) 100%. - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - DC:  $R_f = 0.18$  (DCM/MeOH 95:5) -  $[\alpha]_D^{20} = +91.4$  ( $c = 1.35$ , CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch)  $\delta = 5.02$  (br, 0.7H, 8-H), 4.79-4.99 (m, 0.3H, 6-H), 4.63 (br, 0.3H, 8-H), 3.89-4.03 (m, 1.7H, 2-H, 6-H), 3.66-3.82 (m, 1H, 5-H), 3.32-3.45 (m, 0.7H, 6-H), 2.89-3.15 (m, 4H, 10-H, 25-H), 2.47-2.58 (m, 0.3H, 6-H), 2.09-2.30 (m, 5H, 17-H, 4-H, 3-H), 1.93-2.03 (m, 0.7H, 16-H), 1.50-1.75 (m, 9.3H, 16-H, 21-H, 22-H, 23-H, 24-H), 1.04-1.48 (m, 27H, 15-H, 20-H, 29-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch:  $\delta = 171.0$  (C-26), 170.6 (C-17), 170.5 (C-11), 169.8 (C-12), 166.6 (C-9), 156.3 (C-20), 81.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.7 (C-2), 57.3 (C-5), 52.8 (C-8), 52.5 (C-8), 47.7 (C-6), 42.1 (C-3), 41.9 (C-6), 40.7 (C-25), 38.2 (C-10), 36.8 (C-4), 36.7 (C-10), 35.7 (C-16), 29.8 (C-15), 29.7 (C-21), 29.5 (C-23), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.9 (C-22), 22.8 (C-24). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **102c**.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-4-oxo-3-[(tetrahydro-pyran-2-yl)oxycarbonyl]-methyl]-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester (**102a**)

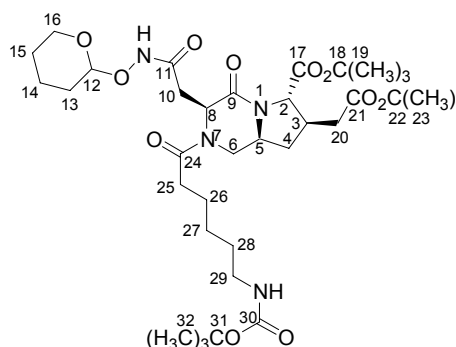
28.0 mg (45.8  $\mu$ mol) **101a** wurden nach AAV 17 umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) als Eluent gereinigt. - Ausbeute: 21.0 mg (29.5  $\mu$ mol): 65% - Aussehen: farbloses, glasartiges Öl - Summenformel: C<sub>35</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub> -



Molgewicht: 710.86 g/mol - DC:  $R_f = 0.37$  (DCM/MeOH, 95:5, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +48.86^\circ$  ( $c=0.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 9.31-9.41$  (br, 0.5H, NH-O), 8.82-8.90 (br, 0.5H, NH-O), 4.50-5.09 (m, 3.5H, 2-H, 6-H, 8-H, 12-H), 3.70-4.07 (m, 2.5H, 5-H, 6-H, 16-H), 3.55-3.66 (m, 1H, 16-H), 3.40-3.54 (m, 0.5H, 6-H), 3.05-3.28 (m, 2H, 28-H), 2.75-3.04 (m, 2H, 3-H, 10-H), 2.59-2.73 (m, 0.5H, 6-H), 2.17-2.48 (m, 3H, 3-H, 10-H), 1.52-2.03 (m, 10H, 4-H, 13-H, 14-H, 15-H, 25-H), 1.39-1.52 (m, 29H, 18-H, 22-H, 27-H, 31-H) 1.31-1.39 (m, 2H, 26-H). -  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 172.4$  (C=O), 169.9 (C=O), 167.9 (C=O), 166.5 (C=O), 102.2 (C-12), 101.9 (C-12), 82.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.3, 80.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 62.6 (C-16), 62.3 (C-16), 62.2 (C-2), 58.53 (C-5), 58.48 (C-5), 53.0 (C-8), 52.3 (C-8), 47.3 (C-3), 47.2 (C-3), 46.9 (C-6), 40.4 (C-6), 40.3 (C-28), 33.9 (C-10), 33.6 (C-4), 33.5 (C-24), 29.9 (C-27), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.11 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.08 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.0 (C-26), 26.4 (C-13), 25.1 (C-15), 24.5 (C-25), 18.5 (C-14). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **104a**.

(3*S*,6*S*,7*R*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-*tert*-butoxycarbonylmethyl-4-oxo-3-[(tetrahydro-pyran-2-yloxycarbonyl)-methyl]-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**102b**)

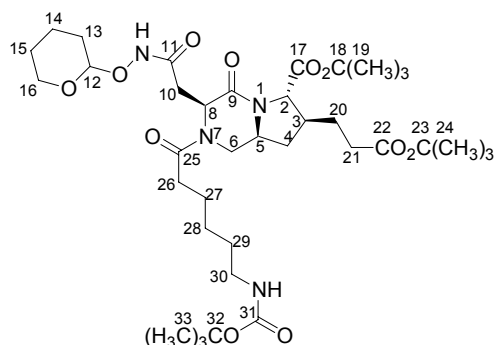
3.7 mg (5.9  $\mu\text{mol}$ ) **101b** wurden nach AAV 17 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (96.5:3.5, isokratisch) als Eluent gereinigt. - Ausbeute: 2.5 mg (3.4  $\mu\text{mol}$ ): 58% - Aussehen: farbloses, milchiges Öl - Summenformel:  $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{11}$  - Molgewicht: 724.88 g/mol - DC:  $R_f = 0.14$  (DCM/MeOH 96.5:3.5, Cersulfat) -



$[\alpha]_D^{20} = +9^\circ$  ( $c=0.125$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.22-5.27$  (m, 0.5H, 8-H), 4.86-5.13 (m, 2H, 6-H, 8-H, 12-H), 3.94-4.17 (m, 2.5H, 2-H, 6-H, 16-H), 3.73-3.94 (m, 2H, 5-H, 16-H), 3.46-3.73 (m, 2H, 6-H, NH), 3.38 (dd, 0.5H, 6-H,  $^3J = 16.1$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz), 3.01-3.20 (m, 2H, 29-H), 2.73-2.81 (m, 1H, 10-H), 2.52-2.64 (m, 1H, 20-H), 2.21-2.48 (m, 5H, 3-H, 10-H, 20-H, 25-H), 1.51-1.89 (m, 9H, 4-H, 13-H, 14-H, 15-H, 26-H), 1.41-1.50 (m, 29H, 19-H, 23-H, 28-H, 32-H), 1.33-1.38 (m, 3H, 4-H, 27-H). -  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) <sup>140</sup> - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{NaN}_4\text{O}_{11}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 747.4156, gefunden 747.4136.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-4-oxo-3-[(tetrahydro-pyran-2-yloxycarbonyl)-methyl]-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**102c**)

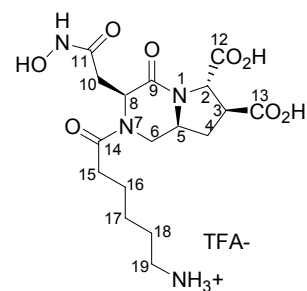
18.0 mg (0.03 mmol) **101c** wurden nach AAV 17 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) gereinigt. – Ausbeute: 9.5 mg (0.01 mmol) 33 % – Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff – Summenformel: C<sub>37</sub>H<sub>62</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub> – Molgewicht: 738.91 g/mol – DC: *R*<sub>f</sub> 0.25 (DCM/MeOH



95:5) –  $[\alpha]_D^{20} = +18.46$  (*c*=0.39, CHCl<sub>3</sub>) – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO, 1:1 Rotamerengemisch): δ = 11.09 (s, 0.2H, NHO), 11.07 (s, 0.2H, NHO), 10.92 (s, 0.3H, NHO), 10.88 (s, 0.3H, NHO), 6.67-6.77 (m, 1H, NH), 4.60-4.83 (m, 2H, 8-H, 12-H), 4.08–4.14 (m, 0.5H, 6-H), 3.85-3.95 (m, 1H, 16-H), 3.78-3.84 (m, 1H, 2-H), 3.67-3.75 (m, 0.5H, 5-H), 3.43-3.55 (m, 1.5H, 5-H, 16-H), 3.15-3.21 (m, 0.5H, 6-H), 2.85-2.93 (m, 2H, 30-H), 2.61-2.70 (m, 0.5H, 10-H), 2.48-2.59 (m, 1.5H, 10-H), 2.22-2.48 (m, 4H, 21-H, 26-H), 2.13-2.21 (m, 1H, 4-H), 2.03-2.11 (m, 1H, 3-H), 1.87-1.98 (m, 1H, 20-H), 1.57-1.72 (m, 4H, 13-H, 14-H, 20-H), 1.43-1.56 (m, 5H, 13-H, 15-H, 27-H), 1.32-1.43 (m, 29H, 19-H, 24-H, 29-H, 33-H), 1.22-1.30 (m, 3H, 4-H, 28-H). – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO, Rotamerengemisch): δ = 100.7 (C-12), 80.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.1 (C-2), 64.0 (C-2), 61.2 (C-16), 61.1 (C-16), 58.4 (C-5), 54.9 (C-8), 51.1 (C-8), 45.4 (C-6), 41.1 (C-3), 39.6 (C-30), 35.7 (C-4), 35.3 (C-4), 35.2 (C-10), 32.9 (C-21), 32.5 (C-26), 31.3 (C-29), 29.3 (C-20), 29.2 (C-20), 29.1 (C-14), 29.0 (C-14), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (C-28), 24.7 (C-28), 24.7 (C-27), 24.3 (C-27), 22.1 (C-15), 18.3 (C-13), 18.2 (C-13). – HRMS (ESI) berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>62</sub>NaN<sub>4</sub>O<sub>11</sub> (M+Na)<sup>+</sup> 761.4313, gefunden 761.4312. – MALDI-TOF: 761.3 (100, (M+Na)<sup>+</sup>).

6-[(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-6,7-Dicarboxy-3-hydroxycarbamoylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexyl-ammoniumtrifluoracetat (**104a**)

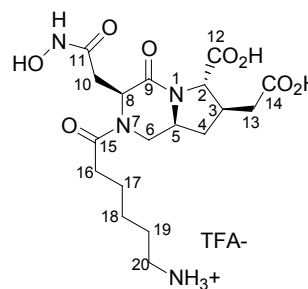
5.9 mg (8.3 μmol) **102a** wurden nach AAV 15 in Gegenwart von 50 μL Wasser umgesetzt und anschließend am Hochvakuum getrocknet. – Ausbeute: 4.4 mg (8.3 μmol): 100% – Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff – Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> – Molgewicht: 528.17 g/mol –  $[\alpha]_{Hg, 578nm} = +27^\circ$  (*c*=0.2667, H<sub>2</sub>O) – <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,



[D4] DMSO, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 10.57$  (s, 0.5H, NHOH), 10.41 (s, 0.5H, NHOH), 7.67 (br, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 4.88 (t, 0.5H, 8-H,  $^3J = 5.4$  Hz), 4.69-4.75 (m, 0.5H, 8-H), 4.62-4.68 (m, 0.5H, 6-H), 4.57 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 7.9$  Hz), 4.54 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 7.5$  Hz), 4.11-4.18 (m, 0.5H, 6-H), 3.77-3.84 (m, 0.5H, 5-H), 3.62-3.68 (m, 0.5H, 5-H), 3.31-3.37 (m, 0.5H, 6-H), 3.00-3.08 (m, 1H, 3-H), 2.73-2.81 (m, 2.5H, 6-H, 19-H), 2.48-2.59 (m, 2H, 10-H), 2.32-2.43 (m, 3H, 4-H, 15-H), 1.61-1.69 (m, 1H, 4-H), 1.46-1.57 (m, 4H, 16-H, 18-H), 1.27-1.35 (m, 2H, 17-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 173.0$  (C=O), 172.8 (C=O), 171.7 (C=O), 170.3 (C=O), 164.9 (C=O), 60.7 (C-2), 60.6 (C-2), 58.4 (C-5), 57.5 (C-5), 54.2 (C-8), 51.0 (C-8), 45.6 (C-3), 44.9 (C-6), 39.2 (C-6), 38.70 (C-19), 38.67 (C-19), 36.7 (C-10), 35.5 (C-10), 33.8 (C-4), 33.7 (C-4), 32.2 (C-15), 32.1 (C-15), 26.8 (C-18), 26.7 (C-18), 25.3 (C-17), 24.1 (C-17), 23.90 (C-16), 23.85 (C-16). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, DMSO)  $^{140}$  - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_8$  (M+H) $^+$  415.1829, gefunden 415.1828.

6-[(3*S*,6*S*,7*R*,9*S*)-6-Carboxy-7-carboxymethyl-3-hydroxycarbamoylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexyl-ammoniumtrifluoracetat (**104b**)

2.5 mg (3.5  $\mu\text{mol}$ ) **102b** wurden nach AAV 15 in Gegenwart von 50  $\mu\text{L}$  Wasser umgesetzt und anschließend am Hochvakuum getrocknet. - Ausbeute: 1.9 mg (3.5  $\mu\text{mol}$ ): 100% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_{10}$  - Molgewicht: 542.46 g/mol -  $[\alpha]_{\text{Hg}, 578\text{nm}} = + 6^\circ$  (c=0.1091, DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$  1:2) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, [D4] DMSO, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 10.55$

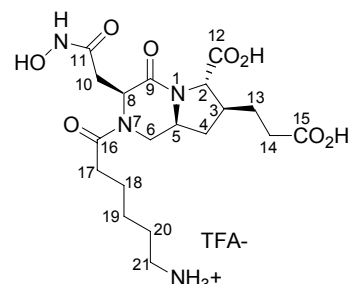


(s, 0.5H, NHOH), 10.40 (s, 0.5H, NHOH), 7.58-7.69 (m, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 4.87 (t, 0.5H, 8-H,  $^3J = 5.6$  Hz), 4.68-4.73 (m, 0.5H, 8-H), 4.62-4.68 (m, 0.5H, 6-H), 4.09-4.15 (m, 0.5H, 6-H), 3.96 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 8.2$  Hz), 3.94 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 8.2$  Hz), 3.76-3.84 (m, 1H, 5-H), 3.15-3.21 (m, 0.5H, 6-H), 2.75-2.81 (m, 2H, 20-H), 2.61-2.18 (m, 1.5H, 3-H, 6-H), 2.35-2.46 (m, 4H, 10-H, 13-H), 2.22-2.31 (m, 2H, 16-H), 1.19-2.04 (m, 1H, 4-H), 1.44-1.57 (m, 4H, 17-H, 19-H), 1.27-1.38 (m, 3H, 4-H, 18-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, DMSO)  $^{140}$  - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_8$  (M+H) $^+$  429.1985, gefunden 429.1988.



6-[(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-6-Carboxy-7-(2-carboxy-ethyl)-3-hydroxycarbamoylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexyl-ammoniumtrifluoacetat (**104c**)

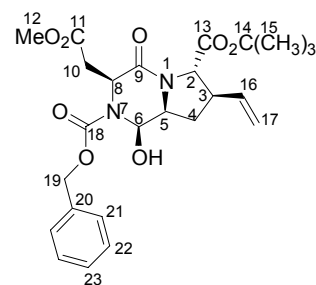
8.0 mg (10.8 μmol) **102c** wurden nach AAV 15 in Gegenwart von 50 μL Wasser umgesetzt und anschließend am Hochvakuum getrocknet. - Ausbeute: 6.0 mg (10.8 μmol): 100% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 556.49 g/mol - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +8.4° (c=0.3636, DMSO:H<sub>2</sub>O 1:2) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>] DMSO, 1:1 Rotamerengemisch): δ



= 10.60 (s, 0.5H, NHOH), 10.40 (s, 0.5H, NHOH), 7.60-7.72 (m, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 4.85 (t, 0.5H, 8-H, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz), 4.67-4.71 (m, 0.5H, 8-H), 4.63 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz), 4.08-4.14 (m, 0.5H, 6-H), 3.87 (d, 0.5H, 2-H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 3.85 (d, 0.5H, 2-H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz), 3.71-3.76 (m, 0.5H, 5-H), 3.50-3.58 (m, 0.5H, 5-H), 3.27 (dd, 0.5H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 11.0 Hz), 2.72-2.81 (m, 2H, 21-H), 2.63-2.70 (m, 0.5H, 6-H), 2.45-2.56 (m, 2H, 10-H), 2.35-2.42 (m, 2H, 14-H), 2.27-2.34 (m, 2H, 17-H), 2.12-2.21 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.91-2.00 (m, 1H, 13-H), 1.57-1.65 (m, 1H, 13-H), 1.45-1.57 (m, 4H, 18-H, 20-H), 1.28-1.35 (m, 2H, 19-H), 1.19-1.21 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO, Rotamerengemisch): δ = 174.0 (C=O), 172.6 (C=O), 172.5 (C=O), 170.6 (C=O), 165.2 (C-16), 63.61 (C-2), 63.56 (C-2), 58.3 (C-5), 57.6 (C-5), 54.2 (C-8), 51.0 (C-8), 45.2 (C-6), 41.1 (C-3), 38.7 (C-6), 35.4 (C-4), 35.4 (C-10), 33.8 (C-14), 32.1 (C-17), 31.8 (C-17), 29.0 (C-13), 28.1 (C-13), 26.73 (C-20), 26.71 (C-20), 25.31 (C-19), 25.26 (C-19), 24.1 (C-18), 23.8 (C-18). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup> 443.2142, gefunden 443.2155.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*)-1-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-7-vinyl-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**105**)

139 mg (1.24 mmol) <sup>t</sup>BuOK wurden bei 0 °C zu einer Suspension von 553 mg (1.54 mmol) Ph<sub>3</sub>PMeBr in 4 ml abs. THF unter Stickstoff als Inertgas gegeben. Nach Entfernen des Eisbades wurde bei RT für 2.5 h gerührt bevor eine Lösung von 152 mg (0.31 mmol) des Aldehyds **64g** in 4 ml abs. THF zugegeben wurde. Das bräunliche Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt, auf -80 °C

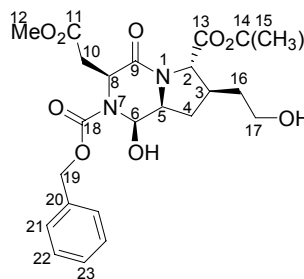


gekühlt und mit 8 ml Aceton versetzt, auf RT erwärmt und nach 20 min Rühren anschließend mit 100 ml Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die organische Phase wurde mit 15 ml H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck destillativ entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab

Gradient 1:4) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 52.3 mg (0.11 mmol): 35% - Aussehen: farbloser glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht: 488.53 g/mol - DC:  $R_f = 0.30$  (EE/PE 2:3, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +25.1^\circ$  (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.30-7.39$  (m, 5H, 21-H, 22-H, 23-H), 5.90 (br, 0.5H, 6-H), 5.83 (dd, 0.5H, 16-H, <sup>3</sup>J = 7.0, 10.4 Hz), 5.81 (dd, 0.5H, 16-H, <sup>3</sup>J = 7.6, 10.1 Hz), 5.73 (d, 0.5H, 6-H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 5.59 (d, 0.5H, OH, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 5.06-5.26 (m, 4.5H, OH, 17-H, 19-H), 4.70 (br, 0.5H, 8-H), 4.63 (br, 0.5H, 8-H), 4.04 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J = 9.5 Hz), 3.91-3.99 (m, 1H, 5-H), 3.67 (s, 1.5H, 12-H), 3.60 (m, 1.5H, 12-H), 3.29 (dd, 0.5H, 10-H, <sup>2</sup>J = 18.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz), 3.21 (dd, 0.5H, 10-H, <sup>2</sup>J = 18.2 Hz, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz), 3.15 (dd, 0.5H, 10-H, <sup>2</sup>J = 17.0 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz), 2.98 (dd, 0.5H, 10-H, <sup>2</sup>J = 17.0 Hz, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz), 2.76-2.85 (m, 1H, 3-H), 2.04-2.17 (m, 2H, 4-H), 1.44 (s, 9H, 15-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 175.2$  (C-11), 173.9 (C-11), 170.4 (C-13), 164.9 (C-9), 153.9 (C-18), 136.4 (C-16), 136.4 (C-16), 135.7 (C-20), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.2 (C<sub>arom</sub>), 117.5 (C-17), 82.1 (C-14), 73.8 (C-6), 73.4 (C-6), 68.4 (C-19), 68.2 (C-19), 64.6 (C-2), 62.0 (C-5), 52.6 (C-12), 52.4 (C-12), 52.1 (C-18), 51.9 (C-18), 46.3 (C-3), 37.3 (C-10), 35.0 (C-10), 34.4 (C-4), 28.1 (C-15). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 489.2237, gefunden 489.2185.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*)-1-Hydroxy-7-(2-hydroxy-ethyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester  
(106)

Eine Lösung von 40.0 mg (81.9  $\mu$ mol) **105** und 5.6 mg (6.0  $\mu$ mol) Rh(Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>Cl in 1 mL abs. THF wurde bei -20 °C tropfenweise mit 410  $\mu$ L (410  $\mu$ mol) einer 1M Lösung von Catecholboran in THF versetzt und unter langsamen Erwärmen auf RT über Nacht unter einer Atmosphäre aus Stickstoff gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt



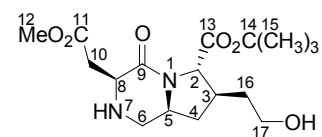
und mit 84  $\mu$ L EtOH gequencht. Nach anschließender Zugabe von 171  $\mu$ L 2N NaOH (343  $\mu$ mol) wurde mit 164  $\mu$ L 30%iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> versetzt, 1h bei 0 °C und anschließend 1.5 h bei RT gerührt. Es wurde mit DCM extrahiert und die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck destillativ entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch zunächst mit EE/PE (7:3) und anschließend mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) als Eluent gereinigt. - Ausbeute: 25 mg (49  $\mu$ mol): 60% - Aussehen: farbloses, glasartiges Öl - Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> - Molgewicht: 506.55 g/mol - DC:  $R_f = 0.27$  (DCM/MeOH, 95:5, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +26.32^\circ$  (c=0.19, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 4:6 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.30-7.39$  (m, 5H, 21-H, 22-H,

23-H), 5.88 (br, 0.4H, 6-H), 5.72 (br, 0.6H, 6-H), 5.56 (br, 0.6H, OH), 5.10-5.26 (m, 2H, 19-H), 5.04 (br, 0.4H, OH), 4.66-4.71 (m, 0.4H, 8-H), 4.58-4.64 (m, 0.6H, 8-H), 4.05 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 8.5$  Hz), 3.86-3.96 (m, 1H, 5-H), 3.56-3.79 (m, 5H, 17-H, 12-H), 3.12-3.33 (m, 1.6H, 10-H), 2.94-3.02 (m, 0.4H, 10-H), 2.30-2.41 (m, 1H, 3-H), 2.18-2.27 (m, 1H, 4-H), 1.94-2.01 (m, 1H, 16-H), 1.86-1.94 (m, 1H, 4-H), 1.71-1.79 (m, 1H, 16-H), 1.47 (s, 9H, 15-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 175.3$  (C-11), 174.2 (C-11), 171.1 (C-13), 170.8 (C-13), 164.9 (C-9), 164.5 (C-9), 154.4 (C-18), 154.3 (C-18), 128.83 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.77 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 84.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 83.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 73.9 (C-6), 73.5 (C-6), 68.5 (C-19), 68.2 (C-19), 65.1 (C-2), 64.5 (C-2), 62.1 (C-5), 61.9 (C-5), 61.0 (C-17), 60.3 (C-17), 52.7 (C-12), 52.5 (C-12), 52.1 (C-8), 51.9 (C-8), 39.0 (C-3), 37.2 (C-10), 36.5 (C-16), 35.2 (C-10), 34.5 (C-4), 34.1 (C-4), 28.1 (C-15). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_9$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  507.2343, gefunden 507.2358.

