

Synthese neuartiger krebsspezifischer Carboxypeptidase-Liganden



Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich 08 „Biologie und Chemie“

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Diplom-Chemiker / Master of Business Administration (CDI)

Christian-Hubertus Küchenthal

aus Grünberg

Gießen im Januar 2012

Erstgutachter:

Prof. Dr. Wolfgang Maison

Zweitgutachter:

Prof. Dr. Richard Göttlich

Abgabe der Dissertation im Prüfungsamt:

**„Ein Steinhaufen hört auf, ein Steinhaufen zu sein, sobald ein einziger
Mensch ihn betrachtet, der das Bild einer Kathedrale in sich trägt.“**

(Antoine de Saint-Exupéry, 1900-1944)

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I. PUBLIKATIONEN	11
II. ABKÜRZUNGEN	12
III. EINLEITUNG	15
III.1. PERSONALISIERTE MEDIZIN	15
III.2. TUMOR-TARGETING	16
III.2.1. ANTIKÖRPER VS. KLEINE MOLEKÜLE	18
III.2.2. KOMBINATORISCHE CHEMIE	20
III.3. PROSTATAKREBS	22
III.3.1. AKTUELLE DIAGNOSEMETHODEN	22
IV. KENNTNISSTAND	24
IV.1. PROSTATA-SPEZIFISCHES MEMBRAN-ANTIGEN (PSMA)	24
IV.2. PSMA-ANTIKÖRPER, GPI UND ANDERE GLUTAMATCARBOXYPEPTIDASE-LIGANDEN	26
IV.3. STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON PHOSPHINSÄUREN UND IHRER DERIVATE	29
V. ZIELSETZUNG	31
V.1. DARSTELLUNG VON CARBOXYPEPTIDASE-LIGANDEN NACH DEM MODULAREN SYNTHESPRINZIP	31
V.1.1. DARSTELLUNG VON GPI-BASIERTEN PHOSPHINSÄURE-DERIVATEN ZUR ANWENDUNG IN DER KOMBINATORISCHEN CHEMIE	32
V.1.2. STEREOSELEKTIVE DARSTELLUNG VON PHOSPHINSÄURE-DERIVATEN MITTELS INTRAMOLEKULAREM CHIRALITÄTSTRANSFER	33
V.2. DARSTELLUNG VON FURAN-BASIERTEN CARBOXYPEPTIDASE-LIGANDEN	34

INHALTSVERZEICHNIS

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	36
VI.1. DARSTELLUNG VON CARBOXYPEPTIDASE-LIGANDEN NACH DEM MODULAREN SYNTHESPRINZIP	36
VI.1.1. DARSTELLUNG VON GPI UND GPI-DERIVATEN ZUR ANWENDUNG IN DER KOMBINATORISCHEN CHEMIE	36
VI.1.2. VERSUCH DER STEREOSELEKTIVEN DARSTELLUNG VON GPI-DERIVATEN MITTELS INTRAMOLEKULARER STEREOSELEKTIVER UMLAGERUNG	53
VI.1.3. VERSUCH DER STEREOSELEKTIVEN DARSTELLUNG VON α -AMINOPHOSPHINSÄUREN MITTELS INTRAMOLEKULARER STEREOSELEKTIVER PHOSPHA-MICHAEL-ADDITION	89
VI.2. VERSUCH DER DARSTELLUNG VON FURAN-BASIERTEN CARBOXYPEPTIDASE-LIGANDEN	100
VI.2.1. DARSTELLUNG ÜBER CYCLISCHE ALKENE	101
VI.2.2. DARSTELLUNG ÜBER SUBSTITUTIONSREAKTIONEN	105
VI.2.3. DARSTELLUNG ÜBER UMLAGERUNGEN	108
VII. ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK / SUMMARY	111
VII.1. ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK	111
VII.2. SUMMARY	118
VIII. EXPERIMENTALTEIL	122
VIII.1 ANALYTIK UND PRÄPARATIVE CHROMATOGRAPHIE	122
VIII.2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN	126
VIII.3 SYNTHESVORSCHRIFTEN	133
IX. LITERATURVERZEICHNIS	210
X. DANKSAGUNG	224
XI. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	225

I. Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

- Küchenthal, C.-H., Migenda, J., Polednia, M., Maison, W., An Improved Protocol for the Preparation of (S)-Vinylglycine from (S)-Methionine, *Amino Acids* **2010**, 39, 443-448.

Zusätzlich entstanden folgende Publikationen in dieser Zeit:

- Küchenthal, C.-H., Maison, W., Antibody Recruiting Small Molecules: A New Option for Prostate Tumor Therapy by PSMA Targeting, *ChemBioChem* **2010**, 11, 1052-1054.
- Küchenthal, C.-H., Maison, W., Synthesis of Cyclic Hydrazino alpha-Carboxylic Acids, *Synthesis* **2010**, 719-740.

II. Abkürzungen

Å	Ångström
Δ	Hitze
δ	chemische Verschiebung [ppm]
λ	Wellenlänge [nm]
ν	Wellenzahl [cm^{-1}]
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolutiert
Abs	Absorption
AS	Aminosäure
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamid
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
Cbz	<i>N</i> -Carbobenzoxo
CbzCl	Benzoxycarbonylchlorid
COSY	Correlated spectroscopy
d	Dublett
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan / Triethylendiamin (TEDA)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
dd	Dublett von Dublett
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	diastereomeric ratio
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ee	Enantiomerenüberschuss
Eq	Äquivalent(e)
ESI-TOF-MS	Electron spray ionisation time-of-flight mass spectrometry
Et	Ethyl
EtOAc	Essigsäureethylester / Ethylacetat
g	Gramm
GC	Gaschromatographie

II. ABKÜRZUNGEN

gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunden
HBTU	2-(1H-Benzotriazolyl)-1,1,3,3-Tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HMBC	Heteronuclear multiple bond coherence
HMDS	Hexamethyldisilazan
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	High pressure liquid chromatography
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
Hz	Hertz
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]
K _i	Inhibitionskonstante
K _d	Dissoziationskonstante
konz.	konzentriert
L	Liter
LCMS	Liquid chromatography mass spectrometry
LDA	Lithiumdiisopropylamid
m	Multiplett
M	Molgewicht
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
Ms	Methansulfonyl, Mesyl
N	Normalität
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Nuclear magnetic resonance / Kernmagnetresonanzspektroskopie
NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy
OMP	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid
PG	Protection group / Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PivCl	Pivaloylchlorid
ppm	parts per million
Pr	Propyl
q	Quartett
quant.	quantitativ
quin	Quintett

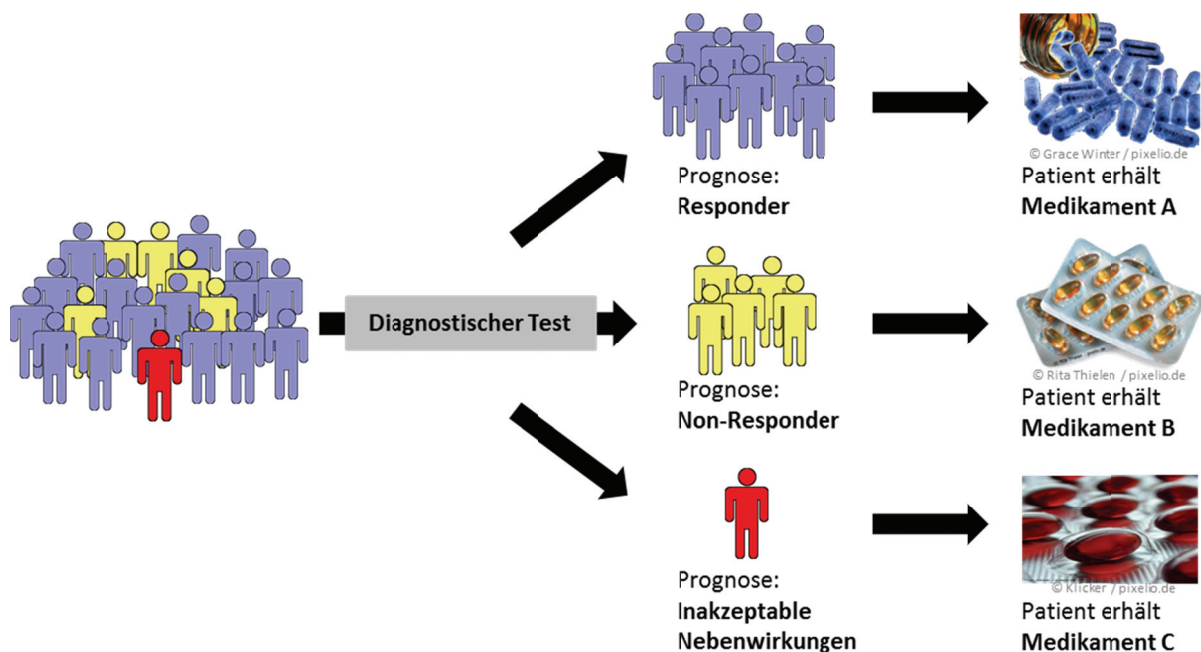
II. ABKÜRZUNGEN

R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
sept	Septett
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
TEA	Triethylamin
Tf	Triflat
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl

III. Einleitung

III.1. Personalisierte Medizin

„Meine Gene, mein Krebs, meine Therapie“ titelte Spiegel Online im Februar 2010.[Briseño, C. 2010] Gemeint war damit, dass man eine auf den einzelnen Patienten abgestimmte, effektive und effiziente Therapie gegen eine Krankheit, hier im Speziellen gegen Krebs, entwickeln kann, wenn man dessen Gene und auch das Erbgut des Tumors genau kennt. Diese neue, angestrebte Herangehensweise wird als „Personalisierte Medizin“ – häufig auch als „Individualisierte Medizin“ – bezeichnet und stellt einen der aktuellen, globalen Megatrends im Bereich Life Sciences und Healthcare dar.[HÜSING, B., 2010; PWC WHITE PAPER, 2011]



Graphik Nr. 1: Schema zur individuellen therapeutischen Behandlung von Patientengruppen nach dem Prinzip der Stratifizierten bzw. Personalisierten Medizin.

Für die Pharmazeutische Industrie bedeutet dies, dass die in der Vergangenheit praktizierte Entwicklung von Blockbuster-Medikamenten über alle, sehr diversen Patientengruppen hinweg kein Zukunftsmodell für die Forschungspipeline darstellt. Viele der potentiellen Kandidaten scheitern zur Zeit in der dritten Stufe der klinischen Tests, da erst hier festgestellt wird, wie gering die Erfolgsquote bei der bisher homogen erschienenen Patientenpopulation auf Grund von „Non-Respondern“ ist (in Graphik Nr. 1 mittlere Patientengruppe in Gelb dargestellt) bzw. wie hoch die plötzlich auftretenden Nebenwirkungen sind (in Graphik Nr. 1 untere Patientengruppe in Rot dargestellt). Bis dahin wurden große Summen an Forschungsgeldern in diese Medikamente in spe investiert, die dann an der letzten

III. EINLEITUNG

Hürde scheitern. Doch manchmal liegt es nicht am Medikament selbst, sondern in den vom Medikament angesteuerten Zielstrukturen, die mitunter in einzelnen Patientengruppen auf Grund der genetischen Gegebenheiten gar nicht auftreten. Für die klinischen Studien bedeutet dies, dass man im Vorfeld die für das Medikament in Frage kommenden Patienten an Hand von maßgeblichen, d.h. klinisch relevanten, Unterschieden identifizieren sollte (in Graphik Nr. 1 als obere, blaue Patientengruppe dargestellt). Anschließend kann man auf Grund dieser Unterschiede, den sogenannten Biomarkern, klassifizieren, um damit die Patientenkohorte genauer zu kennen und die Tests darauf abzustimmen.[TRUSHEIM, M. R., 2007] Diese Klassifizierung wird auch als „Stratifizierte Medizin“ bezeichnet und stellt damit eine Vorstufe der Personalisierten Medizin dar. Bislang sind diese Modelle noch weitgehend unterentwickelt.

Erste Erfolge im Bereich der Biomarker-Forschung werden im Zuge der Genom- und Postgenomforschung zugänglich, indem Genom-, Transkriptom-, Proteom- und Metabolomanalysen sowie Verfahren der molekularen Bildgebung zum Einsatz kommen.[HÜSING, B., 2010] Die daraus entwickelten, aktuell auf dem Markt befindlichen Medikamente Glivec® (Novartis) gegen die chronische myeloische Leukämie (BCR-ABL-positiver Tyrosinkinase Genotyp),[CAPDEVILLE, R., 2002] Herceptin® (Roche) gegen Brustkrebs (HER2/neu-Rezeptor)[BURSTEIN, H. J., 2005] oder Erbitux® (Merck KGaA) gegen das Kolorektal-Karzinom (KRAS-Wildtyp-Tumore) entsprechen damit erstmals den Anforderungen, die man an Biomarker-gestützte Therapiemittel stellt. Bislang sind dies jedoch nur wenige, erfolgreiche Ergebnisse im Bereich der Personalisierten Medizin, so dass noch großes Potential für dieses Forschungsgebiet zu erwarten ist.

Für die aussichtsreiche, zukunftsorientierte Krebstherapie stellt das sogenannte Tumor-Targeting einen ersten, positiven Weg in Richtung Personalisierte/Stratifizierte Medizin dar.

III.2. Tumor-Targeting

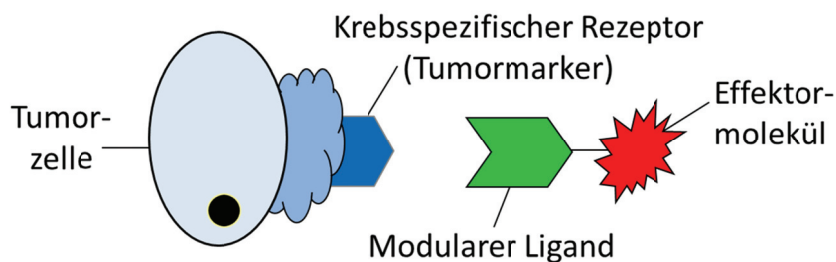
In 2007 starben in den USA 562.875 Menschen an den Folgen von Krebs.[XU, J., 2010] Dies waren 23 % aller damals registrierten Todesfälle in den Vereinigten Staaten. Damit stellt dort das Karzinom nach Herzkrankheiten mit 25 % die zweithäufigste, krankheitsbedingte Todesursache dar, gefolgt von zerebrovaskulären Krankheiten (6 %).[XU, J., 2010]

Neue Ergebnisse der Krebsforschung sorgten seit 1991 für eine Abschwächung der Sterberaten für Tumore, wodurch annähernd ein Plateauzustand erreicht wurde.[SIEGEL, R., 2011] Die diesen positiven Entwicklungen zugrunde liegende Forschung zielte vor allem auf eine frühere Diagnose der Tumore, eine bessere Klassifizierung des Stadiums sowie einer darauf angepassten, spezifischen und somit effizienteren Therapie ab.[SIEGEL, R., 2011] Nichts desto trotz war und ist es schwierig, ein

III. EINLEITUNG

Heilmittel für die meisten Krebsarten zu finden, und leider ist die Suche in den meisten Fällen auch nicht erfolgreich.[KAMB, A., 2007]

Gerade die Unterscheidung zwischen Tumorzellen und gesundem Gewebe stellt eine der größten Herausforderungen der aktuellen Krebstherapie dar. Damit verbunden ist die Möglichkeit einer sensitiven Detektion und gewebespezifischen Behandlung des Karzinoms, um ernsthafte Nebenwirkungen der klassischen, nicht selektiven Chemotherapeutika vermeiden zu können.[COLLINS, I., 2006; NIEMOELLER, O. M., 2011] Man spricht daher von dem sogenannten Tumor-Targeting, dem das von Paul Ehrlich vor über hundert Jahren entwickelte Konzept der „magic bullet“ zugrunde liegt (siehe Graphik Nr. 2).[WINAU, F., 2004; STREBHARDT, K., 2008]



Graphik Nr. 2: Schema des Tumor-Targetings mittels modularer Liganden-Systeme, die hochselektiv an krebsspezifische Rezeptoren auf der Tumorzelloberfläche (Tumormarker) binden und so mittels konjugierter Effektormoleküle für einen spezifischen Effekt am Ort des Tumors sorgen.

Für die meisten Anwendungen im Bereich des Tumor-Targetings bietet sich das Ansteuern krebsspezifischer Rezeptoren, auch als Tumormarker bezeichnet, auf der Zelloberfläche an. Diese können leichter mittels spezifisch an sie bindende Liganden/Antikörper adressiert werden, da eine Vielzahl von Therapeutika/Diagnostika die Zellmembran oft nicht durch passive Diffusion passieren können. Dieser Ansatz imitiert dabei das Grundprinzip unseres natürlichen Abwehrmechanismus gegen Krebs und andere Pathogene: das Immunsystem. Daher ist hier durchaus eine Parallele zur Tumoringpfung zu sehen.[GILBOA, E., 2004] Als Tumormarker wurden in der Vergangenheit vor allem gut bekannte, krebsspezifische Zelloberflächen-Epitope, wie Integrine,[MEYER, A., 2006] TNF-Rezeptoren („Todesrezeptoren“)[TAKEDA, K., 2007; PAVET, V., 2010] und Wachstumsfaktor-Rezeptoren,[NIEMOELLER, O. M., 2011] verwendet.

Im Gegensatz zu den invasiven Tests, die eine Blut- oder Gewebeentnahme zur Diagnose von Krebszellen erfordern, ermöglichen spezifische, optische Diagnoseverfahren schnelle und einfach zu handhabende Methoden, die in Zukunft für eine Krebsfrüherkennung genutzt werden könnten.

III. EINLEITUNG

Zur Bestimmung molekularer Targets für Tumoring-Anwendungen müssen Radio-markierte bzw. Fluoreszenzfarbstoff-markierte, spezifisch an das Zielmolekül bindende Liganden oder Antikörper entwickelt und in diversen klinischen Stufen untersucht werden.[EMONDS, K. M., 2009]

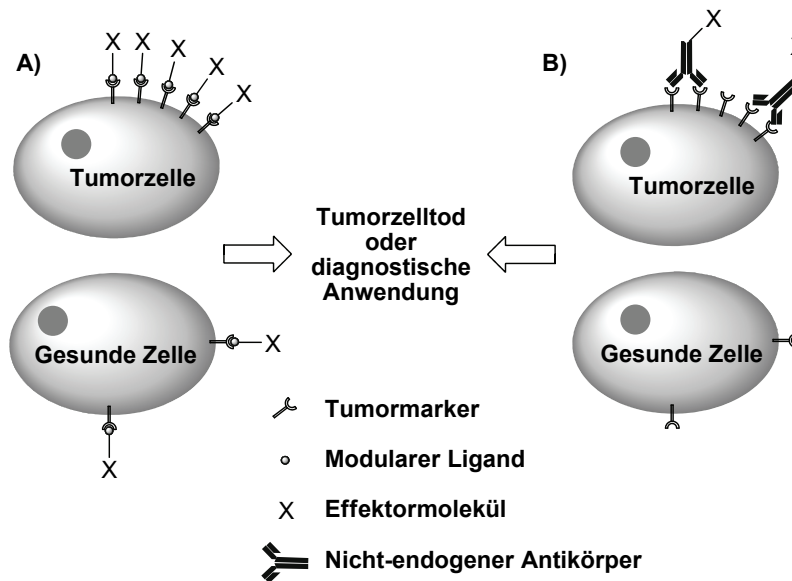
Für Tumoring-Anwendungen bieten sich die Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) oder die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) an.[EMONDS, K. M., 2009; POMPER, M. G., 2008; MISRA, P., 2007; BOSWELL, C. A., 2007, GAMBHIR, S. S., 2001] Auf Grund der jeweiligen Lage einzelner Organe kann auch Nah-Infrarot-Fluoreszenz (NIR), die eine hohe Gewebepenetration besitzt und somit ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis aufweist, für die Detektion genutzt werden (Wellenlängenbereich 650-900 nm).[FUNOVICS, M., 2007; HUMBLET, V., 2009]

Mittels der neuen Imaging-Verfahren, wie SPECT oder PET, können pathologische Prozesse auf molekularem Level in bzw. an Tumorzellen detektiert werden und sie bieten so die Möglichkeit *in vivo* Mechanismen der Krankheit in ihrem natürlichen, physiologischen Umfeld zu visualisieren. Dies ist im Sinne der Früherkennung besonders bei Tumoren, die bei zu später Erkennung nicht mehr heilbar sind, wie beispielsweise dem Prostatakarzinom, vielversprechend.

III.2.1. Antikörper vs. Kleine Moleküle

Für das spezifische Targeting der Tumormarker eignen sich zum einen markierte Antikörper, die bestimmte Bereiche der intra- oder extrazellulären Epitope der karzinomspezifischen Proteine, diese werden auch als Tumormarker bezeichnet, erkennen. Zum anderen können kleine, markierte Moleküle, die hochaffin nach dem „Induced Fit“- oder auch „Hand in Handschuh“-Theorie in die aktiven Taschen der Tumormarker binden, genutzt werden (siehe Graphik Nr. 3).[KÜCHENTHAL, C.-H., 2010a] Nach der „Induced fit“-Theorie passt sich der Rezeptor bzw. hier Tumormarker an den Liganden zu einem gewissen Grad in seiner Struktur an, daher ist das meist bekanntere „Schlüssel-Schloss“-Prinzip von Emil Fischer[FISCHER, E., 1890; FISCHER, E., 1894] heute veraltet.[KOSHLAND, D. E., 1994; KOSHLAND, D. E., 1995]

III. EINLEITUNG



Graphik Nr. 3: Zwei Ansätze um Zelloberflächenepitope zu adressieren. A) Nutzung von kleinen modularen Liganden, an die ein Effektormolekül für therapeutische oder diagnostische Anwendungen gebunden ist, wobei zur effizienten Differenzierung ein signifikanter Unterschied in der Rezeptordichte zwischen Tumor- und gesunder Zelle vorhanden sein muss. B) Nutzung von nicht-endogenen Antikörpern, die entweder ein Effektormolekül tragen oder eine Autoimmunantwort injizieren, wobei der multivalente Bindungsmodus der Antikörper die Spezifität gegenüber Tumorzellen erhöht.

Neben der Eigenschaft der hochaffinen Bindung an Tumormarker müssen die zu entwickelnden Liganden die Konjugation von Effektormolekülen (u.a. Fluoreszenzfarbstoffe, Radionuklide oder Zytostatika) ermöglichen, ohne in hohem Maße an Bindungsaffinität zu verlieren.

Monoklonale Antikörper, die kovalent über einen Linker mit einem Effektormolekül verbunden sind, sogenannte Antikörper- oder Immunkonjugate, waren die ersten zielgerichteten Antitumoreagentien (Gemtuzumab-Ozogamicin, zugelassen in den USA von 2000-2010). [HARRIS, M., 2004]

Die Nachteile von monoklonalen Antikörpern sind ihre lange Halbwertszeit im Blutkreislauf und damit ein schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis sowie eine schlechte Tumor-Penetration (besonders bei Knochenmetastasen). [JAIN, R. K., 1990; FRIEDRICH, S. W., 2002] Jedoch erhöhen die Antikörper auf Grund ihres multivalenten Bindungsmodus deutlich die Spezifität gegenüber Tumorzellen im Vergleich zu gesunden Zellen (siehe Graphik Nr. 3) und können unter Umständen für das direkte Auslösen einer Immunantwort gegen die Tumorzelle eingesetzt werden, ohne an ein zusätzliches Effektormolekül gebunden zu sein. [REICHERT, J. M., 2007] Nicht-endogene, also nicht-körpereigene, Antikörper können allerdings in einigen Fällen zu unerwünschten Immunantworten des Körpers führen.

Aus den genannten Gründen verwenden viele Forscher stattdessen kleine Moleküle als modulare Liganden. [IMAI, K., 2006; MAISON, W., 2003a; MAISON, W., 2003b] Diese zeigen im Vergleich zu Antikörpern eine raschere Blutklärung und eine gesteigerte Diffusionsrate im Extravaskularraum. Der

III. EINLEITUNG

besondere Vorteil der kleinen Moleküle liegt jedoch in der relativ zu Antikörpern einfachen Veränderbarkeit der Strukturen, so dass diverse chemische Eigenschaften eine rasche Veränderung der Bindungsaffinitäten und der Pharmakokinetik ermöglichen. Nachteilig wirkt sich jedoch aus, dass die Rezeptordichte an Tumorzellen gegenüber gesunden Zellen meist deutlich erhöht sein muss, um beide Zellarten spezifisch voneinander unterscheiden zu können (siehe Graphik Nr. 3). Die pharmazeutisch relevanten Affinitäten und die Spezifität für die zu adressierende Tumorzelle sind dagegen oft ein Hindernis. Multimerisierung bietet hier meist eine wertvolle Lösung.[KIESSLING, L. L., 2000; MAMMEN, M., 1998a; MAMMEN, M., 1998b; MISRA, P., 2007; THUMSHIRN, G., 2003]

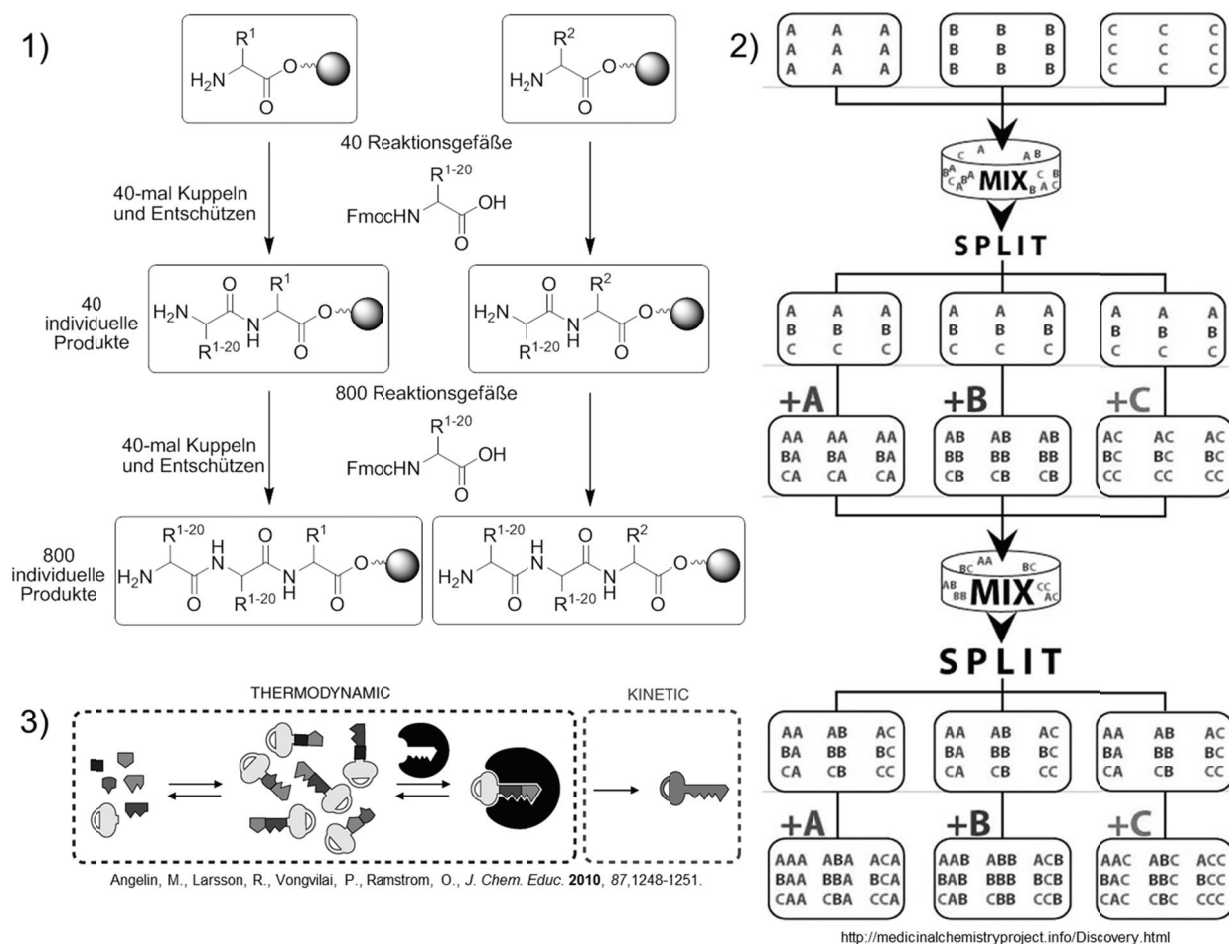
Die Kombination von Antikörper und kleinem Molekül kann daher zu interessanten Ergebnissen führen, wie es zum Beispiel kürzlich von Spiegel *et al.* in der Anwendung gegen Prostatakrebs gezeigt werden konnte.[MURELLI, R. P., 2009; KÜCHENTHAL, C.-H., 2010a] Hierbei konjugierten die Forscher ein Harnstoffderivat, das als modularer Ligand spezifisch an einen auf der Prostatakrebszelloberfläche befindlichen Tumormarker (PSMA) bindet, über einen Spacer mit einem 2,4-Dinitrophenylrest, der wiederum im Körper des Patienten endogenen Antikörpern präsentiert wird und so einen zielgerichteten Zelltod auslöst.

III.2.2. Kombinatorische Chemie

Eine sehr wertvolle Methode zur Suche und Optimierung von Ligandensystemen ist die Kombinatorische Chemie, deren Ziel es ist, eine möglichst große Anzahl an unterschiedlichen Substanzen durch Kombination unterschiedlicher Grundbaueinheiten („building blocks“) zu erstellen.[GORDON, E. M., 1994; LOWE, G., 1995] Dabei liegt die Qualität der Substanzbibliothek weniger in der großen Summe der Verbindungen, als vielmehr in deren Vielfältigkeit.[GALLOP, M. A., 1994; SCHREIBER, S. L., 2000] Hilfreich war hier die Entwicklung halb- und vollautomatischer Syntheseroboter, die auf die am häufigsten genutzte Methode der Festphasensynthese zurückgreifen.[FRÜCHTEL, J. S., 1996] Hierbei wird zunächst einer der Grundbausteine über ein Linker-Molekül kovalent mit einem polymeren, im Reaktionsmedium unlöslichen Trägermaterial verknüpft und anschließend die Grundbausteine in verschiedener Kombination verbunden.[GUILLIER, F., 2000] Durch Nutzung der Festphasensynthese wird die Reinigung der dargestellten Verbindungen stark erleichtert und die Ausbeuten erhöht.[FRÜCHTEL, J. S., 1996]

Zum Aufbau der Substanzbibliotheken kann auf drei unterschiedliche Methoden zurückgegriffen werden (siehe Graphik Nr. 4).[THOMPSON, L. A., 1996]

III. EINLEITUNG



Graphik Nr. 4: 1) Parallelsynthese, 2) Split-and-Mix-Synthese, 3) Dynamische Kombinatorische Chemie, DCC (linker, blauer Kasten) bzw. Dynamische Kombinatorische Trennung, DCR (linker und rechter Kasten).

- 1) Die Parallelsynthese, bei der die verschiedenen Verbindungen nebeneinander und somit getrennt voneinander hergestellt werden,
- 2) die Split-and-Mix-Synthese, bei der mit unterschiedlichen Grundbausteinen beladene Trägermaterialien gleichmäßig auf mehrere verschiedene Gefäße verteilt und dann jeweils unterschiedliche weitere Bausteine hinzugefügt werden. Die erhaltenen Verbindungen können dann wiederum nach Kupplung aufgeteilt und mit neuen Bausteinen verbunden werden,
- 3) die Dynamische Kombinatorische Chemie (DCC), bei der die Bibliotheken durch ein thermodynamisches Gleichgewicht dynamisch aus einer Mischung von verschiedenen Bausteinen aufgebaut werden und direkt von Targets, wie Enzymen, je nach Spezifität umgesetzt werden, so dass über die Änderung der Mischungszusammensetzung eine Aussage der bevorzugten Liganden getroffen werden kann.[RAMSTRÖM, O., 2002; CORBETT, P. T., 2006] Diese Methode kann gegebenenfalls noch durch kinetische Effekte verstärkt werden. Hierbei erfolgt eine Umsetzung der nicht präferierten in die bevorzugten Liganden nach dem Prinzip von Le Chatelier (Dynamische Kombinatorische Trennung, dynamic combinatorial resolution, DCR).[ANGELIN, M., 2010]

III. EINLEITUNG

Die dargestellten Moleküle können somit in ihrer Gesamtheit als Bibliothek durch Tests bezüglich ihrer Eigenschaften als Liganden bzw. Inhibitoren für verschiedene Rezeptoren und Enzyme in der medizinischen Forschung eingesetzt werden.[KENNEDY, J. P., 2008] Auf diese Weise können jedoch auch in umgekehrter Richtung strukturell bzw. funktionell verwandte Rezeptoren mit Hilfe von Substanzbibliotheken, deren Moleküle ähnliche Grundstrukturen aufweisen, identifiziert werden. Die Bibliotheken dienen damit zum Beispiel der Bestimmung neuer Tumormarker.

III.3. Prostatakrebs

Prostatakrebs ist zur Zeit der häufigste Tumor bei Männern in den westlichen Industrienationen (geschätzte 240.890 (29 %) neu diagnostizierte Fälle von Prostatakrebs in den USA in 2011).[SIEGEL, R., 2011; ROBERT KOCH-INSTITUT, 2010] Zudem stellen Prostatakarzinome auf Grund von Metastasenbildung in Lymphknoten und Knochen die zweithäufigste Ursache für den tumorbedingten Tod bei Menschen dar (geschätzte 33.720 Tote in den USA in 2011, 18 % mehr als 2008).[SIEGEL, R., 2011] Etwa 10 % der untersuchten Männer zeigen bereits bei der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms Metastasen, wodurch eine Heilung in diesem Stadium nicht mehr möglich ist.[WÖRMANN, B., 2010] Hormonblockaden können für eine gewisse Zeit das Fortschreiten der Krankheit stoppen, jedoch ist eine spätere Entwicklung als hormonunabhängiges (hormonrefraktäres) Prostatakarzinom (HRPC) dennoch möglich.[HENDRIKSEN, P. J. M., 2006] Linderung, ohne eine Chance auf gleichzeitige Heilung, ist dann nur noch durch Chemotherapie (z. B. mittels Taxane) sowie weitere unterstützende Maßnahmen, wie Bestrahlung des Gewebes, möglich.[WÖRMANN, B., 2010]

III.3.1. Aktuelle Diagnosemethoden

Eine frühzeitige Diagnose des Prostatakrebs kann Tumore in frühen, metastase-freien Stadien identifizieren und so wirkungsvolle Therapien gegen die Krankheit ermöglichen.[WANG, X., 2007] Bisherige Diagnoseansätze sind jedoch wenig erfolgreich.

Die meist verwendete, aber sehr ungenaue Methode, unnatürliche Veränderungen der Prostata festzustellen, bildet das Abtasten und Ultraschalluntersuchungen.[HRICAK, H. 2007] Diese zeigen jedoch im Ergebnis keinen Unterschied zu der häufig auftretenden, gutartigen Benignen Prostatahyperplasie (BPH), die hormonbedingt zu einer Vergrößerung des Gewebes führt.

Etwas genauer ist hier der PSA-Test. PSA steht für das Prostata-spezifische Antigen, eine Serin-Protease, die ungebunden sowohl in der gesunden als auch erkrankten Prostatazelle vorkommt und

III. EINLEITUNG

auch im Blut nachgewiesen werden kann.[CATALONA, W. J., 1991] Absolutwerte, die auf das Vorhandensein eines Tumors hinweisen, sind jedoch nicht zielführend, da sie von der Größe der Prostata, dem Alter des Patienten, physikalischem Stress und vorhandenen Entzündungen im Körper abhängen.[THOMPSON, I. M., 2004; TRICOLI, J. V., 2004] Dennoch eignet sich der PSA-Spiegel gut für die Klassifizierung des Tumorstadiums und das Monitoring erkrankter Patienten.

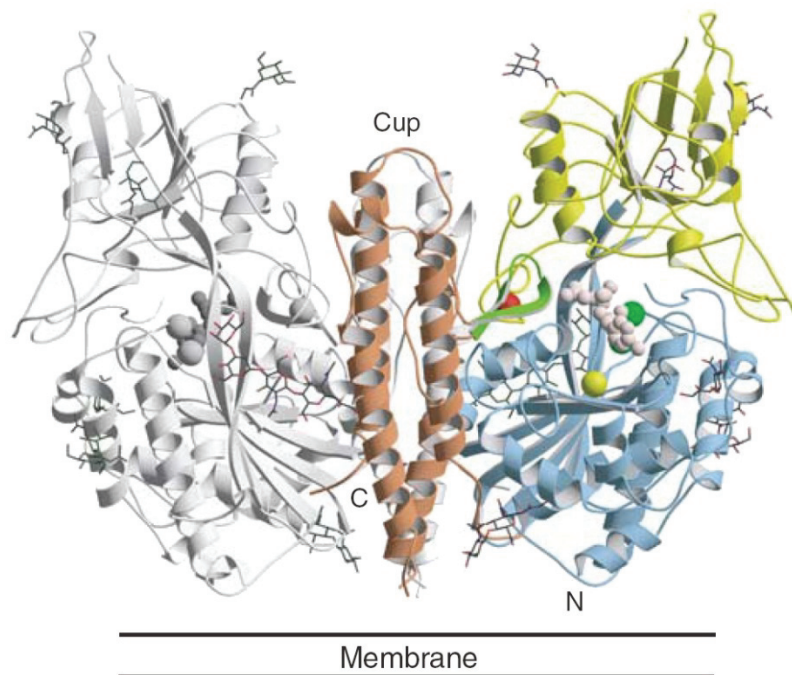
Die genaueste, jedoch stark invasive und für den Patienten aufwändigste Methode stellt die Biopsie dar. Sie ist aus den genannten Gründen nicht für die routinemäßige Kontrolle geeignet und wird daher nur bei begründetem Verdacht angewendet.

Die aktuelle Forschung setzt somit auf nicht- oder minimal-invasive Diagnosemethoden.[WEIDNER, A., 2010] Neben den wenig spezifischen CT- und MRT-Verfahren, findet vermehrt das zuvor genannte Tumor-Targeting Anwendung, um spezifisch Prostatakarzinome auf Grund von hoch exprimierten Proteinen, wie dem Prostata-spezifischen Membran-Antigen (PSMA), zu identifizieren.[EMONDS, K. M., 2009]

IV. Kenntnisstand

IV.1. Prostata-spezifisches Membran-Antigen (PSMA)

1987 entdeckten Horoszewicz *et al.* durch Zuhilfenahme des spezifischen, monoklonalen Antikörpers 7E11-C5, der mittels Immunisierung mit LNCaP-Zellen erhalten wurde, das Prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA oder in älterer Literatur auch mit PSM bezeichnet).[HOROSZEWICZ, J. S., 1987] Seine Struktur ist identisch mit der Glutamatcarboxypeptidase II (GCP II) und Folathydrolase I [BARRETT, A. J., 1997] und wird in der Literatur oft auch in Verbindung mit der ähnlich aufgebauten *N*-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase (NAALADase) gebracht, die sich im Gehirn findet.[CHARTER, R. E., 1996]



Graphik Nr. 5: Röntgenkristallstruktur des Dimers von Glutamatcarboxypeptidase II. [MESTERS, J. R., 2006]
Domäne I wurde hellblau, Domäne II gelb und Domäne III braun markiert. Die dinuklearen Zinkcluster der aktiven Tasche sind als dunkelgrüne Kugeln dargestellt. Die rote Kugel stellt das Ca^{2+} -Ion, die gelbe ein Cl^{-} -Ion dar. Die kleineren, beige Kugeln zeigen den Rezeptorliganden GPI-18431 1. Die Erkennungseinheit für den Glutamat-ähnlichen Rest des Liganden wurde in hellgrün markiert.

PSMA ist ein aus 750 Aminosäuren bestehendes Transmembranprotein, genauer ein Typ II Membranglykoprotein, mit einem Molekulargewicht von $M_r = 110.000 \text{ g/mol}$. [ISRAELI, R. S., 1993 & 1994] Es wird in Prostatatumoren überexprimiert, kommt jedoch auch im gesunden Prostata- und anderen Geweben, wie Zwölffingerdarm, Blase und Nierentubuli, als auch in weiteren Karzinomen, wie Niere, Hoden, Darm und Blase, vor. [SILVER, D. A., 1997; KINOSHITA, Y., 2006] Die

IV. KENNTNISSTAND

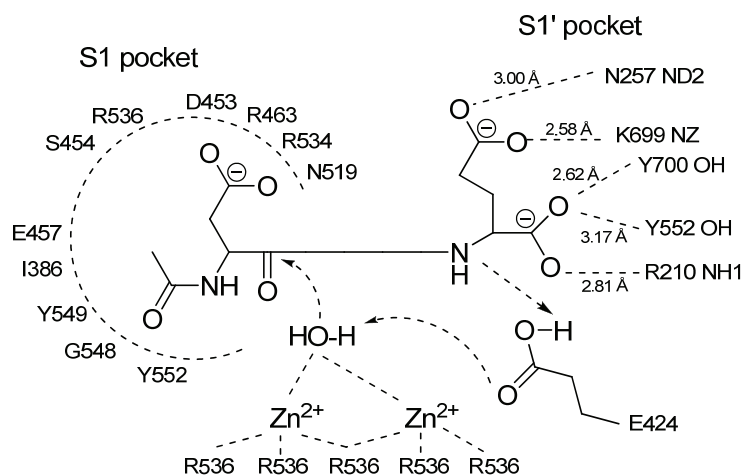
Überexprimierung von PSMA in Prostatakrebszellen beträgt gegenüber gesunden Prostatagewebezellen das Acht- bis Zwölffache.[O'KEEFE, D. S., 2004]

Graphik Nr. 5 zeigt eine Röntgenkristallstruktur des Dimers von GCPII, konjugiert mit dem Liganden GPI-18431 **1** ((S)-2-(4-Iodbenzylphosphonomethyl)-pentandisäure).[MESTERS, J. R., 2006]

Es konnte gezeigt werden, dass die Expression des Prostata-spezifischen Membran-Antigens mit dem Fortschreiten des Prostatakarzinoms korreliert,[ROSS, J. S., 2003] wobei die hormonrefraktären und metastasierten Tumore die größte Überexpression zeigten.[ISRAELI, R. S., 1994] Chang *et al.* konnten PSMA auch in tumorinduzierten Gefäßen in der Umgebung einer Vielzahl von Tumortypen identifizieren.[CHANG, S.S., 2001]

Für die Identifizierung von schlecht differenzierten, PSA-negativen Prostatakarzinomen kann die Diagnose über den Nachweis von PSMA nützlich sein. Zudem stellt PSMA durch sein Vorkommen in weiteren Tumorarten auch hierfür ein mögliches Target zur Krebsdiagnose und Behandlung dar.

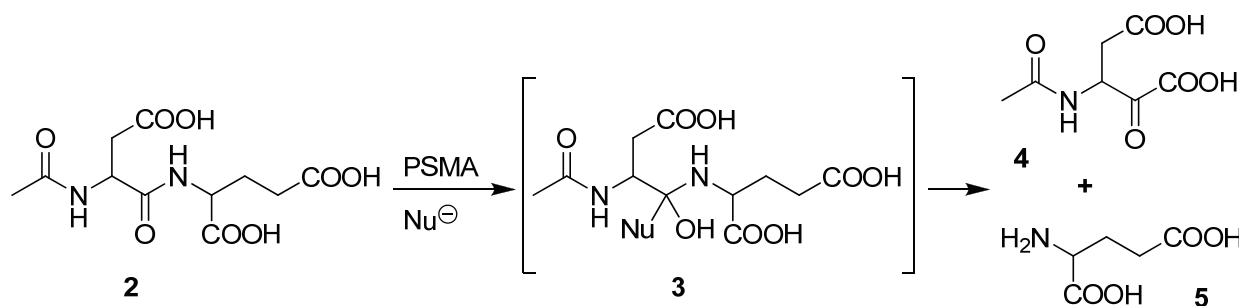
Für *in vitro* Tests neuer Liganden und Antikörper für Diagnoseanwendungen werden meist humane, androgen-responsive LNCaP-Zellen verwendet, da sie sowohl PSA als auch das Prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA) exprimieren.[ISRAELI, R. S., 1993]



Graphik Nr. 6: Schema der Komplexierung von NAAG 2 in PSMA.[HILGENFELD, R., 2006]

In vitro konnte gezeigt werden, dass das Prostata-spezifische Membran-Antigen Neurocarboxypeptidase-Aktivität zeigt und die natürlich im Körper vorkommende *N*-Acetyl-aspartyl-glutaminsäure (NAAG) **2** mittels eines aktiven Zentrums, das zwei Zn²⁺-Ionen enthält, zu *N*-Acetyl-asparaginsäure **4** und den Neurotransmitter Glutaminsäure **5** hydrolysiert.[CARTER, R. E., 1996] Graphik Nr. 6 zeigt das natürliche Substrat NAAG in den beiden aktiven Taschen S1 und S1' des PSMA-Rezeptors,[MESTERS, J. R., 2006] wohingegen Graphik Nr. 7 die Hydrolysereaktion mit tetraedrischem Übergangszustand **5** darstellt.

IV. KENNTNISSTAND



Graphik Nr. 7: Hydrolysereaktion von NAAG 2 zu N-Acetylasparaginsäure 4 und Glutaminsäure 5 über den tetraedrischen Übergangszustand 3.

Zudem zeigt PSMA Folathydrolase-Aktivität.[PINTO, J. T., 1996] Seine natürliche *in vivo*-Funktion konnte jedoch bisher nicht genau ermittelt werden. Conway *et al.* zeigten allerdings, dass die Angiogenese in PSMA-Null-Mäusen deutlich gemindert und zudem die Enzymaktivität des PSMA in *in vitro*-Versuchen für das Eindringen in Endothelzellen notwendig ist.[CONWAY, R. E., 2006]

IV.2. PSMA-Antikörper, GPI und andere Glutamatcarboxypeptidase-Liganden

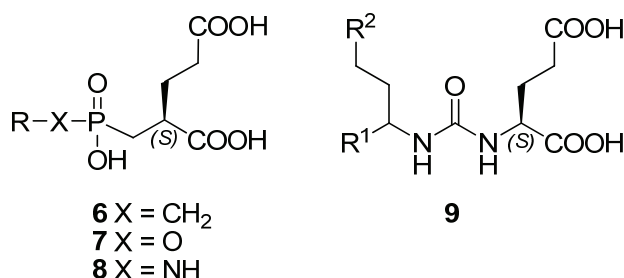
Generell eignen sich an PSMA bindende Antikörper zur Detektion von Prostatakrebszellen.[MURPHY, G. P., 1998] Der bereits genannte monoklonale Antikörper 7E11-C5.3 bindet intrazellulär an PSMA und ist aktuell als ¹¹¹Indium-markierter radiodiagnostischer Marker (CYT-356) unter dem Namen ProstaScint® (Capromab Pendetide, Cytogen Corporation) erhältlich.[HASEMAN, M. K., 1996; ELGAMAL, A. A., 1998; PETRONIS, J. D., 1998] Durch die intrazelluläre Bindung kommt für die Detektion von Prostatatumorzellen jedoch nur eine Überprüfung von zerstörten Zellen in Frage, um eine Bindung zwischen Antikörper und Tumormarker zu ermöglichen.

Einige Ansätze haben daher Antikörper, wie 3E11 oder J591,[MILOWSKY, M. I., 2004] hervorgebracht, die auch extrazellulär an PSMA binden und so leichter für diagnostische Anwendungen genutzt werden können.[MURPHY, G. P., 1998; SMITH-JONES, P. M., 2003]

Die aktuelle Forschung setzt nun auch auf endogene Antikörpertherapien unter Zuhilfenahme von Antikörper-rekrutierender, kleiner Moleküle, da hier im Vergleich zu nicht-körpereigenen Antikörper-Therapien die Wahrscheinlichkeit einer für den Patienten negativen Immunantwort deutlich geringer ist.[MURELLI, R. P., 2009; KÜCHENTHAL, C.-H., 2010a] Zudem sind Antikörper relativ teuer gegenüber kleinen Molekül-Medikamenten und ihre suboptimalen pharmakokinetischen Eigenschaften sorgen für manche Probleme bei tumorabhängigen Anwendungen.

IV. KENNTNISSTAND

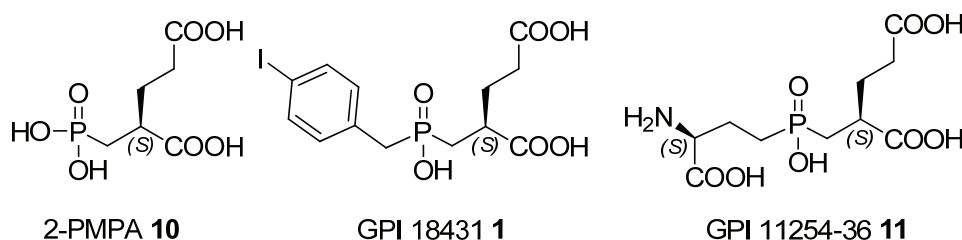
Analysen der publizierten Kristallstrukturen von PSMA verhalfen zum Verständnis der Interaktionen zwischen aktivem Zentrum des Proteins und möglichen Inhibitoren bzw. Liganden und führten so zum Design und Synthese unterschiedlicher Klassen von Substrat- oder Übergangszustands-Analoga.[SPENO, H. S., 1999; ZHOU, J., 2005] Die bisher wichtigsten Grundstrukturen sind Phosphinsäuren **6** ($X = CH_2$), Phosphonsäuren **7** ($X = O$) und Phosphonamide **8** ($X = NH$) sowie Harnstoffe **9** (siehe Graphik Nr. 8). Hierbei ist zu erkennen, dass alle Grundstrukturen einen Glutaminsäure-ähnlichen Rest im dargestellten östlichen Teil des Moleküls besitzen, deren stereogenes Zentrum eine (S)-Konfiguration aufweist.[MESTERS, J. R., 2007] Dieser Rest bindet in die bereits genannte höher-spezifische, aktive Tasche S1' des Rezeptors und ist daher elementar für eine gute Bindungseigenschaft der Liganden.



Graphik Nr. 8: Wichtige Grundstrukturen literaturbekannter Carboxypeptidase-Liganden: Phosphinsäuren **6 ($X = CH_2$), Phosphonsäuren **7** ($X = O$) und Phosphonamide **8** ($X = NH$) sowie Harnstoffe **9**.**

Erste Erfolge konnten Jackson *et al.* erzielen, als sie an NAALADase spezifisch bindende Moleküle entwickelten, die neben einem Glutaminsäure-artigen Rest als funktionelle Gruppe eine Hydroxyphosphinyl-Einheit ($-PO(OH)_2$) enthielten, die wiederum, ähnlich zu Thiol- und Hydroxaminsäure-Funktionen, metallopeptidase-inhibierende Eigenschaften aufweist.[JACKSON, P. F., 1996] Diese später nur noch kurz als 2-PMPA **10** bezeichnete Phosphonomethylpentandisäure zeigte hier die stärkste Inhibition ($K_i = 0.3 \text{ nM}$) und wurde seitdem in diversen Tests verwendet.[TSUKAMOTO, T., 2007; JACKSON, P. F., 2001b] 2-PMPA **10** wird heute meist als Vergleichsstandard in Bindungstests genutzt. Jackson *et al.* bestätigten, dass das Vorhandensein eines Glutaminsäure-ähnlichen Restes an einer Seite der Moleküle für eine hochspezifische Bindungsaffinität notwendig ist, da eine Verkürzung der Seitenkette um eine CH_2 -Einheit zu einem dramatischen Einbruch der Bindungsaffinität führte ($K_i = 700 \text{ nM}$).[JACKSON, P. F., 2001b]

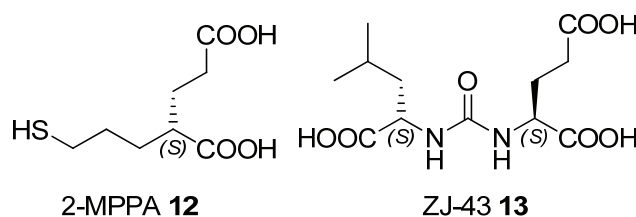
IV. KENNTNISSTAND



Graphik Nr. 9: Hoch-affine PSMA-Liganden auf Phosphorbasis: Die Phosphonsäure 2-PMPA 10, die Phosphinsäuren GPI 18431 1 und GPI 11254-36 11.

Auch Phosphinsäuren, die zusätzlich zum Glutaminsäure-ähnlichen Substituenten hydrophobe Arylhalogenreste trugen, wie z. B. GPI 18431 1, zeigten gute Eigenschaften zur Inhibition.[JACKSON, P. F., 2001a]

In 2001 entwickelten Coward *et al.* zusammen mit Guilford Pharmaceuticals die Phosphinsäure 11, 2-[[[(3-Amino-3-carboxypropyl)(hydroxy)phosphinyl)-methyl]pentan-1,5-disäure, die sie als GPI 11254-36 bezeichneten.[VALIAEVA, N., 2001] Diese zeigte sehr hohe Bindungsaffinitäten an PSMA ($K_i = 9.0$ nM) und eignete sich durch die Aminfunktion sehr gut, um Effektmoleküle über die Ausbildung einer Amidbindung zu konjugieren.[HUMBLET, V., 2005] Die in der Literatur genannten Effektmoleküle, wie Chelatoren mit radioaktiven Metallionen oder Nah-Infrarot-Fluorophore, sorgten *in vitro* für keine signifikante Herabsetzung der Bindungseigenschaften.[HUMBLET, V., 2005; HUMBLET, V., 2009; MISRA, P., 2007] Damit sollte sich diese Phosphinsäure 11, die im Folgenden meist kurz als GPI bezeichnet wird, sehr gut für tumordiagnostische Anwendungen eignen. Jedoch stellte sich heraus, dass in phosphathaltigen Puffersystemen, so auch im Serum, keine gute Bindung an PSMA festzustellen war. Dies liegt an der kompetitiven Wirkung des im großen Überschuss vorhandenen Phosphats, das ebenfalls auf Grund seiner zinkophilen Natur in die aktive Tasche des PSMA, wenn auch nur schwach, bindet. Diesen Nachteil konnten Maison *et al.* durch die multivalente Konjugation von GPI-Molekülen an ein Adamantan-Grundgerüst aufheben und so durch Trimerisierung zusätzlich eine noch höhere Bindung an PSMA erreichen (z. B. GPI-Trimer mit NIR-Fluorophor im Serum: $K_d = 0.3 \pm 0.1$ nM).[HUMBLET, V., 2009; MISRA, P., 2007]



Graphik Nr. 10: PSMA-Ligandensysteme ohne Phosphoreinheit: Das Thiol 2-MPPA 12 und der Harnstoff ZJ-43 13.

IV. KENNTNISSTAND

Ein Nachteil der eingesetzten Phosphon- und Phosphinsäuren bestand jedoch in der hohen Polarität der Verbindungen, was zu einer sehr schlechten oralen Bioverfügbarkeit führt und zudem noch Grund für ein besonders schnelles Ausscheiden aus dem Körper ist.

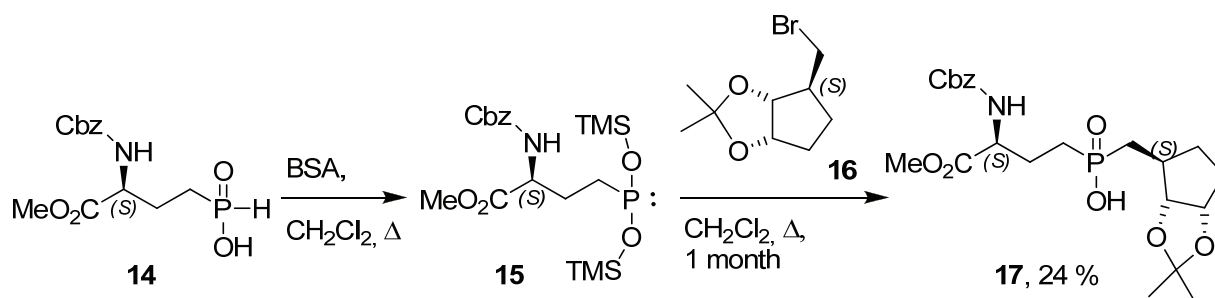
Dies hatte zur Folge, dass Forschungsgruppen begannen, den mittleren funktionellen Baustein, d.h. die Phosphinsäure, gegen weniger polare Einheiten auszutauschen. Nan *et al.* bewiesen, dass der Austausch der Aminosäure-Funktion in NAAG durch eine Ketogruppe zu keiner spezifischen Bindung an PSMA führte.[NAN, F., 2000] Majer *et al.* führten eine Thiofunktion ein und bildeten so 2-MPPA, 2-(3-Mercaptopropyl)pentandisäure **12**, die zwar eine geringere Bindungsaffinität als 2-PMPA aufweist ($IC_{50} = 90nM$), jedoch deutlich besser bioverfügbar ist (siehe Graphik Nr. 10).[MAJER, P., 2003] Kozikowski *et al.* entwickelten diverse, einfach zu synthetisierende Harnstoff-Derivate, wie ZJ-43 **13**, zur hochaffinen Bindung an PSMA (siehe Graphik Nr. 10).[KOZIKOWSKI, A. P., 2001, KOZIKOWSKI, A. P., 2004] Diese konnten erfolgreich sowohl in PET-(^{11}C) als auch SPECT-(^{125}I)-Anwendungen an Prostatakarzinomen getestet werden.[POMPER, M. G., 2002; POMPER, M. G., 2008; FOSS, C. A., 2005]

IV.3. Stereoselektive Synthese von Phosphinsäuren und ihrer Derivate

Die sehr guten Bindungseigenschaften einiger Phosphinsäuren an PSMA führten dazu, dass zahlreiche Versuche unternommen wurden, um eine stereoselektive Synthese der bioaktiven Isomeren dieser Verbindungen zu erreichen. Das stereogene Zentrum im Glutaminsäure-ähnlichen Rest sollte durch stereoselektive Synthesen eine (*S*)-Konfiguration aufweisen, da dies für die hoch-affine Bindung des Moleküls in die spezifische S1'-Tasche notwendig ist.

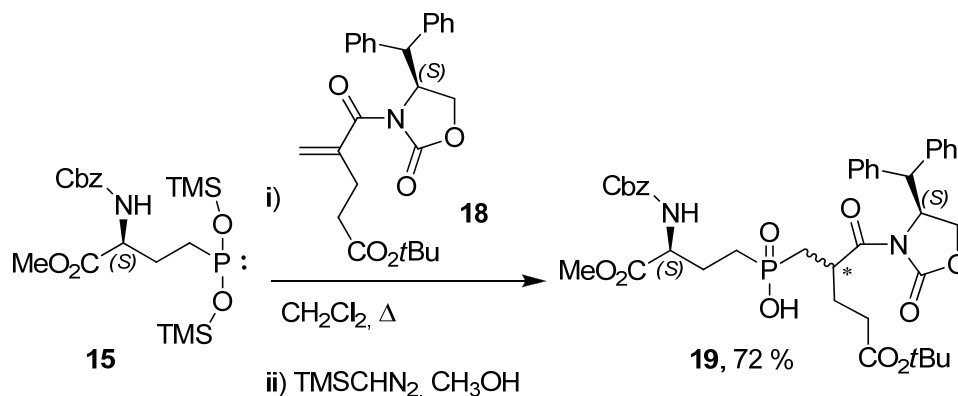
Dem Prinzip der substratkontrollierten, stereoselektiven Synthese folgend, nutzten Coward und Bartley eine Michaelis-Arbuzov-ähnliche Reaktion zur Darstellung von GPI **11**. [BARTLEY, D. M., 2005] So führte der zunächst offensichtliche Weg über die Substitution chiraler Alkylhalogenide, wie **16**, mit aktivierten Phosphinsäuren, wie **15**, jedoch zu geringen Ausbeuten an Zielsubstanz **17** bei langsamen Reaktionsgeschwindigkeiten auf Grund sterischer Hinderung an der β -Position des Alkylhalogenids (siehe Graphik Nr. 11).

IV. KENNNTNISSTAND



Graphik Nr. 11: Schema einer Michaelis-Arbuzov-ähnlichen Reaktion der mittels *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) aktivierten Phosphinsäure 15 mit dem chiralen Alkylhalogenid 16.

Bartley und Coward planten daher, die aktivierte Phosphinsäure **15** für eine stereoselektive Phosphor-Michael-Addition an einem α -Methylglutarsäure-Derivat mit chiraalem Auxiliär **18** zu verwenden, so wie es bereits zuvor erfolgreich auf ähnliche Weise von Liu *et al.* gezeigt wurde (siehe Graphik Nr. 12).^[LIU, X. W., 2002; BARTLEY, D. M., 2005] Dies führte zu akzeptablen Ausbeuten an einem Diastereomerengemisch **19**, das abhängig vom Silylierungsreagenz jedoch nur geringe Diastereoselektivität zeigte (mit BSA 1.3:1, mit TMSCI/DIPEA 1.5:1).



Graphik Nr. 12: Schema einer stereoselektiven Phospha-Michael-Addition der aktivierten Phosphinsäure 15 an das chirale α -Methylglutarsäure-Derivat 18.

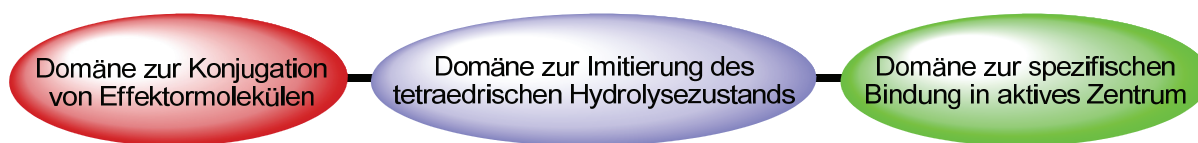
V. Zielsetzung

V.1. Darstellung von Carboxypeptidase-Liganden nach dem modularen Syntheseprinzip

Das Ziel dieser Dissertation war das Design neuartiger, kleiner Moleküle, die als Carboxypeptidase-Liganden Anwendung in der Tumor-Diagnostik finden können. Ausgangspunkt war die Nutzung des Prinzips der modularen Liganden.

Wie bereits zuvor beschrieben, besitzen kleine Moleküle gegenüber Antikörpern gewisse Vorteile, wobei besonders die strukturelle Veränderbarkeit der Molekülreste hervorgehoben werden sollte. Modulare Liganden bestehen aus verschiedenen Bausteinen, denen in der späteren Molekül-Anwendung spezielle Eigenschaften zugewiesen werden können.[MAISON, W., 2003a; MAISON, W., 2003b] Dieses Bausteinprinzip ermöglicht somit eine sehr große Variabilität der darzustellenden Strukturen, die unter anderem ihre Anwendung in der Kombinatorischen Chemie findet.

In dieser Arbeit galt es daher, Ligandensysteme aufzubauen, die aus folgenden Bausteinen modular zusammengesetzt sind (siehe Graphik Nr. 13):

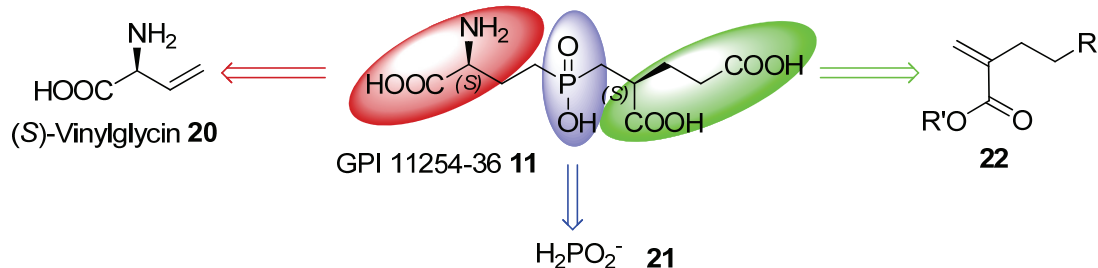


Graphik Nr. 13: Schematischer Aufbau der Zielstrukturen als modulare Ligandensysteme für Carboxypeptidasen im Tumor-Targeting.

1) Ein Baustein (Domäne) sollte die Konjugation eines Effektormoleküls (z. B. Zytostatika oder Fluorophor) ermöglichen, ohne die Bindungsaffinität des Liganden im negativen Sinne maßgeblich zu verändern (in Graphik Nr. 13 rot markiert).