(3*S*,6*S*,7*R*,9*S*)-7-(2-Hydroxy-ethyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**107**)

16.4 mg (32.4  $\mu\text{mol}$ ) **106** wurden nach AAV 2 umgesetzt. -

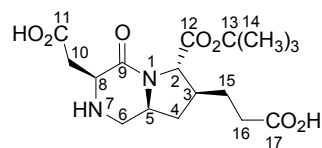
Ausbeute: 4.2 mg (11.8  $\mu\text{mol}$ ): 36% - Aussehen: farbloses, glasartiges Öl - Summenformel:  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$  - Molgewicht:



356.41 g/mol - DC:  $R_f = 0.31$  (DCM/MeOH, 9:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_{\text{Hg}, 578\text{nm}} = -29.0^\circ$  ( $c=0.21$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.13$  (d, 1H, 2-H,  $^3J = 8.2$  Hz), 4.07 (dd, 1H, 8-H,  $^3J = 3.2$ , 9.1 Hz), 3.87-3.96 (m, 1H, 5-H), 3.62-3.81 (m, 5H, 12-H, 17-H), 3.35 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 3.03 (dd, 1H, 10-H,  $^2J = 16.5$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz), 2.76-2.87 (m, 1H, 6-H, 10-H), 2.32-2.29 (m, 1H, 3-H), 2.25-2.31 (m, 1H, 4-H), 1.88-1.96 (m, 1H, 16-H), 1.71-1.78 (m, 1H, 16-H), 1.48 (s, 9H, 15-H), 1.25-1.32 (m, 1H, 4-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.3$  (C-11), 169.9 (C-13), 167.6 (C-9), 82.5 (C-14), 64.5 (C-2), 61.0 (C-17), 58.6 (C-5), 52.9 (C-8), 52.2 (C-12), 44.8 (C-6), 39.4 (C-3), 37.6 (C-4), 36.8 (C-16), 36.3 (C-10), 28.1 (C-15). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **154**.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-7-(2-Carboxy-ethyl)-3-carboxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**108**)

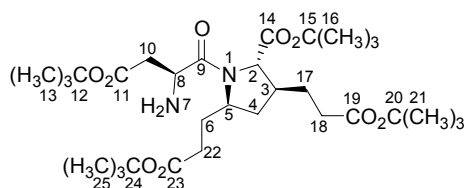
110 mg (276  $\mu\text{mol}$ ) **78n** wurden in 4 mL THF gelöst und mit einer Lösung von 47.8 mg (1.14 mmol)  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  in 4 mL Wasser versetzt. Es wurde 50 min bei RT gerührt, auf die Hälfte des Lösungsvolumens eingeeengt und mit 285  $\mu\text{L}$  4N HCl versetzt. Das restliche Lösungsmittel wurde durch Gefriertrocknung entfernt. -



Ausbeute: 130 mg (276  $\mu\text{mol}$ ): 100% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$  - Molgewicht: 370.40 g/mol -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.20^\circ$  ( $c=0.5$ , DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $[\text{D}_6]$  DMSO):  $\delta = 4.10$  (t, 1H, 8-H,  $^3J = 5.8$  Hz), 3.99-4.07 (m, 1H, 5-H), 3.79 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 8.8$  Hz), 3.47 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 12.1$  Hz,  $^3J = 3.8$  Hz), 3.01 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 12.1$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 2.96 (dd, 1H, 10-H,  $^2J = 17.3$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz), 2.88 (dd, 1H, 10-H,  $^2J = 17.7$  Hz,  $^3J = 5.4$  Hz), 2.22-2.35 (m, 3H, 4-H, 16-H), 2.09-2.18 (m, 1H, 3-H), 1.86-1.94 (m, 1H, 15-H), 1.55-1.63 (m, 1H, 15-H), 1.40 (s, 9H, 14-H), 1.34 (dd, 1H, 4-H,  $^2J = 11.4$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $[\text{D}_6]$  DMSO):  $\delta = 173.9$  (C-17), 171.3 (C-11), 169.8 (C-12), 163.3 (C-9), 81.0 (C-13), 64.5 (C-2), 54.7 (C-5), 50.6 (C-8), 42.9 (C-6), 41.0 (C-3), 35.7 (C-4), 34.4 (C-10), 31.7 (C-16), 27.9 (C-15), 27.6 (C-14). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{LiN}_2\text{O}_7$  ( $\text{M}+\text{Li}$ ) $^+$  377.1900, gefunden 377.2369.

(2*S*,3*S*,5*R*)-1-[(2*S*)-2-Amino-3-*tert*-butoxycarbonyl-propionyl]-3,5-bis-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (**110**)

37.5 mg (51.4  $\mu\text{mol}$ ) **77o** wurden nach AAV 2 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 3:7) und anschließend erneut mit DCM/MeOH (96:4) als Eluent gereinigt. -



Ausbeute: 7.5 mg (12.5  $\mu\text{mol}$ ): 24% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_9$  - Molgewicht: 598.77 g/mol - DC:  $R_f = 0.08$  (EE/PE, 1:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.20^\circ$  ( $c=0.375$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 4.44$  (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 3.3$  Hz), 4.30-3.38 (m, 0.5H, 8-H), 3.92-4.15 (m, 1.5H, 2-H, 5-H), 3.58 (dd, 0.5H, 8-H,  $^3J = 5.6, 8.4$  Hz), 2.44-2.78 (m, 2H, 10-H), 2.07-2.43 (m, 7H, 3-H, 4-H, 6-H, 18-H, 22-H), 1.64-2.04 (m, 3H, 6-H, 17-H), 1.51-1.64 (m, 1H, 4-H), 1.37-1.49 (m, 35-H, 13-H, 16-H, 21-H, 25-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 174.8$  (C-11), 172.3 (C-19), 172.2 (C-23), 172.1 (C-14), 170.5 (C-9), 83.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 66.37 (C-2), 66.35 (C-2), 58.8 (C-5), 57.4 (C-5), 50.5 (C-8), 49.7 (C-8), 43.2 (C-3), 41.1 (C-3), 41.0 (C-10), 39.6 (C-10), 35.2 (C-4), 34.1 (C-4), 33.9 (C-18), 33.8 (C-18), 33.2 (C-22), 32.7 (C-22), 32.0 (C-6), 30.5 (C-6), 30.1 (C-17), 29.8 (C-17), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.10 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.06 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). - MALDI-TOF: 621.5 (100, ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ).

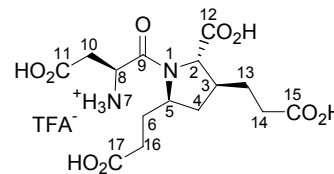
(1*S*)-2-[(2*S*,3*S*,5*R*)-2-Carboxy-3,5-bis-(2-carboxy-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-1-carboxy-methyl-2-oxo-ethyl-ammoniumtrifluoracetat (**111**)

6.0 mg (10  $\mu$ mol) **110** wurden nach AAV 10 umgesetzt. -

Ausbeute: 4.9 mg (10  $\mu$ mol): 100% - Aussehen: farbloser,

glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> -

Molgewicht: 488.37 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$  (c=0.245, H<sub>2</sub>O)



- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 4.50-4.55$  (m, 0.7H, 8-H), 4.27-4.36 (m, 0.6H, 2-H, 8-H), 4.16-4.27 (m, 1H, 5-H), 4.06-4.12 (m, 0.7H, 2-H), 3.11-3.16 (m, 0.3H, 10-H), 3.06 (dd, 0.7H, 10-H, <sup>2</sup>J = 17.9 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz), 2.94-2.99 (m, 0.3H, 10-H), 2.91 (dd, 0.7H, 10-H, <sup>2</sup>J = 17.9 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz), 2.27-2.65 (m, 6H, 3-H, 4-H, 14-H, 16-H), 1.66-2.23 (m, 4H, 6-H, 13-H), 1.36-1.45 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C NMR: (100 MHz, D<sub>2</sub>O, Überschussrotamer):  $\delta = 176.7$  (C-17), 176.4 (C-15), 172.4 (C-11), 168.9 (C-12), 164.6 (C-9), 60.4 (C-2), 54.7 (C-5), 50.1 (C-8), 39.8 (C-3), 33.7 (C-10), 32.8 (C-4), 30.4 (C-14), 28.5 (C-6), 27.2 (C-16), 26.7 (C-13). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>D<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub><sup>141</sup> (M<sup>+</sup>) 379.1651, gefunden 379.1106.

(2*S*)-2-[3-(*E*)-(4-Methoxy-phenyl)-allylidenamino]-pentan-1,5-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester (**112**)

2.00 g (6.76 mmol) H-Glu(O<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu-HCl wurden in einer Lösung von 15 mL Triethylorthoformiat in 10 mL

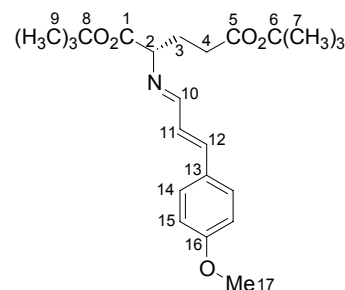
abs. THF suspendiert und mit 684 mg (6.76 mmol)

Triethylamin versetzt. Nach fünfminütigem Rühren

wurden 1.10 g (6.76 mmol) *trans*-4-Methoxyzimtaldehyd

dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 7 h unter

Stickstoff als Inertgas bei RT gerührt. Das Lösungsmittel



wurde bei vermindertem Druck destillativ entfernt und der Rückstand in 40 mL Ether

aufgenommen. Es wurde viermal mit je 60 mL H<sub>2</sub>O extrahiert, die organische Phase

über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das

isolierte Öl wurde ohne weitere Reinigung als Rohprodukt zu **113** derivatisiert. -

Ausbeute: 2.95 g - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> - Molgewicht:

403.51 g/mol - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.96$  (d, 1H, 10-H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz), 7.38-

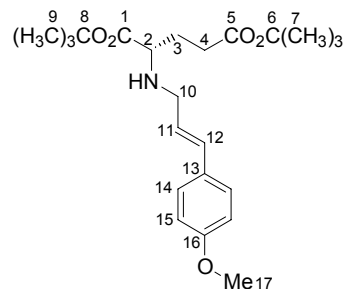
7.43 (m, 2H, 15-H), 6.80-6.96 (m, 4H, 11-H, 12-H, 14-H), 3.71-3.85 (m, 4H, 2-H, 17-

H), 2.01-2.31 (m, 4H, 3-H, 4-H), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). - MS

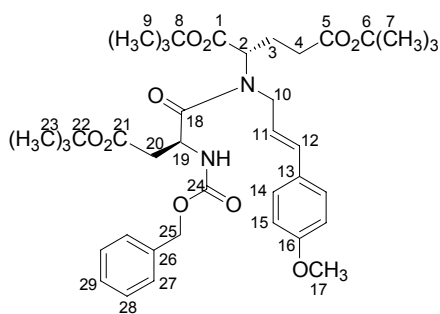
(EI): 403 (M<sup>+</sup>).

**(2S)-2-[3-(E)-(4-Methoxy-phenyl)-allylamino]-pentan-1,5-dicarbonsäure-di-tert-butylester (113)**

1.00 g (2.58 mmol) **112** wurden in 10 ml abs. MeOH gelöst und bei 0 °C nach Zugabe von 141 mg (3.72 mmol) NaBH<sub>4</sub> 15 min gerührt bevor mit 0.86 mL (893 mg, 14.9 mmol) Essigsäure tropfenweise versetzt wurde. Es wurde mit 10 mL H<sub>2</sub>O verdünnt und fünfmal mit je 15 mL DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde je einmal mit wenig H<sub>2</sub>O und wenig gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne Reinigung zu **114** derivatisiert. - Ausbeute: 621 mg (1.53 mmol): 62% - Aussehen: farbloses, glasartiges Öl - Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub> - Molgewicht: 405.53 g/mol - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.18-7.27 (m, 2H, 15-H), 6.73-6.81 (m, 2H, 14-H), 6.34-6.42 (m, 1H, 12-H), 5.96-6.06 (m, 1H, 11-H), 3.72 (s, 3H, 17-H), 3.07-3.36 (m, 3H, 2-H, 10-H), 2.25-2.32 (m, 2H, 4-H), 1.70-1.90 (m, 2H, 3-H), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174.5 (C-1), 172.6 (C-5), 159.2 (C-16), 131.2 (C-12), 130.0 (C-13), 127.6 (C-14), 125.9 (C-11), 114.0 (C-15), 81.4 (C-8), 80.3 (C-7), 60.5 (C-2), 55.4 (C-17), 50.4 (C-10), 32.2 (C-3), 28.8 (C-4), 28.24 (C-9), 28.20 (C-7). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **114**.

**(2S)-2-(((2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-tert-butoxycarbonyl-propionyl)-[3-(E)-(4-methoxy-phenyl)-allyl]-amino)-pentan-1,5-dicarbonsäure-di-tert-butylester (114)**

1. Darstellung von Cbz-Asp(O<sup>t</sup>Bu)F: zu einer gerührten Lösung von 808 mg (2.50 mmol) Cbz-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-OH und 237 mg (242 µL, 3.00 mmol) Pyridin in 5 mL abs. DCM wurden unter Stickstoff als Inertgas bei -30 °C 945 mg (7.00 mmol) Cyanurfluorid gegeben. Die entstehende Emulsion wurde langsam auf -10 °C erwärmt. Es wurde 1h bei dieser Temperatur gerührt und mit 10 mL Eis und weiteren 15 mL DCM versetzt. Die wässrige Phase wurde einmal mit 25 mL DCM und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 15 mL Eiswasser extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel bei RT unter vermindertem Druck destillativ entfernt und der verbleibende Rückstand anschließend 45 min am Hochvakuum getrocknet. Es bildeten sich 710 mg (2.18 mmol, 87%) eines farblosen Öles, das nach längerem Trocknen kristallisierte.

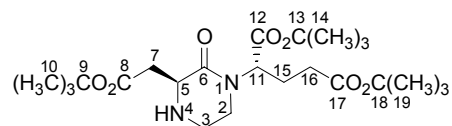


2. Umsetzung von **113**: Eine Lösung von 500 mg (1.23 mmol) **113** in 5 mL abs. DCM wurde zusammen mit 156 mg (1.35 mmol) 4-Ethylmorpholin zu 440 mg (1.35 mmol) kristallinem Cbz-Asp(O<sup>t</sup>Bu)F gegeben und die entstehende Lösung 21 h bei RT unter Stickstoff als Inertgas gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 mL DCM verdünnt und mit jeweils 7 mL gesättigter KHSO<sub>4</sub>-Lösung (langsame Phasentrennung), gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, bei RT unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch mit EE/PE (1:4) als Eluent gereinigt. - Ausbeute: 691 mg (0.97 mmol): 79% - Aussehen: farbloses, zähflüssiges Öl - Summenformel: C<sub>39</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 710.85 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.66 (EE/PE 1:2, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -26.9° (c=1.30, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2:8 Rotamerengemisch): δ = 7.15-7.31 (m, 7H, 15-H, 27-H, 28-H, 29-H), 6.70-6.78 (m, 2H, 14-H), 6.50 (d, 0.8H, 12-H, <sup>3</sup>J = 15.7 Hz), 6.37 (d, 0.2H, <sup>3</sup>J = 15.7 Hz), 6.03-6.14 (m, 0.8H, 11-H), 5.93-6.02 (m, 0.2H, 11-H), 5.54 (d, 0.2H, NH, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 5.46 (d, 0.8H, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz), 4.89-5.08 (m, 3H, 19-H, 25-H), 4.53-4.60 (m, 0.2H, 2-H), 4.32-4.39 (m, 1H, 10-H), 4.14-4.23 (m, 0.8H, 2-H), 3.97 (dd, 1H, 10-H, <sup>2</sup>J = 16.7 Hz, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz), 3.73 (s, 2.4H, 17-H), 3.71 (s, 0.6H, 17-H), 2.72 (dd, 0.2H, 20-H, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 2.66 (dd, 0.8H, 20-H, <sup>2</sup>J = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz), 2.51-2.55 (m, 0.2H, 10-H), 2.48 (dd, 0.8H, 20-H, <sup>2</sup>J = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz), 2.16-2.37 (m, 3H, 3-H, 4-H), 1.94-2.05 (m, 1H, 3-H), 1.26-1.37 (m, 27H, 7-H, 9-H, 23-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 172.8 (C-1), 171.6 (C-5), 170.0 (C-21), 169.8 (C-18), 159.8 (C-16), 155.9 (C-24), 136.6 (C-26), 133.2 (C-12), 132.6 (C-12), 129.6 (C-13), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 128.2 (C<sub>arom</sub>), 128.1 (C<sub>arom</sub>), 123.0 (C-11), 122.9 (C-11), 114.4 (C-14), 114.2 (C-14), 81.9 (C-22), 81.7 (C-8), 80.8 (C-7), 67.4 (C-25), 59.7 (C-2), 55.7 (C-17), 51.3 (C-10), 48.7 (C-19), 39.6 (C-20), 39.3 (C-20), 32.3 (C-4), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.2 (C-3), 24.7 (C-3). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup> 711.3857, gefunden 711.3860.

(2*S*)-2-((3*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-2-oxo-piperazin-1-yl)-pentan-1,5-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester (**115**)

54 mg (76 μmol) **114** wurden in 20 mL abs.

MeOH gelöst und bei -80 °C bis zur Blaufärbung der Lösung mit Ozon durchströmt (3-5 min).

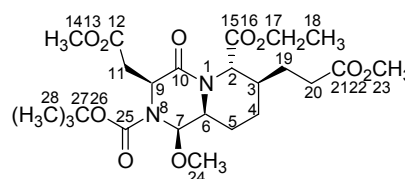


Anschließend wurde die Lösung 1 min mit Stickstoff durchströmt und mit 0.84 g (1.00 mL, 13.5 mmol) Dimethylsulfid versetzt. Es wurde auf RT erwärmt und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das resultierende Öl wurde in CHCl<sub>3</sub> gelöst und 20 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde das glasartige Öl nach AAV 2 umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt

wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:2) und anschließend erneut mit DCM/MeOH (95:5) als Eluent gereinigt. - Ausbeute: 14 mg (31  $\mu$ mol): 41% - Aussehen: farbloses, zähflüssiges Öl - Summenformel:  $C_{23}H_{40}N_2O_7$  - Molgewicht: 456.57 g/mol - DC:  $R_f = 0.18$  (EE/PE 1:2, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -3.5^\circ$  ( $c=0.325$ , MeOH) -  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 5.03-5.14$  (m, 1H, 11-H), 3.79 (dd, 1H, 5-H,  $^3J = 4.4, 8.6$  Hz), 3.41-3.49 (m, 1H, 3-H), 3.21-3.30 (m, 2H, 3-H, 4-H), 3.08-3.16 (m, 1H, 2-H), 2.92-3.01 (m, 1H, 7-H), 2.77-2.85 (m, 1H, 7-H), 2.18-2.35 (m, 3H, 15-H, 16-H), 1.90-1.99 (m, 1H, 15-H), 1.45 (s, 18H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.43 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ). -  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 172.2$  (C-17), 171.8 (C-8), 169.8 (C-12), 168.8 (C-6), 82.2 ( $C(CH_3)_3$ ), 81.7 ( $C(CH_3)_3$ ), 80.7 ( $C(CH_3)_3$ ), 56.13 (C-5), 56.11 (C-11), 44.3 (C-3), 42.5 (C-2), 37.6 (C-7), 31.9 (C-16), 28.27 ( $C(CH_3)_3$ ), 28.25 ( $C(CH_3)_3$ ), 28.2 ( $C(CH_3)_3$ ), 23.5 (C-15). - Ein vollständiger Strukturbeweis erfolgte durch Derivatisierung zu **152**.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,10*S*)-1-Methoxy-7-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-6-ethylester (**116a**)

920 mg (1.85 mmol) **76k** wurden nach AAV 2 hydriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 610 mg (1.19

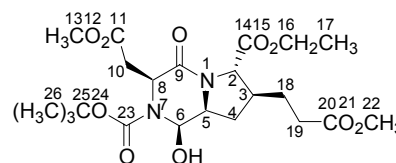


mmol): 64% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{24}H_{38}N_2O_{10}$  - Molgewicht: 514.57 g/mol - DC:  $R_f 0.75$  (DCM/MeOH 95:5, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +36.9^\circ$  ( $c=0.50$ , MeOH) -  $^1H$  NMR (500 MHz, [D4] MeOH, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.29$  (br, 0.5H, 7-H), 5.20 (br, 0.5 H, 7-H), 5.07 (br, 1H, 2-H), 4.96 (t, 1H, 9-H,  $^3J = 6.9$  Hz), 4.19 (q, 2H, 17-H,  $^3J = 7.1$  Hz), 3.75-3.80 (m, 1H, 6-H), 3.73 (s, 1.5H, 14-H oder 23-H), 3.71 (s, 1.5H, 14-H oder 23-H), 3.70 (s, 3H, 14-H oder 23-H), 3.50 (s, 1.5H, 24-H), 3.40 (s, 1.5H, 24-H), 2.70-2.88 (m, 2H, 11-H), 2.41 (t, 2H, 20-H,  $^3J = 7.6$  Hz), 2.34-2.39 (m, 1H, 3-H), 1.89-2.00 (m, 1H, 5-H), 1.76 (ddd, 2H, 19-H,  $^3J = 6.9, 7.2, 7.4$  Hz), 1.63-1.72 (m, 1H, 4-H), 1.52 (s, 11H, 4-H, 5-H, 28-H), 1.26 (t, 3H, 18-H,  $^3J = 7.1$  Hz). -  $^{13}C$  NMR (125 MHz, [D4] MeOH, Rotamerengemisch):  $\delta = 175.6$  (C-21), 173.2 (C-12), 173.0 (C-12), 172.2 (C-15), 171.2 (C-10), 155.5 (C-25), 155.0 (C-25), 84.4 (C-7), 83.0 (C-7), 63.3 (C-17), 57.8 (C-6), 57.4 (C-2), 57.1 (C-24), 55.2 (C-9), 54.8 (C-9), 52.9 (C-23), 52.6 (C-14), 41.5 (C-11), 40.9 (C-11), 35.1 (C-3), 33.0 (C-20), 29.1 (C-28), 27.2 (C-19), 24.3 (C-4), 22.0 (C-5), 15.0 (C-18). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{24}H_{39}N_2O_{10}$ : 515.2605, gefunden: 515.2552. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.23 / 5.44; C 56.09 / 56.02; H 7.45 / 7.44.



(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-1-Hydroxy-7-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-6-ethylester (**116b**)

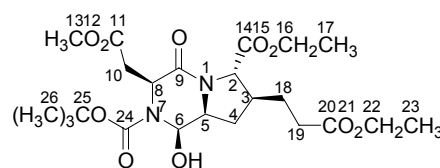
2.0 g (4.1 mmol) **76i** wurden analog AAV 2 in abs. MeOH umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (ab Gradient 99:1) gereinigt. - Ausbeute: 1.26 g (2.59



mmol): 63% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 486.51 g/mol - DC: R<sub>f</sub> 0.39 (DCM/MeOH 95:5, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +23.7° (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH, 6:4 Rotamerengemisch): 5.84 (s, 0.6H, 6-H), 5.77 (s, 0.4H, 6-H), 4.87 (dd, 1H, 8-H, <sup>3</sup>J = 2.8, 8.5 Hz), 4.16-4.26 (m, 2H, 16-H), 4.00 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 3.88-3.94 (m, 1H, 5-H), 3.68-3.71 (m, 3H, 13-H), 3.66 (s, 3H, 22-H), 2.84 (dd, 1H, 10-H, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 2.62-2.70 (m, 1H, 10-H), 2.39-2.51 (m, 2H, 19-H), 2.17-2.29 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.10 (ddd, 1H, 18-H, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 5.7, 7.3 Hz), 1.82-1.88 (m, 0.3H, 4-H), 1.66-1.79 (m, 2H, 18-H, 4-H), 1.50 (s, 8H, 25-H), 1.42 (s, 1H, 25-H), 1.29 (t, 3H, 17-H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH): δ = 175.0 (C-20), 173.0 (C-11), 168.5 (C-9), 82.8 (C-25), 74.4, 72.9 (C-6), 65.8 (C-2), 63.9 (C-5), 62.7 (C-6), 54.5 (C-8), 52.3 (C-13), 52.1 (C-22), 42.5 (C-3), 41.2, 40.2 (C-10), 34.7 (C-4), 32.7 (C-19), 29.2 (C-26), 28.6 (C-18), 14.4 (C-17). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 487.2292, gefunden: 487.2284.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-7-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-1-hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-6-ethylester (**116c**)

4.0 g (8.0 mmol) **76j** wurden nach AAV 2 in abs. MeOH umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:2) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 3.4 g (6.7

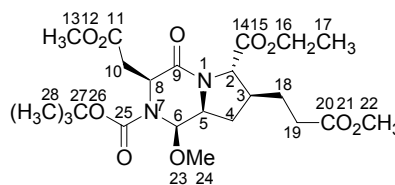


mmol): 84% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> - Molgewicht: 500.54 g/mol - DC: R<sub>f</sub> 0.75 (DCM/MeOH, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +19.1 (c=10.8, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>4</sub>] MeOH, 4:6 Rotamerengemisch): δ = 5.84 (s, 0.6H, 6-H), 5.77 (0.4H, 6-H), 4.87 (dd, 1H, 8-H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 4.18-4.25 (m, 2H, 16-H), 4.12 (q, 2H, 22-H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 4.00 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 3.91 (br, 1H, 5-H), 3.69 (s, 3H, 13-H), 2.84 (dd, 1H, 10-H, <sup>2</sup>J = 15.1 Hz, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 2.62-2.70 (m, 1H, 10-H), 2.37-2.50 (m, 2H, 19-H), 2.17-2.30 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.10 (ddd, 1H, 18-H, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 5.7, 7.4 Hz), 1.67-1.79 (m, 2H, 18-H, 4-H), 1.50 (s, 9H, 26-H), 1.29 (t,

3H, 17-H,  $^3J = 7.3$  Hz), 1.24 (t, 3H, 23-H,  $^3J = 7.3$  Hz). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, [D4] MeOH, Rotamerengemisch):  $\delta = 174.6$  (C-20), 173.0 (C-11), 82.9 (C-25), 74.3 (C-6), 73.0 (C-6), 65.8 (C-2), 63.9 (C-5), 62.7 (C-16), 61.6 (C-22), 53.5 (C-8), 53.2 (C-8), 52.3 (C-5), 42.6 (C-3), 41.2 (C-10), 40.2 (C-10), 34.7 (C-4), 34.7 (C-4), 33.0 (C-19), 29.2 (C-18), 28.6 (C-26), 14.5 (C-17), 14.4 (C-23). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{10}$ : 501.2448, gefunden: 501.2450. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.63 / 5.60; C 55.50 / 55.19; H 7.27 / 7.25.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-1-Methoxy-7-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-methoxycarbonylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-6-ethylester (**116d**)

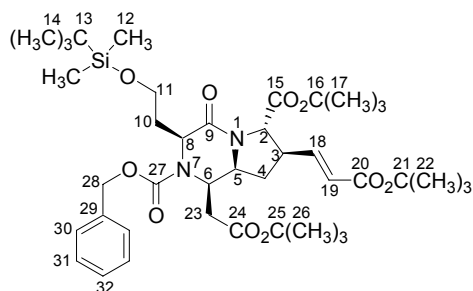
97.0 mg (0.20 mmol) **116b** wurden in 3 mL abs. MeOH gelöst und mit 20 mg (0.1 mmol) *p*-TsOH versetzt. Nach 24 h Rühren bei RT wurde mit 3 mL gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt, mit wenig Wasser verdünnt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert.



Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit EE/PE (7:3, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 67 mg (0.13 mmol): 65%  
 - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{10}$  - Molgewicht: 500.54 g/mol - DC:  $R_f$  0.67 (DCM/MeOH 95:5, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +16.9^\circ$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, [D4] MeOH, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.51$  (s, 0.5H, 6-H), 5.43 (s, 0.5H, 6-H), 4.91 (dd, 1H, 8-H,  $3J = 4.7, 8.2$  Hz), 4.21 (m, 2H, 16-H), 3.97 (d, 1H, 2-H,  $3J = 8.2$  Hz), 3.95 (m, 1H, 5-H), 3.70 (br s, 3H, 13-H), 3.66 (s, 3H, 22-H), 3.42 (s, 1.5H, 24-H), 3.34 (s, 1.5H, 24-H), 2.68-2.78 (m, 1H, 10-H), 2.56-2.68 (m, 1H, 10-H), 2.37-2.50 (m, 2H, 19-H), 2.18-2.28 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.09 (ddd, 1H, 18-H,  $^2J = 12.7$  Hz,  $^3J = 5.4, 7.3$  Hz), 1.68-1.58 (m, 2H, 18-H, 4-H), 1.52 (s, 9H, 28-H), 1.29 (t, 3H, 17-H,  $^3J = 7.1$  Hz). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, [D4] MeOH):  $\delta = 173.9$  (C-9), 81.0 (C-6), 64.6 (C-2), 62.0 (C-8), 61.7 (C-22), 52.1 (C-5), 51.3 (C-22), 51.0 (C-13), 48.0 (C-24), 41.4 (C-3), 39.1 (C-4), 33.4 (C-10), 31.6 (C-16), 28.1 (C-18), 27.4 (C-28), 13.3 (C-17). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{10}$ : 501.2448, gefunden: 501.2481.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-1-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-vinyl)-3-[2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-ethyl]-4-oxo-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**126a**)

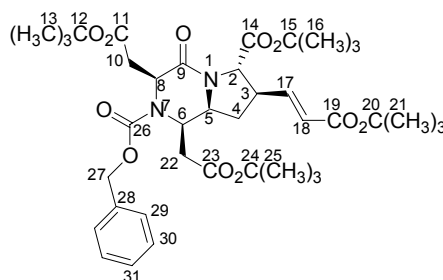
0.41 g (0.53 mmol) **77g** wurden in einem Gemisch aus 12 mL THF und 1.1 mL Wasser gelöst und mit 0.26 g (2.32 mmol) Kalium-*tert*-butanolat versetzt, so dass sich die Lösung grün färbte. Die Lösung wurde 4 h lang unter Rückfluss erhitzt und anschließend mit 4 mL einer wässrigen zehnpromzentigen Zitronensäure-



lösung versetzt und noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 2N Natronlauge versetzt (pH = 10 – 12) und mit EE extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destillativ entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:4) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 150 mg (0.19 mmol), 37 % - Aussehen: bräunliches Öl - Summenformel: C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>O<sub>10</sub>N<sub>2</sub>Si - Molgewicht: 773.01 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.31 (PE/EE 4:1) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +16.2 (c = 1.95, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch): δ = 7.27- 7.31 (m 5H, 30-H, 31-H, 32-H), 6.61-6.70 (m, 1H, 18-H), 5.71-5.83 (m, 1H, 19-H), 5.13- 5.19 (m, 0.3H, 5-H), 4.99- 5.12 (m, 2.7H, 5-H, 28-H), 4.42-4.59 (m, 1H, 8-H), 4.04-4.17 (m, 0.3H, 2-H), 3.86-4.04 (m, 1.7H, 2-H, 6-H), 3.74-3.84 (m, 0.3H, 11-H), 3.64-3.73 (m, 1H, 11-H), 3.55-3.64 (m, 0.7H, 11-H), 2.80-2.86 (m, 0.3H, 3-H), 2.70-2.80 (m, 0.7H, 3-H), 2.28-2.49 (m, 1.4H, 23-H), 2.00-2.26 (m, 1.6H, 10-H, 23-H), 1.67-1.81 (m, 1H, 10-H), 1.28-1.39 (m, 27H, 17-H, 22-H, 26-H), 0.71-0.77 (m, 9H, 14-H), -0.17- -0.05 (m, 6H, 12-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 169.4 (C-15), 166.7 (C-25), 165.05 (C-20), 154.89 (C-27), 154.86 (C-27), 144.0 (C-18), 143.5 (C-18), 136.4 (C-29), 135.9 (C-29), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 128.2 (C<sub>arom</sub>), 127.9 (C<sub>arom</sub>), 127.8 (C<sub>arom</sub>), 127.7 (C<sub>arom</sub>), 127.1 (C<sub>arom</sub>), 125.7 (C-19), 125.5 (C-19), 82.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.2 (C-28), 67.5 (C-28), 63.7 (C-2), 63.6 (C-2), 61.7 (C-11), 61.3 (C-6), 60.4 (C-6), 60.3 (C-11), 54.6 (C-8), 53.0 (C-8), 48.8 (C-5), 48.1 (C-5), 44.3 (C-3), 44.0 (C-3), 38.5 (C-10), 37.9 (C-10), 36.0 (C-23), 35.1 (C-23), 34.5 (C-4), 34.3 (C-4), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.0 (C-14), -5.2 (C-12), -5.3 (C-12). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>41</sub>H<sub>65</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: 773.4409; gefunden: 773.4412.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-1,3-Bis-*tert*-butoxycarbonylmethyl-7-(2-*tert*-butoxycarbonylvinyl)-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**126b**)

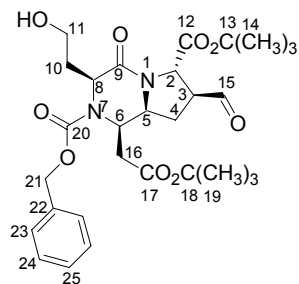
110 mg (0.15 mmol) **77o** wurden in 3.3 ml eines 10:1 THF / Wasser-Gemisches gelöst und mit 67.3 mg (0.60 mmol) KO<sup>t</sup>Bu versetzt. Nach 6 h Erhitzen unter Rückfluß wurde über Nacht bei RT gerührt, mit 3 ml einer 10 %igen Zitronensäurelösung gequench und 1 h gerührt. Es wurde mit 2N NaOH (pH 10-12) versetzt und



mit EE extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (3:7) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 58.7 mg (0.08 mmol): 54% - Aussehen: farbloser glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> - Molgewicht: 728.87 g/mol - DC: R<sub>f</sub> = 0.37 (EE/PE 3:7, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +20.8° (c=2.70, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.26-7.39 (m, 5H, 29-H, 30-H, 31-H), 6.74 (dd, 1H, 17-H, <sup>3</sup>J = 7.3, 15.4 Hz), 5.85 (d, 1H, 18-H, <sup>3</sup>J = 15.4 Hz), 5.12-5.23 (m, 3H, 5-H, 27-H), 5.04-5.10 (m, 1H, 8-H), 4.11-4.17 (m, 1H, 6-H), 4.07 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J = 9.5 Hz), 2.83-2.95 (m, 1H, 3-H), 2.10-2.82 (m, 6H, 4-H, 10-H, 22-H), 1.37-1.48 (m, 36H, 13-H, 16-H, 21-H, 25-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.2 (C-14), 168.3 (C-9), 165.8 (C-11), 165.0 (C-19), 156.3 (C-26), 143.2 (C-17), 137.1 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.0 (C<sub>arom</sub>), 125.7 (C-18), 82.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.1 (C-27), 63.9 (C-2), 60.6 (C-6), 52.9 (C-8), 48.6 (C-5), 44.1 (C-3), 40.7 (C-10), 35.0 (C-4), 29.8 (C-22), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>57</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 729.3962, gefunden 729.3943.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-1-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-7-formyl-3-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-benzylester-6-*tert*-butylester (**127**)

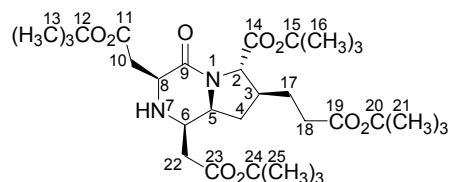
Eine Lösung von 50.0 mg (64.7 μmol) **126a** in 25 mL abs. DCM wurden bei -80 °C bis zur Blaufärbung mit Ozon und anschließend 2 min mit Stickstoff durchströmt. Die Lösung wurde mit 1.0 mL (14 mmol) Dimethylsulfid versetzt und nach langsamen Auftauen auf RT wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (ab Gradient 1:2) gereinigt. - Ausbeute: 18.1 mg



(32.3  $\mu\text{mol}$ ), 50% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_9$  - Molgewicht: 560.64 g/mol - DC:  $R_f = 0.20$  (EE/PE, 2:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = +7.2^\circ$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 9.74$  (s, 1H, 15-H), 7.29-7.43 (m, 5H, 23-H, 24-H, 25-H), 5.07-5.29 (m, 3H, 5-H, 21-H), 4.76 (dd, 0.5H, 8-H,  $^3J = 6.5$ , 7.5 Hz), 4.68 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 7.9$  Hz), 4.61 (dd, 0.5H, 8-H,  $^3J = 3.2$ , 8.5 Hz), 4.08-4.20 (m, 1H, 6-H), 3.59-3.74 (m, 2H, 11-H), 2.99-3.07 (m, 1H, 3-H), 2.45-2.56 (m, 1H, 4-H, 16-H), 2.35-2.44 (m, 0.5H, 10-H), 2.14-2.33 (m, 2.5H, 4-H, 10-H, 16-H), 1.68-1.83 (m, 2H, 4-H, 10-H), 1.47 (s, 9H,  $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 1.41 (s, 9H,  $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ). -  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 197.1$  (C-15), 196.9 (C-15), 169.0 (C-17), 168.7 (C-12), 167.4 (C-9), 155.6 (C-20), 155.1 (C-20), 134.8 (C-22), 128.84 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.76 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.54 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.51 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 83.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 82.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 68.6 (C-21), 61.3 (C-11), 60.2 (C-6), 59.7 (C-11), 59.3 (C-2), 55.5 (C-8), 54.5 (C-8), 52.33 (C-3), 52.26 (C-3), 49.1 (C-5), 48.1 (C-5), 38.8 (C-10), 37.2 (C-10), 34.4 (C-4), 34.2 (C-16), 29.2 (C-4), 28.9 (C-16), 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_9^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  561.2812, gefunden 561.2780.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-7-(2-*tert*-Butoxycarbonyl-ethyl)-1,3-bis-*tert*-butoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**128**)

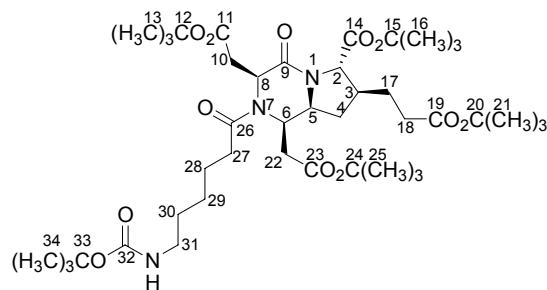
55.0 mg (0.075 mmol) **126b** wurden nach AAV 2 umgesetzt und säulenchromatographisch mit EE/PE (1:2) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 38 mg (0.06 mmol): 85% - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_9$  -



Molgewicht: 596.75 g/mol - DC:  $R_f = 0.24$  (EE/PE 1:2, Ninhydrin) -  $[\alpha]_D^{20} = -47.3^\circ$  ( $c=1.83$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.18$  (d, 1H, 2-H,  $^3J = 6.9$  Hz), 3.86 (br, 1H, 5-H), 3.69-3.80 (m, 2H, 6-H, 8-H), 2.99 (dd, 1H, 22-H,  $^2J = 17.0$  Hz,  $^3J = 2.7$  Hz), 2.60 (br, 1H, 22-H), 2.44 (br, 2H, 10-H), 2.31 (t, 2H, 18-H,  $^3J = 7.3$  Hz), 2.11-2.20 (m, 1H, 3-H), 1.94 (dq, 1H, 17-H,  $^2J = 14.6$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz), 1.86-1.93 (m, 1H, 4-H), 1.73 (dq, 1H, 17-H,  $^2J = 14.6$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz), 1.41-1.47 (m, 36H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.18-1.32 (m, 1H, 4-H). -  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.3$  (C-19), 171.6 (C-23), 171.1 (C-11), 170.3 (C-14), 82.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 63.7 (C-2), 60.4 (C-5), 55.7 (C-6), 50.7 (C-8), 41.5 (C-3), 37.5 (C-10), 36.7 (C-22), 33.8 (C-18), 33.2 (C-4), 30.1 (C-17), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_9^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  597.3751, gefunden 597.3769.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-hexanoyl)-7-(2-*tert*-butoxycarbonyl-ethyl)-1,3-bis-*tert*-butoxycarbonylmethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure-*tert*-butylester (**129**)

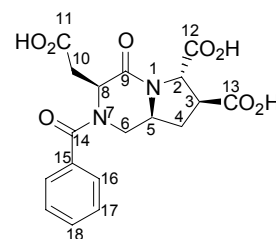
36.0 mg (0.06 mmol) des Amins **128** und 14.0 mg (0.06 mmol) *N*-Boc-6-Aminocaprinsäure wurden nach AAV 12 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (1:2) als Laufmittelgemisch gereinigt. - Ausbeute: 12.6 mg (0.02 mmol): 26% -



Aussehen: farbloser glasartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>42</sub>H<sub>71</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub> - Molgewicht: 810.03 g/mol - DC: *R<sub>f</sub>* = 0.27 (EE/PE 1:2, Cersulfat) - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +0.2° (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch): δ = 5.54-5.60 (m, 0.3H, 8-H), 5.22 (dd, 0.7H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 5.3, 8.0 Hz), 4.86-4.90 (m, 0.3H, 6-H), 4.59-4.65 (m, 0.7H, 6-H), 4.53 (br, 0.3H, NH), 4.48 (br, 0.7H, NH), 3.93-3.99 (m, 0.7H, 5-H), 3.84-3.89 (m, 1.3H, 2-H, 5-H), 3.04 (br, 2H, 31-H), 2.62 (dd, 0.7H, 10-H, <sup>2</sup>*J* = 14.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz), 2.40-2.53 (m, 1.3H, 10-H), 2.29 (t, 2H, 27-H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz), 2.20-2.25 (m, 2H, 18-H), 2.06-2.15 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.82-1.96 (m, 1H, 17-H), 1.56-1.63 (m, 3H, 17-H, 28-H), 1.26-1.47 (m, 49H, 13-H, 16-H, 21-H, 25-H, 29-H, 30-H, 34-H), 1.01-1.12 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 82.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.1 (C-2), 60.8 (C-5), 52.7 (C-6), 51.9 (C-8), 50.8 (C-6), 45.6 (C-8), 41.3 (C-3), 40.5 (C-31), 39.6 (C-10), 35.4 (C-4), 35.3 (C-27), 34.8 (C-27), 33.8 (C-10), 33.6 (C-18), 33.3 (C-18), 30.2 (C-30), 30.0 (C-17), 29.9 (C-17), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.6 (C-29), 26.4 (C-29), 24.7 (C-28), 24.5 (C-28). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>42</sub>H<sub>72</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub><sup>+</sup> (M+H)<sup>+</sup> 810.5116, gefunden 810.5080.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Benzoyl-3-carboxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure (**130**)

20.0 mg (0.04 mmol) **73c** wurden nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 16 mg (0.04 mmol): 100% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht: 390.34 g/mol - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +39.5° (c=2.0, DMSO) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 7.46-7.63 (m, 5H, 16-H, 17-H, 18-H), 5.33 (t, 1H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 5.1 Hz), 4.86 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz), 4.14 (dd, 1H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz), 4.03-4.11 (m, 1H, 5-H), 3.49 (dd, 1H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.7 Hz), 3.41 (dt, 1H, 3-H, <sup>2</sup>*J* = 11.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz), 3.13 (t, 2H, 10-H, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz), 2.41



(dq, 1H, 4-H,  $^2J = 11.9$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz), 1.86 (dt, 1H, 4-H,  $^2J = 11.9$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 175.1$  (C-11), 174.6 (C-13), 174.1 (C-12), 173.4 (C-9), 169.4 (C-14), 134.5 (C-15), 131.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 61.9 (C-2), 58.9 (C-5), 52.5 (C-8), 48.5 (C-6), 46.2 (C-3), 36.2 (C-10), 33.5 (C-4).