Legt man die Struktur des bereits genannten GPI 11254-36 **11** zu Grunde, das als Ligand für das Prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA) in verschiedenen Publikationen als besonders hochaffin-bindend beschrieben wird, so würde in diesem Fall dem Vinylglycin-artigen Rest die Funktion des Effektorbinders über die Amingruppe zukommen (in Graphik Nr. 14 rot markiert). Diese Domäne könnte aus (S)-Vinylglycin-Derivaten **20** dargestellt werden.

V. ZIELSETZUNG



Graphik Nr. 14: Zerlegung des GPI 11254-36 11 an Hand des modularen Synthesepinzips in seine Grundbausteine.

2) Auf Grund der beiden Zinkionen in der aktiven Tasche von PSMA und vielen anderen Carboxypeptidasen sollte die zweite Domäne das tetraedrische Hydrolyseintermediat des natürlichen Substrats imitieren (in Graphik Nr. 13 blau markiert).

Im GPI-Molekül 11 entspricht diesem Baustein die Phosphinsäuregruppe, die aus Hypophosphit 21 darstellbar ist (in Graphik Nr. 14 blau markiert). Denkbar sind hier jedoch auch die bereits genannten Struktureinheiten, wie z. B. Harnstoffe.

3) Zur hochspezifischen Bindung in die aktive Tasche von PSMA wurde ein Baustein identifiziert, der einer Glutaminsäure in (S)-Konfiguration ähnelt (in Graphik Nr. 14 grün markiert) und daher aus α -Methylencarbonsäure-Derivaten 22 aufgebaut werden könnte.

Die Literatur gibt an, dass an diesem Molekülrest wegen der Bindung in die S1'-Tasche des Rezeptors kaum Variationen vorgenommen werden können, ohne die Bindungsaffinität herabzusetzen.

Grundlegend verblieb daher in den bekannten Syntheseprotokollen das Problem, dass nur eines der GPI-Isomere – das (S,S)-11-Isomer – für eine starke Bindung an PSMA sorgt und dieses bisher nicht auf einfachem, effizienten und flexiblem Weg stereoselektiv hergestellt werden konnte. Hierbei ist besonders der Aufbau des Stereozentrums im Glutaminsäure-imitierenden Molekülteil durch Knüpfung der P-CH₂-Bindung problematisch.

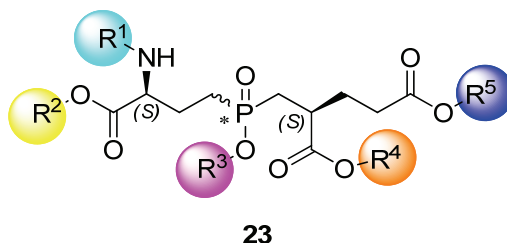
Somit sollte im Detail die Entwicklung effizienter und flexibler Synthesen niedermolekularer Carboxypeptidase-Liganden auf Basis des modularen Synthesepinzips, sofern möglich auch stereoselektiv, untersucht werden.

V.1.1. Darstellung von GPI-basierten Phosphinsäure-Derivaten zur Anwendung in der Kombinatorischen Chemie

Um mittels Kombinatorischer Chemie neue, dem PSMA verwandte Rezeptoren zu identifizieren, sollten GPI-ähnliche Moleküle hergestellt werden, die auf Grund unterschiedlicher Reste an den

V. ZIELSETZUNG

funktionellen Gruppen geeignete Kandidaten für Tumor-Targeting-Tests sind (siehe Graphik Nr. 15). Diese Synthesen sollten in Anlehnung an das Baukasten-Prinzip für die Erzeugung modularer Liganden erfolgen.



Graphik Nr. 15: GPI-ähnliche Zielverbindungen **23 zur Nutzung für die Kombinatorische Chemie.**

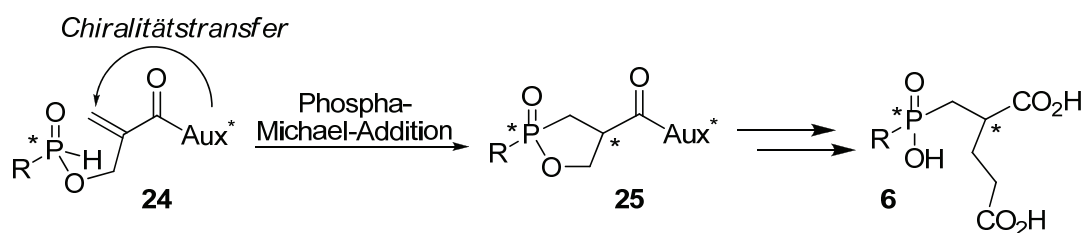
Die hergestellten Phosphinsäure-Derivate **23** sollten in einem neu konstruierten Syntheseroboter-System der Arbeitsgruppe von Prof. John V. Frangioni, Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) und Harvard Medical School, Boston/MA, genutzt werden.

V.1.2. Stereoselektive Darstellung von Phosphinsäure-Derivaten mittels intramolekularem Chiralitätstransfer

Wie bereits erwähnt, war es bislang nicht möglich, GPI-ähnliche Phosphinsäure-Liganden **6** mit guter Stereoselektivität herzustellen. In der Literatur finden sich diverse Ansätze, wie z. B. stereoselektive Phospha-Michael-Additionen mit chiralen Auxilliaren,[LIU, X. W., 2002; BARTLEY, D. M., 2005; Enders, D., 2006] und Arbuzov-Reaktionen[BARTLEY, D. M., 2005]. Der intermolekulare Chiralitätstransfer, z. B. aus chiralen Methylenglutaraten **18**, ist hierbei aber offensichtlich nicht effizient.

Es wurde daher erwartet, dass man durch einen intramolekularen Chiralitätstransfer unter Ausnutzung cyclischer Intermediate **25** mit rigiden Übergangszuständen eine Selektivität erreichen könnte (siehe Graphik Nr. 16).

Eine stereoselektive, intramolekulare Hydrophosphinolyse mittels Phospha-Michael-Addition wurde somit nach folgendem Schema entwickelt:



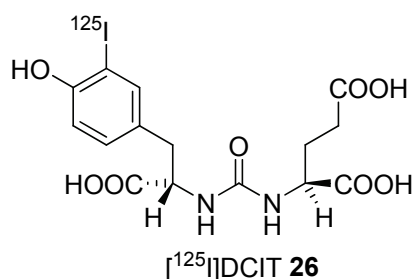
Graphik Nr. 16: Schema der stereoselektiven, intramolekularen Phospha-Michael-Addition durch Chiralitätstransfer mittels chiraalem Auxiliär und anschließender Synthese zu GPI-ähnlichen Liganden **6.**

Hierbei erfolgt der Aufbau des stereogenen Zentrums in α -Stellung zur Carboxylgruppe Lewisäure- oder katalytisch Basen-vermittelt. Der Angriff des Protons an dieser Position sollte im rigiden Übergangszustand durch das chirale Auxiliar (Aux*) oder aber durch die Chiralität am Phosphoratom zu einem bevorzugten Produkt führen. Besonders die Lewisäure-vermittelte Reaktion sollte hier ein zielführender Ansatz sein, da die Lewisäure verbrückend zwischen dem Michael-Akzeptor und dem Phosphinatsauerstoff wirken kann, was wiederum einen guten Chiralitätstransfer ermöglichen sollte.[ENDERS, D., 2006] Es war damit zu beweisen, dass durch die beschriebene, intramolekulare Reaktion von ungesättigten Phosphinsäureestern **24** mittels Phospha-Michael-Addition infolge von sterisch begünstigtem Chiralitätstransfer eine gewisse Stereoselektivität erreicht werden kann, um damit höhere Ausbeuten an bioaktiven Stereoisomeren der GPI-ähnlichen Liganden **6** zu erhalten.

V.2. Darstellung von Furan-basierten Carboxypeptidase-Liganden

Phosphinsäuren als modular aufgebaute Liganden für tumorspezifische Carboxypeptidasen wie PSMA zeigten, wie bereits erwähnt, hohe Bindungsaffinitäten, zumeist auf Grund ihrer spezifischen Konformation der Reste, aber auch wegen der zinkophilen Eigenschaften der Phosphinsäure-Funktion. Diese funktionelle Gruppe hat jedoch im Hinblick auf die Nutzung der dargestellten Moleküle in pharmakologischen Anwendungen einige Nachteile, wie z. B. schlechte Bioverfügbarkeiten.

Kozikowski *et al.* konnten 2004 beweisen, dass Harnstoff-Derivate wie **26**, die die passenden Reste für die pharmakophoren Taschen des PSMA besitzen, hohe Bindungsaffinitäten zeigen (siehe z. B. Graphik Nr. 17).[KOZIKOWSKI, A. P., 2004] Eine genaue Erklärung, warum gerade die Harnstofffunktion einen positiven Einfluss auf die Bindungseigenschaften der Liganden hat, konnte bisher nicht gefunden werden.

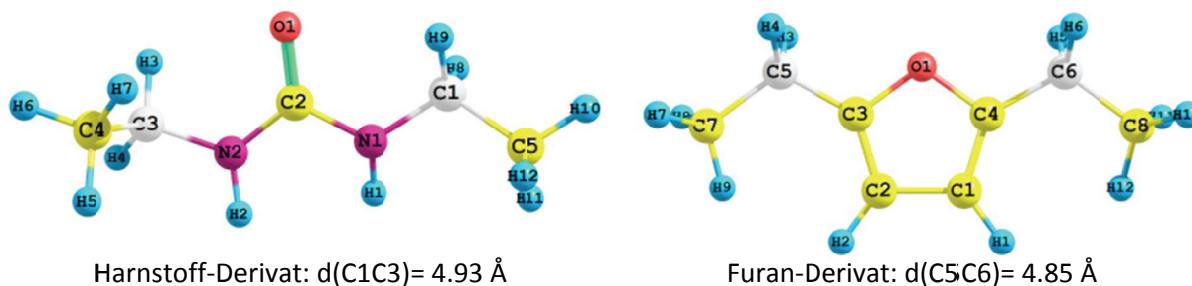


Graphik Nr. 17: Harnstoff-Derivat **26** als Ligand für PSMA.

Dies könnte an der für PSMA gut passenden, planaren Geometrie der Harnstofffunktion liegen.

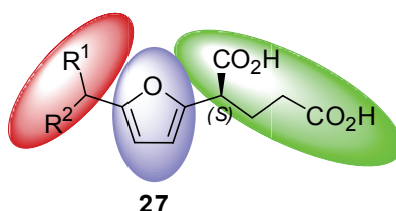
V. ZIELSETZUNG

Bei Vermessung des Abstandes zwischen den, an die beiden Stickstoffatome gebundenen, Kohlenstoffatomen von Harnstoff-Derivaten (C1 und C3 in Graphik Nr. 18), konnte festgestellt werden, dass dieser mit dem Abstand der Kohlenstoffatome von 2,5-disubstituierter Furan-Verbindungen (C5 und C6 in Graphik Nr. 18) übereinstimmt und die Furan-Derivate an dieser Funktion ebenfalls planar vorliegen. Die Berechnung erfolgte mittels des Programms Gaussian03 mit der semiempirischen Methode B3LYP auf Basissatz 6-311+G**.



Graphik Nr. 18: Vermessung des Kohlenstoff-Abstandes ähnlicher Harnstoff- und Furan-Derivate (Darstellung aus Chemcraft V1.5).

Somit wurde vermutet, dass Furan-Derivate **27** mit ähnlichen Resten, wie bei den bereits bekannten und gut an Carboxpeptidasen bindenden Harnstoff-Liganden, ebenfalls ähnliche Bindungseigenschaften aufweisen sollten, sofern die Planarität und der Abstand der genannten Kohlenstoffatome eine für die Bindung erforderliche Rolle spielt (siehe Graphik Nr. 19).



Graphik Nr. 19: Zielmolekül-Grundstruktur 27 der Furan-Derivate entsprechend dem modularen Syntheseprinzip.

Als Zielstrukturen wurden daher, dem modularen Syntheseprinzip folgend, Moleküle identifiziert, die als tetraedrischen Hydrolysezustand imitierenden Baustein einen Furanring tragen und zudem die spezifische Bindung über eine Glutaminsäure-ähnliche Domäne ermöglichen (siehe Graphik Nr. 19). Die stereoselektive Synthese stand zunächst nicht im Vordergrund, da erst die prinzipielle Syntheseroute entwickelt werden musste. Der Baustein zur Konjugation an Effektormoleküle wurde im ersten Schritt als beliebig eingestuft, da zunächst das Grundkonzept der Furanring-basierten Carboxypeptidase-Liganden überprüft werden sollte.

VI. Ergebnisse und Diskussion

Wie unter „V. Zielsetzung“ ausgeführt, können die durchgeführten Versuchsreihen und Synthesen in zwei Carboxypeptidase-Zielliganden unterteilt werden, die sich im mittleren Basis-Molekülabschnitt unterscheiden. In den folgenden Kapiteln sollen daher zunächst die Versuche zur Darstellung von Phosphinsäure-Derivaten zur Verwendung als Carboxypeptidase-Liganden diskutiert werden, die das Hauptprojekt dieser Dissertation bilden. Hierbei werden zunächst die Reaktionen zum Aufbau kleiner Substanzbibliotheken für die Kombinatorische Chemie betrachtet und daran folgend die stereoselektiven Versuchsreihen beschrieben. Anschließend werden die Versuche zur Darstellung von Furan-basierten Carboxypeptidase-Liganden vorgestellt, die ein Nebenprojekt der Dissertation darstellen.

VI.1. Darstellung von Carboxypeptidase-Liganden nach dem modularen Syntheseprinzip

Im Folgenden werden zunächst die Synthesen präsentiert, deren Ziel der Aufbau kleiner Substanzbibliotheken auf Basis GPI-ähnlicher Grundstrukturen zur Anwendung in der Kombinatorischen Chemie ist. Hierbei wird auf das modulare Syntheseprinzip zurückgegriffen. In der Durchführung wurde zunächst kein primärer Fokus auf die stereoselektive Darstellung der genannten, GPI-ähnlichen Zielmoleküle gelegt.

Im daran anschließenden Teil werden Synthesen zur stereoselektiven Darstellung von GPI-Derivaten beschrieben.

Abschließend wird auf die Synthesen von α -Aminophosphinsäuren eingegangen. Diese besitzen einen kürzeren Abstand zwischen den stereogenen Zentren und sollten daher größere Unterschiede in den NMR-Verschiebungswerten von Diastereomeren aufweisen.

VI.1.1. Darstellung von GPI und GPI-Derivaten zur Anwendung in der Kombinatorischen Chemie

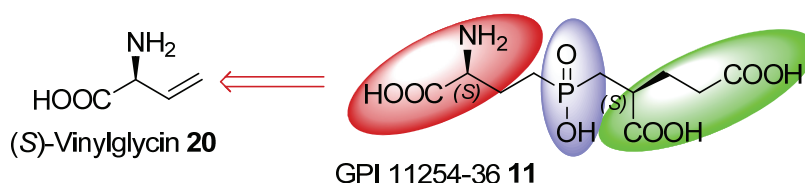
Wie bereits zuvor beschrieben, bestehen die Zielmoleküle aus drei, in ihrer späteren Funktion sehr unterschiedlichen Bausteinen/Domänen, die modular für den Aufbau der Liganden sorgen. Die folgenden Unterkapitel gehen daher auf die Synthese dieser einzelnen Bausteine und deren kombinierte Verknüpfung ein.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

VI.1.1.a. Darstellung von geschützten Vinylglycinderivaten

In den folgenden Synthesen wird zunächst der Aufbau der Bausteine vorgestellt, die später Effektormoleküle tragen und mittels Vinylglycinderivaten dargestellt werden (in Graphik Nr. 20 in Rot markiert). Diese Derivate sorgen im Sinne von „ex-chiral-pool“-Synthesen, die von (S)-Methionin **28** ausgehen, für ein definiertes stereogenes Zentrum am Aminogruppe-tragenden Kohlenstoffatom.

Deren Darstellung erfolgt vornehmlich in Anlehnung an bereits publizierte Methoden, wobei die Synthese anhand einer Methodenverbesserung deutlich aufgewertet werden konnte.



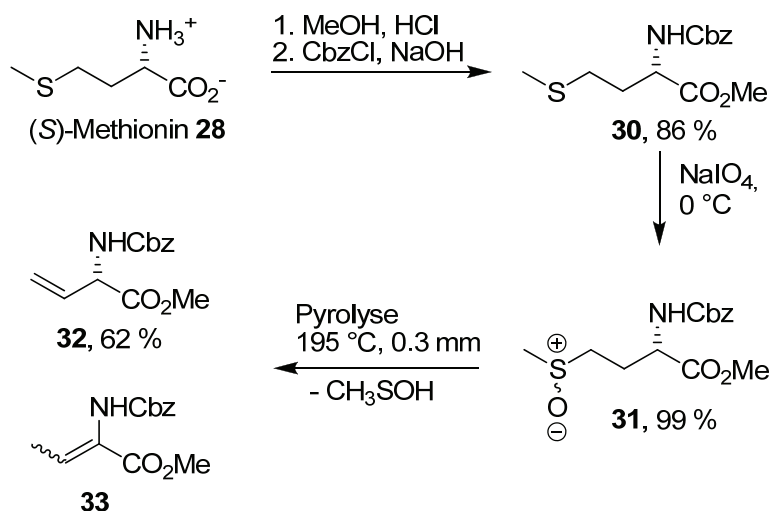
Graphik Nr. 20: Aufbau des rot markierten Bausteins nach dem modularen Syntheseprinzip.

Vinylglycine **20** stellt einen wichtigen Synthesebaustein in der Organischen Chemie dar. So finden die Stereoisomere zahlreiche Anwendungen in der Peptidchemie,[CHOWDHURY, A. R., 2005; HOWARD-JONES, A. R., 2007; MARCHAND, D., 2008; NOLEN, E. G., 2003; XIAO, Y. L., 2008] in Peptidmimetika,[BÜCHERT, M., 2006; CHIOU, W. H., 2007; ORGAN, M. G., 2002; SELVAM, C., 2007] in der Synthese von Aminosäuren[WITYAK, J., 1987] und in der Naturstoffsynthese.[APONICK, A. 2008; DENMARK, S. E., 2009; KITAMURA, T., 2004]

Aus diesem Grund werden Methoden gesucht, die hohe Ausbeuten bei geringem Aufwand ohne Veränderung der gewünschten, stereochemischen Information ermöglichen. Im Allgemeinen werden daher bevorzugt „ex-chiral pool“-Synthesen verwendet, da sie eine geringe Anzahl an Syntheseschritten benötigen und zudem eine gute Enantiomeren-Reinheit der Produkte aufweisen. Neben zahlreichen chiralen Edukten, wie Mannitol,[BADORREY, R., 1997; MULZER, J., 1995] Xylose,[CHANDRASEKHAR, S., 2002] Glutaminsäure,[BARTON, D. H. R., 1985; HANESSIAN, S., 1984; KROL, W. J., 1991] Serin, [BEAULIEU, P. L., 1991; REGINATO, G., 2005; ROSE, N. G. W., 2001] Homoserin,[ITAYA, T., 1994; PELLICCIARI, R., 1988] sowie Homoserinlacton,[BERKOWITZ, D. B., 1996] sei als Ausgangsverbindung Methionin **28** zu nennen, das häufig zur Synthese von Vinylglycine **20** genutzt wurde.[AFZALIARDAKANI, A., 1980; CARRASCO, M., 1992; GRIESBECK, A. G., 2003; LUMBROSO, A., 2010; KÜCHENTHAL, C.-H., 2010b] Rapoport *et al.* beschrieben als erste eine kurze Syntheseroute zu Cbz-geschütztem Vinylglycinmethylester **32** in vier Schritten (siehe Graphik Nr. 21).[AFZALIARDAKANI, A., 1980; CARRASCO, M., 1992] Die Carbonsäurefunktion in (S)-Methionin **28** wird dabei zuerst zum Methylester **29** umgesetzt. Rapoport *et al.* nutzten hierfür Methanol und

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Salzsäure, jedoch wurde in der vorliegenden Arbeit Thionylchlorid in Methanol entsprechend einer Patentvorschrift verwendet.[Schutzrecht WO/2005/000873] Nach Cbz-Schätzung des Esters **29** zur Verbindung **30** wurde mittels Oxidation durch Natriumperiodat-Lösung das Methioninsulfoxid **31** erzeugt. Der Schlüsselschritt ist die thermische Eliminierung von Methylsulfensäure aus dem Methioninsulfoxid **31**, um das genannte kinetisch bevorzugte Zielmolekül **32** als Gemisch mit *E/Z*-Regioisomeren des thermodynamisch bevorzugten Nebenprodukts **33** zu erhalten.



Graphik Nr. 21: Darstellung von Cbz-geschütztem Vinylglycinmethylester **32** nach Rapoport *et al.*
[KÜCHENTHAL, C.-H., 2010b]

Meffre *et al.* optimierten diesen Schlüsselschritt, indem sie *o*-Dichlorbenzol als Lösungsmittel während der Eliminierung verwendeten.[MEFFRE, P., 1989] Somit konnte die Reaktion besser skaliert werden, erreichte jedoch geringere Ausbeuten (48 %). Griesbeck *et al.* setzten eine photochemische Eliminierung ein, die jedoch für die Darstellung größerer Mengen nicht anwendbar ist.[GRIESBECK, A. G., 1995] Dass thermische Eliminierungen von Sulfoxiden von den Substituenten am Schwefelatom abhängen und daher auch bei niedrigeren, als die von Rapoport verwendeten Temperaturen genutzt werden können, konnten Patel *et al.* zeigen, was jedoch zu einer deutlicheren Steigerung der Anzahl an Syntheseschritten führte und somit diesen Ansatz unattraktiver macht.[PATEL, S. K., 2009] Gegenüber den genannten Methoden besitzt die Synthese nach Rapoport noch den Vorteil, dass sie keine giftigen Reagenzien, wie Selenverbindungen oder Schwermetallsalze, verwendet und damit für biologische Tests eingesetzt werden kann. Dies trifft im Falle des Vinylglycins **20** auch für die Darstellung der gewünschten Phosphinsäure-Derivate zur Tumordiagnostik zu.[HUMBLET, V., 2009; MISRA, P., 2007]

Aus diesem Grunde wurde für die Darstellung der gewünschten Phosphinsäure-Derivate **6** von dem Syntheseprotokoll nach Rapoport ausgegangen, jedoch musste festgestellt werden, dass die

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Ergebnisse nicht in der gleichen Weise reproduzierbar waren. Es wurden in den meisten Fällen Gemische des gewünschten Cbz-geschützten Vinylglycinmethylesters **32** mit großen Mengen an unerwünschtem thermodynamisch stabilerem *E/Z*-Isomer **33** und nicht umgesetztem Edukt **31** erhalten. Dies wurde auch von Rajendra *et al.* in ähnlicher Weise festgestellt.[RAJENDRA, G., 1987] Die Problematik besteht hierbei, infolge der ähnlichen Retentionsfaktoren, in der aufwändigen Reinigung durch wiederholte Chromatographie (R_f (kinetisches Produkt **32**) = 0.35, R_f (thermodynamische Produkte (*E/Z*)-**33**) = 0.42 und 0.25, Hexan:EtOAc-2:1), was somit mehr Zeit benötigt und zu geringeren Ausbeuten führt.

Der bereits von Rapoport erwähnte Einfluss von Druck und Temperatur auf die Reaktion führte dazu, dass eine Reihe von Versuchen geplant und durchgeführt wurden, um zum einen die Ausbeute an Produkt zu erhöhen und zum anderen damit auch die Reinigung zu erleichtern (siehe Tabelle 1).[KÜCHENTHAL, C.-H., 2010b]

Entry	T [°C]	P [mbar]	t [h]	32 [%] ^a	33 [%] ^a	31 [%] ^a
1 ^b	195	0.3	3	60	8	32
2 ^d	195	0.03	3	30	-	70
3 ^c	210	0.3	3	52	26	22
4 ^d	210	0.03	3	45	-	55

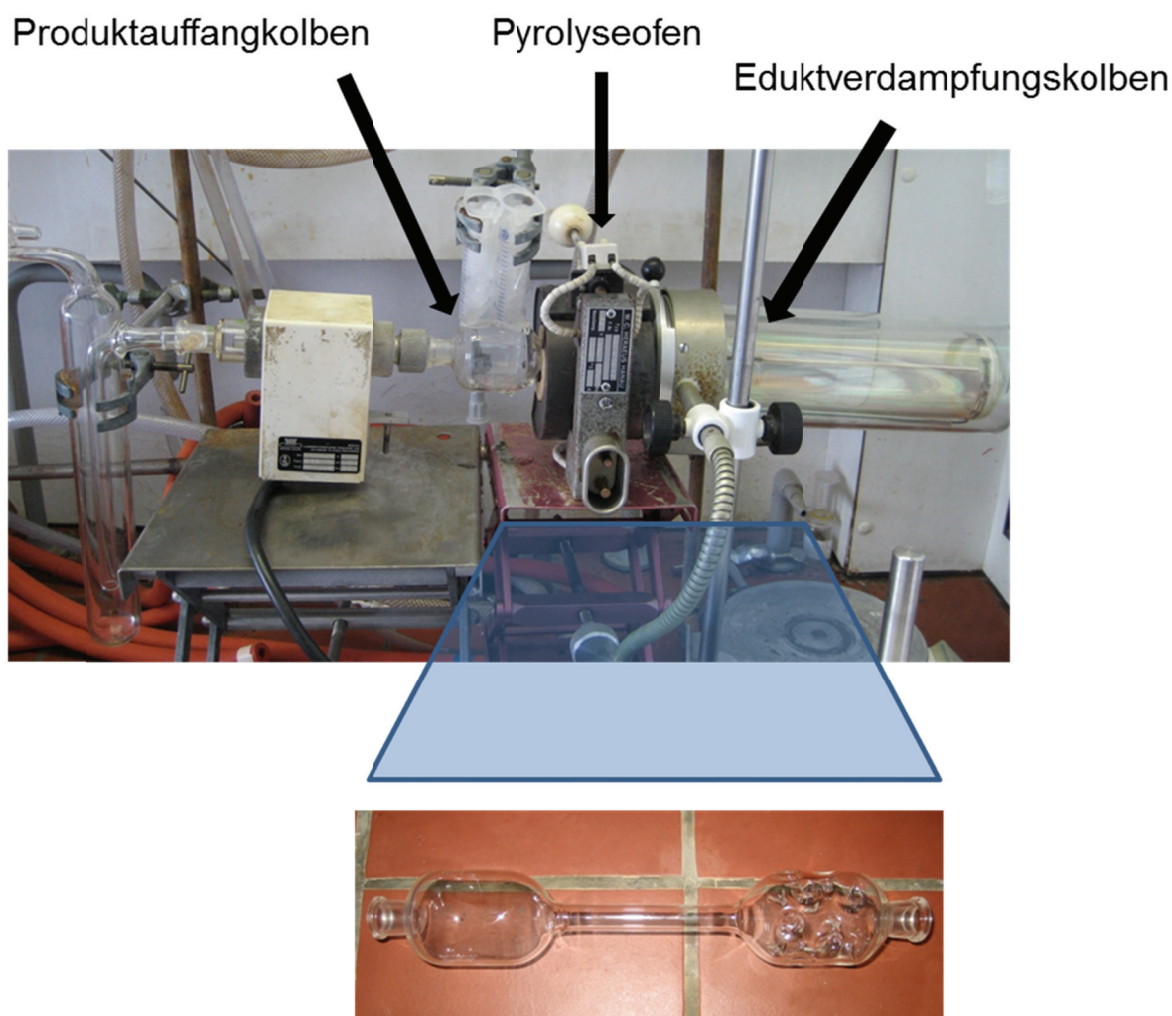
Tabelle 1: Experimentelle Parameter der thermischen Eliminierung von Methylsulfensäure aus Sulfoxid **31 in einer Kugelrohrdestille (a. Prozentsatz im Rohprodukt nach ¹H-NMR, b. Bedingungen wie in [CARRASCO, M., 1992] beschrieben, wobei ca. 60 % des Sulfoxids **31** undestilliert im Verdampfungskolben verblieben, c. Etwa 40 % des Sulfoxids **31** verblieben undestilliert im Verdampfungskolben, d. Vollständige Destillation).**

Bei niedrigeren Temperaturen (195 °C) und höherem Druck (0.3 mbar) verlief zum einen die Destillation innerhalb von 3 h nicht vollständig und zum anderen bildete sich thermodynamisches Nebenprodukt **33** (Entry 1). Bei Erniedrigung des Druckes (0.03 mbar) konnte zwar die Destillation vollständig innerhalb von 3 h ablaufen und gleichzeitig die Bildung des Nebenprodukts vermieden werden, jedoch erniedrigte sich damit die Ausbeute an **32** erheblich, da sich das Sulfoxid **31** nicht umsetzte (Entry 2). Eine Erhöhung der Temperatur (210 °C) bei höherem Druck (0.3 mbar) sorgte ebenfalls für eine schlechte Destillation, jedoch setzte sich mehr Edukt um, wenn auch zumeist in das Nebenprodukt **33** (Entry 3). Durch Kombination von höherer Temperatur und niedrigerem Druck (210 °C, 0.03 mbar) konnte eine vollständige Destillation, ohne Bildung des Nebenprodukts **33** und mit geringeren Mengen an nicht umgesetztem Edukt **31** erreicht werden (Entry 4).

Aus diesen Ergebnissen konnte geschlussfolgert werden, dass die destillative Eliminierung am besten unter sehr geringen Drücken und bei sehr hohen Temperaturen erfolgt, wobei die Verdampfung des

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Edukts **31** an sich nicht zu hohe Temperaturen benötigen sollte. Da die vorhandene Kugelrohrdestille hierfür keine Möglichkeiten bot, wurde eine neue Pyrolyseapparatur konstruiert (siehe Graphik Nr. 22). Diese besteht am einen Ende aus dem vorher bereits verwendeten Kugelrohr, dass nun nur noch die Funktion des Edukt-Verdampfers übernimmt (T1). Im mittleren Teil befindet sich ein zweiter Ofen, der die Pyrolyse des Edukts zum gewünschten Produkt ermöglicht (T2). Abschließend findet sich ein Auffangkolben, der durch Eiskühlung für eine schnelle Kondensation des gebildeten Produktes sorgt. Hinter dem Rotor, der für eine gleichmäßige Durchmischung der Reagenzien sorgt, befindet sich eine Stickstoffkühlfalle, um sich bildende Pyrolyseprodukte, wie Methylsulfensäure, aufzufangen. Infolge des benötigten stark erniedrigten Drucks wurde eine spezielle Glasapparatur für den genannten Aufbau konstruiert, so dass zwei Quarzglaskolben (Verdampfungs- und Auffangkolben) mit einem dünneren Mittelstück, in dem die eigentliche Pyrolyse stattfindet, verbunden wurden.



Graphik Nr. 22: Modifizierte Kugelrohr-Apparatur (das gezeigte Glasstück besteht nicht aus Quarzglas und stellt daher nur den ersten Prototyp dar).[KÜCHENTHAL, C.-H., 2010b]

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Durch den niedrigen Druck sollte das Sulfoxid **31** auch bei niedriger Temperatur T1 rasch verdampfen und würde somit nicht bzw. kaum bereits im Verdampfungskolben pyrolysieren und daher auch keine unerwünschten Nebenprodukte **33** auf Grund von temperaturbedingten Umlagerungen erzeugen. Sobald das verdampfte Edukt **31** die Pyrolysezone erreichen würde, sollte die Bildung des kinetischen Produkts **32** bei den hohen Temperaturen T2 sehr schnell und vollständig erfolgen. Zudem würde das gebildete Produkt **32** infolge des niedrigen Drucks schnell aus der Pyrolysezone abgeführt und im Auffangkolben kondensiert, so dass die Bildung der thermodynamischen Nebenprodukte (*E/Z*)-**33** durch Umlagerung des Produktes **32** verhindert bzw. verringert wird.

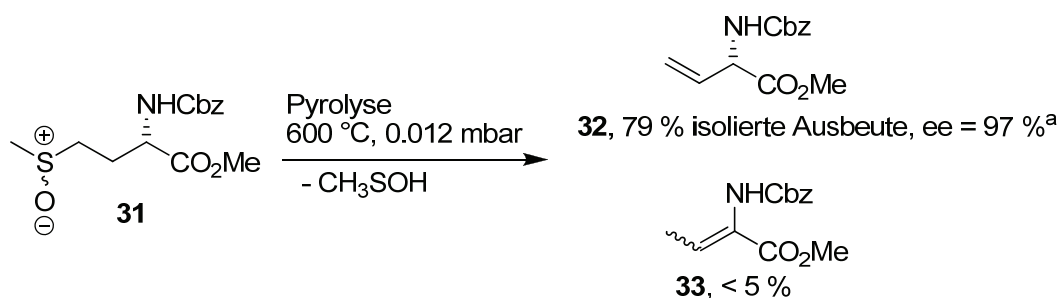
Tabelle 2 zeigt eine Auflistung der mittels modifizierter Kugelrohr-Apparatur durchgeführten Versuche, die die zuvor getroffenen Annahmen bestätigen.

Entry	T1 [°C] ^a	T2 [°C] ^b	p [mbar]	t [h]	32 [%] ^c	33 [%] ^c	31 [%] ^c
1	230	380	0.011	1	70	-	30
2	240	410	0.018	1	66	-	34
3	215	500	0.016	1.5	74	-	26
4	215	600	0.010	1.5	89	-	11
5	205	600	0.012	2	> 95	-	-

Tabelle 2: Experimentelle Parameter der thermischen Eliminierung von Methylsulfensäure aus Sulfoxid **31** in einer modifizierten Kugelrohr-Apparatur (a. Temperatur im Kugelrohr zur Verdampfung des Edukts **31**, b. Temperatur des Pyrolyseofens ± 20 °C, c. Prozentsatz im Rohprodukt nach ¹H-NMR).[KÜCHENTHAL, C.-H., 2010b]

Die Ergebnisse zeigen, dass durch das hohe Vakuum (≈ 0.01 - 0.02 mbar) keine thermodynamisch bevorzugten Produkte (*E/Z*)-**33** gebildet wurden, jedoch konnte nicht umgesetztes Edukt **31** im Rohprodukt detektiert werden, wenn die Temperatur im Verdampfungskolben zu hoch (vgl. Entry 4 mit 5) oder die Pyrolysetemperatur zu niedrig eingestellt war (vgl. Entry 3 mit 4). Somit konnte das beste Ergebnis bei einer moderaten Verdampfungstemperatur von 205 °C und einer Pyrolysetemperatur von 600 °C bei einem Druck von 0.012 mbar erreicht werden (Entry 5 in Tabelle 2 und Graphik Nr. 23).

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

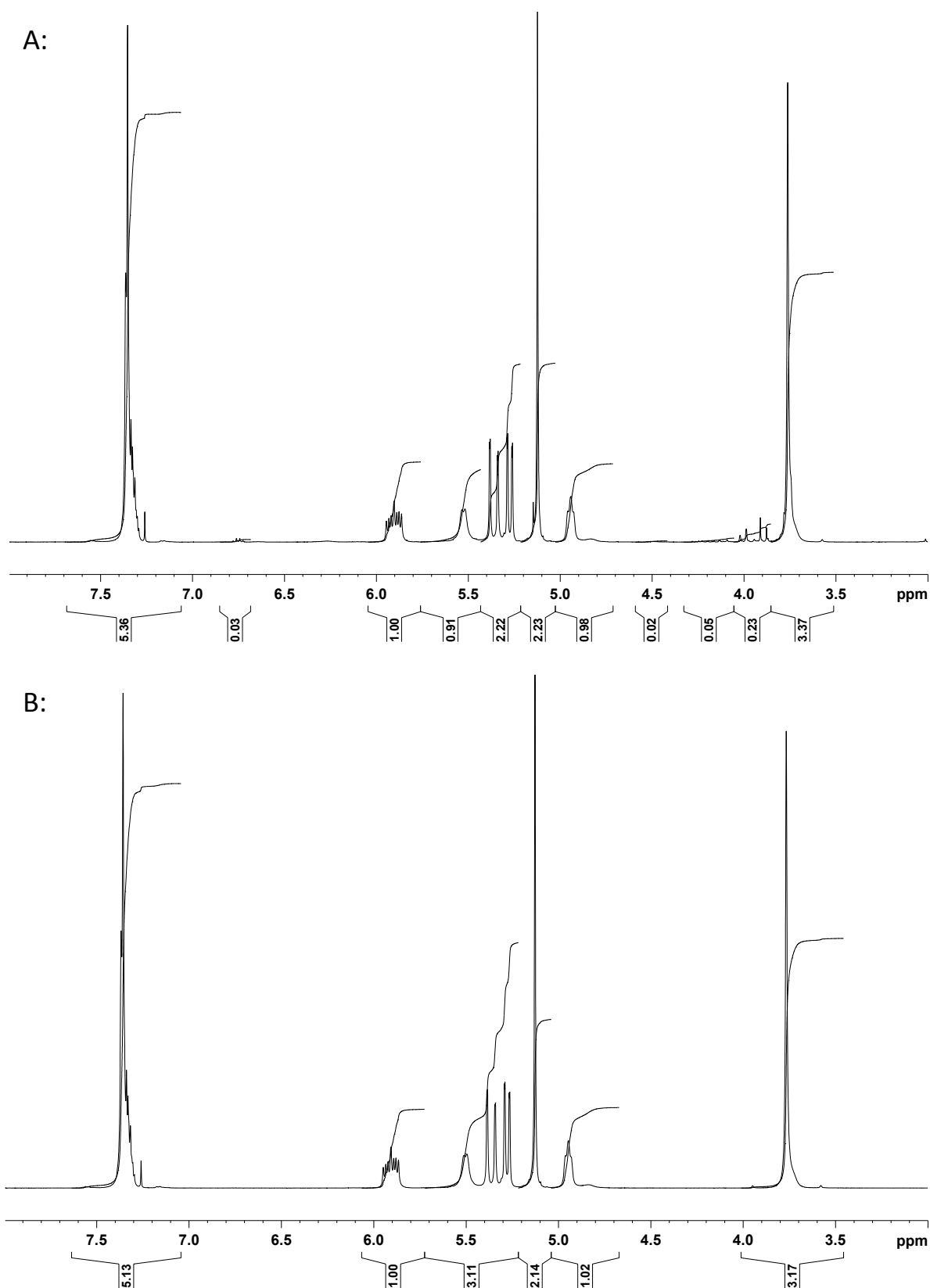


Graphik Nr. 23: Schema der Synthese von Cbz-geschütztem Vinylglycinmethylester **32 mittels hoher Pyrolysetemperatur und niedrigen Drücken (a. Die Enantiomerenreinheit von **32** wurde mittels HPLC-Analytik bestimmt (siehe Experimentalteil)).**[KÜCHENTHAL, C.-H., 2010b]

Die NMR-Spektren des Rohprodukts zeigten dabei bereits kaum Nebenprodukte (<5 %) und kein Edukt **31**, so dass für die meisten Anwendungen bereits die Reinheit des Rohprodukts ausreichend sein sollte (siehe Graphik Nr. 24). Nach chromatographischer Reinigung wurde das gewünschte Produkt **32** mit einer Ausbeute von 79 % erhalten (siehe Graphik Nr. 23).

Um sicherzustellen, dass die hohen Temperaturen nicht zu einer Epimerisierung des stereogenen Zentrums führen, wurde der Enantiomerenüberschuss der gewünschten Verbindung **32** im erhaltenen Rohprodukt bestimmt. Dazu wurde zunächst das Sulfoxid **31b** als Racemat ausgehend von D,L-Methionin **28b** über den Methylester **29b** sowie die Cbz-geschützte Verbindung **30b** synthetisiert. Die racemische Sulfoxid-Mischung **31b** wurde anschließend nach bekanntem Pyrolyseprotokoll zum β,γ -Eliminierungsprodukt **32b** umgesetzt. Mittels chiraler, analytischer HPLC wurden die Enantiomere getrennt und die Signale durch Vergleich mit dem Chromatogramm des, über die Synthesemethode nach Rapoport hergestellten, Cbz-geschützten (S)-Vinylglycinmethylesters **32** zugeordnet. So konnte der Enantiomerenüberschuss des, über die neue Synthesemethode hergestellten, Rohprodukts mit 97 % ee bestimmt werden.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

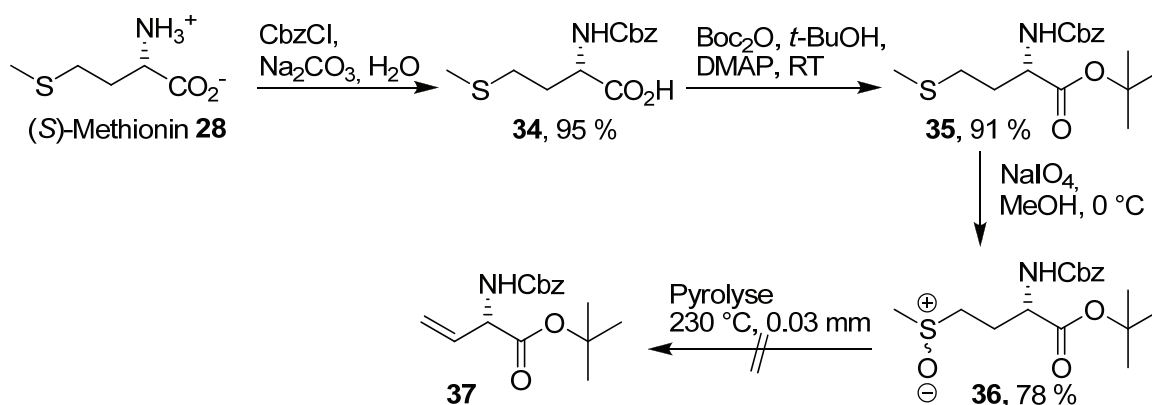


Graphik Nr. 24: ^1H -NMR-Spektren von Cbz-geschütztem (*S*)-Vinylglycinmethylester 32; A: Rohprodukt nach Pyrolyse und Gefriertrocknung an der Lyophylle; B: Säulenchromatographisch gereinigtes Produkt.[KÜCHENTHAL, C.-H., 2010b]

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Infolge der geplanten Nutzung der modularen Liganden für den Aufbau kleiner Substanzbibliotheken für die Kombinatorische Chemie, sollte bereits der Vinylglycin-Baustein **32** variiert werden.

Hierzu wurde zunächst, der bereits etablierten, oben beschriebenen Methode für die Darstellung des Sulfoxids **31** folgend, ein *tert*-Butylester statt eines Methylesters eingeführt (siehe Graphik Nr. 25). (L)-Methionin **28** wurde entsprechend der Literatur Cbz-geschützt und die erhaltene Cbz-Aminocarbonsäure **34** mit Di-*tert*-butyldicarbonat verestert.[HOFMANN, K. 1957; TAKEDA, K., 1994] Entsprechend des bereits beschriebenen Protokolls wurde der Cbz-geschützte *tert*-Butylester **35** zum Sulfoxid **36** oxidiert. Es zeigte sich jedoch, dass dieses Cbz-geschützte *tert*-Butylsulfoxid **36** scheinbar einen zu hohen Siedepunkt in Verbindung mit einem geringen Bestreben zur Eliminierung besaß, um es in der entwickelten Pyrolyse-Apparatur zu verwenden. Daher konnte das gesuchte *tert*-Butylvinylglycin-Derivat **37** auf diese Weise nicht erhalten werden.



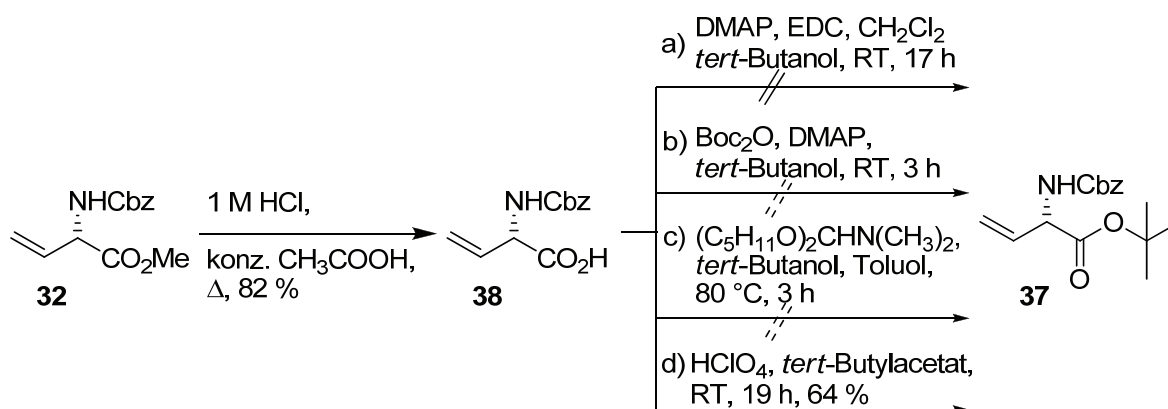
Graphik Nr. 25: Schema der Darstellung des Cbz-geschützten Vinylglycin-*tert*-butylester-Derivats **37**.

Da jedoch der Cbz-geschützte Vinylglycinmethylester **32** mittels des oben beschriebenen Protokolls relativ leicht in größeren Mengen zugänglich war, wurde dieser als Ausgangsmaterial für eine Umesterung genutzt (siehe Graphik Nr. 26). Die Hydrolyse zur Carbonsäure **38** erfolgte entsprechend der Literatur im Säuren unter Rückfluss, da zum einen die Ausbeute und Reaktionszeit im Vergleich zur Reaktionsführung bei Raumtemperatur verbessert werden konnten und zum anderen trotz der hohen Temperaturen keine Umlagerung in die thermodynamisch stabileren Verbindungen beobachtet wurde.[RAJENDRA, G., 1987]

Für die Veresterung der Carbonsäure **38** zum *tert*-Butylester **37** wurde zunächst die Verwendung des Carbodiimids EDC mit DMAP in *tert*-Butanol in Erwägung gezogen (Reaktion a) in Graphik Nr. 26). Jedoch führte dieser Ansatz zu einer Vielzahl an unidentifizierbaren Nebenprodukten ohne Ausbildung des gewünschten Esters **37**. In einem zweiten Versuch wurde auf die Methode mit Boc_2O in *tert*-Butanol zurückgegriffen, die bereits zuvor beim Syntheseprotokoll des Sulfoxids **36** verwendet wurde (Reaktion b) in Graphik Nr. 26). Auch hier wurde eine große Anzahl an Nebenprodukten

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

gebildet, wobei das gewünschte Produkt **37** nur massenspektrometrisch detektiert werden konnte. In einem dritten Versuch wurde in Anlehnung an das Protokoll von Marchand *et al.* das basische *N-N'*-Dimethylformamiddineopentylacetal in *tert*-Butanol und Toluol bei 80 °C genutzt (Reaktion c) in Graphik Nr. 26).[MARCHAND, D., 2008] Hier wurde zwar das Produkt erhalten, jedoch war es mit seinem thermodynamisch stabileren Regioisomer sowie dem thermodynamischen Regioisomer des Edukts in hohem Maße verunreinigt. In weiteren Versuchen konnte gezeigt werden, dass die Isomerisierung nicht alleine auf Grund der hohen Temperaturen auftrat, sondern dies in Kombination mit der höheren Basizität geschah. Als letzter Versuch wurde in Anlehnung an ein Protokoll von Antonjuk *et al.* die in *tert*-Butylacetat gelöste Säure **38** mit Perchlorsäure versetzt (Reaktion d) in Graphik Nr. 26).[ANTONJUK, D. J., 1984] Hierbei konnte die Isomerisierung wegen des sauren Milieus vermieden und daher das gewünschte Produkt **37** in einer Ausbeute von 64 % erhalten werden.



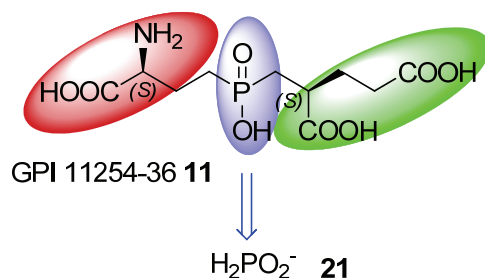
Graphik Nr. 26: Schema der Umesterung von Cbz-geschütztem Methylvinylglycin **32** über die Carbonsäure **38** zum *tert*-Butylester **37**.

Die genannte Syntheseroute zum Cbz-geschützten *tert*-Butylester **37** stellt somit eine sehr attraktive Alternative zu dem bereits literaturbekannten Protokoll von Feng *et al.* dar, weil hier auf die Verwendung von giftigen Selenverbindungen, die gerade in biologischen bzw. medizinischen Testreihen als Spurenverunreinigungen zu größeren Konflikten führen können, verzichtet wird.[FENG, Y., 2006]

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

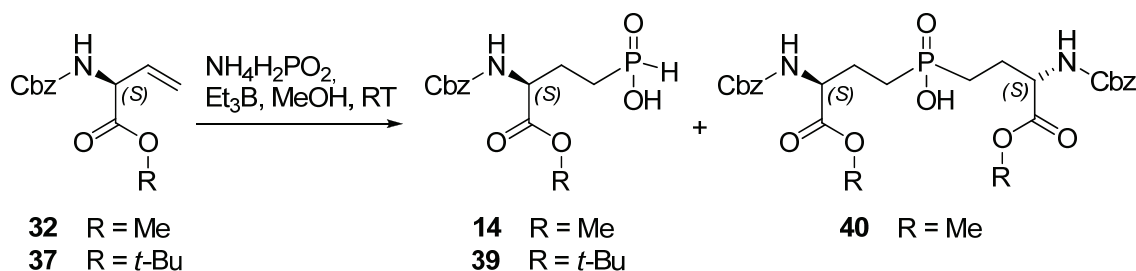
VI.1.1.b. Umsetzung der Vinylglycinderivate zu GPI-basierten Phosphinsäuren

Dem Prinzip der modularen Synthese folgend, die den Hauptfokus auf den stereoselektiven Aufbau des stereogenen Zentrums im Glutaminsäure-ähnlichen Rest legt, wurde entschieden, den Hydrolysezustand-imitierenden Baustein (in Graphik Nr. 27 blau markiert) einzeln und nicht bereits mit dem Glutaminsäure-ähnlichen Rest in die zuvor dargestellten Vinylglycin-Derivate **32** und **37** einzuführen.



Graphik Nr. 27: Aufbau des blau markierten Bausteins nach dem modularen Syntheseprinzip.

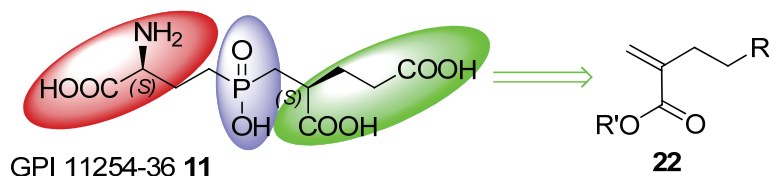
Somit wurde in Anlehnung an die Literatur eine Radikalreaktion von Hypophosphit mittels $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ an die bereits synthetisierten (*S*)-Vinylglycin-Derivaten **32** und **37** durchgeführt, um so die benötigten Phosphinsäuren **14** bzw. **39** zu erhalten (siehe Graphik Nr. 28). [BARTLEY, D. M., 2005] Hierbei konnte festgestellt werden, dass im Fall des Methylesters als Nebenprodukt die zweifach-substituierte Phosphinsäure **40** entsteht.



Graphik Nr. 28: Darstellung der Phosphinsäuren 14 und 39 aus Vinylglycin-Derivaten 32 und 37 mittels Radikalreaktion.

Abschließend war die erneute Knüpfung einer P-C-Bindung an ein Glutaminsäure-artiges Molekül notwendig, um den dritten und letzten Baustein einzuführen (in Graphik Nr. 29 grün markiert). Hierzu finden sich in der Literatur diverse Möglichkeiten, die mehr oder weniger erfolgreich für die jeweilige Zielsetzung sind.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Graphik Nr. 29: Aufbau des grün markierten Bausteins nach dem modularen Syntheseprinzip.

Unter „IV.3. Stereoselektive Synthese von Phosphinsäuren und ihrer Derivate“ wurde bereits die sehr naheliegende Michaelis-Arbuzov-Reaktion beschrieben, jedoch führte diese sehr häufig zu schlechten Ausbeuten bei sehr langer Reaktionszeit, weswegen nach anderen Methoden gesucht wurde.[VALIAEVA, N., 2001; BARTLEY, D. M., 2005]

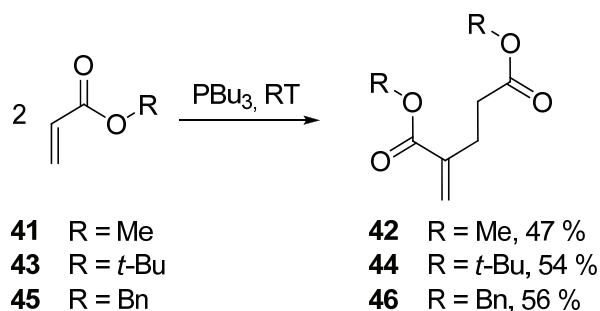
Jackson *et al.* verwendeten bereits 1996 für die Synthese von 2-PMPA **10** eine Trimethylaluminium-unterstützte Addition von Dibenzylphosphit an α -Methylenpentandisäuredibenzylester **46**.[JACKSON, P. F., 1996] Kozikowski *et al.* wandelten diese Methodik für die Darstellung der Phosphinsäuren über Michael-Addition ab, indem sie Natriumhypophosphit **21** mittels Trimethylsilylchlorid silylierten und ebenfalls mit α -Methylenpentandisäuredibenzylester **46** umsetzten.[NAN, F., 2000]

Die Aktivierung mittels eines Silylierungsreagenzes inspirierten Coward *et al.* dies auch für die weitere Substituierung von Alkylphosphinsäuren durch elektrophile Olefine zu verwenden, wodurch gute bis mittelmäßige Ausbeuten erreicht wurden.[VALIAEVA, N., 2001; BARTLEY, D. M., 2005; FENG, Y., 2006] Das Konzept der Phosphoraktivierung griffen Yang und Coward später nochmals in Form der Basen-katalysierten Michaelis-Becker-Reaktion von aromatischen Phosphinsäureestern an α -Methylglutarsäurediestern auf.[YANG, Y., 2007] Hierbei konnten jedoch nur moderate Ausbeuten von 25-57 % erzielt werden.

Die Verwendung von Silylierungsmitteln und Olefinen in Phospha-Michael-Additionen wurde somit ausgewählt, da diese Methode im Vergleich zu den anderen genannten flexibler sowie synthetisch einfacher und dadurch auch effektiver erschien.

Zunächst wurden die benötigten Olefine anhand literaturbekannter Syntheseprotokolle dargestellt, wobei von Acrylsäuremethyl- **41**, -*tert*-butyl- **43** und -benzyl-estern **45** als Edukte ausgegangen wurde (siehe Graphik Nr. 30).[FENG, Y., 2006] Die Reinigung der α -Methylenpentandisäureester **42** bzw. **44** oder **46** erfolgte entweder durch Säulenchromatographie oder, wie in der Literatur beschrieben, mittels Destillation. Die Ausbeuten waren infolge der Bildung von Nebenprodukten, wie mehrfach addierte Acrylate, eher moderat.

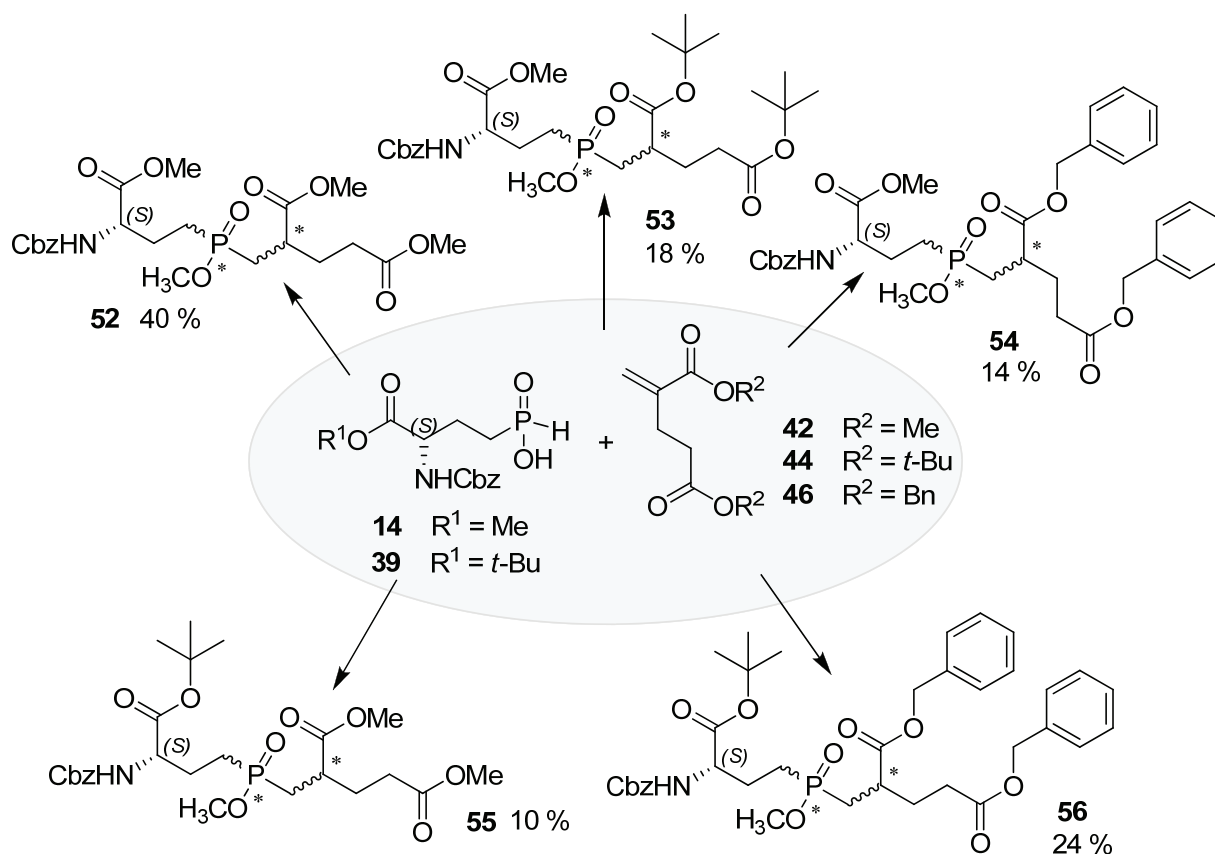
VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Graphik Nr. 30: Synthese der Michael-Akzeptoren **42**, **44** und **46** aus Acrylsäureestern **41**, **43** und **45**.

Die so dargestellten α -Methylenpentandisäureester **42**, **44** und **46** wurden in Anlehnung an die Arbeiten von Coward *et al.* jeweils mittels Phospha-Michael-Addition unter Aktivierung der monosubstituierten Phosphinsäuren **14** und **39** durch *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) zu den disubstituierten Phosphinsäuren **47**, **48**, **49**, **50** bzw. **51** umgesetzt und anschließend unter Verwendung von Trimethylsilyldiazomethan an der Phosphinsäurefunktion verestert, um eine Reinigung zu ermöglichen (siehe Graphik Nr. 31). [BARTLEY, D. M., 2005; FENG, Y., 2006] Eine chromatographische Trennung der jeweiligen Diastereomere ($S_C, S_P, (S_C/R_C)$) und ($S_C, R_P, (S_C/R_C)$) war nicht möglich.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Graphik Nr. 31: Darstellung der GPI-Derivate **52**, **53**, **54**, **55** und **56** mittels Phospha-Michael-Addition und anschließender Veresterung der Phosphinsäurefunktion.

Es wurde festgestellt, dass die erhaltenen Ausbeuten, mit Ausnahme von **52** (40 %), sehr gering ausfielen. Es ist zu vermuten, dass die Reaktionsgeschwindigkeit der Michael-Addition infolge der in β -Position zur Methylenfunktion befindlichen, größeren Esterreste und damit wegen höherer sterischer Hinderung herabgesetzt ist. Mit Hilfe von ^{31}P -NMR-Spektren konnte jedoch sichergestellt werden, dass die Reaktionen jeweils nahezu vollständig abliefen, wobei leichte Verunreinigungen von anderen Phosphorspezies sichtbar waren. Als mögliche Erklärung für die geringen Ausbeuten wird daher eine nichtvollständige Veresterung der Phosphinsäurefunktion angenommen. Das Problem ist hier vor allem in der Verwendung von Trimethylsilyldiazomethan zu sehen, denn dieses Reagenz ist verhältnismäßig teuer. Somit sollte ein unnötig hoher Überschuss vermieden werden. Zudem war es schwierig, anhand der Gelbfärbung der Reaktionslösung, die normalerweise bei einem Überschuss an Reagenz auftreten sollte, eine Aussage über ausreichende Mengen zu treffen. Es sei dabei bemerkt, dass trotz Verwendung von theoretischen Überschüssen die Ausbeuten gering blieben, weswegen von Nebenreaktionen, die nicht näher identifiziert werden konnten, auszugehen ist. In zukünftigen

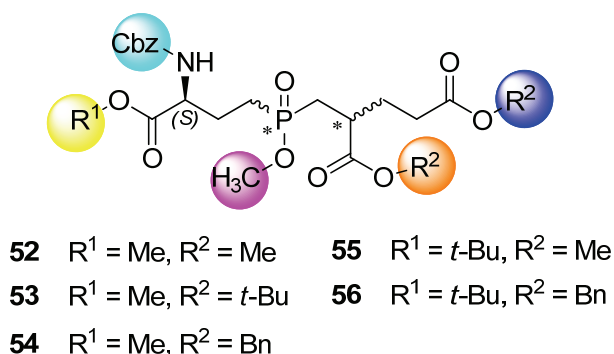
VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Synthesen sollte daher auf eine Optimierung der Veresterung geachtet und gegebenenfalls die bei der Addition gebildeten Nebenprodukte identifiziert werden.

Es ist anzunehmen, dass das durch die Veresterung der Phosphinsäure entstandene stereogene Zentrum am Phosphor keine Vorzugskonfiguration vorweist. Dies kann damit begründet werden, dass das nahe gelegene stereogene Kohlenstoffatom im Glutaminsäure-ähnlichen Rest vermutlich zu gleichen Teilen *R*- und *S*-Konfiguration im Rohprodukt besitzt und das stereogene Kohlenstoffatom des Vinylglycin-Rests vermutlich zu weit entfernt ist, um einen Einfluss zu besitzen.

Interessanterweise zeigen sich nur für das Phosphinsäureester-Derivat **56** ($R^1 = \textit{tert}$ -Butyl, $R^2 = \text{Bn}$) im ^{31}P -NMR-Spektrum vier Peaks im Produktbereich ($\delta(^{31}\text{P}) = 55.39, 55.31, 54.85$ und 54.80 ppm), wobei die beiden tieffeldverschobenen und die beiden hochfeldverschobenen jeweils überlappen und eines der überlappenden Signale höher als das andere ist. Das Verhältnis zwischen tieffeld- und hochfeldverschobenen Peaks beträgt etwa 1:1, womit anzunehmen ist, dass es sich hierbei um die Diastereomeren (S_C, S_P, S_C) und (S_C, S_P, R_C) sowie (S_C, R_P, S_C) und (S_C, R_P, R_C) handelt, wobei keine direkte Zuordnung getroffen werden kann. Es scheint, dass eines der Diastereomeren in etwas geringerer Menge gebildet wurde, sofern man davon ausgeht, dass die Peakhöhen auch den Peakflächen entsprechen.

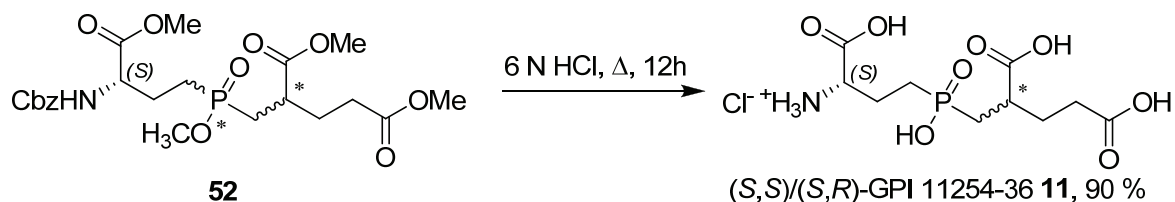
Die dargestellten GPI-ähnlichen Derivate können nun unter anderem für Syntheseroboter im Sinne der Kombinatorischen Chemie verwendet werden, da es prinzipiell möglich ist, alle in Graphik Nr. 32 farbig markierten Schutzgruppen einzeln zu entfernen und so die strukturelle Variabilität zu erreichen, die für den Aufbau und die Nutzung kleiner Substanzbibliotheken nötig ist. Es bleibt daher spannend zu sehen, ob sich so in Zukunft noch unbekannte, dem PSMA-Rezeptor artverwandte Carboxypeptidasen identifizieren lassen.