6-[(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-6,7-Dicarboxy-3-carboxymethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]-pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexylammoniumtrifluoracetat (**131**)

10.1 mg (16.5  $\mu\text{mol}$ ) **71c** wurden nach AAV 15 umgesetzt. -

Ausbeute: 8.5 mg (16.5  $\mu\text{mol}$ ): 100% - Aussehen: farbloser,

glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}$  -

Molgewicht: 513.42 g/mol -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.2^\circ$  ( $c=0.7$ , DMSO /

$\text{H}_2\text{O}$  9:8) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $[\text{D}_6]$  DMSO, 7:3

Rotamerengemisch):  $\delta = 7.60$ -7.72 (br, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 4.92 (t,

0.7H, 8-H,  $^3J = 4.4$  Hz), 4.73 (t, 0.3H, 8-H,  $^3J = 6.0$  Hz), 4.64 (dd, 0.3H, 6-H,  $^2J = 12.9$

Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 4.57 (d, 0.3H, 2-H,  $^3J = 7.9$  Hz), 4.56 (d, 0.7H, 2-H,  $^3J = 8.2$  Hz), 4.17

(dd, 0.7H, 6-H,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 3.3$  Hz), 3.78-3.86 (m, 0.7H, 5-H), 3.63-3.66 (m,

0.3H, 5-H), 3.31 (dd, 0.7H, 6-H,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 3.00-3.07 (m, 1H, 3-H),

2.82-2.87 (m, 0.3H, 6-H), 2.73-2.82 (m, 2.6H, 10-H, 19-H), 2.60-2.71 (m, 1.4H, 10-H),

2.32-2.42 (m, 2.4H, 4-H, 15-H), 2.16-2.24 (m, 0.6H, 15-H), 1.65-1.74 (m, 1H, 4-H),

1.43-1.58 (m, 4H, 16-H, 18-H), 1.29-1.35 (m, 2H, 17-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $[\text{D}_6]$

DMSO, Rotamerengemisch):  $\delta = 172.94$  (C-13), 172.87 (C-13), 171.9 (C-12), 171.8 (C-

12), 171.7 (C-14), 171.6 (C-14), 171.1 (C-11), 170.7 (C-11), 165.84 (C-9), 165.48 (C-

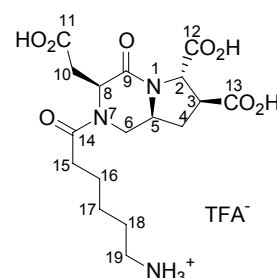
9), 60.72 (C-2), 60.65 (C-2), 58.4 (C-5), 57.8 (C-5), 54.1 (C-8), 51.2 (C-8), 45.62 (C-

3), 45.58 (C-3), 45.0 (C-6), 39.6 (C-6), 38.7 (C-19), 38.3 (C-19), 37.6 (C-10), 36.0 (C-

10), 33.8 (C-4), 33.7 (C-15), 33.6 (C-4), 32.2 (C-15), 26.9 (C-18), 25.44 (C-17), 25.41

(C-17), 24.2 (C-16), 24.0 (C-16). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_8^+$  ( $\text{M}^+$ )

400.1720, gefunden 400.1704.



(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Acetyl-7-(2-carboxy-ethyl)-3-carboxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure (**132**)

83.0 mg (0.16 mmol) **81c** wurden nach AAV 15 umgesetzt.

- Ausbeute: 57.0 mg (0.16 mmol): 100% - Aussehen:

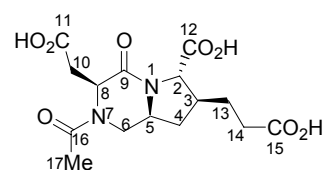
farbloser Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8$  -

Molgewicht: 356.33 g/mol -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.2^\circ$  ( $c=0.37$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) -

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 3:7 Rotamerengemisch):  $\delta = 4.86$  (dd, 0.6H, 8-H,  $^3J = 5.7$

Hz), 4.69 (dd, 0.3H, 8-H,  $^3J = 6.1$  Hz), 4.62 (dd, 0.3H, 6-H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz),

4.17-4.23 (m, 0.1H, 8-H), 4.08 (dd, 0.7H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz), 3.98-4.06 (m,



0.1H, 5-H), 3.85 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 8.5$  Hz), 3.77-3.84 (m, 0.6H, 5-H), 3.54-3.61 (m, 0.3H, 5-H), 3.24 (dd, 0.7H, 6-H,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 2.89-3.02 (m, 0.5H, 10-H), 2.75-2.78 (m, 0.5H, 10-H), 2.66-2.74 (m, 0.3H, 6-H), 2.64 (dd, 1H, 10-H,  $^2J = 5.4$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 2.26-2.33 (m, 2H, 14-H), 2.11-2.20 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.10 (s, 1H, 17-H), 2.07 (s, 2H, 17H), 1.90-2.00 (m, 1H, 13-H), 1.54-1.66 (m, 1H, 13-H), 1.33-1.41 (m, 0.3H, 4-H), 1.18-1.29 (m, 0.7H, 4-H). -  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 174.1$  (C=O), 174.0 (C=O), 172.6 (C=O), 171.9 (C=O), 171.8 (C=O), 171.3 (C-9), 168.6 (C-9), 165.7 (C-17), 165.4 (C-17), 65.1 (C-2), 63.7 (C-2), 58.4 (C-5), 57.8 (C-5), 54.8 (C-8), 54.4 (C-8), 46.3 (C-6), 41.1 (C-3), 40.4 (C-6), 37.7 (C-10), 36.1 (C-10), 35.5 (C-4), 35.3 (C-4), 31.8 (C-14), 28.1 (C-13), 21.6 (C-17), 21.1 (C-17). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaN}_2\text{O}_8$  (M+Na) $^+$ : 379.1117, gefunden: 379.1138.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Benzoyl-7-(2-carboxy-ethyl)-3-carboxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure (**133**)

95.0 mg (0.16 mmol) **82e** wurden nach AAV 15 umgesetzt. -

Ausbeute: 67 mg (0.16 mmol): 100% - Aussehen: farbloser

Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8$  - Molgewicht:

418.40 g/mol -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +47.8^\circ$  ( $c=0.625$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) -  $^1\text{H}$ -NMR

(400 MHz,  $[\text{D}_4]$  MeOH, 1:9 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.42$ -

7.52 (m, 5H, 18-H, 19-H, 20-H), 5.23 (dd, 0.1H, 8-H,  $^3J = 4.3$  Hz), 5.16 (dd, 0.9H, 8-H,

$^3J = 4.3$  Hz), 4.12 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 8.7$  Hz), 3.97 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 3.3$

Hz), 3.85-3.94 (m, 1H, 5-H), 3.55 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 12.5$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 3.15 (dd,

1H, 10-H,  $^2J = 16.5$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz), 3.03 (dd, 1H, 10-H,  $^2J = 16.5$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz),

2.36-3.48 (m, 2H, 14-H), 2.25-2.36 (m, 1H, 3-H), 2.07-2.21 (m, 2H, 3-H, 13-H), 1.68-

1.80 (m, 1H, 13-H), 1.22-1.33 (m, 1H, 4-H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $[\text{D}_4]$  MeOH,

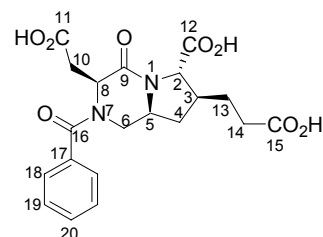
Rotamerengemisch):  $\delta = 174.6$  (C=O), 174.4 (C=O), 173.9 (C=O), 172.7 (C-16), 168.1

(C-9), 136.5 (C-17), 131.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 65.4 (C-2), 65.4 (C-2),

59.7 (C-5), 53.2 (C-8), 49.9 (C-6), 42.9 (C-3), 36.8 (C-4), 36.3 (C-10), 32.9 (C-14), 32.8

(C-14), 29.6 (C-13), 29.5 (C-13). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_8$ : 419.1454,

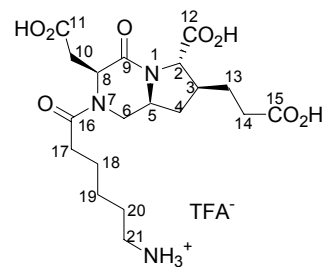
gefunden: 419.1454.





6-[(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-6-Carboxy-7-(2-carboxy-ethyl)-3-carboxymethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexyl-ammoniumtrifluoracetat (**134**)

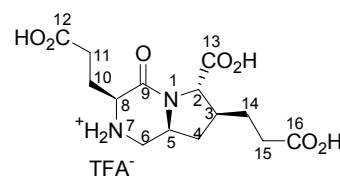
52 mg (0.07 mmol) **84g** wurden nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 39 mg (0.07 mmol): 100% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{19}H_{29}N_2O_8^+C_2F_3O_2^-$  - Molgewicht: 541.47 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = +20.2^\circ$  (c=0.4675, H<sub>2</sub>O) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, [D<sub>6</sub>] DMSO, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 12.25$  (br, 3H, 11-H, 12-H, 15-H),



7.66 (br, 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 4.89 (dd, 0.7H, 8-H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz), 4.71 (dd, 0.3H, 8-H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz), 4.63 (dd, 0.3H, 6-H, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz), 4.14 (dd, 0.7H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz), 3.86 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 3.72-3.78 (m, 0.7H, 5-H), 3.50-3.59 (m, 0.3H, 5-H), 3.22 (dd, 0.7H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 10.7 Hz), 2.70-2.82 (m, 3H, 21-H, 10-H), 2.59-2.68 (m, 1.3H, 10-H, 6-H), 2.50-2.55 (m, 0.6H, 17-H), 2.35-2.42 (m, 1.4H, 17-H), 2.27-2.34 (m, 2H, 14-H), 2.10-2.23 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.91-2.01 (m, 1H, 13-H), 1.57-1.65 (m, 1H, 13-H), 1.47-1.57 (m, 4H, 18-H, 20-H), 1.20-1.35 (m, 3H, 19-H, 4-H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>6</sub>] DMSO):  $\delta = 174.0$  (C-15), 172.6 (C-12), 171.8 (C-11), 170.7 (C-16), 165.7 (C-9), 63.6 (C-2), 58.4 (C-5), 51.2 (C-8), 45.4 (C-6), 41.2 (C-3), 38.7 (C-21), 36.1 (C-10), 35.2 (C-4), 32.2 (C-14), 31.8 (C-17), 28.0 (C-13), 26.9 (C-20), 25.4 (C-19), 26.0 (C-18). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (MH<sup>+</sup>) 428.2033, gefunden 428.2014.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-6-Carboxy-3,7-bis-(2-carboxy-ethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-iumtrifluoracetat (**135**)

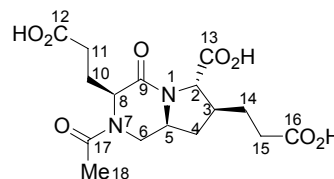
71.0 mg (0.14 mmol) **78p** wurden nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 60 mg (0.14 mmol): 100% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{16}H_{21}F_3N_2O_9$  - Molgewicht: 442.34 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = -13.1^\circ$  (c=0.68,



DMSO:H<sub>2</sub>O 1:1) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, Konformerengemisch):  $\delta = 4.47$ -4.50 (m, 0.3H, 8-H), 4.27-4.33 (m, 0.3H, 5-H), 4.11-4.21 (m, 2.4H, 2-H, 5-H, 8-H), 3.85 (dd, 0.7H, 6-H, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz), 3.81 (dd, 0.3H, 6-H, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz), 3.28 (dd, 0.7H, 6-H, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz), 3.20 (dd, 0.3H, 6-H, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz), 2.67-2.80 (m, 2H, 11-H), 2.43-2.63 (m, 4H, 3-H, 4-H, 15-H), 2.33-2.43 (m, 1H, 10-H), 2.17-2.26 (m, 1H, 10-H), 2.07-2.15 (m, 0.7H, 14-H), 1.98-2.06 (m, 0.3H, 14-H), 1.78-1.88 (m, 1H, 14-H), 1.50-1.59 (m, 1H, 4-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta = 165.2$  (C-8), 64.4 (C-2), 55.4 (C-5), 54.6 (C-8), 42.6 (C-6), 41.5 (C-3), 35.9 (C-4), 32.1 (C-15), 30.8 (C-11), 28.0 (C-14), 24.9 (C-10). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>) 329.1349, gefunden 329.1357.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Acetyl-3,7-bis-(2-carboxy-ethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]-pyrazin-6-carbonsäure (**136**)

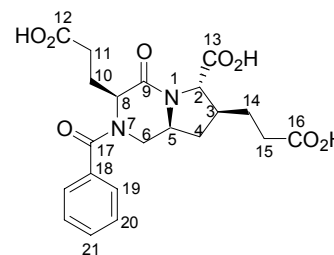
48.4 mg (0.09 mmol) **81d** wurden nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 33 mg (0.09 mmol): 100% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht: 370.35 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = +22.5^\circ$  (c=0.307, H<sub>2</sub>O) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 8:2



Rotamerengemisch):  $\delta = 5.01$  (dd, 0.8H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 4.1, 10.1 Hz), 4.73 (dd, 0.2H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.2 Hz), 4.60 (dd, 0.2H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 5.7, 9.9 Hz), 4.25 (dd, 0.8H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 14.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.2 Hz), 4.15 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz), 3.97 (dddd, 0.8H, 5-H, <sup>3</sup>*J* = 4.1, 11.0 Hz), 3.82 (dddd, 0.2H, 5-H, <sup>3</sup>*J* = 4.1, 11.0 Hz), 3.24 (dd, 0.8H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 14.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.7 Hz), 2.83 (dd, 0.2H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11.0 Hz), 2.49-2.60 (m, 2.4H, 11-H, 15-H), 2.46 (dd, 1.6H, 11-H, <sup>3</sup>*J* = 6.6, 13.2 Hz), 2.32-2.43 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.23-2.32 (m, 1H, 10-H), 2.20 (s, 2.4H, 18-H), 2.19 (s, 0.6H, 18-H), 2.09-2.17 (m, 1H, 14-H), 2.01-2.09 (m, 1H, 10-H), 1.76-1.85 (m, 1H, 14-H), 1.43 (dd, 0.8H, 4-H, <sup>2</sup>*J* = 12.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11.3 Hz), 1.42 (dd, 0.2H, 4-H, <sup>2</sup>*J* = 18.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O, Rotamerengemisch):  $\delta = 178.2$  (C-16), 177.6 (C-12), 175.3 (C-13), 173.2 (C-17), 169.2 (C-9), 64.3 (C-2), 58.9 (C-5), 58.3 (C-5), 58.1 (C-8), 53.9 (C-8), 45.7 (C-6), 41.7 (C-3), 40.7 (C-6), 35.5 (C-4), 35.3 (C-4), 32.2 (C-15), 30.5 (C-11), 30.4 (C-11), 28.1 (C-14), 27.0 (C-14), 26.0 (C-10), 20.9 (C-18), 20.9 (C-18). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (MH<sup>+</sup>) 371.1454, gefunden 371.1458.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Benzoyl-3,7-bis-(2-carboxy-ethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]-pyrazin-6-carbonsäure (**137**)

77.3 mg (0.13 mmol) **82f** wurden nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 56 mg (0.13 mmol): 100% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht: 432.42 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = +36^\circ$  (c=0.07, DMSO) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 9:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.46$ -7.60 (m, 5H, 19-H, 20-H, 21-H), 5.21



(dd, 0.9H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 4.1, 10.1 Hz), 4.90 (dd, 0.1H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 3.5, 13.2 Hz), 4.55 (dd, 0.1H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 18.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz), 4.17 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 9.9 Hz), 4.06 (dd, 0.9H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 14.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz), 3.88-3.95 (m, 1H, 5-H), 3.29 (dd, 0.9H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 14.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.8 Hz), 3.11 (dd, 0.1H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11.0 Hz), 2.59-2.67 (m, 2H, 15-H), 2.32-2.58 (m, 4H, 3-H, 10-H, 11-H), 2.18-2.27 (m, 1H, 10-H), 2.07-2.17 (m, 2H, 4-H, 14-H), 1.74-1.82 (m, 1H, 14-H), 1.33 (dd, 1H, 4-H, <sup>2</sup>*J* = 23.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11.7 Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 178.2$  (C-12), 177.2 (C-16), 175.2 (C-13), 173.3 (C-

17), 168.8 (C-9), 131.0 (C-18), 129.5 (C<sub>arom</sub>), 129.4 (C<sub>arom</sub>), 126.7 (C<sub>arom</sub>), 64.3 (C-2), 59.0 (C-5), 54.3 (C-8), 46.8 (C-6), 41.6 (C-3), 35.2 (C-4), 32.1 (C-11), 30.6 (C-15), 28.0 (C-14), 26.2 (C-10). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Na (M + Na)<sup>+</sup> 455.1430, gefunden 455.1426.

6-[(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-6-Carboxy-3,7-bis-(2-carboxy-ethyl)-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexyl-ammoniumtrifluoracetat (**138**)

50 mg (0.07 mmol) **84h** wurden nach AAV 15 umgesetzt.

- Ausbeute: 39 mg (0.07 mmol): 100% - Aussehen:

farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup>C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>-</sup>

- Molgewicht: 555.50 g/mol - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +28.3° (c=0.56,

H<sub>2</sub>O) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 7:3 Rotamerengemisch):

δ = 5.06 (dd, 0.7H, 8-H, 3J = 10.1, 4.1 Hz), 4.73-4.77 (m,

0.3H, 6-H), 4.65 (dd, 0.3H, 8-H, 3J = 5.4, 9.1 Hz), 4.30

(dd, 0.7H, 6-H, 2J = 14.5 Hz, 3J = 3.2 Hz), 4.16 (d, 1H, 2-H, 3J = 8.8 Hz), 3.91-3.98

(m, 0.7H, 5-H), 3.76-3.84 (m, 0.3H, 5-H), 3.24 (dd, 0.7H, 6-H, 2J = 14.5 Hz, 3J = 11.1

Hz), 2.98-3.04 (m, 2H, 22-H), 2.86 (dd, 0.3H, 6-H, 2J = 13.6 Hz, 3J = 10.7 Hz), 2.20-

2.64 (m, 9H, 3-H, 4-H, 10-H, 11-H, 15-H, 18-H), 2.02-2.18 (m, 2H, 10-H, 14-H), 1.77-

1.87 (m, 1H, 14-H), 1.68-1.74 (m, 2H, 21-H), 1.61-1.68 (m, 2H, 19-H), 1.39-1.47 (m,

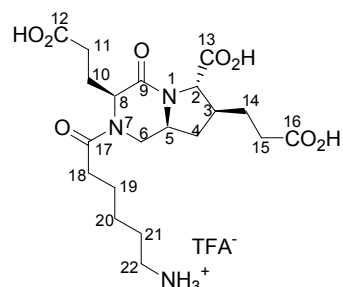
3H, 4-H, 20-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O, Rotamerengemisch): δ = 178.2, 169.3,

64.2 (C-2), 59.1 (C-5), 58.5 (C-5), 57.3 (C-8), 54.0 (C-8), 45.0 (C-6), 41.7 (C-3), 41.0

(C-6), 39.7 (C-22), 35.5 (C-4), 35.3 (C-4), 32.9 (C-11), 32.2 (C-15), 30.5 (C-18), 28.1

(C-14), 26.9 (C-21), 26.0 (C-10), 25.7 (C-20), 24.4 (C-19). - HRMS (ESI) berechnet für

C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (MH<sup>+</sup>) 442.2198, gefunden 442.2204.