Graphik Nr. 32: Synthetisierte GPI-ähnliche Derivate zur Anwendung in der Kombinatorischen Chemie.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Aus den geschützten Phosphinsäureestern ließ sich GPI 11254-36 **11**, entsprechend der Literatur, sehr einfach durch vollständige Entschützung der erhaltenen Ester mittels 6 N HCl bei Erhitzen unter Rückfluss für 12 h als Diastereomerenmisch von (*S,S*)- und (*S,R*)-GPI-Hydrochlorid erzeugen.[BARTLEY, D. M., 2005]



Graphik Nr. 33: Darstellung von GPI 11254-36 **11 mittels vollständiger Entschützung des Phosphinsäureesters **52**.**

Das nächste Kapitel wird sich mit der stereoselektiven Synthese von GPI-Derivaten beschäftigen. Daher wird an dieser Stelle auf die Aussagekraft der erhaltenen NMR-Spektren des oben synthetisierten GPIs in Bezug auf das Vorhandensein von Diastereomeren eingegangen.

Im ^{31}P -NMR-Spektrum zeigte sich nur ein Signal statt zwei für die gesuchten zwei GPI-Diastereomere **11** ($\delta(^{31}\text{P}) = 48.6 \text{ ppm}$). Daher kann mit Hilfe des ^{31}P -NMR-Spektrums keine Aussage über das Vorhandensein von Diastereomeren getroffen werden.

Dies trifft auch auf das ^1H -NMR-Spektrum zu, da wahrscheinlich die Signale der Diastereomeren-Protonen zusammenfallen. Diese Annahme wird dadurch gestützt, da das neu gebildete stereogene Zentrum im Glutaminsäure-ähnlichen Rest ein breites Signal ohne detaillierte Multipllett-Aufspaltung zeigt.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum sind die zu erwartenden ^{31}P - ^{13}C -Kopplungen zu sehen. Dabei sind die ^1J -Kopplungen der direkt dem Phosphoratom benachbarten Kohlenstoffatome am größten (90.8 Hz ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-P}$), 91.5 Hz ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$)) und die ^2J -Kopplungen der darauffolgenden Kohlenstoffatome relativ klein (2.5 Hz ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-P}$), 3.4 Hz ($\text{P-CH}_2\text{-CH}$)). Bei den $^3J(^{31}\text{P-}^{13}\text{C})$ -Kopplungen ist es allgemein bekannt, dass hier eine starke Abhängigkeit vom Diederwinkel ϕ existiert.[QUIN, L. D., 1980; QUIN, L. D., 1982] Bei den meisten P(IV)-Verbindungen ist die ^3J -Kopplung entsprechend einer Karplus-ähnlichen Funktion bei $\phi = 90^\circ$ nahezu 0 Hz (für Phosphonate z. B. $^3J(^{31}\text{P-}^{13}\text{C}) = 7.35 - 1.76 \times \cos\phi + 7.86 \times \cos^2\phi$).[THIEM, J., 1978] Aus diesem Grund fallen die ^3J -Kopplungen für die drei Kohlenstoffatome recht unterschiedlich aus (15.5 Hz ($\text{P-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-NH}_2$), 11.8 Hz ($\text{P-CH}_2\text{-CH-CH}_2$), 5.4 Hz ($\text{P-CH}_2\text{-CH-COOH}$)). Zusätzlich zeigen sich jedoch für zwei Kohlenstoffe Doppelspitzen in den jeweiligen Signalen, was auf Diastereomere hinweist (91.3 Hz ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-P}$), Differenz der Verschiebung zu Isomer: 0.056 ppm bzw. 12.5 Hz ($\text{P-CH}_2\text{-CH-CH}_2$), Differenz der Verschiebung zu Isomer: 0.024 ppm).

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Somit sollte es unter Umständen möglich sein, die Diastereomere der zu synthetisierenden GPI-Derivate mittels Verschiebung im ^{13}C -NMR-Spektrum zu unterscheiden, jedoch kann dies je nach Ausprägung der Unterschiede zwischen den Isomeren schwierig sein.

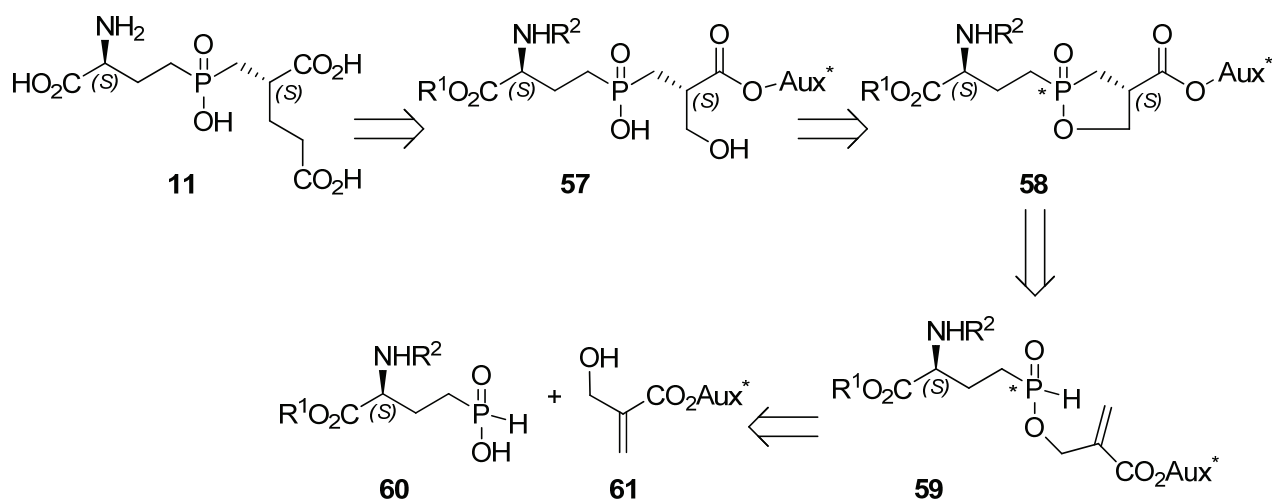
Obwohl eigentlich nach Bartley *et al.* ein 1:1-Gemisch der Diastereomere zu erwarten gewesen wäre und damit die Signale, die eine Verschiebung im ^{13}C -NMR-Spektrum anzeigen, gleich große Peakflächen zeigen müssten, liegen hier unterschiedlich hohe Peakhöhen vor.[BARTLEY, D. M., 2005] Eine direkte Aussage über die Verhältnisse ist jedoch wegen der starken Überlagerung der Signale nicht möglich. Zudem können die Peakhöhen je nach Temperatur während der Aufnahme der Spektren differieren.

VI.1.2. Versuch der stereoselektiven Darstellung von GPI-Derivaten mittels intramolekularer stereoselektiver Umlagerung

In den nachfolgenden Kapiteln werden Synthesen beschrieben, die dem Versuch dienen, Phosphinsäure-basierte Liganden stereoselektiv mittels intramolekularem Chiralitätstransfer darzustellen.

Hierbei wird zunächst auf Phosphinsäure-Derivate eingegangen, die dem GPI 11254-36 **11** strukturell sehr ähnlich sind.

Der Idee der stereoselektiven Synthese mittels intramolekularer Hydrophosphinylierung lag das folgende Syntheschema zu Grunde (siehe Graphik Nr. 34):



Graphik Nr. 34: Syntheschema der stereoselektiven intramolekularen Hydrophosphinylierung mittels chiraler α -Hydroxymethylacrylsäureester **59 zur Darstellung von GPI 11254-36 **11**.**

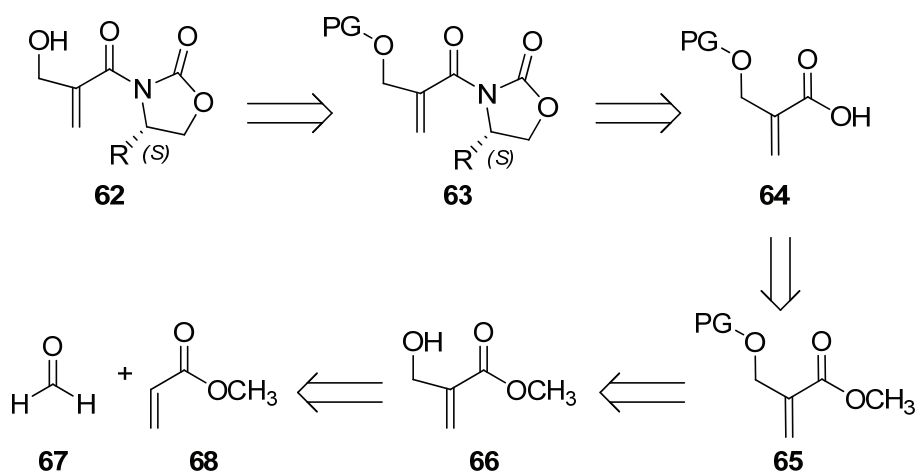
Hierbei wird das völlig entschützte GPI 11254-36 **11** aus einer Phosphinsäure **57** dargestellt, die zuvor durch Ringöffnung des cyclischen Phosphinsäureesters **58** synthetisiert wird. Diesen cyclischen Ester **58** erhält man mittels intramolekularer, stereoselektiver Hydrophosphinylierung eines ungesättigten Phosphinsäureesters **59**, welcher durch Veresterung einer Phosphinsäure **60** mit einem chiralen α -Hydroxymethylacrylsäureester **61** gewonnen wird.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

VI.1.2.a. Umsetzung von Phosphinsäuren mit α -Hydroxymethylacrylsäureestern

Dem zuvor genannten Syntheschema folgend, bestand die erste Aufgabe darin, chirale α -Hydroxymethylacrylsäureester **61** herzustellen und diese dann mit den bereits synthetisierten Phosphinsäuren **60** zu verestern.

Für die Synthese des chiralen α,β -ungesättigten Esters **61** wurde eine Syntheseroute entworfen, die ausgehend von Formaldehyd **67** und Acrylsäuremethylester **68** nach Schützung der Alkoholfunktion und Umesterung mittels Evans-Auxiliaren das gewünschte Produkt **62** liefern sollte (siehe Graphik Nr. 35). Die Verwendung von Evans-Auxiliaren wurde gewählt, da bereits Coward *et al.* in ihren Ansätzen zur stereoselektiven Synthese von GPI **11** auf diese zurückgegriffen haben und, wenn auch nur mäßig, erfolgreich waren. [BARTLEY, D. M., 2005]



Graphik Nr. 35: Syntheschema zu Darstellung von chiralen α -Hydroxymethylacrylsäureestern **62** ausgehend von Formaldehyd **67** und Acrylsäuremethylester **68**.

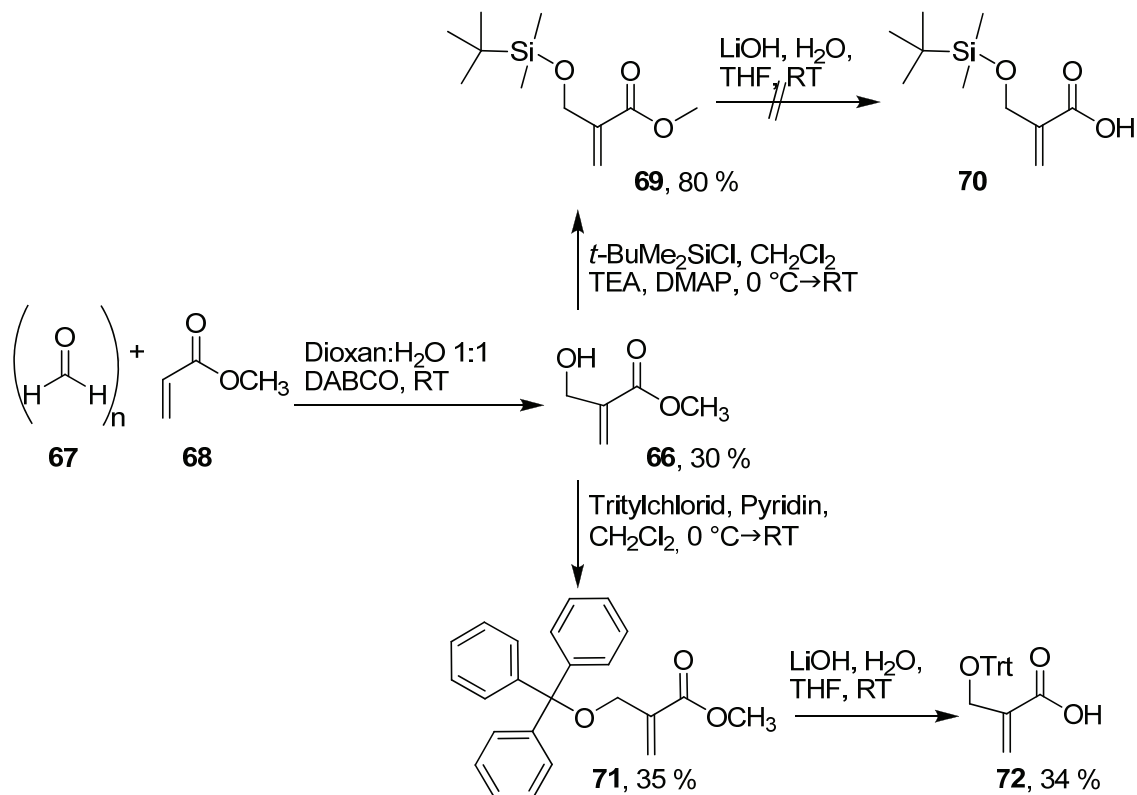
Zunächst wurde der achirale Methylester **66** ausgehend von Acrylsäuremethylester **68** und Paraformaldehyd **67** in Dioxan:Wasser mit DABCO als Katalysator nach der Literatur dargestellt (siehe Graphik Nr. 36). [YU, C. Z., 2001; LIU, J., 2009] Hierbei reagierte das Produkt zum Teil zum kristallinen, homosubstituierten Ether sowie zum Methylether weiter, so dass nur Ausbeuten um 30 % nach Destillation erzielt wurden.

Um die generelle Verwendbarkeit der α -Hydroxymethylacrylsäureester für die Reaktionen mit Phosphinsäuren zu testen, diente Ester **66** auch für die ersten Kupplungsversuche (siehe unten), wobei gleichzeitig an der weiteren Synthese der chiralen α,β -ungesättigten Ester **61** weitergearbeitet wurde.

Zur Schützung der Alkoholfunktion in **66** wurde zunächst *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) mit Imidazol in absolutem DMF verwendet, wodurch gute Ausbeuten an **69** erhalten wurden. Jedoch

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

zeigte sich die TBDMS-Schutzgruppe gegenüber den Hydrolysebedingungen zur Carbonsäure **70** als nicht stabil, so dass die vollständig entschützte α -Hydroxymethylacrylsäure erhalten wurde. Als nächstes wurde daher auf die Trityl-Schutzgruppe zurückgegriffen, die sich auch unter den verwendeten Hydrolysebedingungen von **71** zu **72** als stabil erwies. Jedoch waren hier die erreichten Ausbeuten mit 34 % sehr gering.

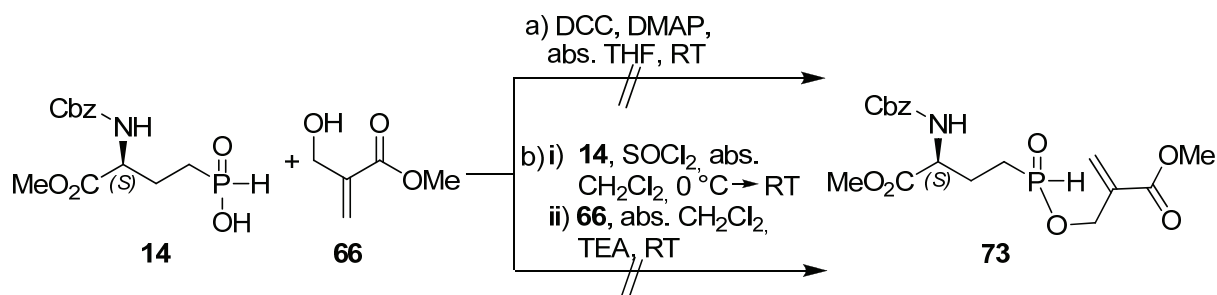


Graphik Nr. 36: Darstellung des α -Hydroxymethylacrylsäuremethylesters **66** sowie dessen Schützung mittels TBDMS- und Tritylchlorid und der Hydrolyse zur freien Carbonsäure **70** bzw. **72**.

Trotz der erfolgreichen Schützung des Alkohols **66** und der anschließenden Hydrolyse von **71** wurde die weitere Synthese der chiralen α -Hydroxymethylacrylsäureester **61** an dieser Stelle abgebrochen, da sich in der Zwischenzeit zeigte, dass sich diese nicht für die Veresterung von Phosphinsäuren eignen – wie im Folgenden beschrieben wird.

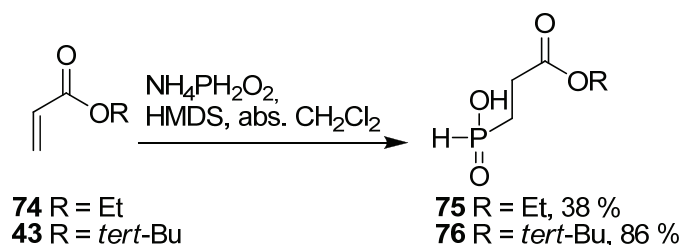
Die Veresterung der Phosphinsäure **14** mit α -Hydroxymethylacrylsäuremethylester **66** wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht. Dabei wurde sowohl Carbodiimid (DCC) verwendet, als auch die Aktivierung der Phosphinsäure über Säurechloride mittels Thionylchlorid (siehe Graphik Nr. 37). In keinem der Fälle konnte das gewünschte Produkt erhalten werden, sondern stattdessen unbekannte Stoffgemische oder reisolierte Edukte.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Graphik Nr. 37: Versuch der Veresterung der Phosphinsäure **14 mit dem α -Hydroxymethylacrylsäureester **66**.**

Dies legte die Vermutung nahe, dass für dieses Problem die Struktur eines der beiden Edukte verantwortlich war. Zuerst wurde daher die Phosphinsäure überprüft, indem eine funktional einfachere Phosphinsäure hergestellt und anschließend mit dem α -Hydroxymethylacrylsäuremethylester **66** umgesetzt wurde. Die Phosphinsäuren **75** (3-Ethyl-3-oxopropylphosphinsäure) und **76** (3-*tert*-Butoxy-3-oxopropylphosphinsäure) wurden in Anlehnung an die Literatur mittels Hydrophosphinylierung von Hypophosphit an dem entsprechenden Acrylsäureester **41** bzw. **43** unter HMDS-Aktivierung in absolutem Dichlormethan synthetisiert (siehe Graphik Nr. 38). [MATZIARI, M., 2005] Hierbei waren die Ausbeuten moderat, wobei immer geringe Verunreinigungen durch hydrolysiertes Produkt auf Grund der hohen Polarität beider Stoffe erhalten blieben.

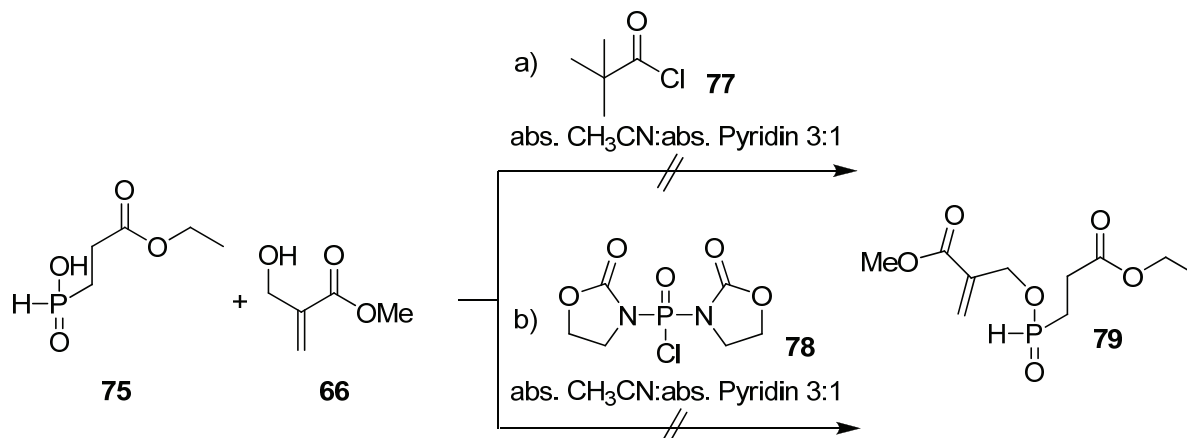


Graphik Nr. 38: Darstellung funktional einfacher Phosphinsäuren **75 und **76** über HMDS-aktivierte Hydrophosphinylierung.**

Beim Versuch der Veresterung wurde diesmal Pivaloylchlorid **77** bzw. OXP (Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid) **78** als Aktivierungsmittel in absolutem Pyridin:Acetonitril-Gemisch-(1:3) verwendet. Die Aktivierung der Phosphinsäure über die jeweiligen Anhydride wurde aus der literaturbekannten Verwendung dieser Reagenzien für die Veresterung von Phosphonsäuren abgeleitet (siehe Graphik Nr. 39). [KERS, I., 1999] Es war dabei anzunehmen, dass im Falle der Verwendung von Pivaloylchlorid **77** auch ein Angriff am Kohlenstoff des Anhydrids erfolgt, wobei im zweiten Fall durch die 2-Oxo-3-oxazolidinyl-Gruppen in OXP **78** infolge sterischer Hinderung nur die Reaktion am gewünschten Phosphoratom ablaufen sollte.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

In einem ersten Veresterungsversuch der Phosphinsäure **75** mit Ethyl-Rest und Pivaloylchlorid **77** wurde nach 48 h Reaktionszeit und wässriger Aufarbeitung ein Rohprodukt erhalten, das aus mehr als neun Phosphorspezies bestand. Auf eine Reinigung wurde daher zunächst verzichtet und der Versuch in der Annahme, dass die eigentliche Veresterung relativ schnell ablaufen sollte, mit einer Reaktionszeit von nur einer Stunde wiederholt. Hier konnte jedoch kein Produkt **79** identifiziert werden. Ähnliche Ergebnisse lieferte auch der Versuch mit OXP **78**.



Graphik Nr. 39: Versuche zur Darstellung von Phosphinsäureester **79** mittels Veresterung der Phosphinsäure **75** mit dem ungesättigten Alkohol **66**.

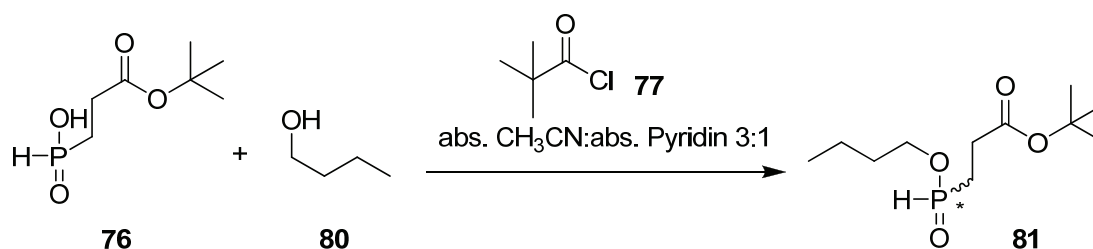
Da sich in den Massenspektren der Rohprodukte auch Signale zeigten, die auf Phosphinsäureethylester hinwiesen, wurden die zuvor dargestellte *tert*-Butylphosphinsäure **76** für weitere Versuche verwendet, da hier eine Hydrolyse des Carbonsäureesters unwahrscheinlicher sein würde. Leider konnte auch hier bei Verwendung von Pivaloylchlorid **77** nach 2 h Reaktionszeit und wässriger Aufarbeitung kein Produkt nachgewiesen werden.

Nach diesen Ergebnissen sollte sichergestellt werden, dass die Reaktionsbedingungen eine generelle Veresterung der Phosphinsäuren ermöglichen. Daher wurde die *tert*-Butylphosphinsäure **76** mit *n*-Butanol **80** und Pivaloylchlorid **77** in abs. CH₃CN:abs. Pyridin-Gemisch-(3:1) umgesetzt, wodurch nach einer Reaktionszeit von 18 h, ohne anschließende wässrige Aufarbeitung, der gewünschte Phosphinsäure-1-butylester **81**, verunreinigt mit Pyridiniumhydrochlorid und Pivaloylsäure, erhalten wurde (siehe Graphik Nr. 40).

Es konnte somit gezeigt werden, dass prinzipiell mittels Pivaloylchlorid **77** eine Veresterung der Phosphinsäuren möglich ist. Außerdem ist anzunehmen, dass zum einen die Reaktionszeit deutlich länger als 2 h sein muss und zudem die H-Phosphinsäureester sehr wahrscheinlich unter wässrigen Bedingungen oder unter Luftsauerstoff in Nebenprodukte zerfallen. Diese Annahme konnte durch

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Kontrolle des Zustandes des Phosphinsäure-1-butylesters **81** nach 43 Tagen mittels NMR-Methoden bestätigt werden (Veränderung der NMR-Spektren).



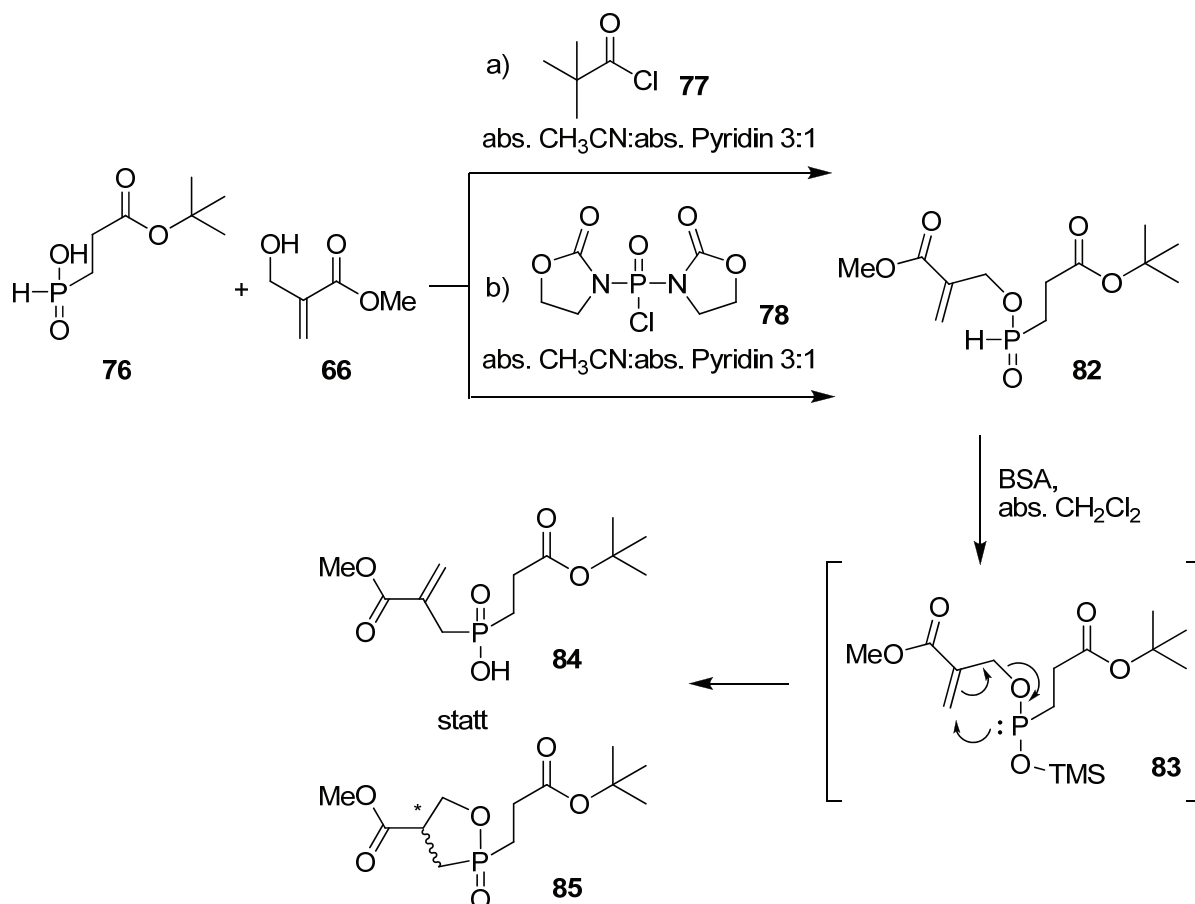
Graphik Nr. 40: Veresterung der Phosphinsäure **76 mit *n*-Butanol **80** unter Verwendung von Pivaloylchlorid **77** zum Phosphinsäureester **81**.**

In den nachfolgenden Experimenten sollte aus diesem Grund die Reaktionszeit ca. 24 h betragen und die intramolekulare Hydrophosphinylierung direkt nach der Veresterung durchgeführt werden.

Die *tert*-Butylphosphinsäure **76** wurde daher mit dem α -Hydroxymethylacrylsäuremethylester **66** unter den beiden bereits genannten Veresterungsbedingungen (Pivaloylchlorid **77** bzw. OXP **78**) zur Reaktion gebracht und nach 24 h das Lösungsmittel unter Schutzgasbedingungen entfernt (siehe Graphik Nr. 41). Die Massenspektren zeigten neben dem Phosphinsäure-Edukt **76** eine Masse, die dem Esterprodukt **82** entsprechen könnte. Aus den ¹H-NMR-Spektren konnte jedoch wegen vieler, sich überlagernder Signale keine konkrete Aussage getroffen werden.

Der Rückstand wurde anschließend mit absolutem Dichlormethan versetzt und wasserfreies Magnesiumsulfat hinzugegeben. Die Lösung wurde in einen Schlenkkolben überführt und *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) hinzugetropft, um somit den H-Phosphinsäureester **82** für eine intramolekulare Phospha-Michael-Addition zu aktivieren. Nach 21 h wurde das Lösungsmittel entfernt und das erhaltene Öl untersucht.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Graphik Nr. 41: Veresterung der Phosphinsäure **76 mit anschließender TMS-Aktivierung des Phosphinsäureesters **82** zur Induktion einer intramolekularen Phospha-Michael-Addition.**

Die Massenspektren zeigten auch weiterhin die Masse, die man nun sowohl für das Zwischenprodukt, den offenkettigen H-Phosphinsäureester **82**, als auch für das gewünschte cyclische Produkt **85** erwarten dürfte. Daneben konnte auch der TMS-aktivierte Phosphinsäureester **83** identifiziert werden. Die NMR-Spektren brachten hier erst die Aufklärung, dass es sich sehr wahrscheinlich weder um das gesuchte cyclische Produkt **85** noch um das Zwischenprodukt **82** handelte. Das Proton des Phosphoratoms für den H-Phosphinsäureester **82** war nicht im ^1H -NMR-Spektrum sichtbar, was zunächst das cyclische Produkt **85** vermuten ließ, jedoch waren noch immer die beiden Protonen der Methylengruppe vorhanden, was gegen das cyclische Produkt **85** sprach. Mit Hilfe der 2D-Spektren und der Verschiebungen bestätigte sich der Verdacht, dass es sich hier um die ungesättigte, disubstituierte Phosphinsäure **84** handelte. Diese entsteht in **83** durch eine konzertierte Umlagerung der Doppelbindung beim Angriff des Phosphors an der Methylengruppe (siehe Graphik Nr. 41). Die Umlagerung sorgt so für einen C-O-Bindungsbruch und erzeugt gleichzeitig eine P=O-Doppelbindung.

Es ist anzunehmen, dass die Reaktionsgeschwindigkeit von P-OR-Estern im Vergleich zu den freien H-Phosphinsäuren als aktivierte TMS-Verbindungen normalerweise vermindert ist, da die

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

entstehende positive Ladung während der Additionsreaktion der P^{III} -Spezies am elektrophilen Olefin durch das Siliziumatom der TMS-Gruppe β -ständig zum Phosphoratom stabilisiert wird und dies bei zwei TMS-Gruppen besser geschehen kann, als wenn nur eine vorhanden ist. Da hier jedoch quasi keine positive Ladung entstehen kann und sich zudem die Reaktanden durch die intramolekulare Reaktion nah beieinander befinden, läuft diese Reaktion vermutlich schneller ab, als die zuvor dargestellten intermolekularen Reaktionen der Phosphinsäuren.