(3*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-2-Benzoyl-3-carboxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure (**139**)

25 mg (0.051 mmol) **74** wurden nach AAV 15 umgesetzt. -

Ausbeute: 20 mg (0.051 mmol): 100% - Aussehen: farbloser

Feststoff - Summenformel: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molgewicht: 390.34

g/mol - [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +18.5° (c=1.0, DMSO) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

D<sub>2</sub>O, 7:3 Rotamerengemisch): δ = 7.44-7.64 (m, 5H, 16-H, 17-

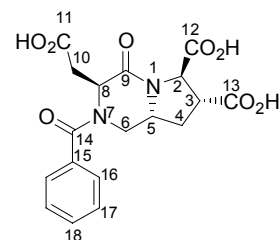
H, 18-H), 5.31 (t, 0.3H, 8-H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz), 4.94-5.02 (m, 0.7H, 8-H), 4.87 (d, 0.7H, 2H,

<sup>3</sup>J = 7.3 Hz), 4.81 (br, 0.3H, 2-H), 4.23-4.31 (m, 0.7H, 5-H), 4.16 (dd, 0.3H, 6-H, <sup>2</sup>J =

13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz), 4.06 (dd, 0.7H, 6-H, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz), 3.90-3.97 (m,

0.3H, 5-H), 3.52 (dd, 0.3H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz), 3.39-3.50 (m, 1.7H, 3-H,

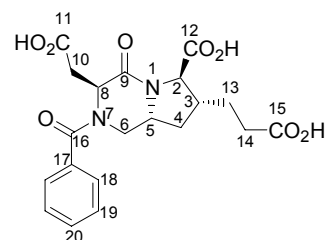
6-H), 3.04-3.15 (m, 2H, 10-H), 2.50-2.60 (br, 0.7H, 4-H), 2.33 (dd, 0.3H, 4-H, <sup>2</sup>J = 12.9



Hz,  $^3J = 5.4$  Hz), 1.97-2.05 (m, 0.3H, 4-H), 1.83-1.97 (m, 0.7H, 4-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 135.0$  (C-15), 131.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 131.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 62.2 (C-2), 61.6 (C-2), 57.8 (C-5), 57.4 (C-5), 57.0 (C-8), 52.7 (C-8), 49.2 (C-6), 46.2 (C-3), 45.8 (C-3), 36.0 (C-10), 33.7 (C-4), 31.5 (C-4).

(3*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-2-Benzoyl-7-(2-carboxy-ethyl)-3-carboxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure (**140**)

78 mg (0.13 mmol) **83** wurden nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 54 mg (0.13 mmol): 100% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8$  - Molgewicht:

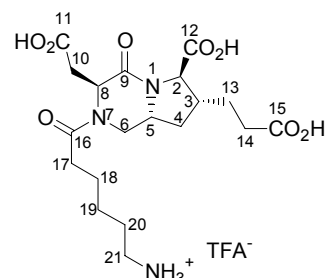


418.40 g/mol -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28.4^\circ$  ( $c=0.87$ , DMSO) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.40$ -7.56 (m, 5H, 18-H, 19-H, 20-H), 4.90 (t, 1H, 8-H,  $^3J = 5.6$  Hz), 4.11-4.18 (m, 1H, 5-H), 4.12 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 8.8$  Hz), 3.98 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 3.23 (br, 1H, 6-H), 2.93-3.07 (m, 2H, 10-H), 2.45 (dd, 2H, 14-H,  $^2J = 14.8$  Hz,  $^3J = 7.6$  Hz), 2.34-2.42 (m, 1H, 3-H), 2.29 (br, 1H, 4-H), 2.02 (dq, 1H, 13-H,  $^2J = 14.0$  Hz,  $^3J = 6.3$ , 7.0 Hz), 1.73 (dq, 1H, 13-H,  $^2J = 14.0$  Hz,  $^3J = 7.3$ , 7.9 Hz), 1.27-1.38 (m, 1H, 4-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 178.3$  (C-15), 175.0 (C-16), 174.4 (C-11), 169.2 (C-9), 168.8 (C-12), 135.2 (C-17), 131.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 64.6 (C-2), 56.3 (C-5), 56.3 (C-8), 42.0 (C-3), 37.8 (C-10), 36.2 (C-4), 32.4 (C-14), 28.0 (C-13). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_8$ : 419.1454, gefunden: 419.1451.

6-[(3*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-6-Carboxy-7-(2-carboxy-ethyl)-3-carboxymethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexyl-ammoniumtrifluoracetat (**141**)

45.0 mg (0.065 mmol) **85** wurden nach AAV 15 umgesetzt.

- Ausbeute: 35 mg (0.065 mmol): 100% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}$  - Molgewicht: 541.47 g/mol -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.9^\circ$  ( $c=1.0$ , DMSO)

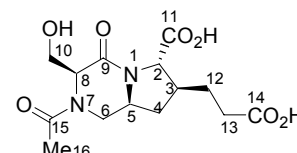


-  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.87$  (t, 1H, 8-H,  $^3J = 6.3$  Hz), 4.15-4.23 (m, 2H, 5-H, 6-H), 4.13 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 8.5$  Hz), 3.27 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = ^3J = 11.4$  Hz), 2.99 (t, 2H, 21-H,  $^3J = 7.5$  Hz), 2.84 (dd, 1H, 10-H,  $^2J = 15.1$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz), 2.79 (m, dd, 1H, 10-H,  $^2J = 15.1$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz), 2.37-2.56 (m, 7H, 3-H, 4-H, 14-H, 17-H), 2.01-2.10 (m, 1H, 13-H), 1.80 (dq, 1H, 13-H,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz), 1.67 (dt, 2H, 20-H,  $^3J = 7.6$ , 7.9 Hz), 1.61 (dt, 2H, 18-H,  $^3J = 7.3$ , 7.6 Hz), 1.51 (dd, 1H, 4-H,  $^2J = 21.4$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 1.36-1.43 (m, 2H, 19-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 178.4$  (C-15), 176.5 (C-16), 175.0 (C-12), 174.4 (C-11),

168.9 (C-9), 64.4 (C-2), 56.0 (C-5), 54.7 (C-8), 48.9 (C-6), 42.2 (C-3), 39.9 (C-21), 38.6 (C-10), 36.4 (C-4), 33.9 (C-17), 32.39 4(C-14), 27.9 (C-13), 27.2 (C-20), 25.8 (C-19), 24.2 (C-18). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{19}H_{30}N_3O_8^+$  (M)<sup>+</sup> 428.2033, gefunden 428.2022.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Acetyl-7-(2-carboxy-ethyl)-3-hydroxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure (**142**)

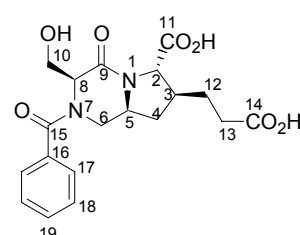
57 mg (0.1 mmol) **81a** wurden nach AAV 15 in Gegenwart geringer Mengen Wasser umgesetzt. - Ausbeute: 33 mg (0.1 mmol): 100% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{14}H_{20}N_2O_7$  - Molgewicht: 328.32 g/mol -



$[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$  (c=0.1, DMSO) -  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $D_2O$ , Gemisch von Rotameren und Konformeren):  $\delta = 4.89$  (dd, 0.2H, 8-H,  $^3J = 3.5$  Hz),  $4.84$  (dd, 0.2H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz),  $4.72$  (dd, 0.4H, 10-H,  $^2J = 12.3$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz),  $4.66$  (dd, 0.2H, 8-H,  $^3J = 3.8$ ,  $6.3$  Hz),  $4.54$ - $4.61$  (m, 0.7H, 10-H, 8-H),  $4.36$  (dd, 0.2H, 6-H,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 3.8$  Hz),  $4.16$ - $4.27$  (m, 1.6H, 2-H, 5-H, 10-H),  $3.95$ - $4.15$  (m, 1.2H, 10-H, 5-H),  $3.80$ - $3.94$  (m, 1H, 10-H, 6-H, 5-H),  $3.41$  (dd, 0.4H, 6-H,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz),  $3.37$  (0.2H, 6-H,  $^2J = 12.6$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz),  $3.29$  (dd, 0.4H, 6-H,  $^2J = 12.6$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz),  $2.93$  (dd, 0.2H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz),  $2.46$ - $2.61$  (m, 3H, 3-H, 4-H, 13-H),  $2.33$ - $2.46$  (m, 1H, 3-H, 4-H),  $2.24$  (s, 1H, 16-H),  $2.20$  (s, 0.6H, 16H),  $2.15$  (s, 1H, 16-H),  $2.10$ - $2.18$  (m, 1H, 12-H),  $2.10$  (s, 0.5H, 16-H),  $1.83$  (ddd, 1H, 12-H,  $^2J = 23.9$  Hz,  $^3J = 8.5$ ,  $15.4$  Hz),  $1.50$ - $1.59$  (m, 0.5H, 4-H),  $1.38$ - $1.47$  (m, 0.5H, 4-H). -  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $D_2O$ , Gemisch von Rotameren und Konformeren):  $\delta = 178.2$  (C-14),  $174.5$  (C-11),  $167.6$  (C-15),  $162.7$  (C-9),  $64.6$  (C-2),  $64.3$  (C-2),  $62.8$  (C-10),  $62.3$  (C-10),  $62.2$  (C-10),  $60.6$  (C-8),  $58.8$  (C-5),  $58.4$  (C-5),  $56.9$  (C-8),  $55.4$  (C-5),  $53.9$  (C-8),  $48.4$  (C-6),  $42.1$  (C-6),  $41.1$  (C-6),  $41.6$  (C-3),  $41.5$  (C-3),  $40.0$  (C-4),  $35.4$  (C-4),  $35.3$  (C-4),  $33.1$  (C-13),  $32.1$  (C-13),  $27.9$  (C-12),  $27.9$  (C-12),  $27.7$  (C-12),  $21.2$  (C-16),  $21.0$  (C-16),  $20.35$  (C-16). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{14}H_{20}N_2O_7Na$  (M + Na)<sup>+</sup> 351.1168, gefunden 351.1183.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-2-Benzoyl-7-(2-carboxy-ethyl)-3-hydroxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6-carbonsäure (**143**)

67 mg (0.1 mmol) **82b** wurden nach AAV 15 in Gegenwart geringer Mengen Wasser umgesetzt. - Ausbeute: 42 mg (0.1 mmol): 100% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{19}H_{22}N_2O_7$  - Molgewicht: 390.39 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = -5.8^\circ$  (c=0.5,  $H_2O$ ) -  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $D_2O$ ,



Gemisch von Rotameren und Konformeren):  $\delta = 7.97\text{-}8.00$  (m, 0.5H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.71-7.75 (m, 0.5H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.47-7.60 (m, 4H, 17-H, 18-H, 19-H), 5.10 (dd, 0.4H, 10-H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz), 5.06 (dd, 0.4H, 8-H,  $^3J = 3.2$  Hz), 4.94 (dd, 0.2H, 10-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 4.81-4.83 (m, 0.4H, 10-H), 4.69 (dd, 0.4H, 8-H,  $^3J = 2.2, 4.7$  Hz), 4.44-4.48 (m, 0.2H, 8-H), 4.17-4.27 (m, 2H, 2-H, 5-H, 6-H, 10-H), 4.14 (dd, 0.4H, 10-H,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz), 4.09 (dd, 0.4H, 10-H,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz), 3.92-3.99 (m, 1H, 5-H, 6-H), 3.78 (dd, 0.2H, 6-H,  $^2J = 12.3$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 3.42 (dd, 0.4H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 3.36 (dd, 0.4H, 6-H,  $^2J = 12.6$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz), 3.19 (dd, 0.2H, 6-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 2.33-2.57 (m, 4H, 3-H, 4-H, 13-H), 2.13-2.20 (m, 0.5H, dc 4-H), 2.00-2.13 (m, 1H, 12-H), 1.68-1.81 (m, 1H, 12-H), 1.44 (dd, 0.5H, 4-H,  $^2J = 21.7$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 1.35 (dd, 0.5H, 4-H,  $^2J = 23.3$  Hz,  $^3J = 11.6$  Hz). -  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Gemisch von Rotameren und Konformeren):  $\delta = 167.3$  (C-15), 162.6 (C-15), 134.4 (C-16), 134.8 (C-16), 131.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 126.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 64.5 (C-2), 64.3 (C-2), 64.3 (C-2), 63.5 (C-10), 63.3 (C-10), 58.8 (C-5), 57.3 (C-8), 55.4 (C-5), 54.4 (C-8), 49.6 (C-6), 44.5 (C-6), 41.6 (C-3), 41.3 (C-3), 36.3 (C-4), 35.3 (C-4), 32.1 (C-3), 32.0 (C-13), 28.1 (C-12), 27.9 (C-12). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$  (M + Na) $^+$  413.1325, gefunden 413.1325.

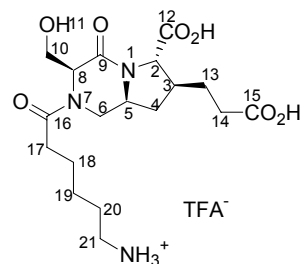
6-[(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-6-Carboxy-7-(2-carboxy-ethyl)-3-hydroxymethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexylammoniumtrifluoracetat (**144**)

36 mg (0.05 mmol) **84b** wurden nach AAV 15 in Gegenwart geringer Mengen Wasser umgesetzt. - Ausbeute: 25 mg (0.05 mmol): 100% - Aussehen: farbloser Feststoff -

Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_9$  - Molgewicht: 513.46 g/mol -

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.8^\circ$  ( $c=1.26$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) -  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,

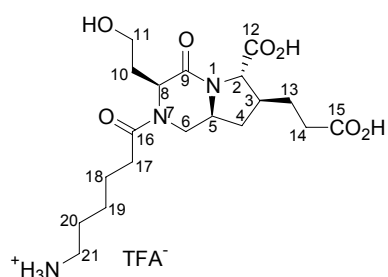
Gemisch von Rotameren und Konformeren):  $\delta = 4.91$  (dd, 0.3H, 8-H,  $^3J = 3.0$  Hz), 4.86 (dd, 0.2H, 6-H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 4.76-4.81 (m, 0.5H, 10-H), 4.70 (dd, 0.2H, 8-H,  $^3J = 3.5, 6.3$  Hz), 4.53-4.58 (m, 0.7H, 8-H, 10-H), 4.40 (dd, 0.3H, 6-H,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 4.31-4.36 (m, 0.3H, 10-H), 4.16-4.25 (m, 1.3 H, 2-H, 5-H), 4.13 (dd, 0.3H, 10-H,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 3.87-4.07 (m, 1.7H, 5-H, 6-H, 10-H), 3.76-3.87 (m, 0.3H, 5-H), 3.40 (dd, 0.3H, 6-H,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 3.28 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = ^3J = 12.0$  Hz), 2.97-3.03 (m, 2H, 21-H), 2.93 (dd, 0.2H, 6-H,  $^2J = 12.9$  Hz, 11.4 Hz), 2.45-2.63 (m, 4.3H, 3-H, 14-H, 17-H), 2.32-2.45 (m, 1H, 3-H, 4-H), 2.13 (ddt, 1H, 13-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz), 1.76-2.06 (m, 2H, 4-H, 13-H), 1.60-1.75 (m, 4H, 18-H, 20-H), 1.29-1.54 (m, 3H, 4-H, 19-H). -  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Gemisch von Rotameren und Konformeren):  $\delta = 162.7$  (C-16), 64.7 (C-2), 64.2 (C-2), 63.1 (C-10), 62.3 (C-10), 62.3 (C-10), 59.9 (C-8), 59.0 (C-5), 58.5 (C-5),



56.9 (C-8), 55.4 (C-5), 53.9 (C-8), 47.8 (C-6), 44.6 (C-6), 42.1 (C-6), 41.6 (C-3), 41.4 (C-3), 39.6 (C-21), 36.2 (C-17), 35.5 (C-4), 35.3 (C-4), 33.5 (C-14), 33.0 (C-14), 32.5 (C-14), 32.1 (C-10), 32.1 (C-10), 28.0 (C-13), 27.9 (C-13), 26.9 (C-20), 26.8 (C-20), 25.6 (C-19), 25.4 (C-19), 24.5 (C-18), 24.4 (C-18), 24.0 (C-18). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{18}H_{30}N_3O_7$  ( $MH^+$ ) 400.2084, gefunden 400.2100.

(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-6-[6-Carboxy-7-(2-carboxy-ethyl)-3-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexyl-ammoniumtrifluoracetat (**145**)

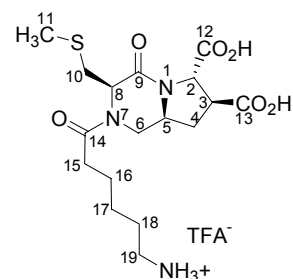
15 mg (0.024 mmol) **84d** wurden nach AAV 15 in Gegenwart geringer Mengen Wasser umgesetzt. - Ausbeute: 12.6 mg (0.024 mmol): 100% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{21}H_{32}F_3N_3O_9$  - Molgewicht: 527.49 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = -1.3^\circ$  ( $c=1.0$ ,  $H_2O$ ) -  $^1H$  NMR (500 MHz,  $D_2O$ , 7:3 Gemisch von



Rotameren und Konformeren):  $\delta = 5.02$  (dd, 0.7H, 8-H,  $^3J = 4.4, 9.1$  Hz), 4.77-4.81 (m, 0.3H, 6-H), 4.68 (dd, 0.3H, 8-H,  $^3J = 4.7, 8.5$  Hz), 4.14-4.43 (m, 2.3H, 2-H, 5-H, 11-H, 6-H), 3.72-4.00 (m, 1.4H, 5-H, 11-H), 3.58-3.62 (m, 1.3H, 11-H), 3.20-3.30 (m, 0.7H, 6-H), 2.98-3.04 (m, 2H, 21-H), 2.83-2.90 (m, 0.3H, 6-H), 2.32-2.68 (m, 6.3H, 3-H, 4-H, 10-H, 14-H, 17-H), 2.07-2.25 (m, 2H, 10-H, 13-H), 1.96-2.06 (m, 0.7H, 10-H), 1.77-1.87 (m, 1H, 13-H), 1.62-1.74 (m, 4H, 18-H, 20-H), 1.50-1.57 (m, 0.3H, 4-H), 1.38-1.48 (m, 2.7H, 4-H, 19-H). -  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , Gemisch von Rotameren und Konformeren):  $\delta = 178.2$  (C-15), 175.6 (C-12), 175.5 (C-9), 169.9 (C-16), 64.6 (C-2), 61.5 (C-11), 59.3 (C-5), 58.7 (C-11), 57.9 (C-11), 55.7 (C-8), 52.6 (C-8), 45.6 (C-6), 43.4 (C-6), 42.0 (C-3), 41.3 (C-6), 39.9 (C-21), 36.3 (C-4), 35.6 (C-4), 34.1 (C-10), 33.8 (C-10), 33.2 (C-17), 32.5 (C-14), 28.3 (C-13), 27.2 (C-20), 25.9 (C-19), 24.8 (C-18), 24.2 (C-18). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{19}H_{32}N_3O_7^+ (M)^+$  414.2240, gefunden 414.2234.

6-[(3*R*,6*S*,7*S*,9*S*)-6,7-Dicarboxy-3-methylsulfanylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexylammoniumtrifluoracetat (**146**)

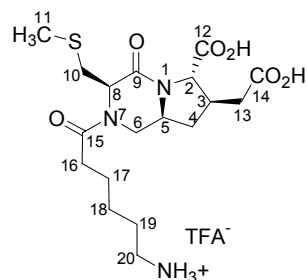
2.0 mg (3.3  $\mu$ mol) **97a** wurden nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 1.7 mg (3.3  $\mu$ mol): 100% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $C_{19}H_{28}F_3N_3O_8S$  - Molgewicht: 515.50 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$  ( $c=0.091$ , DMSO/ $H_2O$  1:2) -  $[\alpha]_{Hg, 578nm} = +5^\circ$  ( $c=0.103$ , DMSO/ $H_2O$  1:2) -  $^1H$  NMR (500 MHz,  $D_2O$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 4.93$ -5.01 (m, 1H, 8-H), 4.35-4.57 (m, 0.5H, 6-H), 3.98-4.20 (m, 2.5H, 2-H, 5-H, 6-H), 3.19-



3.52 (m, 3H, 6-H, 19-H), 2.88-3.06 (m, 5H, 3-H, 10-H, 15-H), 1.85-1.96 (m, 3H, 11-H), 1.59-1.76 (m, 3.5H, 4-H, 18-H), 1.23-1.50 (m, 4.5H, 4-H, 16-H, 17-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR: (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $^{140}$  - MALDI-TOF: berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}^+$  ( $\text{M}$ ) $^+$  402.2, gefunden 402.2.

6-[(3*R*,6*S*,7*R*,9*S*)-6-Carboxy-7-carboxymethyl-3-methylsulfanylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexylammoniumtrifluoracetat (**147**)

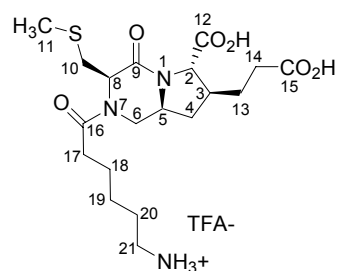
1.8 mg (2.9  $\mu\text{mol}$ ) **97b** wurden nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 1.5 mg (2.9  $\mu\text{mol}$ ): 100% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$  - Molgewicht: 529.53 g/mol -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21^\circ$  ( $c=0.091$ ,  $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$  1:2) -  $[\alpha]_{\text{Hg}, 578\text{nm}} = -40^\circ$  ( $c=0.091$ ,  $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$  1:2) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta =$



5.17 (t, 0.5H, 8-H,  $^3J = 5.7$  Hz), 4.85-4.89 (m, 0.5H, 6-H), 4.73-4.79 (m, 0.5H, 8-H), 4.42 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 3.6$  Hz), 4.26 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 8.8$  Hz), 4.22 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 9.0$  Hz), 3.98-4.08 (m, 0.5H, 5-H), 3.83-3.92 (m, 0.5H, 5-H), 3.44 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 11.4$  Hz), 3.11-3.24 (m, 1.5H, 6-H, 10-H), 3.00-3.07 (m, 2H, 20-H), 2.87-2.95 (m, 1H, 10-H), 2.51-2.80 (m, 5H, 3-H, 13-H, 16-H), 2.40-2.48 (m, 1H, 4-H), 2.18 (s, 1.5H, 11-H), 2.16 (s, 1.5H, 11-H), 1.62-1.77 (m, 4H, 17-H, 19-H), 1.52-1.62 (m, 1H, 4-H), 1.38-1.51 (m, 2H, 18-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR: (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $^{140}$  - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}^+$  ( $\text{M}$ ) $^+$  416.1855, gefunden 416.1837.