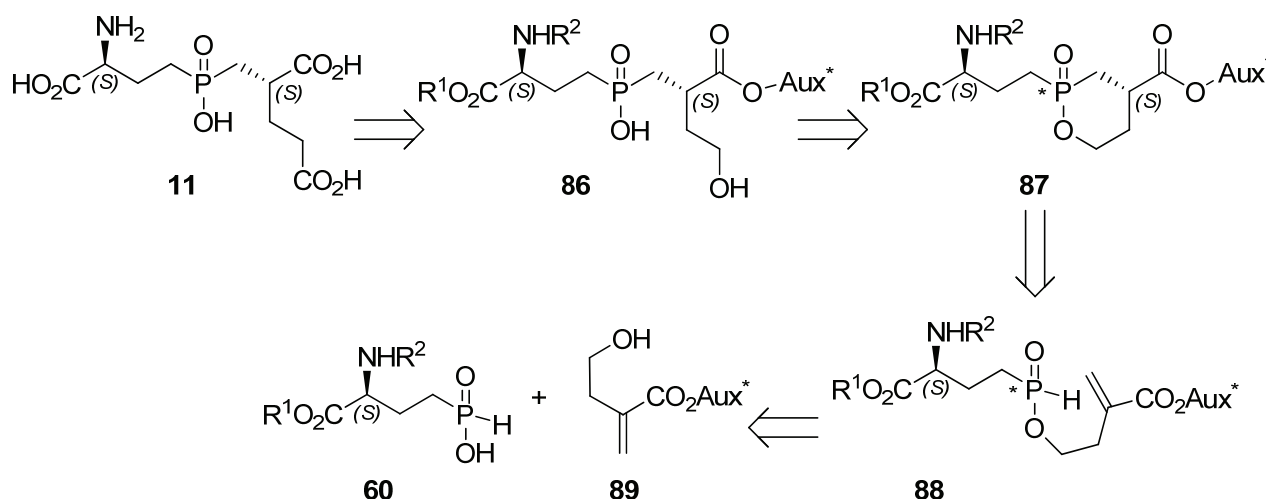
Es konnte kein deutlicher Unterschied in der Verwendung von OXP **78** gegenüber Pivaloylchlorid **77** festgestellt werden. Die Spektrenauswertung der unbekannten Rohprodukte ist jedoch auf Grund von Verunreinigungen durch OXP **78** und dessen Nebenprodukte stark erschwert. In den folgenden Versuchen wurde daher der Verwendung von Pivaloylchlorid **77** den Vorzug gegeben. Die Optimierung der Reinigung von Rohprodukten bei der Verwendung von OXP **78** bleibt somit eine Aufgabe für die Zukunft.

Es konnte zwar gezeigt werden, dass eine intramolekulare Phospha-Michael-Addition mit Phosphinsäureestern, wie **82**, möglich ist, jedoch zeigte sich auch, dass die α -Hydroxymethylacrylsäureester, wie **66**, gerade infolge der α -Stellung der Hydroxyfunktion zur Doppelbindung nicht für den Aufbau der cyclischen Phosphinsäureester, wie **85**, geeignet sind.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

VI.1.2.b. Darstellung von cyclischen Phosphinaten mittels achiralen α -2-Hydroxyethylacrylsäureestern

Die intramolekulare Cyclisierung zum Aufbau von Phosphinsäureestern **58** konnte, wie zuvor beschrieben, nicht mit α -Hydroxymethylacrylsäureestern **66** auf Grund der Eliminierung der Hydroxylgruppe mittels Umlagerung der Doppelbindung durchgeführt werden. Somit war der nächste logische Schluss, dass sich α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäureester **89** für die Darstellung verwenden lassen müssten, da hier eine Eliminierung durch Umlagerung der Doppelbindung unwahrscheinlich ist. Dies ist auch im Sinne der Zielerreichung von GPI-ähnlichen Liganden kein Problem, da sowieso die Hydroxyfunktion modifiziert werden müsste, um den Carbonsäurerest des Glutaminsäure-ähnlichen Bausteins zu erhalten (siehe Graphik Nr. 42).



Graphik Nr. 42: Modifiziertes Syntheschema der stereoselektiven, intramolekularen

Hydrophosphinylierung mittels chiraler α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäureester **89 zur Darstellung von GPI**

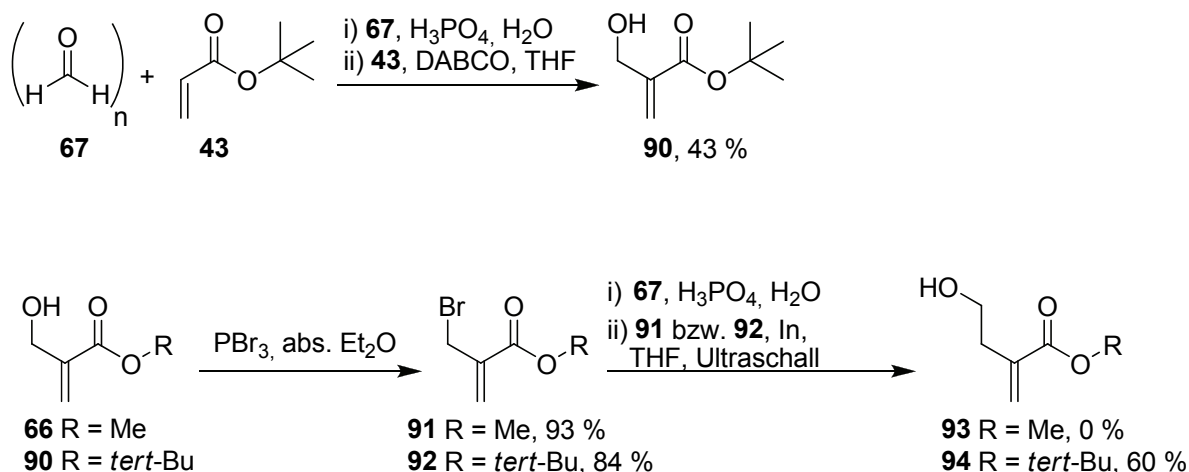
11254-36 11 (vgl. ursprüngliches Schema Graphik Nr. 34).

Daher war nun die neue Aufgabe, die benötigten chiralen α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäureester **89** darzustellen und die mögliche Verwendung dieser Moleküle für den stereoselektiven, intramolekularen Chiralitätstransfer mittels intramolekularer Phospha-Michael-Addition zu bestätigen.

Im ersten Schritt lag die Verwendung α -Hydroxymethylacrylsäureestern unter Erweiterung der Seitenkette um eine CH₂-Einheit nahe. Dazu wurde neben des bereits genutzten Methylesters **66** auch ein *tert*-Butylester **90** hergestellt, um zu testen, ob die Größe des Rests einen starken Einfluss auf die Reaktion nimmt (siehe Graphik Nr. 43). Dies könnte im Falle der großen, chiralen Auxiliare auf Grund von sterischer Hinderung später zu Problemen führen.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Hydroxyfunktion der Ester **66** bzw. **90** wurde in Anlehnung an die Literatur mit PBr_3 in Diethylether substituiert, um so die α -Brommethylacrylsäureester **91** bzw. **92** in sehr guten Ausbeuten zu erhalten (siehe Graphik Nr. 43).[O'LEARY, B. M., 2001] Anschließend wurden diese Allylbromide in einer Barbier-Reaktion mit Indium im Ultraschallbad nukleophil an Paraformaldehyd addiert und so zu den gewünschten α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäureestern **93** bzw. **94** in Anlehnung an die Literatur umgesetzt.[FISCHER, M., 2007]



Graphik Nr. 43: Darstellung des α -Hydroxymethylacrylsäure-*tert*-butylesters **90** (oben) sowie Darstellung der α -2-Hydroxyethylacrylsäureester **93** bzw. **94** mittels Barbier-Reaktion mit Indium im Ultraschallbad an α -Brommethylacrylsäureestern **91** bzw. **92** (unten).

Die Verwendung von Indium hat den Vorteil, dass im Vergleich zu anderen Metallen in wässrigen Medien und an Luft gearbeitet werden kann.[CINTAS, P., 1995; PODLECH, J., 2003] Die erhaltene Ausbeute für R = *tert*-Butyl war mit 60 % relativ gering und im Fall von R = Me konnte kein reines Produkt isoliert werden. Normalerweise zeichnen sich jedoch Barbier-Reaktionen mit Indium durch hohe Ausbeuten auf Grund der milden Reaktionsbedingungen aus.

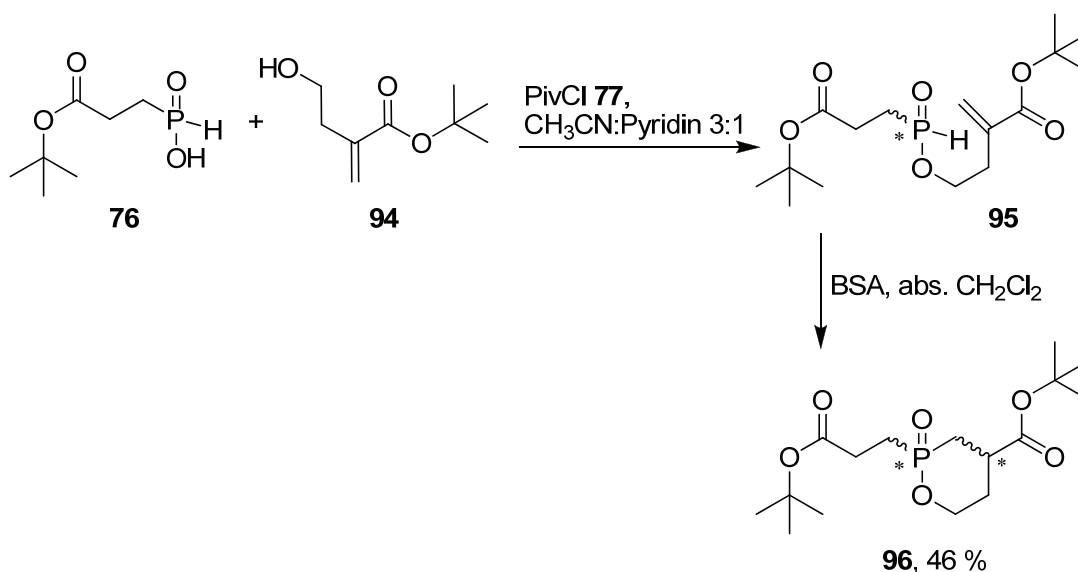
Als mögliche Nebenreaktionen können, infolge der Verwendung von α,β -ungesättigten Estern, auch Additionsreaktionen von Indium-induzierten Alkylradikalen an die Doppelbindung angenommen werden.[LI, C.-J., 2005] Es ist anzunehmen, dass hier zudem das verwendete Indiumpulver ungeeignet ist, da durch die Ultraschallbehandlung kein Rühren möglich war und so das feine Pulver mit der Zeit aggregierte. Somit stand nur noch eine kleine Oberfläche für die Reaktion zur Verfügung.

Bevor nun an der Synthese der chiralen Hydroxy-Ester **89** weitergeforscht werden sollte, galt es nach der Darstellung des nicht-chiralen *tert*-Butylesters **94** zunächst zu überprüfen, ob die Veresterung der Phosphinsäuren prinzipiell möglich ist.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Hierzu wurde der Hydroxy-Ester **94** mit der funktional einfacheren Phosphinsäure **76** wie zuvor bereits mit Pivaloylchlorid **77** in absolutem Acetonitril:Pyridin-Gemisch-(3:1) zum offenkettigen Ester **95** umgesetzt (siehe Graphik Nr. 44). Die Kupplung führte anhand der NMR- und Massenspektren mit einer guten Umsetzung zum gewünschten Produkt ($\delta(^{31}\text{P}) = 38.07 \text{ ppm}$), wobei noch nach 7 Tagen Reaktionszeit geringe Anteile des Alkohol-Edukts **94** (ca. 8 mol-%) sichtbar waren. Wegen der Luft- bzw. Feuchtigkeitsempfindlichkeit der H-Phosphinsäureester wurde das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

Wie bereits zuvor wurde das Rohprodukt in absolutem Dichlormethan gelöst und mit einem deutlichen Überschuss an *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) versetzt. Der hohe Überschuss ist vermutlich notwendig, da aus der vorhergehenden Reaktion noch Pyridiniumhydrochlorid und Pivaloylsäure im Rohprodukt verblieben sind und diese ebenfalls durch das basische BSA deprotoniert werden. Nach wässriger, saurer Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnte das Produkt **96** mit 46 % Ausbeute als Diastereomerengemisch erhalten werden.

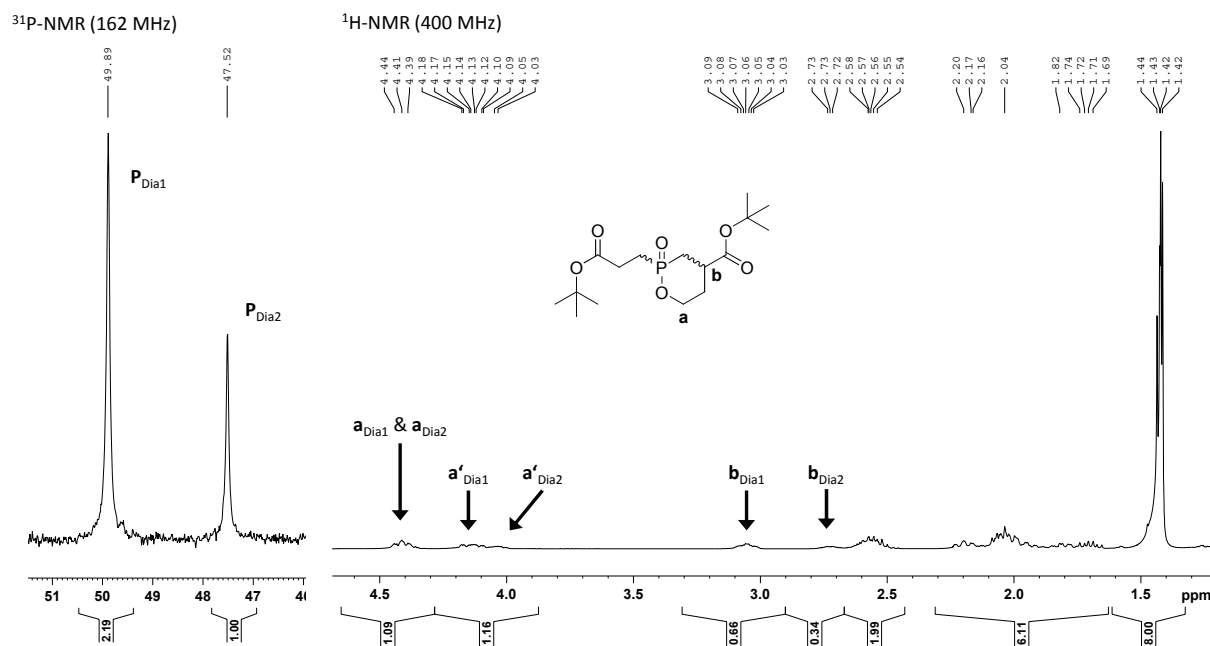


Graphik Nr. 44: Synthese des cyclischen Phosphinsäureesters **96** aus Phosphinsäure **76** und α -2-Hydroxyethylacrylsäure-*tert*-butylester **94**.

Durch den Ringschluss befindet sich ein stereogenes Zentrum am Phosphor und eines am Kohlenstoffatom α -ständig zum Carboxylester. Somit sind vier Stereoisomere bzw. zwei Enantiomerenpaare zu erwarten. Im ^{31}P -NMR-Spektrum zeigen sich zwei Signale, wobei der tieffeldverschobene Peak bei 49.88 ppm mit einem Flächenverhältnis von 2.2 etwa doppelt so groß ist wie der hochfeldverschobene Peak bei 47.51 ppm, d.h. es zeigt sich hier eine gewisse Diastereoselektivität (siehe Graphik Nr. 45). Diese Selektivität ist auch im ^1H -NMR-Spektrum für das Signal des neu entstandenen stereogenen Kohlenstoff-Prottons im Ring erkennbar (siehe Graphik

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Nr. 45). Das Verhältnis zwischen tieffeldverschobenem und hochfeldverschobenem Peak beträgt 1.9 : 1.0.



Graphik Nr. 45: ^{31}P - und ^1H -NMR-Spektrum der Diastereomere des cyclischen Phosphinsäureesters **96**; die Diastereomere weisen ein Mengenverhältnis von ca. 2.2 : 1.0 (^{31}P) bzw. 1.9 : 1.0 (^1H) auf.

Wie in Graphik Nr. 46 dargestellt, wird während der Phospha-Michael-Addition die Silizium-Phosphorsauerstoff-Bindung der TMS-Gruppe in Molekül **97** gebrochen und gleichzeitig eine Silizium-Carbonylsauerstoff-Bindung gebildet. Daher existiert eine TMS-Enolat-Zwischenstufe **98**, die, wie von Liu *et al.* beschrieben, bevorzugt Z-Konfiguration einnimmt (C-O-TMS und C-CH₂-P auf gleicher Seite). [LIU, X. W., 2002] Dies ist jedoch nur dann der Fall, sofern die Reaktion thermodynamisch und nicht kinetisch kontrolliert abläuft. Die lange Reaktionszeit der Addition lässt vermuten, dass dies zutrifft. Aus diesem Grund können möglicherweise Aussagen über die bevorzugte Produktbildung anhand von computergestützten Energiedifferenzberechnungen der TMS-Enolat-Zwischenstufen **98** der einzelnen Isomere getroffen werden (Rechnungen voroptimiert mit MM2 in ChemBio3D Ultra 11.0.2 und PM3/BFGS in Mopac 2009 for Windows; optimiert mit M062X/6-31G* in Gaussian09). Die Z-Konfiguration ist anhand von Computerberechnungen gegenüber der E-Konfiguration um 1.5-3.1 kcal/mol stabiler, sofern die TMS-Gruppe auf der gleichen Ringseite wie der Phosphorsauerstoff steht (siehe Tabelle Nr. 3). Steht die TMS-Gruppe der Z-Isomere auf der entgegengesetzten Seite, so beträgt die Energiedifferenz 4.0-4.1 kcal/mol. Hierbei macht es in beiden Fällen keinen Unterschied, welche Konfiguration am Phosphoratom vorliegt.

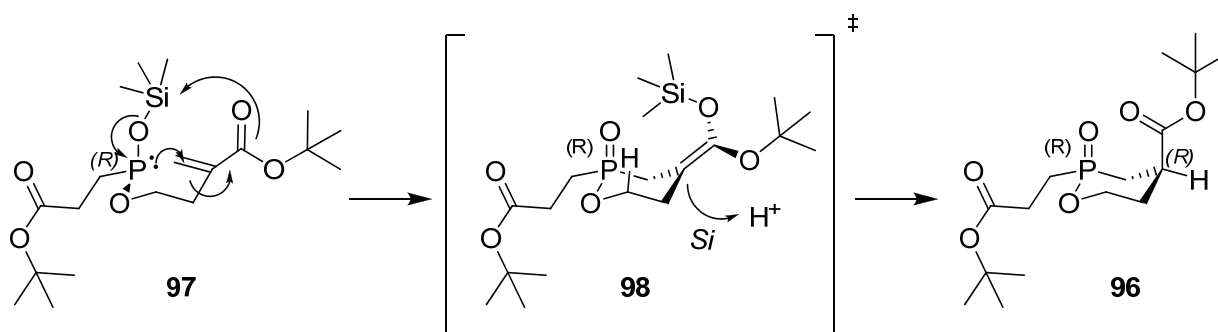
VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Konfiguration	Absolute Energie [Hartrees]	Differenz [kcal/mol]
Z, S _p , TMS oben	-1.827,475551	0
Z, R _p , TMS oben	-1.827,475508	0,0
E, S _p , TMS unten	-1.827,473209	1,5
E, R _p , TMS oben	-1.827,471591	2,5
E, R _p , TMS unten	-1.827,471166	2,8
E, S _p , TMS oben	-1.827,470620	3,1
Z, R _p , TMS unten	-1.827,469151	4,0
Z, S _p , TMS unten	-1.827,469033	4,1

Tabelle 3: Computergestützte Berechnung der absoluten Energien und der Energiedifferenzen der einzelnen Isomeren der TMS-Enolat-Zwischenstufe 98 (voroptimiert mit MM2 in ChemBio3D Ultra 11.0.2 und PM3/BFGS in Mopac 2009 for Windows; optimiert mit M062X/6-31G* in Gaussian09).

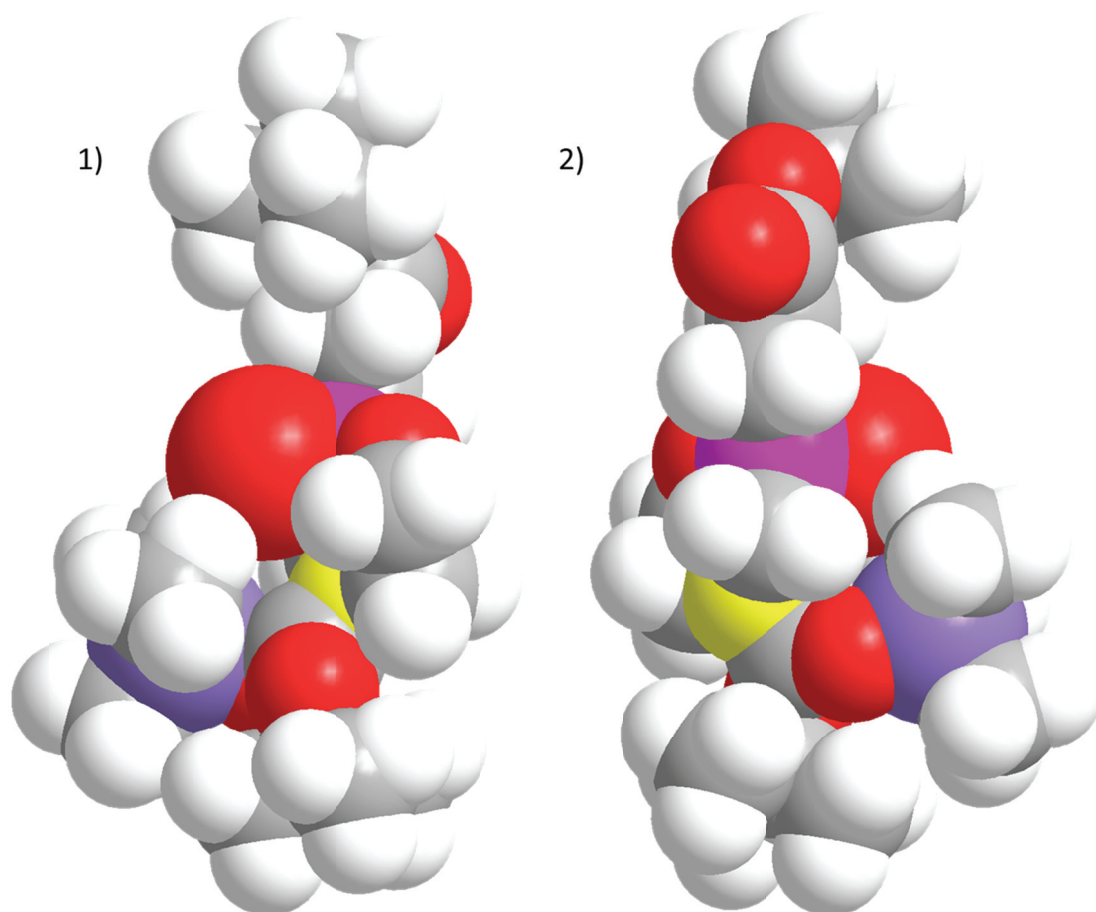
Wie in Graphik Nr. 47 zu sehen, ist der diastereotope Alken-Kohlenstoff im Ring (gelb markiert) durch die TMS-Gruppe und den Phosphorsauerstoff, die auf der gleichen Ringseite stehen, von der *Re*-Seite relativ stark abgeschirmt (Graphik Nr. 47, linke Zeichnung (Nr. 1)). Hingegen scheint die *Si*-Seite etwas zugänglicher für den Angriff eines Protons (Graphik Nr. 47, rechte Zeichnung (Nr. 2)).

Somit sollte ein Angriff auf der *Si*-Seite dafür sorgen, dass in Produkt **96** die Konfiguration des Kohlenstoffatoms bevorzugt identisch mit der des Phosphoratoms ist. Ein Phosphoratom mit *R*-Konfiguration erzeugt bevorzugt ein Kohlenstoffatom mit *R*-Konfiguration, dementsprechend bevorzugt eine *S*-Konfiguration am Phosphor eine *S*-Konfiguration am Kohlenstoff (siehe Graphik Nr. 46).



Graphik Nr. 46: Diastereoselektive Protonierung des TMS-Enolats 98.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Graphik Nr. 47: Molekülstruktur des TMS-Enolats des cyclischen Phosphinsäureesters **98** in S_p,Z -Konfiguration, wobei die TMS-Gruppe auf der gleichen Ringseite steht wie der Phosphinsäure-Sauerstoff (diastereotoper Alken-Ring-Kohlenstoff gelb markiert; Phosphor pink; Silizium violett); 1) Ansicht auf die C=C-Doppelbindung von der *Re*-Seite; 2) Ansicht auf die Doppelbindung von der *Si*-Seite (voroptimiert mit MM2 in ChemBio3D Ultra 11.0.2 und PM3/BFGS in Mopac 2009 for Windows; optimiert mit M062X/6-31G* in Gaussian09; dargestellt mit ChemBio3D Ultra 11.0.2).

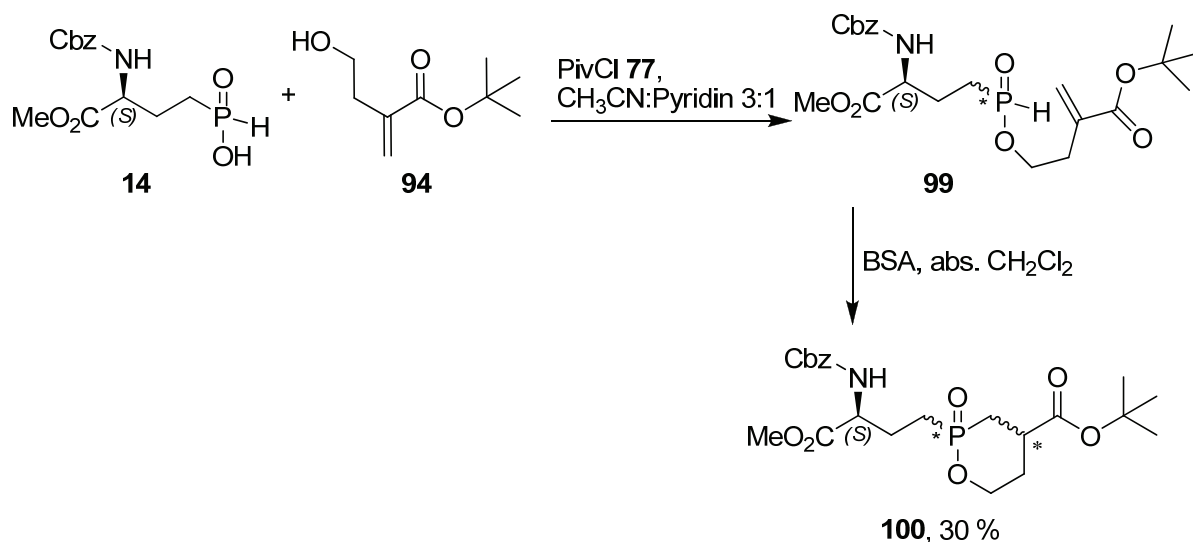
Es kann daher angenommen werden, dass durch sterische Hinderung der Substituenten im gespannten Ring das $(S_p,S_c)/(R_p,R_c)$ -Enantiomerenpaar während der Protonierung bevorzugt ausgebildet wird und somit eine diastereoselektive Synthese vorliegt.

Nachdem gezeigt werden konnte, dass die Synthese von cyclischen Phosphinsäureestern **87** mittels α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäureestern **89** prinzipiell möglich ist, musste nun noch gezeigt werden, dass dies auch mit den Vinylglycin-artigen Phosphinsäuren **60** möglich ist.

Hierfür wurde die Cbz-geschützte Phosphinsäure **14** mit α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäure-*tert*-butylester **94** entsprechend der bereits erfolgreich genutzten Syntheseprotokolle zunächst mittels Pivaloylchlorid **77** zum offenkettigen H-Phosphinsäureester **99** verestert und anschließend mittels BSA zum cyclischen Phosphinsäureester **100** cyclisiert (siehe Graphik Nr. 48). Hier zeigte die Reaktion zum offenkettigen H-Phosphinsäureester **99** selbst nach 4 Tagen Reaktionszeit noch Spuren

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

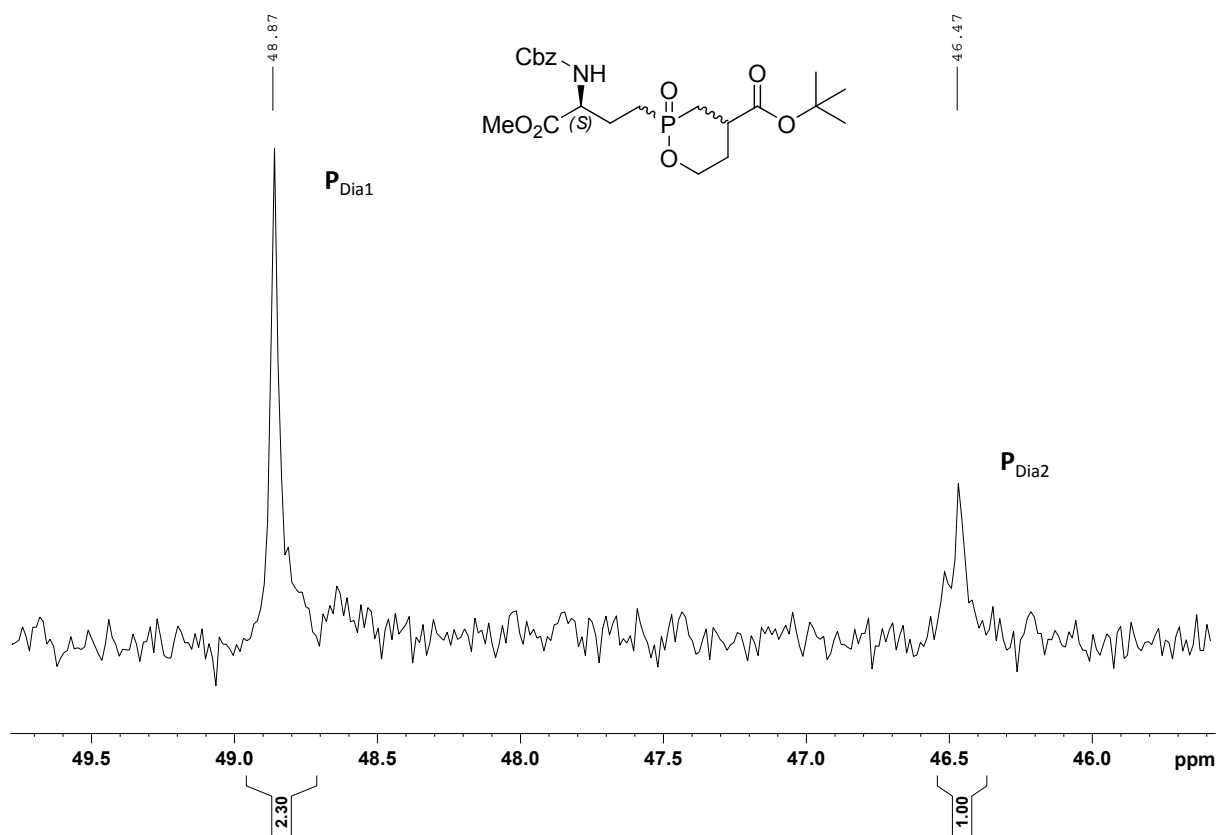
(5 mol-%) von nicht umgesetztem Alkohol **94**. Als Nebenreaktion tritt zudem die Hydrolyse des Methylesters in **99** auf, so dass das Produkt auch in demethylierter Form auftritt (vermutlich $\delta(^{31}\text{P})$: 37.70 ppm).