6-[(3*R*,6*S*,7*S*,9*S*)-6-Carboxy-7-(2-carboxy-ethyl)-3-methylsulfanylmethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexyl-ammoniumtrifluoracetat (**148**)

3.9 mg (6.1  $\mu\text{mol}$ ) **97c** wurden nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 3.3 mg (6.1  $\mu\text{mol}$ ): 100% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$  - Molgewicht: 543.55 g/mol -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8^\circ$  ( $c=0.20$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta =$



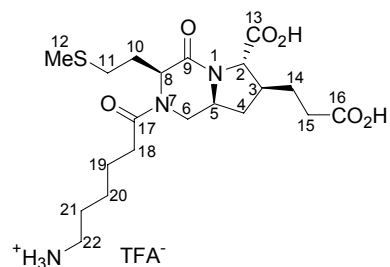
5.39 (dd, 0.5H, 8-H,  $^3J = 4.1$ , 8.2 Hz), 5.31 (dd, 0.5H, 6-H,  $^2J = 7.6$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz), 4.73-4.82 (m, 0.5H, 8-H), 4.37-4.46 (m, 0.5H, 6-H), 4.20 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 9.5$  Hz), 4.18 (d, 0.5H, 2-H,  $^3J = 9.5$  Hz), 3.97-4.06 (m, 1H, 5-H), 3.25-3.50 (m, 2.5H, 6-H, 10-H), 3.00-3.06 (m, 2H, 21-H), 2.79-2.84 (m, 0.5H, 6-H), 2.82 (s, 1.5H, 11-H), 2.76 (m, 1.5H, 11-H), 2.49-2.67 (m, 4H, 14-H, 17-H), 2.35-2.47 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.11-2.20 (m, 1H, 13-H), 1.78-1.88 (m, 1H, 13-H), 1.63-1.76 (m, 4H, 18-H, 20-H), 1.41-1.52 (m, 3H, 4-H, 19-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR: (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 178.2$  (C-16), 175.2 (C-12), 169.0 (C-15), 64.5 (C-2), 59.15



(C-5), 59.08 (C-5), 56.2 (C-10), 55.1 (C-10), 45.9 (C-6), 45.6 (C-6), 41.6 (C-3), 39.6 (C-21), 38.1 (C-11), 37.9 (C-11), 35.2 (C-4), 32.8 (C-14), 32.1 (C-17), 27.9 (C-13), 26.8 (C-20), 25.6 (C-19), 24.2 (C-18) - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{19}H_{32}N_3O_6S^+$  (M)<sup>+</sup> 430.2012, gefunden 430.2030.

6-[(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-6-Carboxy-7-(2-carboxy-ethyl)-3-(2-methylsulfonyl-ethyl)-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexyl-ammoniumtrifluoracetat (**149**)

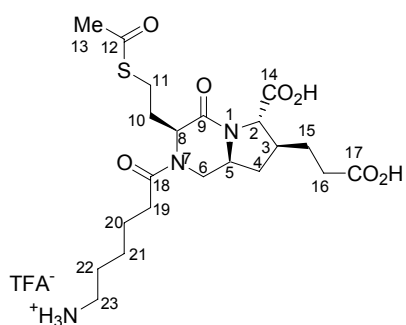
2.9 mg (4.4 μmol) **97d** wurden nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 2.5 mg (4.4 μmol): 100% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $C_{22}H_{34}F_3N_3O_8S$  - Molgewicht: 557.58 g/mol -  $[\alpha]_{Hg, 578nm} = -12^\circ$  (c=0.1515, H<sub>2</sub>O) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 6:4 Rotamerengemisch): δ = 5.08-



5.15 (m, 0.6H, 8-H), 4.81-4.85 (m, 0.4H, 6-H), 4.70-4.73 (m, 0.4H, 8-H), 4.34-4.41 (m, 0.6H, 6-H), 4.14-4.20 (m, 1H, 2-H), 3.92-4.03 (m, 0.6H, 5-H), 3.78-3.88 (m, 0.4H, 5-H), 3.28 (dd, 0.6H, 6-H, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J = 11.0 Hz), 2.98-3.06 (m, 2H, 22-H), 2.89 (dd, 0.4H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz), 2.46-2.73 (m, 6H, 11-H, 15-H, 18-H), 2.33-2.45 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.20-2.32 (m, 1H, 10-H), 2.05-2.19 (m, 5H, 10-H, 12-H, 14-H), 1.78-1.89 (m, 1H, 14-H), 1.62-1.76 (m, 4H, 19-H, 21-H), 1.40-1.50 (m, 3H, 4-H, 20-H). - <sup>13</sup>C NMR: (100 MHz, D<sub>2</sub>O): 64.4 (C-2), 59.1 (C-5), 53.8 (C-8), 45.6 (C-6), 41.7 (C-3), 39.6 (C-22), 37.0 (C-12), 35.5 (C-4), 35.3 (C-4), 32.9 (C-15), 32.2 (C-18), 31.3 (C-11), 30.7 (C-10), 30.2 (C-10), 28.0 (C-4), 26.9 (C-21), 25.7 (C-20), 24.2 (C-19). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{20}H_{34}N_3O_6S^+$  (M)<sup>+</sup> 444.2168, gefunden 444.2171.

6-[(3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-3-(2-Acetylsulfonyl-ethyl)-6-carboxy-7-(2-carboxy-ethyl)-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexyl-ammoniumtrifluoracetat (**150**)

10.0 mg (14.6 μmol) **92d** wurden nach AAV 15 umgesetzt und das Produkt als farbloser, glasartiger Feststoff isoliert. - Ausbeute: 8.56 mg (14.6 μmol): 100% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $C_{23}H_{34}F_3N_3O_9S$  - Molgewicht: 585.59 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = -7.7^\circ$  (c=1, DMSO / H<sub>2</sub>O, 1:1) - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, [D<sub>6</sub>] DMSO, 7:3

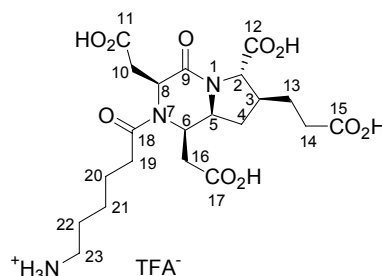


Rotamerengemisch): δ = 4.81 (dd, 0.7H, 8-H, <sup>3</sup>J = 4.1, 9.5 Hz), 3.66 (dd, 0.3H, 6-H, <sup>2</sup>J = 13.1 Hz, <sup>3</sup>J = 3.6 Hz), 4.42 (t, 0.3H, 8-H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz), 4.16 (dd, 0.7H, 6-H, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J = 3.0 Hz), 3.86 (d, 0.3H, 2-H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz), 3.85 (d, 0.7H, 2-H, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz), 3.68-3.76 (m, 0.7H, 5-H), 3.50-3.58 (m, 0.3H, 5-H), 3.05 (dd, 0.7H, 6-H, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz,

$^3J = 11.0$  Hz), 2.70-2.85 (m, 4H, 11-H, 23-H), 2.61-2.67 (m, 0.3H, 6-H), 2.35-2.48 (m, 2H, 19-H), 2.26-2.36 (m, 5H, 13-H, 16-H), 2.09-2.18 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.00-2.08 (m, 1H, 10-H), 1.91-1.99 (m, 1H, 15-H), 1.82-1.91 (m, 1H, 10-H), 1.58-1.66 (m, 1H, 15-H), 1.47-1.57 (m, 4H, 20-H, 22-H), 1.21-1.36 (m, 3H, 4-H, 21-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, [D6] DMSO):  $\delta = 195.4$  (C-12), 174.1 (C-17), 172.7 (C-14), 171.5 (C-18), 166.2 (C-9), 63.5 (C-2), 58.5 (C-5), 52.8 (C-8), 44.3 (C-6), 44.2 (C-3), 38.7 (C-23), 35.0 (C-4), 32.0 (C-10), 31.8 (C-16), 31.5 (C-19), 30.5 (C-13), 28.1 (C-15), 26.9 (C-22), 25.6 (C-21), 25.5 (C-11), 24.0 (C-20). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ) 472.2117, gefunden 472.2113.

6-[(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-6-Carboxy-7-(2-carboxy-ethyl)-1,3-bis-carboxymethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexyl-ammoniumtrifluoracetat (**151**)

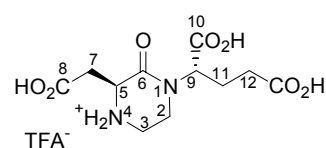
5.0 mg (6.2  $\mu\text{mol}$ ) **129** wurden nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 3.7 mg (6.2  $\mu\text{mol}$ ): 100% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{12}$  - Molgewicht: 599.51 g/mol -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.94^\circ$  ( $c=0.71$ , DMSO) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, [D6] DMSO):  $\delta = 5.05$  (d, 0.5H, 8-H,  $^3J =$



$^3J = 2.8$  Hz), 5.03 (d, 0.5H, 8-H,  $^3J = 3.2$  Hz), 4.66-4.71 (m, 1H, 6-H), 4.01-4.05 (m, 0.5H, 5-H), 3.98-4.02 (m, 0.5H, 5-H), 3.84-3.89 (m, 1H, 2-H), 2.75-2.82 (m, 2H, 23-H), 2.74 (d, 0.5H, 16-H,  $^3J = 5.1$  Hz), 2.70 (d, 0.5H, 16-H,  $^3J = 5.1$  Hz), 2.49-2.59 (m, 4H, 10-H, 16-H, 19-H), 2.18-2.32 (m, 4H, 10-H, 14-H, 16-H), 2.03-2.14 (m, 1H, 3-H), 1.89-1.98 (m, 1H, 13-H), 1.58-1.66 (m, 1H, 13-H), 1.48-1.58 (m, 4H, 20-H, 22-H), 1.29-1.35 (m, 2H, 21-H), 1.24-1.28 (m, 2H, 4-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, [D6] DMSO):  $\delta = 174.0$  (C-15), 172.3 (C-17), 172.0 (C-18), 171.4 (C-11), 171.1 (C-12), 165.8 (C-9), 63.8 (C-2), 60.8 (C-5), 50.6 (C-8), 49.8 (C-6), 40.8 (C-3), 38.8 (C-23), 38.2 (C-10), 33.8 (C-16), 32.5 (C-14), 32.0 (C-19), 31.7 (C-4), 27.2 (C-13), 27.0 (C-22), 25.6 (C-20), 23.9 (C-21). - HRMS (FAB) berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_{10}^+$  ( $\text{M}^+$ ) 486.2088, gefunden 486.2081.

(2*S*)-2-Carboxymethyl-4-((1*S*)-1,3-dicarboxy-propyl)-3-oxo-piperazin-1-iumtrifluoracetat (**152**)

6.5 mg (14  $\mu\text{mol}$ ) **115** wurden nach AAV 15 umgesetzt. - Ausbeute: 5.7 mg (14  $\mu\text{mol}$ ): 100% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_9$  - Molgewicht: 402.28 g/mol -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8^\circ$  ( $c=0.285$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) -

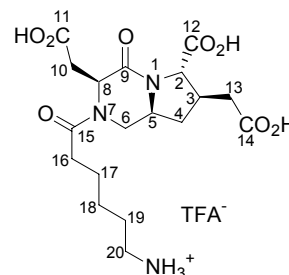


$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 5.02$  (dd, 1H, 9-H,  $^3J = 4.7, 10.7$  Hz), 4.47 (dd, 1H, 5-H,  $^3J = 4.1, 5.1$  Hz), 3.59-3.89 (m, 4H, 2-H, 3-H), 3.31 (dd, 1H, 7-H,  $^2J = 18.3$  Hz,  $^3J = 5.4$

(Hz), 3.11 (dd, 1H, 7-H,  $^2J = 18.3$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz), 2.36-2.57 (m, 3H, 11-H, 12-H), 2.11-2.21 (m, 1H, 11-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR: (100 MHz, [D4] DMSO):  $\delta = 173.8$  (C-13), 171.6 (C-8), 171.4 (C-10), 165.1 (C-6), 55.5 (C-9), 53.2 (C-5), 41.0 (C-3), 40.4 (C-2), 34.4 (C-7), 29.8 (C-12), 22.8 (C-11). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NaN}_2\text{O}_7$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 312.0933, gefunden 312.0894.

6-[(3*S*,6*S*,7*R*,9*S*)-6-Carboxy-3,7-bis-carboxymethyl-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-6-oxo-hexyl-ammoniumtrifluoracetat (**153**)

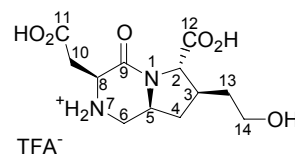
3.8 mg (5.9  $\mu\text{mol}$ ) **75b** wurden nach AAV 15 umgesetzt und das isolierte Rohprodukt anschließend in 0.1 N DCI [6] gelöst und nach 7d durch Gefriertrocknung Lösungsmittel befreit. - Ausbeute: 3.1 mg (5.9  $\mu\text{mol}$ ): 100% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{F}_3\text{O}_{10}$  - Molgewicht: 527.45 g/mol -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35.36^\circ$  ( $c=0.255$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) -  $^1\text{H}$



NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.09$  (t, 0.7H, 8-H,  $^3J = 5.4$  Hz), 4.97 (t, 0.3H, 8-H,  $^3J = 6.3$  Hz), 4.81-4.84 (m, 0.3H, 6-H), 4.32 (dd, 0.7H, 6-H,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz), 4.19 (d, 1H, 2-H,  $^3J = 8.8$  Hz), 3.97-4.05 (m, 0.7H, 5-H), 3.81-3.87 (m, 0.3H, 5-H), 3.34 (dd, 0.7H, 6-H,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz), 2.97-3.00 (m, 2.6H, 10-H, 20-H), 2.91-2.93 (m, 1.4H, 10-H), 2.83-2.87 (m, 1H, 3-H), 2.64-2.80 (m, 2H, 13-H), 2.45-2.63 (m, 2H, 16-H), 2.36-2.45 (m, 1H, 4-H), 1.47-1.71 (m, 5H, 4-H, 17-H, 19-H), 1.36-1.42 (m, 2H, 18-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 175.3$  (C-11), 174.7 (C-15), 174.4 (C-14), 174.2 (C-12), 168.9 (C-9), 64.3 (C-2), 59.1 (C-5), 52.5 (C-8), 46.7 (C-6), 39.4 (C-20), 38.7 (C-3), 37.1 (C-13), 36.5 (C-10), 35.6 (C-4), 33.4 (C-16), 27.2 (C-19), 25.8 (C-18), 24.8 (C-17), 24.7 (C-17). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{DN}_3\text{NaO}_8$  ( $\text{M}^+$ ) 437.1758, gefunden 437.1774.

(3*S*,6*S*,7*R*,9*S*)-6-Carboxy-3-carboxymethyl-7-(2-hydroxy-ethyl)-4-oxo-octahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-iumtrifluoracetat (**154**)

4.0 mg (28  $\mu\text{mol}$ ) **107** wurden nach AAV 15 umgesetzt und der isolierte glasartige Feststoff in 0.1N DCI[6] gelöst. Die Entschützung wurde NMR-spektroskopisch verfolgt. Nach 7 d wurde das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung entfernt. -

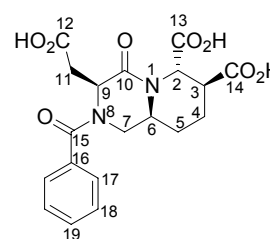


Ausbeute: 4.9 mg (10  $\mu\text{mol}$ ): 100% - Aussehen: farbloser, glasartiger Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8$  - Molgewicht: 400.30 g/mol -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32^\circ$  ( $c=0.187$ ,  $\text{DMSO}:\text{H}_2\text{O}$  1:2) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.15$ -4.20 (m, 1H, 8-H), 3.75-3.95 (m, 2H, 2-H, 5-H), 3.50 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 12.5$  Hz,  $^3J = 3.8$  Hz), 3.26-3.41 (m, 2H, 14-H), 2.96 (dd, 1H, 6-H,  $^2J = 12.5$  Hz,  $^3J = 11.4$  Hz), 2.79-2.89 (m, 2H, 10-H), 2.10-2.23

(m, 3H, 3-H, 4-H), 1.65-1.76 (m, 1H, 13-H), 1.35-1.47 (m, 1H, 13-H), 1.18-1.27 (m, 1H, 4-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR: (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 177.5$  (C-11), 172.4 (C-12), 65.6 (C-2), 60.0 (C-14), 55.3 (C-5), 51.7 (C-8), 43.6 (C-6), 39.3 (C-3), 36.0 (C-4), 34.8 (C-13), 34.1 (C-10). - HRMS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{NaO}_6$  ( $\text{M}^+$ ) 310.1124, gefunden 310.1141.

(3*S*,6*S*,7*S*,10*S*)-2-Benzoyl-3-carboxymethyl-4-oxo-octahydro-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure (**155**)

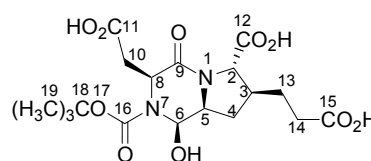
28.0 mg (0.06 mmol) **73b** wurden in einer Lösung von 4.5 mg (0.2 mmol) LiOH in 2 ml THF /  $\text{H}_2\text{O}$  (1:1 Gemisch) gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Es wurde mit 3 Tropfen 1N HCl auf pH 6-7 eingestellt und das Lösungsmittel am Hochvakuum entfernt. - Ausbeute: 14 mg (0.027 mmol): 100% - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8$  - Molgewicht:



404.37 g/mol -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36.6^\circ$  ( $c=0.75$ , DMSO /  $\text{H}_2\text{O}$  3:1) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.47$ -7.60 (m, 5H, 17-H, 18-H, 19-H), 5.43-5.47 (m, 1.7H, 2-H, 9-H), 4.74 (dd, 0.3H, 9-H,  $^3J = 3.8$ , 11.0 Hz), 4.64 (dd, 0.3H, 7-H,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz), 3.84 (tt, 0.3H, 6-H,  $^3J = 3.3$ , 11.0 Hz), 3.78 (dd, 0.7H, 7-H,  $^2J = 14.0$  Hz,  $^3J = 3.3$  Hz), 3.71 (tt, 0.7H, 6-H,  $^3J = 3.5$ , 11.2 Hz), 3.47 (dd, 0.7H, 7-H,  $^2J = 14.0$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz), 3.28 (dd, 0.3H, 7-H,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 12.0$  Hz), 3.19 (br, 0.3H, 3-H), 3.14 (br, 0.7H, 3-H), 2.76-2.89 (m, 1.7H, 11-H), 2.63 (dd, 0.3H, 11-H,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz), 2.18 (d, 0.3H, 4-H,  $^2J = 13.6$  Hz), 2.07 (d, 0.7H,  $^2J = 13.6$  Hz), 1.76-1.82 (m, 0.3H, 5-H), 1.58-1.67 (m, 0.3H, 4-H), 1.38-1.55 (m, 1.7H, 4-H, 5-H), 1.14-1.25 (m, 0.7H, 5-H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Rotamerengemisch):  $\delta = 181.2$  (C-14), 178.4 (C-12), 177.7 (C-13), 172.9 (C-15), 170.3 (C-10), 134.7 (C-16), 131.3 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 131.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 59.5 (C-9), 57.7 (C-2), 57.5 (C-2), 55.7 (C-9), 54.2 (C-6), 53.8 (C-6), 47.6 (C-7), 44.1 (C-3), 42.0 (C-7), 40.5 (C-11), 40.0 (C-11), 25.8 (C-5), 23.3 (C-5), 22.8 (C-4), 22.7 (C-4). - MS (ESI) berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_8^+$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  405.1, gefunden 405.1.

(1*R*,3*S*,6*S*,7*S*,9*S*)-7-(2-Carboxy-ethyl)-3-carboxymethyl-1-hydroxy-4-oxo-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester (**156**)

100 mg (0.20 mmol) **116c** wurden in 5 mL abs. THF gelöst und mit einer Lösung von 28.7 mg (1.20 mmol) LiOH in 5 mL Wasser versetzt. Es wurde 20 h bei RT gerührt und anschließend am Hochvakuum vom Lösungsmittel befreit. - Ausbeute: 90 mg (0.20 mmol): 100% - Aussehen: farbloser



Feststoff - Summenformel:  $C_{18}H_{26}N_2O_{10}$  - Molgewicht: 430.41 g/mol -  $[\alpha]_D^{20} = +17.6^\circ$  (c=0.362, DMSO:H<sub>2</sub>O 1:5) - <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.83$  (d, 1H, 6-H, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz), 4.75-4.77 (m, 0.5H, 8-H), 4.62-4.65 (m, 0.5H, 8-H), 3.95-4.03 (m, 1H, 5-H), 3.84 (d, 1H, 2-H, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz), 2.73-2.89 (m, 2H, 10-H), 2.23-2.35 (m, 3H, 4-H, 14-H), 2.14-2.23 (m, 1H, 3-H), 2.05-2.14 (m, 1H, 13-H), 1.55-1.73 (m, 2H, 4-H, 13-H), 1.51 (s, 9H, 18-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 178.7$  (C-15), 72.5 (C-6), 68.2 (C-2), 62.5 (C-5), 51.0 (C-8), 42.3 (C-3), 41.5 (C-10), 36.6 (C-14), 33.7 (C-4), 30.3 (C-13), 28.3 (C-18).