Graphik Nr. 48: Umsetzung der chiralen Phosphinsäure **14 zum chiralen cyclischen Phosphinsäureester **100** über den offenkettigen H-Phosphinsäureester **99**.**

Im ^{31}P -NMR-Spektrum des offenkettigen H-Phosphinsäureester-Rohprodukts **99** zeigen sich vier Signale im Produktbereich, wobei eigentlich nur maximal zwei Diastereomere, (S_C, S_P) und (S_C, R_P), vorhanden sein müssten. Zwei Signale überlappen jeweils, wobei die beiden tieffeldverschobenen Signale etwa ähnliche Größe besitzen und die beiden hochfeldverschobenen sich deutlich unterscheiden (Verhältnis ca. 1.0 : 1.3 : 1.6 : 6.6). Vermutlich handelt es sich bei den drei tieffeldverschobenen Signalen mit den geringeren Intensitäten um Nebenprodukte, wie das Phosphinsäure-Pivaloyl-Anhydrid (vermutlich $\delta(^{31}\text{P})$: 38.79 ppm + 38.74 ppm) und das demethylierte Carbonsäureprodukt (vermutlich $\delta(^{31}\text{P})$: 37.71 ppm). Entsprechend stellt der hochfeldverschobene Peak wahrscheinlich die beiden Diastereomere des Produkts **99** dar ($\delta(^{31}\text{P})$: 37.64 ppm). Im ^1H -NMR-Spektrum zeigen sich nur einfache Signalsätze, so dass man theoretisch nur ein Diastereomerenpaar erwarten könnte.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



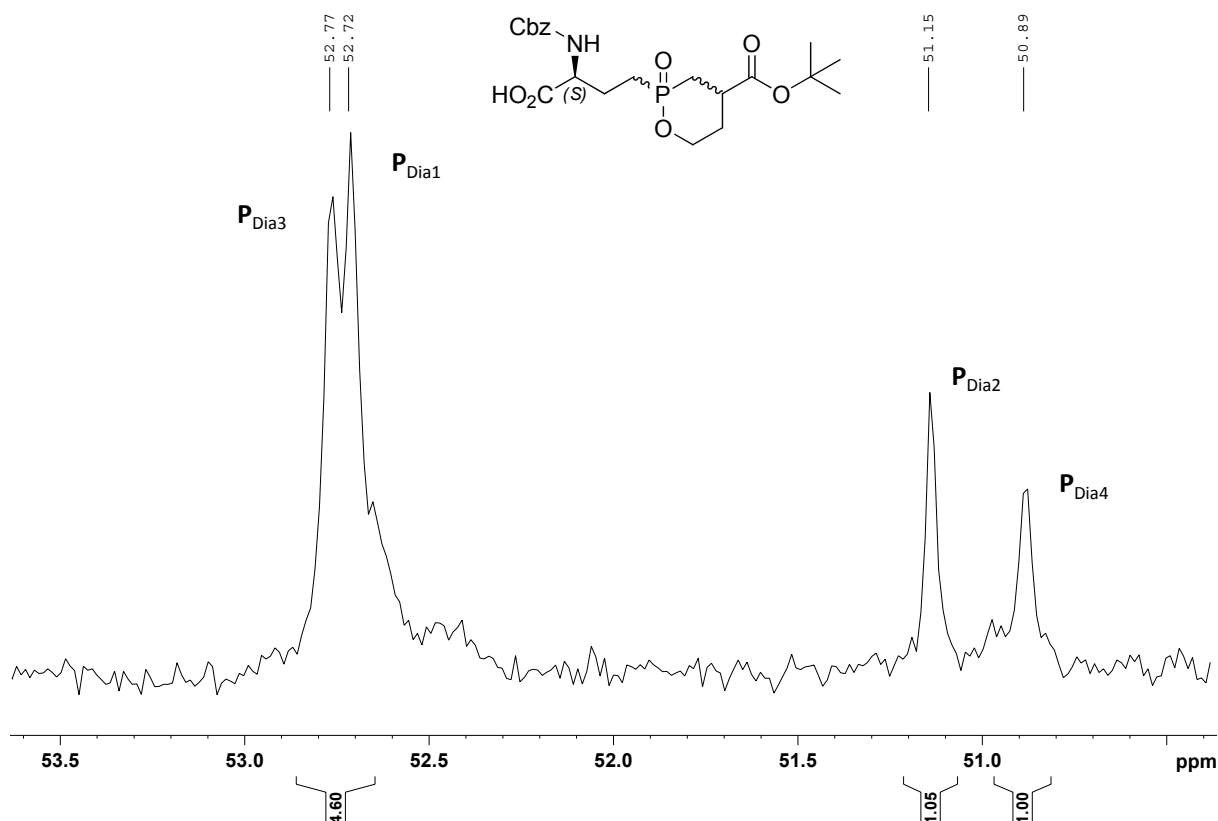
Graphik Nr. 49: ^{31}P -NMR-Spektrum der Diastereomere des cyclischen Phosphinsäureesters **100** im Rohprodukt; die Diastereomere weisen ein Mengenverhältnis von ca. 2.3 : 1.0 auf.

Aus dem ^{31}P -NMR-Spektrum des cyclisierten Produkts **100** eines ersten Ansatzes konnte anhand zweier, deutlich voneinander unterscheidbarer Signale auf ein Gesamt-Diastereomerenverhältnis von ca. 2.2 : 1.0 geschlossen werden, was durch ein ähnliches Verhältnis (2.3 : 1) eines weiteren Ansatzes bestätigt wurde (siehe Graphik Nr. 49). Die chromatographische Reinigung des cyclischen Phosphinsäureester-Rohprodukts **100** ergab eine schlechte Trennung zwischen den zwei Diastereomeren, die mittels ^{31}P -NMR-Spektrum klar voneinander unterscheidbar sind. Die erwarteten vier Diastereomere und somit vier Signale im ^{31}P -NMR-Spektrum waren nicht sichtbar. Auch im ^1H -NMR-Spektrum waren nur zwei Signalsätze der gleichen Protonen erkennbar. Es wurde daraufhin versucht, die Diastereomere mittels HPLC zu trennen und somit eine bessere Aussage über die Verhältnisse treffen zu können. Leider war dies nicht erfolgreich, da die Signale infolge der ähnlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften überlappten.

Es ist anzunehmen, dass jeweils zwei der vier Diastereomere auf Grund ihrer ähnlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften in den Spektren überlappen und daher nur als zwei Peaks im ^{31}P - und ^1H -NMR-Spektrum zu sehen sind. Diese Vermutung wird durch das ^{31}P -NMR-Spektrum der isolierten, demethylierten Carbonsäure des Produkts **101** bestätigt (siehe Graphik Nr. 50). Das Spektrum des farblosen Öls (Ausbeute 16 %) zeigt vier Peaks im für diese Substanzen erwarteten Produktbereich ($\delta(^{31}\text{P})$ [ppm]: 52.77 + 52.72 + 51.15 + 50.89). Die beiden tieffeldverschobenen

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Signale überlappen sehr stark, wobei die beiden hochfeldverschobenen Signale deutlich aufgetrennt sind. Die Verhältnisse der Peakflächen sind mit ca. 4.6 : 1.1 : 1.0 bzw. bei Zusammenrechnen der beiden hochfeldverschobenen Signale mit ca. 2.24 : 1.0 vergleichbar mit den Verhältnissen aus den Produktspektren.



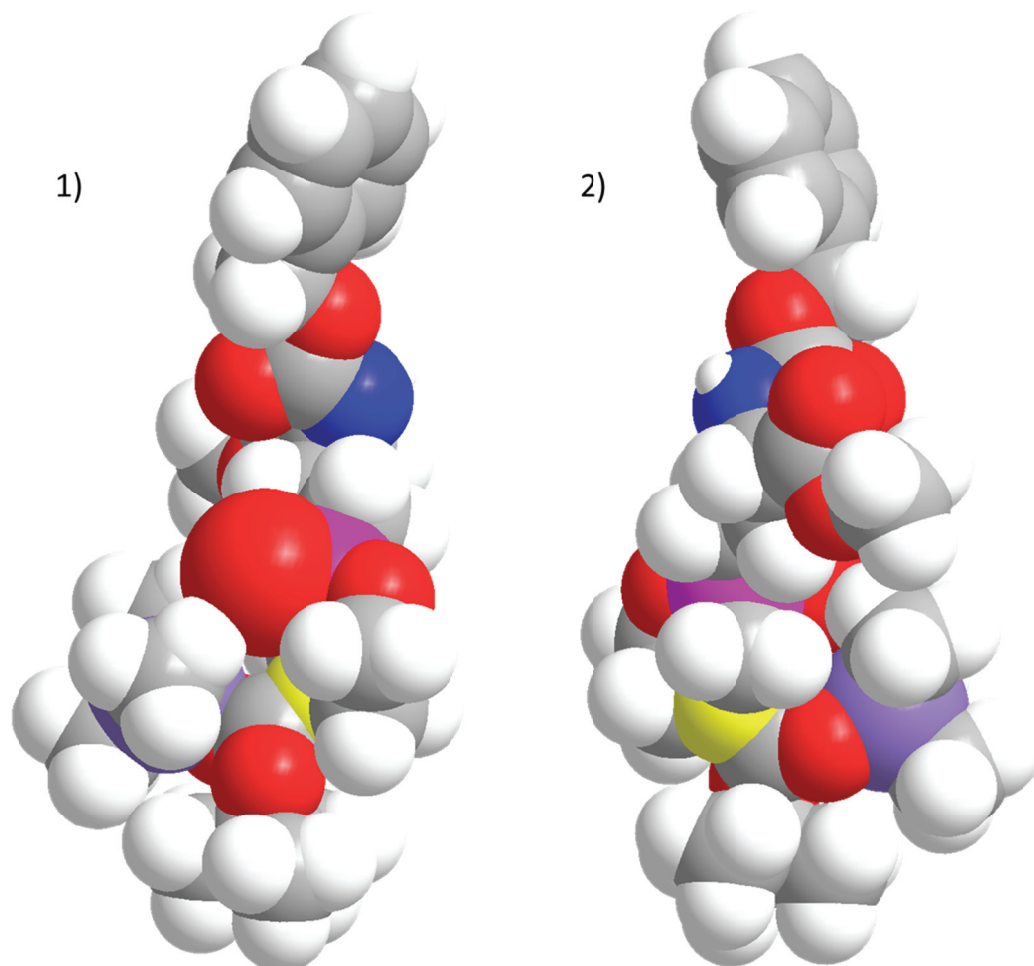
Graphik Nr. 50: ³¹P-NMR-Spektrum der Diastereomere des demethylierten Carbonsäure-Produkts 101; die Diastereomere weisen ein Mengenverhältnis von ca. 4.6 : 1.1 : 1.0 auf.

Womit kann demnach diese gewisse Diastereoselektivität für jeweils zwei der Diastereomere erklärt werden?

Eine erste Variante geht davon aus, dass das stereogene Zentrum des Aminosäurerests keinen Einfluss auf die Stereochemie am Phosphor während der Veresterung zu **99** hat. Dies ist vor allem daher anzunehmen, da die Selektivitäten mit denen des Phosphinsäureesters **96**, der aus einer achiralen Phosphinsäure **76** hergestellt wurde, vergleichbar sind. Somit bilden sich zunächst die Diastereomere (*S_C*,*S_P*) und (*S_C*,*R_P*) von **99** im gleichen Verhältnis. Dies entspricht auch Computerberechnungen für die TMS-Enolat-Zwischenstufe **102**, wonach mit $\Delta E = 0.8$ kcal/mol keine besonders hohe Stabilität des (*S_C*,*S_P*)-Z-Diastereomers gegenüber dem (*S_C*,*R_P*)-Z-Diastereomer festgestellt werden kann. Geht man nun davon aus, was zuvor für die Phosphinsäure **96** postuliert wurde, so findet bevorzugt ein *Si*-Seiten-Angriff infolge von sterischer Hinderung statt (siehe Graphik Nr. 51). Ein offenkettiger (*S_C*,*R_P*)-Phosphinsäureester **99** erzeugt damit bevorzugt ein *R*-konfiguriertes

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Kohlenstoffatom im Ring bzw. (S_C, S_P)-**99** erzeugt S_C . Somit sollte man nach der Cyclisierung vier Signale sehen, wovon (S_C, S_P, S_C)-**100**/ (S_C, R_P, R_C) -**100** gleich groß, jedoch etwas größer sind als die beiden ebenfalls gleich großen (S_C, S_P, R_C)-**100**/ (S_C, R_P, S_C) -**100**. Dies wird durch das ^{31}P -NMR-Spektrum des Nebenprodukts **101** bestätigt, da hier die jeweiligen Signalsätze etwa gleiche Mengenverhältnisse aufweisen.



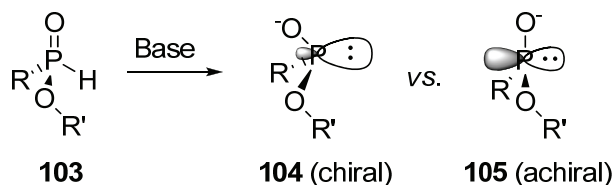
Graphik Nr. 51: Molekülstruktur des TMS-Enolats **102** des cyclischen Vinylglycin-Phosphinsäureesters in (S_C, S_P)-Z-Konfiguration, wobei die TMS-Gruppe auf der gleichen Ringseite wie der Phosphinsäure-Sauerstoff steht (diastereotoper Alken-Ring-Kohlenstoff gelb markiert; Phosphor pink; Silizium violett); 1) Ansicht auf die C=C-Doppelbindung von der *Re*-Seite; 2) Ansicht auf die Doppelbindung von der *Si*-Seite (voroptimiert mit MM2 in ChemBio3D Ultra 11.0.2 und PM3/BFGS in Mopac 2009 for Windows; optimiert mit M062X/6-31G* in Gaussian09; dargestellt mit ChemBio3D Ultra 11.0.2).

Die zweite Variante geht davon aus, dass das stereogene Zentrum des Aminosäurerests einen starken Einfluss auf die Bildung des chiralen Phosphoratoms hat. Somit sollte S_C bevorzugt S_P oder R_P bilden. Kommt nun noch die Selektivität hinzu, die für die nicht-chirale Phosphinsäure **76** während der Cyclisierung zu **96** beobachtet wurde, so sollten die Diastereomere in vier voneinander

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

unterschiedlichen Konzentrationen gebildet werden. Diese Annahme wird jedoch durch das ^{31}P -NMR-Spektrum des Nebenprodukts **101** eher widerlegt. Zudem könnte man vermuten, dass die Konfiguration des Phosphoratoms nach der Veresterung infolge der Deprotonierung zerstört wird. In der Literatur wird meistens eine Epimerisierung des stereogenen Zentrums am Phosphoratom beschrieben.[EMMICK, T. L., 1968; FARNHAM, W. B., 1970; REIFF, L. P., 1970] Dennoch finden sich auch Literaturbeispiele, in denen eine Retention festzustellen ist.[LEYRIS, A., 2007; XU, Q., 2008; GATINEAU, D., 2011] Xu *et al.* beschrieben jedoch, dass selbst kleine Spuren von Säure bereits zu einer Epimerisierung führen können, so dass bei Xu *et al.* Glasgeräte zuvor entsprechend mittels basischen Lösungen präpariert wurden. Eine andere Erklärung für die Epimerisierung liegt evtl. in der Koordinationsgeometrie am Phosphoratom des deprotonierten Übergangszustands. In den meisten Fällen wird wahrscheinlich eine trivalente Form vorliegen, in der sich das freie Elektronenpaar in einem p- (Struktur **105**) statt in einem Hybrid-Orbital (Struktur **104**) befindet (siehe Graphik Nr. 52). In diesem Fall wäre am Phosphoratom von **105** infolge der trigonalen Geometrie kein stereogenes Zentrum mehr vorhanden und hätte damit auch keine Auswirkung auf die Bildung des neuen stereogenen Zentrums am Ring-Kohlenstoffatom.

Somit ist davon auszugehen, dass die Stereochemie am Ringkohlenstoffatom erst bei der Protonierung des cyclischen TMS-Enolats **102** bestimmt wird, da die Konfiguration des Phosphoratoms zu etwa gleichen Teilen in S_P und R_P vorliegt und das stereogene Zentrum am Vinylglycin-Kohlenstoffatom somit keinen Einfluss nimmt.



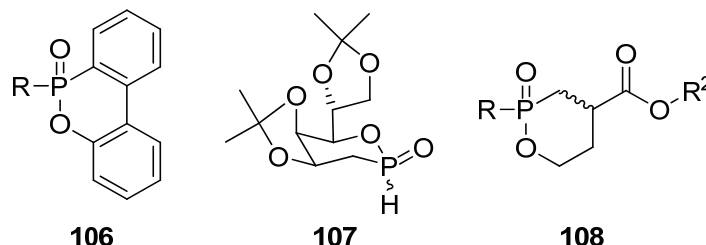
Graphik Nr. 52: Mögliche Geometrien **104 (freies Elektronenpaar in einem Hybridorbital) und **105** (freies Elektronenpaar in einem p-Orbital) des Übergangszustands nach Deprotonierung des H-Phosphinsäureesters **103**.**

Bevor im nächsten Abschnitt auf die Synthese der chiralen Acrylsäureester **89** eingegangen wird, soll kurz erläutert werden, dass die dargestellten cyclischen Phosphinsäureester **96** und **100** zu einer Gruppe von Verbindungen gehören, über die in der Literatur bisher wenig geschrieben wurde.

Die korrekte Bezeichnung dieser funktionalen Einheit ist 2-Oxo-1,2-oxaphosphorinan oder auch 1,2-Oxaphosphorinan-2-oxid bzw. 1,2-Oxaphosphorinan-2-on. Bekanntester, ungesättigter Vertreter dieser Substanzklassen ist 9,10-Dihydro-oxa-10-phosphaphenanthrene-10-oxid **106**, kurz mit DOPO abgekürzt (siehe Graphik Nr. 53).[WANG, C. S., 1998; SUN, Y.-M., 2001; LIN, C. H., 2011] DOPO **106** wird in der Polymerchemie eingesetzt, um eine gewisse Löslichkeit und thermische Stabilität zu

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

erhalten. Das sperrige, thermisch stabile und flammhemmende Molekül findet daher unter anderem Anwendung in licht-emittierenden Polymeren für OLEDs und flammhemmenden, halogenfreien Kunststoffen. Weitere Anwendungen liegen in der Komplexchemie.[SPEISER, F., 2004]



Graphik Nr. 53: 9,10-Dihydro-oxa-10-phosphaphenanthrene-10-oxid (DOPO) 106, 6-(1',2'-Dihydroxyethyl)-4,5-dihydroxy-4,5:1',2'-di-O-isopropylidene-D-manno-1,2λ⁵-oxaphosphorinan-2-on 107 und die Grundstruktur der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten 2-Alkyl-4-(alkylcarboxy)-1,2-oxaphosphorinan-2-oxide 108.

Daneben finden sich kaum weitere 2-Oxo-1,2-oxaphosphorinane in der Literatur. Hier sind unter anderem die Phosphinsäure-Zucker-Derivate, wie 6-(1',2'-Dihydroxyethyl)-4,5-dihydroxy-4,5:1',2'-di-O-isopropylidene-D-manno-1,2λ⁵-oxaphosphorinan-2-on **107**, zu nennen (siehe Graphik Nr. 53).[MOLIN, H., 1989]

Somit handelt es sich bei den im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten 2-Alkyl-4-(alkylcarboxy)-1,2-oxaphosphorinan-2-one **108** um eine neuartige Gruppe von Verbindungen, die in dieser Art bisher nicht in der Literatur beschrieben wurden (siehe Graphik Nr. 53).

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

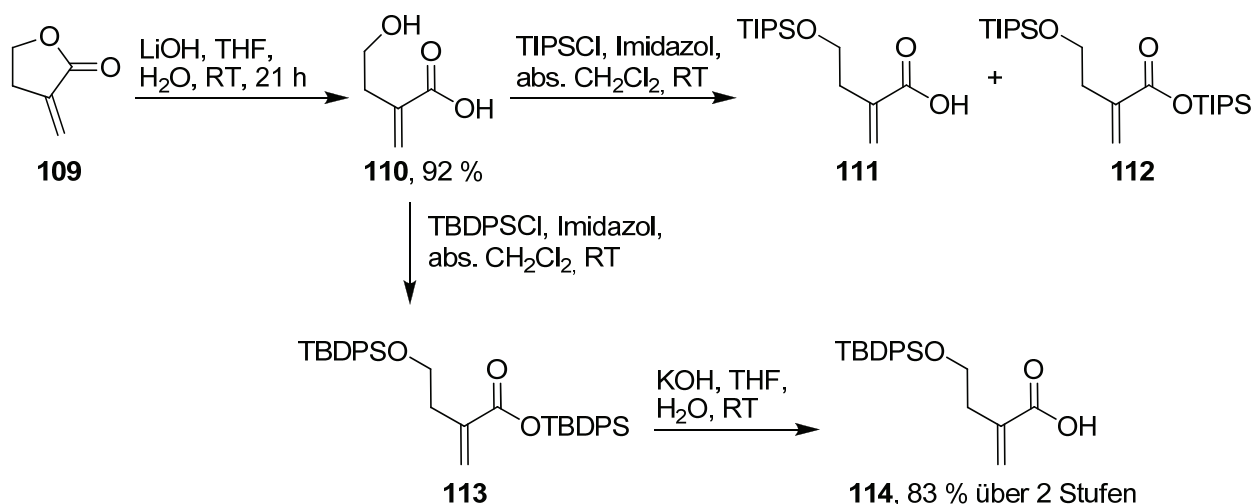
VI.1.2.c. Darstellung cyclischer Phosphinsäureester mittels chiralen α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäureestern

Infolge der hohen Kosten, die durch die Verwendung des Indiumpulvers für die Barbier-Reaktion verursacht wurden, und der geringen Ausbeuten an gewünschten Estern **93** und **94** wurde nach einem alternativen Syntheseweg gesucht, der in deutlich geringerer Stufenanzahl zu brauchbaren chiralen Kupplungsmolekülen für die Veresterung der Phosphinsäuren **60** führt.

Ein möglicher Weg entwickelte sich aus der Frage, ob die zuvor hergestellten α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäureester **93** und **94** nicht unter bestimmten Reaktionsbedingungen eine intramolekulare Umesterung, d.h. Lactonisierung, durchführen und sich somit der eigentlich gewünschten Veresterung der Phosphinsäuren **60** entziehen. Da sich das Gleichgewicht der Reaktion normalerweise leicht in die jeweils andere Richtung verschieben lässt, sollten sich die chiralen α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäureester relativ einfach in wenigen Schritten aus Tulipalin A (α -Methylen- γ -butyrolacton) **109** mittels basischer Ringöffnung herstellen lassen.

Das cyclische Tulipalin A **109** wurde daher mit wässriger Lithiumhydroxid-Lösung in THF hydrolysiert und die α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäure **110** als kristalliner Feststoff in sehr guten Ausbeuten von 92 % erhalten (siehe Graphik Nr. 54).

In ersten Versuchen wurde in Anlehnung an die Literatur die α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäure **110** mit Triisopropylsilylchlorid und Imidazol in DMF bzw. Dichlormethan geschützt (siehe Graphik Nr. 54 oben rechts). [CHEUNG, L. L., 2008] In diesem Fall fiel jedoch auf, dass neben dem gewünschten monosilylierten Produkt, der Carbonsäure **111**, auch immer wieder Nebenprodukt **112** entstand, das eine zusätzliche Silylschutzgruppe trug.



Graphik Nr. 54: Darstellung silylgeschützter α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäuren **111** bzw. **114** ausgehend von Tulipalin A **109**.

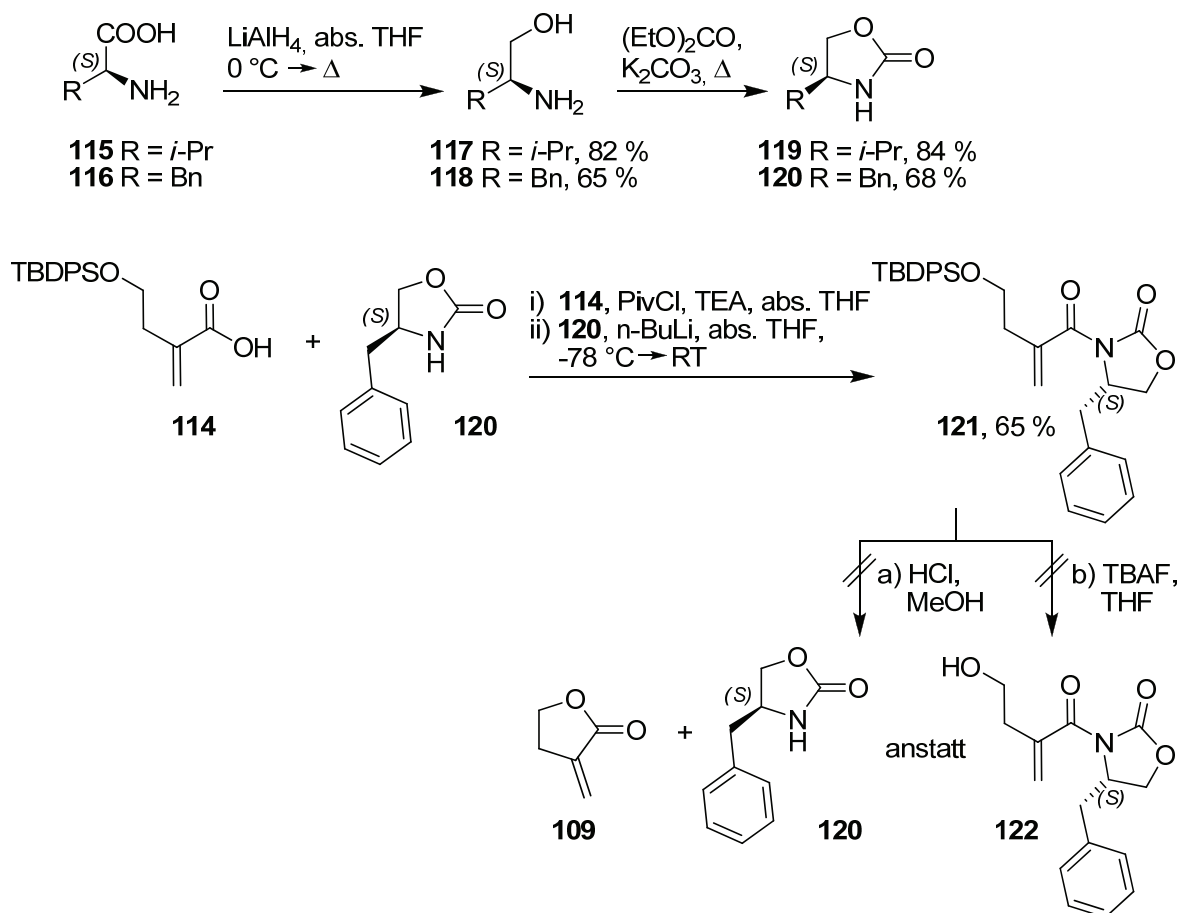
VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Dies bedeutete, dass vor der Veresterung mit einem chiralen Auxiliar nun zusätzlich die Carbonsäure wieder geschützt werden musste. TIPS ist als Silylschutzgruppe zwar relativ stabil, jedoch sollte nicht zu viel Zeit und Arbeit für die Optimierung der selektiven Abspaltung aufgewendet werden. Zudem war zu dieser Zeit TIPSCI im Vergleich zu anderen ähnlichen Silylschutzgruppenreagenzien, wie TBDPSCI, relativ teuer. Somit wurde die α -(2-Hydroxyethyl)acrylsäure **110** mit der noch etwas stabileren *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe zweifach geschützt und damit **113** als nicht gereinigtes Rohprodukt dargestellt (siehe Graphik Nr. 54 unten). Die disilyl-geschützte Verbindung **113** wurde in THF mit wässriger Kalilauge gerührt und nach Ansäuern sowie chromatographischer Reinigung die farblose, kristalline monosilyl-geschützte Acrylcarbonsäure **114** in 83 % Ausbeute über zwei Stufen erhalten.

Mit der Monosilyl-geschützten Acrylsäure **114** konnten nun erste Versuche zur Einführung von chiralen Auxiliaren durchgeführt werden. Zunächst sollten, wie bereits in der Zielsetzung erwähnt, Evans-Auxiliare genutzt werden, da diese bereits bei Coward *et al.* zu geringen Diastereoselektivitäten führten.[BARTLEY, D. M., 2005]

Für die ersten Versuche wurden (*S*)-4-Isopropyl-2-oxazolidinon **119** und (*S*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon **120** als Evans Auxiliare gewählt, welche nach Standardmethoden aus L-Valin **115** bzw. L-Phenylalanin **116** über die Stufe des *S*-Valinols **117** bzw. *S*-Phenylalanols **118** in guten Ausbeuten dargestellt wurden (siehe Graphik Nr. 55 oben).[LU, C.-D., 2008; GRANANDER, J., 2002; GAGE, J. R., 1990]

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Graphik Nr. 55: Synthese von Evans-Auxiliaren 119 und 120, ausgehend von den Aminosäuren 115 bzw. 116 (oben) sowie Kupplung des Benzyl-Auxiliars 120 an die silylgeschützte Acrylsäure 114 mit anschließendem Versuch der Entschützung der Hydroxyfunktion in 121 zu 122 (unten).

In Anlehnung an die Literatur wurde anschließend zunächst nur das Benzyl-Evans-Auxiliar **120** an die silylgeschützte Acrylsäure **114** mit Hilfe von Pivaloylchlorid **77** und TEA sowie n -Butyllithium in absolutem THF gekuppelt (siehe Graphik Nr. 55 unten). Somit konnte das gewünschte Produkt **121** in einer Ausbeute von 65 % erhalten werden. Die Methode ist jedoch nicht besonders gut geeignet, da nicht nur die Carbonsäure **114** in ein Anhydrid überführt wurde, sondern zu einem relativ hohen Prozentsatz auch das Evans-Auxiliar **120** an Pivaloylchlorid **77** angriff und somit der Reaktion entzogen wurde. Ein signifikanter Anteil an Acrylsäure **114** wurde nicht umgesetzt und ein großer Teil verblieb zudem als Anhydrid im Rohprodukt.

Im nächsten Schritt musste die *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe des chiralen, ungesättigten Oxazolidinons **121** abgespalten werden, um eine Kupplung des chiralen Alkohols **122** an die Phosphinsäuren **60** zu ermöglichen. Hierfür wurde zunächst in Anlehnung an die Literatur die Abspaltung unter stark sauren Bedingungen mit HCl in Methanol getestet (siehe Graphik Nr. 55 unten links). [SMITH, A. B., 2008] Neben der Silylschutzgruppe wurde dabei, wie vermutet, auch das Evans-Auxiliar **120** abgespalten. Um die Abspaltung des Oxazolidinons zu verhindern, sollte daher in

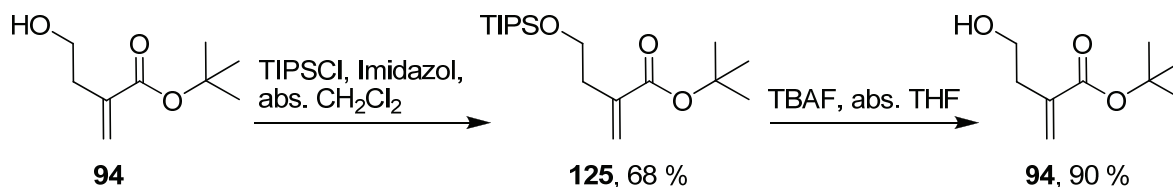
VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

einem zweiten Versuch Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF in Anlehnung an die Literatur eingesetzt werden (siehe Graphik Nr. 55 unten rechts).[UENISHI, J., 2009] Dies führte jedoch zu Problemen, denn nach wässriger Aufarbeitung konnten im ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts keine Doppelbindungsprotonen mehr festgestellt werden. Eine unerwünschte Nebenreaktion an der Doppelbindung des Edukts war unwahrscheinlich. Zudem zeigte sich im Massenspektrum das abgespaltene Evans-Auxiliar **120**. Hiermit kann davon ausgegangen werden, dass es nach der Abspaltung der Doppelbindung unter den Reaktionsbedingungen zu einem intramolekularen Angriff der Hydroxylgruppe am Carbonylkohlenstoff und somit zu einer Abspaltung des Oxazolidinons **120** kam. Das zurückgebildete Tulipalin A **109** wurde dann unbemerkt bei der Gefriertrocknung des Rohprodukts entfernt und war damit nicht mehr im NMR-Spektrum sichtbar.