## 8 Anhang

### Röntgenstrukturdaten der Verbindung 44b

Tabelle 21 Kristalldaten von 44b

Formel	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	
Molekulargewicht	299.40	
Messtemperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoclinic	
Raumgruppe	P2(1)	
Zellparameter	a = 5.6797(6) Å	α = 90°.
	b = 8.5357(9) Å	β = 97.882(2)°.
	c = 17.4762(18) Å	γ = 90°.
Volumen	839.25(15) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Dichte	1.185 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.076 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	324	
Kristallgröße	0.3 x 0.4 x 0.5 mm <sup>3</sup>	
Theta range	2.35 to 28.00°.	
Zahl der Reflexe, gesamt	10095	
Zahl der Reflexe, unabhängig	3818 [R(int) = 0.0869]	
Absorptionskorrektur	keine	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.058	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0451, ω R2 = 0.1183	

R indices (all data)

R1 = 0.0459,  $\omega$  R2 = 0.1192Tabelle 22 Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für **44b**

Atom	x	y	z	U(eq)
C(1)	4675(3)	9474(2)	3056(1)	24(1)
N(2)	5127(2)	7877(1)	2739(1)	21(1)
O(1)	1105(2)	7268(2)	1404(1)	36(1)
O(2)	4260(2)	5943(1)	1089(1)	22(1)
C(3)	5086(2)	8145(2)	1895(1)	21(1)
C(4)	4375(2)	9912(2)	1797(1)	22(1)
C(5)	6541(2)	10801(2)	2173(1)	25(1)
C(6)	6720(3)	10553(2)	2931(1)	27(1)
C(7)	2742(2)	10056(2)	2430(1)	24(1)
C(8)	3217(2)	7089(2)	1443(1)	23(1)
C(9)	2826(2)	4661(2)	693(1)	23(1)
C(10A)	4710(3)	3620(2)	415(1)	33(1)
C(10B)	1138(3)	5273(2)	13(1)	34(1)
C(10C)	1566(3)	3792(2)	1280(1)	31(1)
C(11)	7345(2)	7127(2)	3111(1)	25(1)
C(12)	7463(4)	5435(2)	2831(1)	39(1)
C(13)	7412(3)	7192(2)	3980(1)	26(1)
C(14A)	5605(3)	6521(2)	4332(1)	36(1)
C(14B)	9270(3)	7938(2)	4432(1)	35(1)
C(15A)	5648(4)	6624(3)	5127(1)	48(1)
C(15B)	9310(4)	8031(3)	5234(1)	46(1)
C(16)	7493(4)	7378(3)	5574(1)	50(1)

**Röntgenstrukturdaten der Verbindung 49a**Tabelle 23 Kristalldaten von **49a**

Formel	$C_{17}H_{24}NO_4$	
Molekulargewicht	306.38	
Messtemperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Orthorombisch	
Raumgruppe	P2(1)2(1)2(1)	
Zellparameter	$a = 7.1966(9)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 11.2140(14)$ Å	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 19.6580(25)$ Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$1588.60(15)$ Å <sup>3</sup>	
Zahl der Reflexe, gesamt	2387	
Zahl der Reflexe, signifikant	2112 [ $I > 4\sigma$ ]	
Absorptionskorrektur	keine	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on $F^2$	
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0451	
R indices (all data)	R1 = 0.0479	



## 9 Gefahrstoffe

Verbindung	Gefahrensymbol	R-Sätze	S-Sätze
Acetanhydrid	C	10-20/22-34	(1/2-)26-36/37/39-45
Aceton	F, X <sub>i</sub>	11-36-66-67	9-16-26
Acetonitril	F, X <sub>n</sub>	11-20/21/22-36	16-36/37
Allyltrimethylsilan	X <sub>i</sub> , F	11-36/37/38	-
Ammoniumchlorid	X <sub>n</sub>	22-36	22
Ammoniak	T, N	10-23-34-50	(1/2-)9-16-26-36/37/39-45.1-61
Ammoniak (25% ige Lösung)	C, N	34-50	(1/2-)26-36/37/39-45-61
Benzol	F, T	45-11- E48/23/24/25	53-45
Benzoylchlorid	C	34	26-45
Boc <sub>2</sub> O	T <sup>+</sup>	10-26-36/38-43	28.1-36/37-45
Bortrifluoridethyletherat	F, T	15-34-48/23	26-36/37/39-45
Butyllithium	F, C	14/15-17-34-48/20	6.1-26-36/37/39-45
Catecholboran	F, C	11-14-34	-
Celite	X <sub>n</sub>	68/20	22
Chloroform	X <sub>n</sub>	22-38-40-48/20/22	(2-)36-37
N-Chlorosuccinimid	X <sub>i</sub>	36/37/38	-
Cyanurchlorid	X <sub>i</sub>	36/37/38	28.1
Cyclopentadien	F, X <sub>n</sub> , N	11-20/22-	36/37-61

		36/37/38-51/53	
1,2Diazabicyclo[2.2.2]octan	X <sub>n</sub> , C	10-22-34	-
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen	X <sub>n</sub> , C, N	22-34-52/53	-
Dichlormethan	X <sub>n</sub>	40	23-24/25-36/37
Dicyclohexylcarbodiimid	T	22-24-41-43	24-26-37/39-45
Diethylether	F <sup>+</sup> , X <sub>n</sub>	12-19-22-66-67	9-16-29-33
2,2-Dimethoxypropan	X <sub>i</sub> , F	11-36/37/38	-
4-(Dimethylamino)-pyridin	T	25-36/38	37-45
Dimethylformamid	T	61-E20/21-36	53-45
Dimethylsulfid	X <sub>n</sub> , F	11-22-36/38	-
Dimethylsulfoxid	X <sub>i</sub>	36/38	26
1,4-Dioxan	F, X <sub>n</sub>	11-19-36/37-40-66	9-16-36/37-46
DIPEA	F, C	11-22-34-52/53	16-26-36/37/39-45-61
Essigsäure (Eisessig)	C	10-35	23-26-45
Ethanol	F	11	7-16
Ethylacetat	F, X <sub>i</sub>	11-36-66-67	16-26-33
H <sub>2</sub>	F	12	9-16-33
HATU	X <sub>i</sub>	36/37/38	26-36
Konz. HCl	C	34-37	26-36/37/39-45
HOBt	F	5-11-44	7/9-16-33
konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	C	35	26-30-45
Hydroxylammoniumchlorid	X <sub>n</sub> , N	22-36/38-43-48/22-50	22-24-37-61
Imidazol	C	22-34	22-26-36/37/39-45
Isobutyloxycarbonylchlorid	T	10-23-34	26-36/37/39-45
Kalium- <i>tert</i> -butanolat	F, C	11-14-22-35	8-16-26-

			36/37/39—45
Kaliumcarbonat	X <sub>n</sub>	22-36/37/38	22-26
Kaliumcyanid	T <sup>+</sup> , N	26/27/28-32- 50/53	(1/2-)7-28-29-45- 60-61
Kaliumhydrogensulfat	C	34-37	26-36/37/39-45
Kaliumhydroxid	C	22-35	26-36/37/39-45
Kaliumpermanganat	O, X <sub>n</sub> , N	8-22-50/53	60-61
Lithiumdiisopropylamid	F, C	15-17-34	-
Lithiumhydroxid- Monohydrat	C	35	26-36/37/39-45
Lithiumtriethylborohydrid	F, C	11-15-19-34	-
Methanol	F, T	11-23/24/25- 39	7-16-36/37-45
2-Methyl-2-buten	F <sup>+</sup> , X <sub>n</sub>	12-22	9-16-29-33
1-Methyl-3-nitro-1- nitrosoguanidin	T, N	45-20-36/38- 51/53	53-45-61
4-Methylmorpholin	F, C	11-21/22-34	16-23.2-26- 36/37/39-45
Natriumborhydrid	F, T	15-25-34	14.2-26-36/37/39- 43.6-45
Natriumcarbonat	-	36	22-26
Natriumchloritlösung (25%)	X <sub>n</sub>	22-32-41	14-26-36/37/39
NaHMDS	F, C	11-15-34	-
Natriumhydrogensulfit	X <sub>n</sub>	22-36/37/38	
Natriumhydroxid	C	35	26-37/39-45
Natriummetaperiodat	O	8	-
Natriumthiomethylat	F, C	11-34	-
Osmiumtetroxid	T <sup>+</sup>	26/27/28-34	(1/2-)7-9-26/45
Perchlorsäure	O, C	5-8-35	(1/2-)23-26-36-45
Petrolether (50-70)	F, X <sub>n</sub>	11-52/53-65	9-16-23.2-24-33- 62

Phenylethylamin	C	21/22-34	26-28.1-36/37/39-45
Pyridin	F, X <sub>n</sub>	11-20/21/22	26-28.1
Silbertrifluoracetat	X <sub>n</sub>	21/22-36/37/38	22-24/25-36/37
TBDMS- Chlorid	C	10-34	26-36/37/39-45
Tetrahydrofuran	F, X <sub>i</sub>	11-19-36/37	16-29-33
Titantetrachlorid	C	14-34	(1/2-)7/8-26-36/37/39-45
Thioessigsäure	F, C	11-34	-
Thionylchlorid	C	14-20/22-29-35	26-36/37/39-45
Toluol	F, X <sub>n</sub>	11-20	16-25-29-33
p-Toluolsulfonsäure	C	22-31—34-42	(1/2-)7-22-26-36/37/39-45
p-Toluolsulfonylchlorid	C	34	26-36/37/39-45
Triethylamin	F, C	11-20/21/22-35	3-16-26-29-36/37-45
Triethylamintrishydrofluorid	T <sup>+</sup> , C	26/27/28-35	7/9-26-28.1-36/37/39-45
Triethylorthoformiat	X <sub>i</sub>	10-36/37/38	-
Trifluoressigsäure	C	20-35-52/53	9-26-27-28.1-45-61
Trimethylsilylcyanid	T	10-25-29	36-45
Zink (Pulver)	-	10-15	7/8-43.3
Zinntetrachlorid	C	34-52/53	(1/2-)7/8-26-45-61

## 10 Literaturverzeichnis

---

- <sup>1</sup> www.krebsinformation.de
- <sup>2</sup> Diamandis, E. P. *Clin. Chem.* **2000**, *46*, 896-900.
- <sup>3</sup> Jayne Oliver, A.; Wiest, O.; Helquist, P.; Miller, M. J.; Tenniswood, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4455-4461.
- <sup>4</sup> Feldman, B. J.; Feldman, D. *Nature Review Cancer* **2001**, *1*, 34-45.
- <sup>5</sup> Ehrlich, P. *Experimental Research on Specific Therapy. On Immunity with special References to the Relationship between Distribution and Action of Antigens*, **1908**, London, Royal Institute of Public Health .
- <sup>6</sup> Dillman, R.O. *Cancer Invest.* **2001**, *19*, 833-841.
- <sup>7</sup> Haubner, R.; Kuhnast, B.; Mang, C.; Weber, W. A.; Kessler, H.; Wester, H.-J.; Schwaiger, M. *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 61.
- <sup>8</sup> Einen Überblick über die Anwendung von PET bietet: Gambhir, S.S. *Nature Review Cancer* **2002**, *2*, 683-693.
- <sup>9</sup> Heeg, M. J.; Jurisson, S. S. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 1053-1060; Anderson, C. J.; Welch, M. J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2219-2234.
- <sup>10</sup> Liu, S.; Edwards, D. S. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2235-2268.
- <sup>11</sup> Zaheer, A.; Lenkinski, R. E.; Mahmood, A.; Jones, A. G.; Cantley, L. C.; Frangioni, J. V. *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 1148-1154.
- <sup>12</sup> Zaheer, A.; Wheat, T. E.; Frangioni, J. V. *Molecular Imaging* **2002**, *1*, 354-364.
- <sup>13</sup> Reubi, J. C. *Endocr. Rev.* **2003**, *24*, 389-427.
- <sup>14</sup> Harada, M.; Noguchi, M.; Itoh, K. *Int. J. Clin. Oncol.* **2003**, *8*, 193-199.
- <sup>15</sup> Halsted, C. H.; Ling, E. H.; Luthi-Carter, R.; Villanueva, J. A.; Gardner, J. M.; Coyle, J. T. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 20417-20424; Pinto, J. T.; Suffoletto, B. P.; Berzin, T. M.; Qiao, C. H.; Lin, S.; Tong, W.; May, P.F.; Mukherjee, B.; Heston, W. D. *Clin. Cancer Res.* **1996**, *2*, 1445-1451.
- <sup>16</sup> Schülke, N.; Varlamova, O. A.; Donovan, G. P.; Ma, D.; Gardner, J. P.; Morrissey, D. M.; Arrigale, R. R.; Zhan, C.; Chodera, A. J.; Surowitz, K. G.; Maddon, P. J.; Heston, W. D. W.; Olson, W. C. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 12590-12595.
- <sup>17</sup> Heston, W. D. *Urologie A* **1996**, *35*, 400-407.

- <sup>18</sup> Chang, S. S.; O'Keefe, D. S.; Bacich, D. J.; Reuter, V. E.; Heston, W. D. W.; Gaudin, P. B. *Clin. Cancer Res.* **1999**, *5*, 2674-2681.
- <sup>19</sup> Jackson, P. F.; Slusher, B. S. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 949-957.
- <sup>20</sup> Jackson, P. F.; Cole, D. C.; Slusher, B. S.; Stetz, S. L.; Ross, L. E.; Donzanti, B. A.; Trainor, D. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 619-622.
- <sup>21</sup> Tsukamoto, T.; Haile, W. H.; McGuire, J. J.; Coward, J. K. *Arch. Biochem. Biophys.* **1998**, *355*, 109-118.
- <sup>22</sup> Nan, F.; Bzdega, T.; Pshenichkin, S.; Wroblewski, J. T.; Wroblewska, B.; Neale, J. H.; Kozikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 772-774.
- <sup>23</sup> Jackson, P. F.; Tays, K. L.; Maclin, K. M.; Ko, Y. S.; Li, W.; Vitharana, D.; Tsukamoto, T.; Stoermer, D.; Lu, X. C.; Wozniak, K.; Slusher, B. S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4170-4175.
- <sup>24</sup> eine während der Anfertigung der vorliegenden Arbeit erschienene Veröffentlichung über die Synthese konformativ fixierter Moleküle als PSMA-Inhibitoren ist: Ding, P.; Miller, M. J.; Chen, Y.; Helquist, P.; Jayne Oliver, A.; Wiest, O. *Org. Lett.* **2004**, *11*, 1805-1808.
- <sup>25</sup> (a) Gante, J. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1780-1802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1699-1720); (b) Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303-1326; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1244-1267.
- <sup>26</sup> Gillespie, P.; Cicariello, J.; Olson, G. L. *Biopolymers* **1997**, *43*, 191-217.
- <sup>27</sup> Muller, C. W. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, *11*, 26-32.
- <sup>28</sup> Rose, G. D.; Gierasch, L. M.; Smith, J. A. *Adv. Protein Chem.* **1985**, *37*, 1-109.
- <sup>29</sup> (a) Bode, W.; Huber, R. *Eur. J. Biochem.* **1992**, *204*, 433-451; (b) Wu, T. P.; Yee, V.; Tulinsky, A.; Chrusciel, R. A.; Nakanishi, H.; Shen, R.; Priebe, C.; Kahn, M. *Protein Eng.* **1993**, *6*, 471-478.
- <sup>30</sup> Pascal, S. M.; Singer, A. U.; Gish, G.; Yamazaki, T.; Shoelson, S. E.; Pawson, T.; Kay, L. E.; Forman-Kay, J. D. *Cell* **1994**, *77*, 461-472.
- <sup>31</sup> Brown, J. H.; Jardetzky, T. S.; Gorga, J. C.; Stern, L. J.; Urban, R. G.; Strominger, J. L.; Wiley, D. C. *Nature* **1993**, *364*, 33-39.
- <sup>32</sup> Einen Überblick über cyclische Peptide als turn-Mimetika bieten: (a) Souers, A. J.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7431-7448; (b) Burgess, K. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 826-835; (c) Park, J. S.; Cho, J. H.; Yeom, C.-E.; Lee, H. Y.; Kim, B. M. *Peptide Science* **2005**, *41*, 143-144.

- <sup>33</sup> Haubner, R.; Finsinger, D.; Kessler, H. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1440-1456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1374-1389.
- <sup>34</sup> (a) Otaka, A.; Katagiri, F.; Kinoshita, T.; Odagaki, Y.; Oishi, S.; Tamamura, H.; Hamanaka, N.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6152-6161; (b) Hruby, V. J.; Balse, P. *M. Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 945-970.
- <sup>35</sup> Hruby, V. J.; Li, G.; Haskell-Luevano, C.; Shenderovich, M. *Biopolymers* **1997**, *43*, 219-266.
- <sup>36</sup> Kim, H.-O.; Kahn, M. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2000**, *3*, 167-183.
- <sup>37</sup> Halab, L.; Gosselin, F.; Lubell, W. D. *Biopolymers* **2000**, *55*, 101-122.
- <sup>38</sup> Eguchi, M.; McMillan, M.; Nguyen, C.; Teo, J.-L.; Chi, E. Y.; Henderson, W. R., Jr.; Kahn, M. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2003**, *6*, 611-621.
- <sup>39</sup> (a) Belvisi, L.; Bernardi, A.; Checchia, A.; Manzoni, L.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Castorina, M.; Cupelli, A.; Giannini, G.; Carminati, P.; Pisano, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1001-1004; (b) Belvisi, L.; Caporale, A.; Colombo, M.; Manzoni, L.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Castorina, M.; Cati, M.; Giannini, G.; Pisano, C. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4353-4368.
- <sup>40</sup> Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789-12845
- <sup>41</sup> Einen aktuellen Überblick über die Darstellung von Aza- und Diazabicycloalkanen bieten: Maison, W.; Prenzel, A.H.G.P. *Synthesis* **2005**, *7*, 1031-1048.
- <sup>42</sup> Jackson, P. F.; Slusher, B. S. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 949-957.
- <sup>43</sup> Jackson, P. F.; Cole, D. C.; Slusher, B. S.; Stetz, S. L.; Ross, L. E.; Donzanti, B. A.; Trainor, D. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 619-622.
- <sup>44</sup> Tsukamoto, T.; Majer, P.; Vitharana, D.; Ni, C.; Hin, B.; Xi-Chun; Lu, M.; Thomas, A. G.; Wozniak, K. M.; Calvin, D. C.; Ying Wu; Slusher, B. S.; Scarpetti, D.; Bonneville, G. W. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2319-2324.
- <sup>45</sup> Kozikowski, A. P.; Nan, F.; Conti, P.; Zhang, J.; Ramadan, E.; Bzdega, T.; Wroblewska, B.; Neale, J. H.; Pshenichkin, S.; Wroblewski, J. T. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 298-301.
- <sup>46</sup> J. V. Frangioni, W. Maison persönliche Mitteilungen
- <sup>47</sup> Einen Überblick über Pyroglutamate in der Asymmetrischen Synthese bietet: Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2245-2303.

<sup>48</sup> (a) St-Denis, Y.; Augelli-Szafran, C. E.; Bachand, B.; Berryman, K. A.; DiMaio, J.; Doherty, A. M.; Edmunds, J. J.; Leblond, L.; Lévesque, S.; Narasimhan, L. S.; Penvose-Yi, J. R.; Rubin, J. R.; Tarazi, M.; Winocour, P. D.; Siddiqui, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3193-3198; (b) Plummer, J. S.; Berryman, K. A.; Cai, C.; Cody, W. L.; DiMaio, J.; Doherty, A. M.; Edmunds, J. J.; He, J. X.; Holland, D. R.; Lévesque, S.; Kent, D. R.; Narasimhan, L. S.; Rubin, J. R.; Rapundalo, S. T.; Siddiqui, M. A.; Susser, A. J.; St-Denis, Y.; Winocour, P. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3409-3414.

<sup>49</sup> (a) Chan, M. F.; Raju, B. G.; Kois, A.; Varughese, J. I.; Varughese, K. I.; Balaji, V. N. *Heterocycles* **1999**, *51*, 5-8; (b) Cignarella, G.; Nathanson, G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1500-1504.

<sup>50</sup> Harris, P. W. R.; Brimble, M. A.; Gluckman, P. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1847-1850.

<sup>51</sup> Fobian, Y. M.; d'Avignon, D. A.; Moeller, K. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 315-318.

<sup>52</sup> Carpino, L. A.; Beyermann, M.; Wenschuh, H.; Bienert, M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 268-274.

<sup>53</sup> Duan, S.; Moeller, K. D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6407-6415; Tong, Y.; Fobian, Y. M.; Wu, M.; Boyd, N. D.; Moeller, K. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2484-2493.

<sup>54</sup> Sun, H.; Moeller, K. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1547-1550.

<sup>55</sup> Noguchi, Y.; Uchiro, H.; Yamada, T.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5253-5256; Halab, L.; Belec, L.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6439-6446; Davis, F. A.; Zhang, H.; Lee, S. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 759-762; Mitchinson, A.; Nadin, A. *Perkin I* **2000**, 2862-2892; Wang, Q.; Sasaki, N.A.; Riche, C.; Potier, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8602-8607; Wang, Q.; Tran Huu Dau, M. E.; Andre Sasaki, N.; Potier, P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6455-6462.

<sup>56</sup> (a) Naoki, N.; Tanaka, K.; Momose, T.; Daly, J. W.; Garaffo, H. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9553-9574; (b) Agami, C.; Comesse, S.; Kadouri-Puchot, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4435-4439; (c) Di Nardo, C.; Varala, O. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6119-6125; (d) Chenevert, R.; Morin, M.-P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3178-3180; (e) Haddad, M.; Larcheveque, M. *Tetrahedron: Asymmetrie* **1999**, 4231-4237; (f) Keenan, T. P.; Yaeger, D.; Holt, D. A. *Tetrahedron: Asymmetrie* **1999**, 4331-4341; (g) Rutjes, F. P. J. T.; Veerman, J. J. N.; Meester, W. J. N.; Hiemstra, H.; Schoemaker, H. E. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1127-1135; (h) Tjen, K. C. M. F.; Kinderman, S. S.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Commun.* **2000**, 699-700.

<sup>57</sup> vgl. z.B.: Jaeger, M.; Polborn, K.; Steglich, W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 861-864.



- <sup>58</sup> Maison, W.; Adiwidjaja, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5957-5960.
- <sup>59</sup> Blondet, D.; Morin, C. *Heterocycles* **1982**, *11*, 2155-2182.
- <sup>60</sup> Bailey, P.D.; Wilson, R.D.; Brown, G.R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6781.
- <sup>61</sup> (a) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*, Pergamon: Oxford, **1989**; (b) Cintas, P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1539-1650.; (c) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539-1650.
- <sup>62</sup> Maison, W. *unveröffentlichte Ergebnisse*
- <sup>63</sup> Portevin, B.; Lonchamp, M.; Canet, E. D.; De Nanteuil, G. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1906-1918.
- <sup>64</sup> Einen Einstieg bieten: (a) Helmchen, G; Karge, R.; Weetman, J. In *Modern Synthetic Methods*; Scheffold, R., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, **1986**; Vol.4, 262-306; (b) Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 876, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 840-854; (c) Paquette, L.A. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J.D., Ed.; Academic: New York, **1984**; Vol. 3, Chapter 4.
- <sup>65</sup> Einen Überblick bieten: (a) Daly, J. W.; Spande, T. F. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, **1986**; Vol. 4, 1-254. (b) Fodor, G. B.; Colasanti, B. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, **1985**; Vol. 3, 1-91. Einige neuere Beispiele sind: (c) Amos, D. T.; Rensio, A. R.; Danheiser, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4970-4971. (d) Barluenga, J.; Mateos, C.; Aznar, F.; Valdés, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1971-1974. (e) Bailey, P. D.; Smith, P. D.; Morgan, K. M.; Rosair, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1071-1074. (f) Grieco, P. A.; Kaufmann, M. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7586-7593.
- <sup>66</sup> (a) Boger, D. L.; Patel, M.; In *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Suschitzky, H.; Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, **1989**; 1-30. (b) Kametani, T.; Hibino, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1987**, *42*, 246-333. (c) Weinreb, S. M. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamin: Oxford, **1991**; Vol. 5, 401-512. (d) Tietze, L. F.; Kettschau, G. *Topics Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1-120. (e) Kobayashi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15-27. (f) Panunzio, M.; Zarantello, P. *Org. Process Res. Dev.* **1988**, *2*, 49-59. (g) Enders, D; Meyer, O. *Liebigs Ann.* **1996**, 1023-1035. (h) Waldmann, H. In *Organic Synthesis Highlights II*, Waldmann, H. Ed.; VCH: New York, **1995**, 37-47. (i) Waldmann, H.; Braun, M. *Gazetta Chim. Italiana* **1991**, *121*, 277-284. (j) Barluenga, J.; Joglar, J.; Gonzalez, F. J.; Fustero, S. *Synlett* **1990**, 129-138. (k) Parker, D. T.; *Organic Synthesis in Water*, Grieco, P. A., Ed.; Blackie Academic and Professional,

**1998**; Vol. 2, 47-81. (l) Einen aktuellen Überblick bietet: Heintzelmann, G. R.; Meigh, I. R.; Mahajan, Y. R.; Weinreb, S. M. *Organic Reactions* **2005**, *65*, 141-599.

<sup>67</sup> (a) Barluenga, J.; Tomas, M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, *57*, 1-80. (b) Xu, J. Y.; Youji Huaxue **1995**, *15*, 133. (c) Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781-793. (d) Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869-2939.

<sup>68</sup> (a) Sauer, J.; Sustmann, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 779-807, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 773-801 (b) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 321-328, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 329-337. (c) Sauer J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 211-230, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 233-252.

<sup>69</sup> (a) McCarrick, M. A.; Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1499-1500. (b) McCarrick, M. A.; Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3330-3343. (c) Whiting, A.; Windsor, C. M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6035-6050. (d) Park, Y. S.; Lee, B.-S., Lee, I. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 707-715.

<sup>70</sup> (a) Lock, R.; Waldmann, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2753; (b) Waldmann, H.; Braun, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4444; (c) Waldmann, H.; Braun, M.; Weymann, M.; Gewehr, M. *Synlett* **1991**, 881; (d) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1041; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1067.

<sup>71</sup> Einen Überblick bieten: (a) Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099-6138; (b) Boger, D. L.; Weinreb, S. M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, **1987**, Ch. 2; (c) Waldmann, H. *Synthesis* **1994**, 535; (d) Weinreb, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 16; (e) Waldmann, H. *Synlett*, **1995**, 133-141; (f) Tietze, L. F.; Kettschau, G. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 1; (g) Weinreb, S. M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 131; (h) Kobayashi, S.; Ishitana H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.

<sup>72</sup> Bailey, P. D.; Brown, G. R.; Korber, F.; Reed, A.; Wilson, R. D. *Tetrahedron: Asymmetrie* **1991**, 1263-1282.

<sup>73</sup> Stella, L.; Abraham, H.; Feneau-Dupont, J.; Tinant, B.; Declercq, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2603.

<sup>74</sup> Maggini, M.; Patro, M.; Scorrano, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6243.

<sup>75</sup> McFarlane, A. K.; Thomas, G.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2379.

<sup>76</sup> Hamley, P.; Helmchen, G.; Holmes, A. B.; Marshal, D. R.; MacKinnon, J. W. M.; Smith, D. F.; Ziller, J. W. *Chem. Commun.* **1992**, 786.

- <sup>77</sup> Yao, S.; Saaby, S.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2435-2448; Kobayashi, S.; Kusakabe, K.-i.; Komioyama, S.; Ishitani, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4220-4221.
- <sup>78</sup> Stella, L.; Abraham, H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9707-9718.
- <sup>79</sup> Yamago, S.; Nakamura, M.; Wang, X.Q.; Yanagawa, M.; Tokumitsu, S.; Nakamura, E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1694-1703.
- <sup>80</sup> Bailey, P. D.; Wilson, R. D.; Brown, G. R. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)* **1991**, 1337.
- <sup>81</sup> Nordin, S. J. M.; Roth, P.; Tarnai, T.; Alonso, D. A.; Brandt, P.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1431-1436.
- <sup>82</sup> Sauers, R. R.; Odorisio, P. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2980-2983.
- <sup>83</sup> Cousins, G.; Falshaw, A.; Hoberg, J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *16*, 2272-2274.
- <sup>84</sup> König, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1973**, *186*, 3626; Roos, G.H. P.; Dastlik, K.A. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2023-2044.
- <sup>85</sup> Seebach, D.; Lamatsch, B.; Amstutz, R.; Beck, A. K.; Dobler, M.; Egli, M.; Fitzi, R.; Gautschi, M.; Herradon, B.; Hidber, P. C.; Irwin, J. J.; Locher, R.; Maestro, M.; Maetzke, T.; Mourino, A.; Pfammatter, E.; Plattner, D. A.; Schickli, C.; Schweizer, W. B.; Seiler, P.; Stucky, G. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 913-934.
- <sup>86</sup> Carter, R. E.; Coyle, J. T. In *Handbook of Proteolytic Enzymes*; Barrett, A. J., Rawlings, N. D., Woessner, J.F., Eds.; Academic: New York, **1998**, 1434.
- <sup>87</sup> Bal, B., S.; Childers Jr., W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2091-2096. Ein aktuelles Beispiel bietet: Paterson, I.; Lyothier, I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5494-5507.
- <sup>88</sup> für die Oxidationsempfindlichkeit von Methionin vgl.: Iselin, B. *Helv. Chim. Acta* **1961**, *8*, 61-78.
- <sup>89</sup> Della, E. W.; Graney, S. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3824-3835.
- <sup>90</sup> Burke, L. D.; Nugent, P. F. *Gold Bulletin* **1998**, *31*, 39-50.
- <sup>91</sup> Bachmann, W.E., Struve, W.S. *Organic Reactions* **1947**, *1*, 38-62.
- <sup>92</sup> Abele, S., Guichard, G., Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2141-2156; Gaucher, A.; Dutot, L.; Barbeau, O.; Hamchaoui, W.; Wakselman, M.; Mazaleyrat, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 857-864.

- <sup>93</sup> E. Beausoleil, B. L'Archeveque, L. Belec, M. Atfani, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9447-9454.
- <sup>94</sup> Carpino, L. A.; El-Faham, A.; Minor, C. A.; Albericio, F. *Chem. Comm.* **1994**, 201.
- <sup>95</sup> Ozinskas, A. J.; Rosenthal, G. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5047-5050.
- <sup>96</sup> Comins, D.L.; Schilling, S.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 95-98.
- <sup>97</sup> Hartung, J.; Hünig, R.; Kneuer, R.; Schwaz, M.; Wenner, H. *Synthesis* **1997**, 1433.
- <sup>98</sup> Thienthong, N.; Perlmutter, P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2027-2034.
- <sup>99</sup> Siebum, A. H. G.; Woo, W. S.; Raap, J.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *13*, 2905-2913.
- <sup>100</sup> Takeda, K.; Akiyama, A.; Nakamura, H.; Takizawa, S.-i.; Mizuno, Y.; Takayanagi, H.; Harigaya, Y. *Synthesis*, **1994**, 1063-1066.
- <sup>101</sup> Kim, J.; Weledji, Y.N.; Greenberg, M.M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6100-6104.
- <sup>102</sup> Krall, J.A.; Rutledge, P.J.; Baldwin, J.E. *Tetrahedron* **2004**, *61*, 137-143.
- <sup>103</sup> McClure, K., F.; Renold, P.; Kemp, D. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 454.
- <sup>104</sup> Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Tse, W. C.; Hedrick, M. P.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 561-569.
- <sup>105</sup> (a) Nagarajan, K.; Rajappa, S.; Rajagopalan, P.; Talwalkar, P. K. *Ind. J. Chem.* **1991**, *30B*, 222; (b) Hodgson, S. T.; Davies, D. E.; Smith, S. WO 94, 02,448; *Chem. Abstr.* **1994**, 121, 280396a; (c) Nakamura, S.; Inouye, Y. *Kagaku Zokan (Kyoto)* **1989**, 116, 161; *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 224693b; (d) Lafon, L. *Can CA* 1,130,301 (1982), *Chem. Abstr.* **1983**, 98, 106999w; (e) Schmetzer, J.; Stetter, J.; Hammann, I.; Homeyer, B. Eur. Patent 50,283 (1982), *Chem. Abstr.* **1982**, 97, 144416r ; (f) Muri, E. M. F.; Nieto, M. J.; Williamson, J. S. *Med. Chem. Reviews - Online* **2004**, *1*, 385-394.
- <sup>106</sup> (a) Pirrung, M. C.; Cao, J.; Chen, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5790; (b) Siverman, R. B.; Olson, G. T. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 11; (c) Lou, B.; Yang, K. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2003**, *3*, 609-620.
- <sup>107</sup> Whittaker, M.; Floyd, C. D.; Brown, P.; Gearing, A. J. H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2735-2776.
- <sup>108</sup> (a) Hauser, C. R.; Renfrow Jr., W. B. *Org. Syn., Coll. Vol. 2*, **1943**, 67. (b) Bachmann, G. B.; Goldmacher, J.E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2576. (c) Wang, K.-T.; Brattesani, D. N.; Weinstein, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, *3*, 98. (d) Sosnovsky, G.; Krogh, J.A. *Synthesis* **1980**, 654. (e) Sandler, S. R.; Karo, W. *Organic functional Group Preparations; Chem Abstr.* **1989**, 110, 114250b. (f) Paniago, E. B.; Carvalho, S. *Cienc.*

Cult. (Sao Paulo) 1988, 40, 629; Chem. Abstr. 1989, 110, 114250b. (g) Bashiardes, G.; Bodwell, G. J.; Davies S. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 459. (i) Pirrung, M. C.; Chau, J. H.L. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8084. (j) Thomas, A.; Rajappa, S. *Tetrahedron* **1995**, 51, 10571.

<sup>109</sup> (a) Tamaki, K.; Ogita, T.; Tanzawa, K.; Sugimura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 683. (b) Altenburger, J. M.; Mioskowski, C.; d'Orchymont, H.; Schirlin, D.; Schalk, C.; Tarnus, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5055. (c) Staszak, M.A.; Doecke, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 33, 6021. (d) Ando, W.; Tsumaki, H. *Synth. Commun.* **1983**, 13, 1053.

<sup>110</sup> Bailen, M. A.; Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Najera, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5013; Pirrung, M. C.; Chau, J. H. L. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8084; Thouin, E.; Lubell, W. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 457; Reddy, A. S.; Kumar, M. S.; Reddy, G. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6285.

<sup>111</sup> Guzzo, P. R.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.*, 59, **1994**, 4862-4867.

<sup>112</sup> Giacomelli, G.; Procheddu, A.; Salaris, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2715-2717.

<sup>113</sup> Apfel, C.; Banner, D. W.; Bur, D.; Dietz, M.; Hirata, T.; Hubschwerlen, C.; Locher, H.; Page, M.G.; Pirson, W.; Rosse, G.; Specklin, J. L. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2324-2331.

<sup>114</sup> Sibi, M. P.; Hasegawa H. *Org. Lett.* **2002**, 20, 3347-3349.

<sup>115</sup> Bauer, L.; Exner, O. *Angew. Chem.* **1974**, 86, 419-458, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, 13, 376-384.

<sup>116</sup> Lerchner, A.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14826-14827.

<sup>117</sup> Cook, G. R.; Sun, L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2481-2484.

<sup>118</sup> Brown, H. C.; Narasimhan, S.; Yong Moon Choi, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4702-4708.

<sup>119</sup> Davies, G. D.; Hughes, D. G.; Nicholson, R. L.; Smith, A. D.; Wright, A. *J. Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1549-1553.

<sup>120</sup> Bhatt, U.; Mohamed, N.; Just, G; Roberts, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3679-3682.

<sup>121</sup> Look, G., C.; Murphy, M. M.; Campbell, D. A.; Gallop, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2937-2940.

<sup>122</sup> Carpino, L. A.; Mansour, El-Sayed M. E.; Sadat-Aalae, D. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2611-2614.

<sup>123</sup> (a) Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9437-9446; (b) Gu, Y. G.; Xu, Y.; Krueger, A. C.; Madigan, D.; Sham, H. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 955-957.

<sup>124</sup> (a) Maison, W.; Arce, E.; Renold, P.; Kennedy, R. J.; Kemp, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10245-10254; (b) Wang, W.; Yang, J.; Ying, J.; Xiong, C.; Zhang, J.; Cai, C.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6353-6360; (c) Collado, I.; Ezquerro, J.; Vaquero, J. J.; Pedregal, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8037-8040; (d) Plehiers, M.; Heilporn, S.; Ekelmans, D.; Leclercq, S.; Sangermano, M.; Braekman, J. C.; Daloze, D. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1030-1034; (e) Polniaszek, R. P.; Belmont, S. E.; Alvarez, R. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 215-223; (f) Skrinjar, M.; Nilsson, C.; Wistrand, L. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1263-1270; Ludwig, C.; Wistrand, L. G. *Acta Chim. Scand.* **1994**, *48*, 367-371; (g) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856; (h) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438.

<sup>125</sup> a) Thaning, M.; Wistrand, L.-G. *Acta Chim. Scand.* **1992**, *46*, 194-199; b) Ludwig, C.; Wistrand, L.-G. *Acta Chim. Scand.* **1994**, *48*, 367-371.

<sup>126</sup> Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675-703.

<sup>127</sup> a) Zaheer, A.; Lenkinski, R. E.; Mahmood, A.; Jones, A. G.; Cantley, L. C.; Frangioni, J. V. *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 1148-1154; b) Liu, S.; Edwards, D. S. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2235-2268; c) Mahmood, A.; Kuchma, M. H.; Goldstone, J.; Morse, C.; Davison, A.; Jones, A. G. in *Technetium, Rhenium and other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, Vol. 5; Niccolini, M.; Mazzi, U.; Servizi Grafici Editoriali: Padova, **1999**, 523.

<sup>128</sup> Collado, I.; Ezquerro, J.; Vaquero, J. J.; Pedregal, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8037-8040.

<sup>129</sup> Maughan, M. A.; Davies, I. G.; Claridge, T. D.; Courtney, S.; Hay, P.; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int.* **2003**, *42*, 3788-3792, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3918-3922.

<sup>130</sup> Die in Abbildung 78 angegebene Konstitutionsformel für das Grignard-Reagenz folgt aus: Schlenk, W.; Schlenk, W. jun. *Chem. Ber.* **1929**, *62*, 920-924.

<sup>131</sup> (a) Kessler, H. *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 237-253; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 219. (b) Stewart, W. E.; Siddall, T. H. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 517-551.

<sup>132</sup> Zur Bestimmung des relativen Energieunterschiedes *N*-acylierter Diazabicycloalkane wurden die Strukturen der *anti*- und *syn*-Rotamere mit Hilfe der im Programm Chem3D Ultra enthaltenen Kraftfeldmethode MM2 energieminiert.

<sup>133</sup> Rojas, C.; Frazier, S. T.; Flanary, J.; Slusher, B. S. *Anal. Biochem.* **2002**, *310*, 50-54.

- <sup>134</sup> Kobayashi, T.; Ono, K.; Kato, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 61-65; Meinke, S. *persönliche Mitteilung*.
- <sup>135</sup> Autorenkollektiv, *Organikum* 20. Auflage, Johann Ambrosius Barth Verlag Heidelberg - Leipzig **1996**, 685-708.
- <sup>136</sup> Hanack, M.; Collins, C. J.; Stutz, H.; Benjamin, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2356-2360.
- <sup>137</sup> Langenhan, J. M.; Gellman, S. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6440-6443.
- <sup>138</sup> Nakano, H.; Kumagai, N.; Kabuto, C.; Matsuzaki, H.; Hongo, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1233-1236.
- <sup>139</sup> Shima, I.; Kuroda, A.; Ohkawa, T.; Kurosaki, T.; Sawada, Y.; Wada, A. US Pat. Appl. 2005137224 A1.
- <sup>140</sup> Trotz verlängerter Messzeit konnte aufgrund der geringen Menge an isolierter Substanz kein aussagekräftiges <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum erhalten werden.
- <sup>141</sup> Die ESI-Probe wurde der NMR-Lösung entnommen.

## Publikationen

- Zeitschriftenbeiträge
- Maison, W.; Küntzer, D.; Grohs, D.; Short and Efficient Synthesis of Diazabicycloalkane Dipeptide Mimics; *Synlett*, **2002**, *11*, 1795-1798.
- Grohs, D. C.; Maison, W.; Stereoselective Synthesis of Modular Dipeptide Mimetics Based on Diazabicycloalkane Backbones; *Amino Acids* **2003**, *25*, 122-123.
- Maison, W.; Grohs, D. C.; Prenzel, A. H. G. P.; Efficient Synthesis of Structurally Diverse Diazabicycloalkanes: Scaffolds for Modular Dipeptide Mimetics with Tunable Backbone Conformations; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *7*, 1527-1543.
- Grohs, D. C.; Maison, W.; An improved cyclization protocol for the synthesis of diazabicyclo[4.3.0.]alkanes; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4373-4376.
- Grohs, D. C.; Maison, W.; Synthesis of modular dipeptide mimetics on the basis of diazabicycloalkanes and derivatives thereof with sulphur containing side chains; *Amino Acids* **2005**, *29*, 131-138.
- Posterbeiträge
- Grohs, D. C.; Maison, W.; Stereoselective synthesis of highly functionalized dipeptide mimetics: diazabicycloalkanes as modular ligands for cancer specific targets; *Academia Meets Industrie at Lilly*, Hamburg, 17. und 18. Juli **2003**.
- Grohs, D. C.; Maison, W.; Stereoselective Synthesis of Modular Dipeptide Mimetics Based on Diazabicycloalkane Backbones; *8<sup>th</sup> International Congress on Amino Acids and Proteins*, Rome, 5. – 9. September **2003**.



---

Grohs, D. C.; Maison, W.; Diazabicycloalkanes as Potent PSMA Inhibitors – Synthesis and Biological Activity; *GDCH-JCF-Frühjahrssymposium*, Heidelberg, 31 März – 3. April **2004**.

Grohs, D. C.; Maison, W.; Modulare Liganden für das Prostata spezifische Membran Antigen: Synthese und biologische Evaluation; *ORCHEM*, Bad Nauheim, 9. – 11. September **2004**.

## Vorträge

Grohs, D. C.; Modulare Liganden für krebsspezifische Membranproteine; *Nachwuchswissenschaftler Treffen Bioorganische Chemie*, Hamburg, 17. – 19. September **2003**.

Grohs, D. C.; Synthesis and Biological Activity of Diazabicycloalkanes, a New Class of PSMA Inhibitors; *Roche Symposium for Leading Chemists of the Next Decade*, Basel, 20. – 22. Oktober **2004**.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Daniel Christoph Grohs  
geb. am 06.08.1976 in Hamburg

### Schule / Ausbildung

08/83 – 07/87	Grundschule
08/87 – 06/96	Gymnasium – Abitur
07/96 – 09/97	Zivildienst in St. Petersburg, Russland

### Wissenschaftlicher Werdegang

09/97 – 09/98	University College London, England Chemistry with Management Studies
10/98 – 05/02	Universität Hamburg: Studium der Chemie
10/01 – 05/02	Diplomarbeit am Institut für Angewandte und Anorganische Chemie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. J. Heck unter der Betreuung von Dr. A. Terfort
seit 07/02	Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. C. Meier unter der Betreuung von Dr. W. Maison
10/03 – 04/05	Betriebswirtschaftslehre für Chemiker, Universität Hamburg

---

**Förderungen**

- 06/96 Frithoff-Bader-Preis in Chemie, 1996
- 01/03 – 12/04 Promotionsstipendium des Fonds der chemischen Industrie

**Praktika / Jobs**

- 07/98 – 08/98 Mineralimpex - Budapest, Ungarn; Mitarbeit bei der Implementierung eines neuen Preisstabilitätssystems unter der Berücksichtigung der Besonderheiten des ungarischen Mineralölmarktes
- 04/02 – 09/02 Betreuung von Medizinstudenten im Rahmen des anorganischen Chemiepraktikums an der Universität Hamburg
- 01/05 – 05/05 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in Lehre und Forschung, Institut für organische Chemie, Universität Hamburg
- seit 06/05 Hoffmann-Eitle, Patentanwaltskanzlei, München

Hamburg, September 2005

### **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwandt habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer mit den im Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Hamburg, den