Damit eigneten sich die Evans-Auxiliare nicht für die Veresterung der Phosphinsäuren und es mussten andere, unter den Reaktionsbedingungen stabilere chirale Auxiliare gefunden werden.

Eine große Vielzahl von chiralen Auxiliaren käme für die Anwendung in der stereoselektiven Phosphamichael-Addition in Frage.[GNAS, Y., 2006; Enders, D., 2006] Neben Iminen und Hydrazonen, die für die geplanten Synthesen nicht geeignet sind, scheinen besonders Campher-Derivate und sterisch anspruchsvolle Alkohole für Michael-Additionen nützlich zu sein.[DAVIES, S. G., 1993; CAMARA, C., 2002; ENDERS, D., 1993; DIXON, D. J., 2004; WHITESELL, J. K., 1992] Es wurde vermutet, dass sterisch anspruchsvolle Ester der TBAF-Entschützung standhalten müssten, so dass als neue Ziel-Auxiliare L-Menthol **123** und (-)-Borneol **124** ausgewählt wurden. Bevor diese jedoch mit den silylgeschützten Acrylsäuren gekuppelt wurden, sollte die These der Esterstabilität an einem einfacheren und schnell zugänglichen System überprüft werden. Der bereits synthetisierte α -2-Hydroxyethylacrylsäure-*tert*-butylester **94** wurde daher mit TIPSCI und Imidazol in absolutem Dichlormethan mit guten Ausbeuten von 68 % an der Hydroxylfunktion geschützt (siehe Graphik Nr. 56). Der so synthetisierte Triisopropylsilyl-geschützte *tert*-Butylester **125** wurde zur Überprüfung der Stabilität unter Abspaltungsbedingungen mit Tetrabutylammoniumfluorid in absolutem THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde ein Rohprodukt erhalten, das fast ausschließlich den entschützten *tert*-Butylester **94** sowie Triisopropylsilylalkohol in etwa äquimolaren Mengen enthielt. Somit sollten die sterisch anspruchsvollen Ester aus (-)-Borneol **124** und L-Menthol **125** sehr wahrscheinlich ebenfalls die TBAF-Entschützung ermöglichen.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

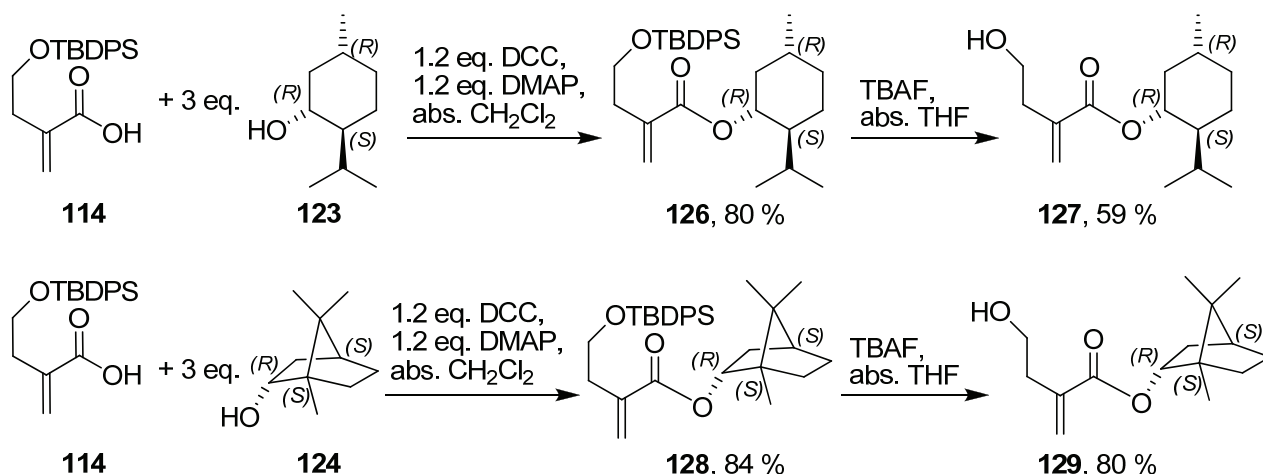


Graphik Nr. 56: Versuche zur generellen Verwendbarkeit von TBAF als Reagenz zur Entschützung von silylgeschützten α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäureestern **125**.

In Anlehnung an die Literatur wurde zunächst versucht, die silyl-geschützte Acrylsäure **114** mit L-Menthol **123** unter Aktivierung mittels 2.0 eq. DCC, 0.1 eq. HOBt und 0.1 eq. DMAP in absolutem Dichlormethan zu verestern.[CRAVOTTO, G., 2001] Das erhaltene Rohprodukt zeigte in den NMR- und Massenspektren neben den Signalen von L-Menthol **123** und DMAP auch Signale des gewünschten Produkts **126**, jedoch auch zu fast gleichen Anteilen ein Nebenprodukt, dass eine umgelagerte Zwischenstufe des DCC-aktivierten Edukts darstellt. Es kann vermutet werden, dass die zweite Umesterung des DCC-aktivierten Edukts mittels DMAP oder HOBt nicht schnell genug verlief und es somit nicht mehr möglich war, die eigentlich gewünschte Veresterung mit L-Menthol **123** zu erreichen.

In einem zweiten Versuch wurden 1.2 eq. DCC und 1.0 eq. DMAP verwendet. Auch hier bildete sich die umgelagerte DCC-Zwischenstufe, jedoch in deutlich geringerer Menge. Somit konnte in einem dritten Versuch durch Verwendung von etwas höheren Mengen an DMAP und der dreifachen Menge an L-Menthol das Zwischenprodukt stark zurückgedrängt werden (siehe Graphik Nr. 57 oben). Der gewünschte silylgeschützte, chirale L-Menthylester **126** wurde mit einer Ausbeute von 80 % nach chromatographischer Reinigung erhalten. In gleicher Weise folgte nun die Darstellung des silylgeschützten, chiralen (-)-Borneylesters **128**, der nach Reinigung mit einer Ausbeute von 84 % erhalten werden konnte (siehe Graphik Nr. 57 unten).

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Graphik Nr. 57: Kupplung der chiralen Alkohole 123 und 124 an die silylgeschützte Acrylsäure 114 sowie nachfolgende Entschützung der Hydroxyfunktion in 126 bzw. 128 mittels TBAF zu den chiralen α -2-Hydroxyethylacrylsäureester 127 bzw. 129.

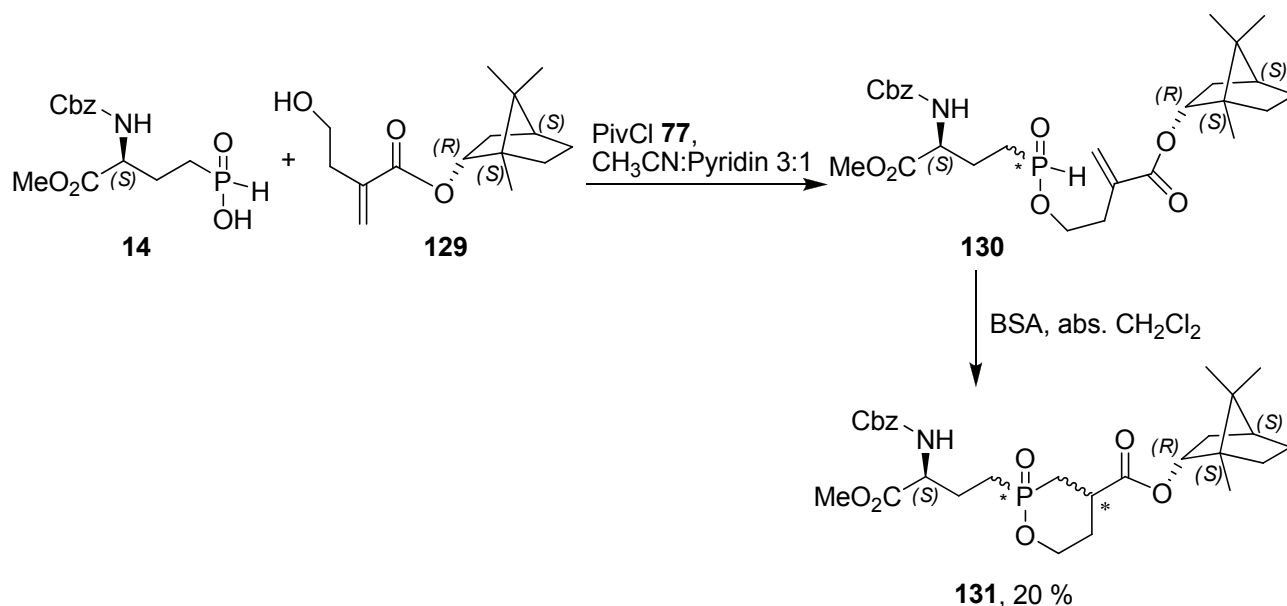
Nachdem die chiralen Ester **126** und **128** synthetisiert wurden, folgte die Entschützung der Hydroxylgruppe mittels TBAF in absolutem THF (siehe Graphik Nr. 57 rechts). Die Reaktion des L-Menthylesters **126** erbrachte nach chromatographischer Reinigung das gewünschte Produkt **127** mit einer Ausbeute von 59 %, wobei sich in den NMR-Spektren geringe Signale (ca. 9 mol-%) einer weiteren Substanz zeigten, die dem Produkt sehr ähnlich waren. Möglicherweise handelt es sich hierbei um Rotationsisomere, da die Massenspektren keine Hinweise auf ein ähnliches Nebenprodukt lieferten. Der Versuch, die Reaktionsbedingungen auf größere Reaktanden-Mengen zu übertragen, schlug fehl, da sich viele Nebenprodukte bildeten, die die Reinigung erschwerten und die Ausbeute erniedrigten. Die Entschützung des (-)-Borneylesters **128** verlief hingegen mit größeren Mengen Edukt besser, so dass zwar 7 % des Eduktes durch Hydrolyse des Esters verloren gingen, jedoch das gewünschte Produkt **129** mit Ausbeuten von 80 % erhalten wurde.

Nachdem somit chirale α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäureester **89** hergestellt werden konnten, sollte nun geklärt werden, ob sich diese wie erwartet zur Kupplung an Phosphinsäuren **60** nutzen ließen.

Entsprechend dem oben entwickelten Syntheseprotokoll wurde daher zunächst der chirale α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäure-(-)-borneylester **129**, da dieser in höheren Ausbeuten darstellbar war, mit der chiralen Cbz- und Methyl-geschützten Vinylglycinphosphinsäure **14** mit Pivaloylchlorid **77** in absolutem Acetonitril:Pyridin-Gemisch-(3:1) umgesetzt (siehe Graphik Nr. 58). Trotz eines Überschusses an Pivaloylchlorid **77** und langer Reaktionszeit verblieb nicht umgesetzter Alkohol **129** im Rohprodukt. Im ^{31}P -NMR-Spektrum des offenkettigen H-Phosphinsäureesters **130** zeigten sich, ähnlich zu der Reaktion zum chiralen H-Phosphinsäureester mit *tert*-Butyl-Rest **99**, im Produktbereich vier Signale mit den Verhältnissen 1.0 : 1.3 : 3.0 : 4.9, von denen jeweils die ersten und letzten beiden

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

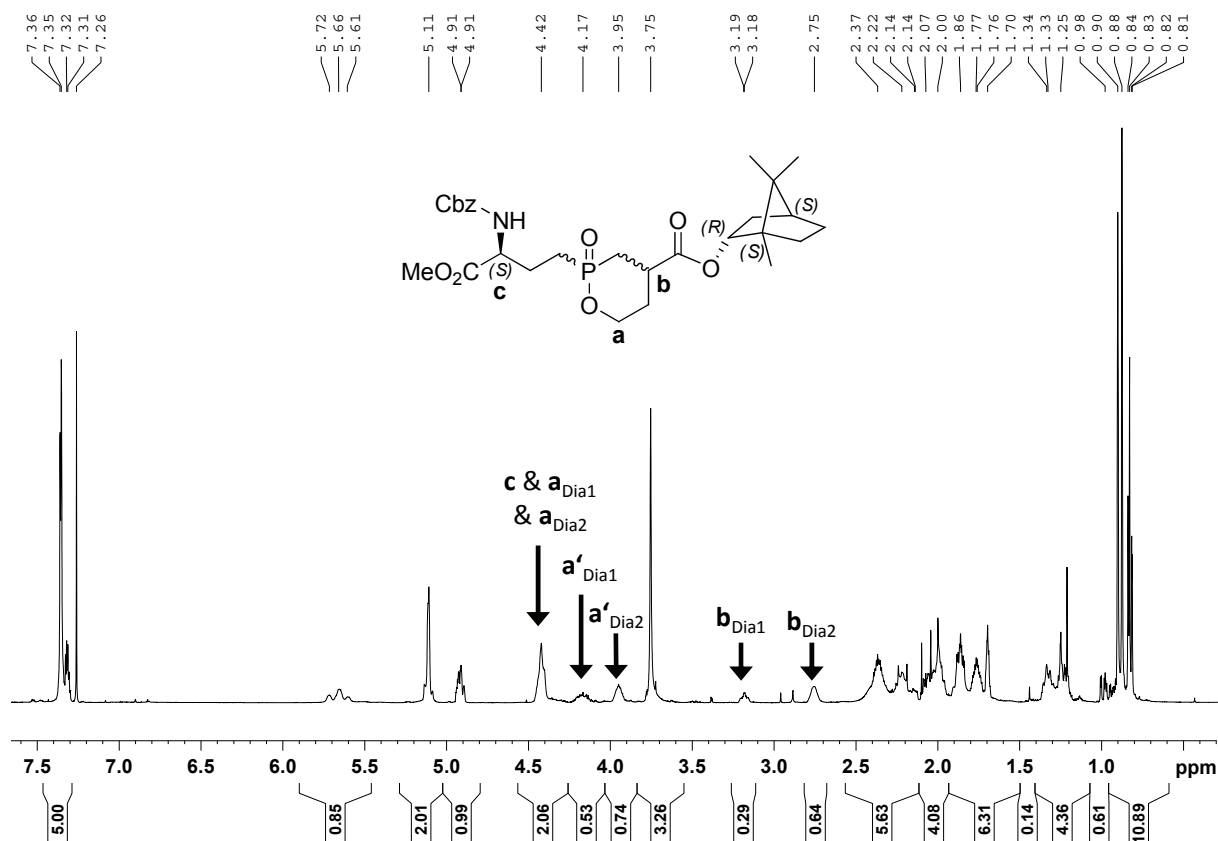
überlappen. Zu erwarten sind jedoch maximal nur zwei Signale der beiden Diastereomere ($S_C, S_P, (1S, 2R, 4S)_{Aux}$)-**130** und ($S_C, R_P, (1S, 2R, 4S)_{Aux}$)-**130**, weswegen davon auszugehen ist, dass es sich vermutlich bei den drei tieffeldverschobenen Signalen mit den geringeren Intensitäten um Nebenprodukte, wie Phosphinsäure-Pivaloyl-Anhydrid (vermutlich $\delta(^{31}\text{P})$: 38.73 ppm + 38.69 ppm) und demethyliertes Carbonsäureprodukt (vermutlich $\delta(^{31}\text{P})$: 37.69 ppm), handelt. Entsprechend stellt der hochfeldverschobene Peak beide Diastereomere des gewünschten Produktes **130** dar ($\delta(^{31}\text{P})$: 37.64 ppm). Da eine Reinigung des Rohprodukts wegen Stabilitätsproblemen nicht möglich war, wurde mit dem nächsten Reaktionsschritt fortgefahren.



Graphik Nr. 58: Synthese des chiralen, cyclischen Phosphinsäureesters **131 aus der H-Phosphinsäure **14** und dem chiralen (-)-Borneyl-Alkohol **129** über den offenkettigen H-Phosphinsäureester **130**.**

Nach der intramolekularen Cyclisierung des offenkettigen H-Phosphinsäureesters **130** mittels BSA in absolutem Dichlormethan konnte der gewünschte cyclische Phosphinsäureester **131** nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten werden. Es zeigten sich dennoch Verunreinigungen, die auf Grund der Komplexität der NMR-Spektren nicht näher bestimmt werden konnten. Mittels analytischer HPLC (Stationäre Phase: SiO₂) konnten drei Substanzen detektiert werden, die vermutlich alle dem Produkt zugeordnet werden können. Die beiden Signale, die später eluiert werden, überlappen dabei sehr stark, wodurch die Verhältnisse zwischen getrennten und überlappenden Signalen 1.0 : 2.3 betragen.

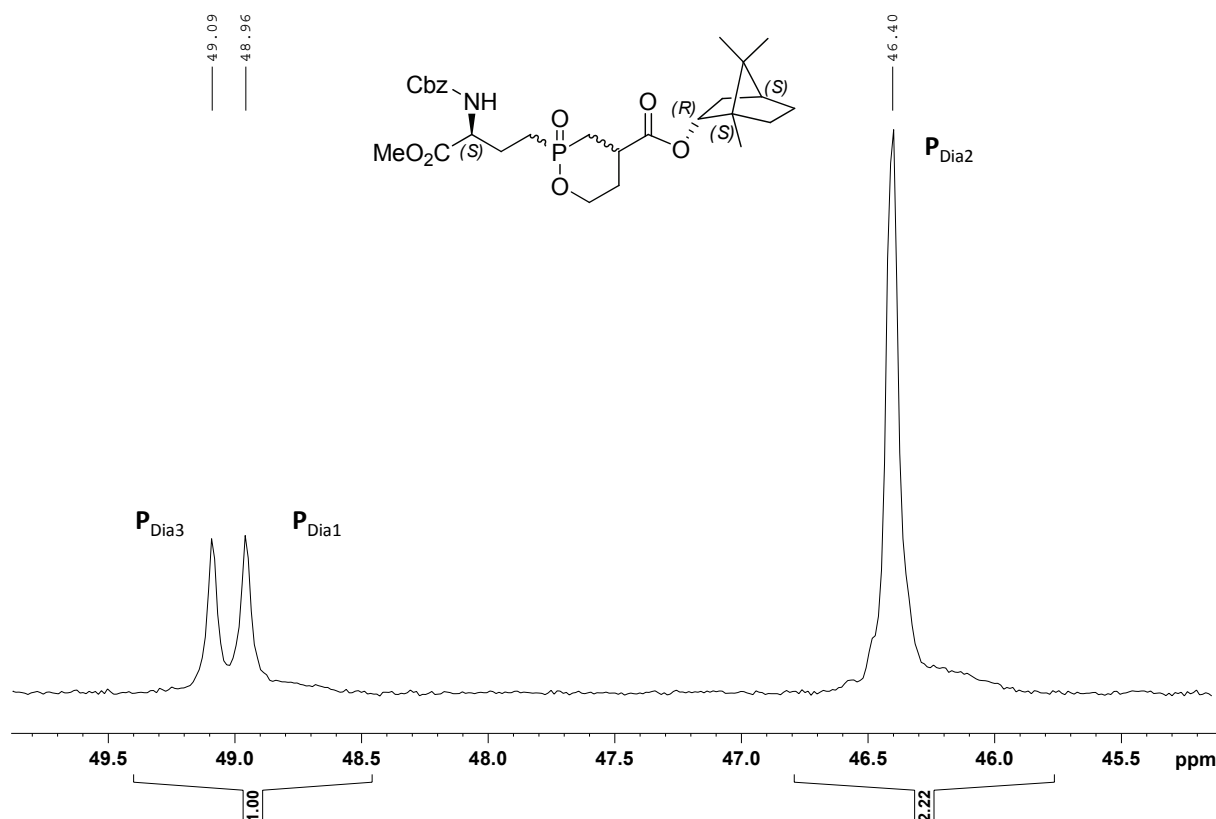
VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Graphik Nr. 59: ¹H-NMR-Spektrum der Diastereomere des cyclischen Phosphinsäureesters **131**; die Diastereomere weisen ein Mengenverhältnis von ca. 1.0 : 2.2 auf.

Ein ähnliches Verhältnis zeigt sich beim Betrachten des ¹H-NMR-Spektrums (siehe Graphik Nr. 59). Hier zeigt das Proton des stereogenen Zentrums im Phosphinsäureester-Ring zwei Signalsätze, die ein Verhältnis von 1.0 : 2.2 zwischen tief- und hochfeldverschobenem Peak besitzen. Im ³¹P-NMR-Spektrum sind drei Signale zu sehen, wobei die beiden tieffeldverschobenen Signale stark überlappen und ungefähr die gleiche Größe besitzen (siehe Graphik Nr. 60). Zusammen mit dem hochfeldverschobenem Signal zeigen sie daher ein Verhältnis von ca. 1.0 : 1.0 : 4.4 bzw. bei Vereinigung der beiden kleineren 1.0 : 2.2. Somit kann bei Vergleich der HPLC- mit den NMR-Spektren festgestellt werden, dass hier vermutlich die vier zu erwartenden Diastereomere (*S_C*,*S_P*,*S_C*,(*1S,2R,4S*)_{Aux})-**131**, (*S_C*,*S_P*,*R_C*,(*1S,2R,4S*)_{Aux})-**131**, (*S_C*,*R_P*,*S_C*,(*1S,2R,4S*)_{Aux})-**131** und (*S_C*,*R_P*,*R_C*,(*1S,2R,4S*)_{Aux})-**131** gebildet wurden. Beim Versuch der Auftrennung mittels chiraler Phase zeigten sich die vier Signale der Diastereomere, wobei die beiden mittleren stark überlappten. Die Verhältnisse betrugen etwa 1.0 : 3.7 : 1.8. Diese Abweichung von den zuvor genannten Verhältnissen ist eventuell auf die, vom Solventgradienten abhängige, ansteigende Absorption der Basislinie zurückzuführen. Eine Aussage zu treffen, um welche Diastereomere es sich bei den einzelnen Signalen handelt, war leider nicht möglich, da sich die Diastereomere nicht quantitativ abtrennen ließen.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



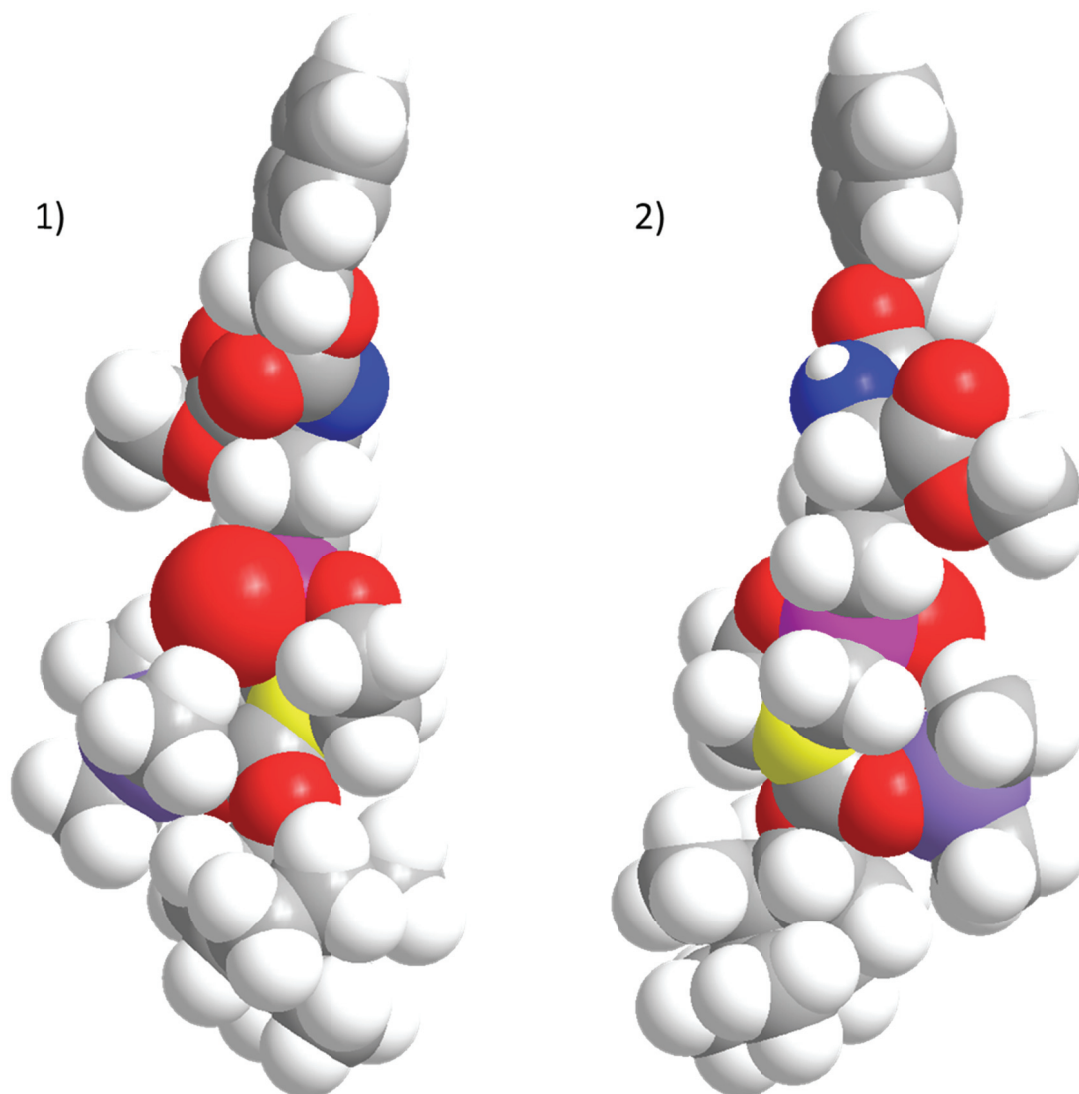
Graphik Nr. 60: ^{31}P -NMR-Spektrum der Diastereomere des cyclischen Phosphinsäureesters **131**; die Diastereomere weisen ein Mengenverhältnis von ca. 1.0 : 2.2 auf.

Vergleicht man die ^{31}P -NMR-Spektren der cyclischen Phosphinsäureester mit *tert*-Butyl-Rest **100** und (-)-Borneyl-Rest **131** (siehe Graphiken Nr. 49 und 60), so scheinen die Selektivitäten genau umgekehrt zueinander zu sein, so dass im ersten Fall bevorzugt die Diastereomere gebildet werden, die die Tieffeld-Signale erzeugen, und im zweiten Fall die Diastereomere mit Hochfeld-Signalen.

Mit Blick auf die berechneten Molekülstrukturen ist für das stabilste TMS-Enolat-Isomer ($S_C, S_P, (1S, 2R, 4S)_{\text{Aux}}, Z$)-**132** vermutlich auch in diesem Fall durch die zusätzliche Abschirmung der *Re*-Seite durch den sperrigen (-)-Borneyl-Rest ein Angriff auf der *Si*-Seite deutlich bevorzugt (siehe Graphik Nr. 61). Dies würde jedoch zu gleichen Diastereoselektivitäten wie beim *tert*-Butyl-Rest im TMS-Enolat **102** führen, d.h. S_P erzeugt S_C und R_P erzeugt R_C bevorzugt. Interessanterweise ist jedoch das ($S_C, R_P, (1S, 2R, 4S)_{\text{Aux}}, Z$)-TMS-Enolat-**132** nach den Computerberechnungen um ca. 2.3 kcal/mol instabiler und unterscheidet sich damit deutlich von den Differenzen der beiden cyclischen (S_P)- bzw. (R_P)-Ester-Isomere mit *tert*-Butyl-Rest **102**. Die berechnete Struktur zeigt im Gegensatz zum ($S_C, S_P, (1S, 2R, 4S)_{\text{Aux}}, Z$)-Isomer-**132**, dass hier eine Bevorzugung einer der beiden Ringseiten nicht so deutlich vorhergesagt werden kann, so dass wahrscheinlich durch R_P zu gleichen Teilen ein S_C - und R_C -konfiguriertes stereogenes Zentrum erzeugt wird bzw. ein *Re*-Seiten-Angriff evtl. etwas bevorzugter ist (siehe Graphik Nr. 62). Beide Konfigurationen am Phosphor sollten damit eher eine (S_C)-Konfiguration am neu gebildeten stereogenen Zentrum bevorzugen. Vermutlich kann daher

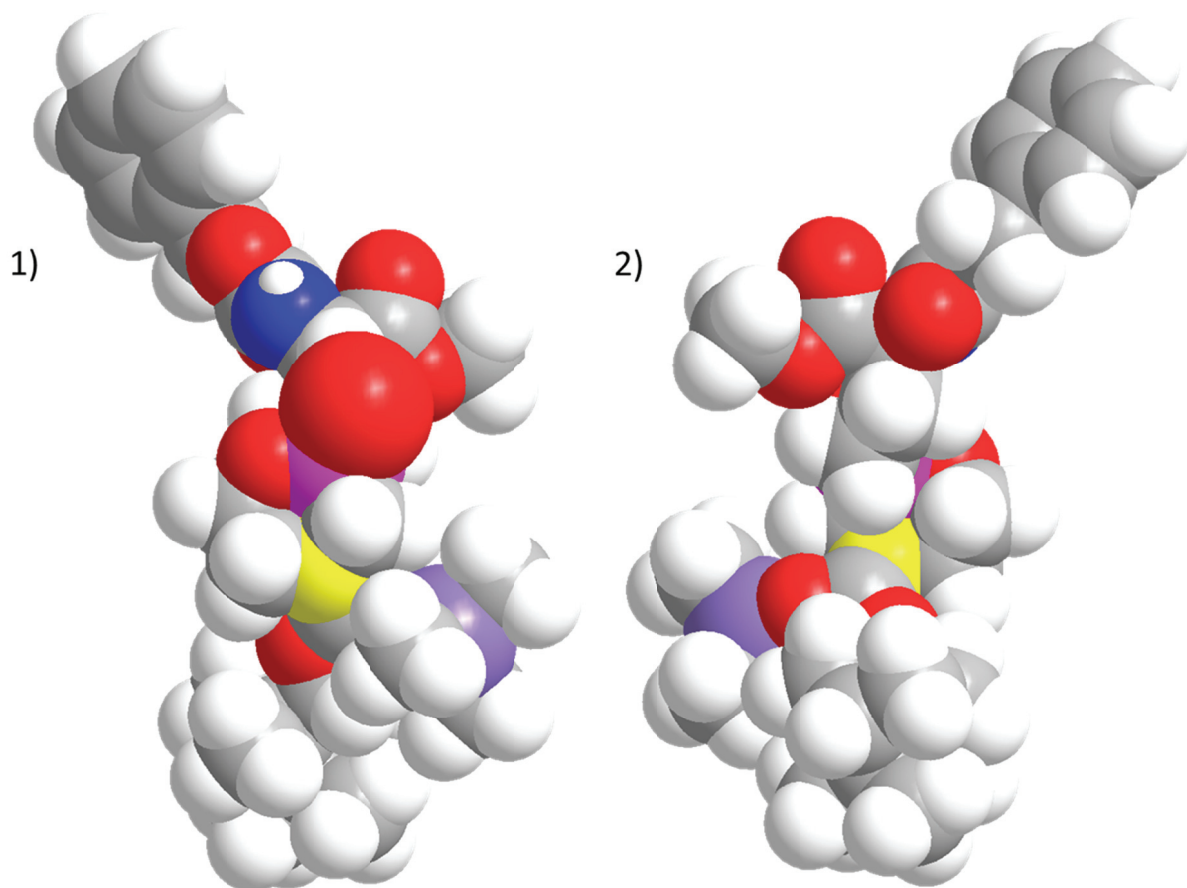
VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

angenommen werden, dass das chirale, sperrige (-)-Borneyl-Auxiliar im H-Phosphinsäureester **130** durch seine Stereochemie einen direkten Einfluss auf das deprotonierte Phosphoratom nimmt und somit für eine bevorzugte Selektivität hin zu (S_C, S_P)-konfigurierten Phosphinsäureestern **131** sorgt.



Graphik Nr. 61: Molekülstruktur des stabilsten TMS-Enolat-Isomers des cyclischen Vinylglycin-Phosphinsäureesters mit (-)-Borneyl-Auxiliar **132** in $S_C, S_P, Z, (1S, 2R, 4S)_{Aux}$ -Konfiguration (diastereotoper Alken-Ring-Kohlenstoff gelb markiert; Phosphor pink; Silizium violett); 1) Ansicht auf die C=C-Doppelbindung von der *Re*-Seite; 2) Ansicht auf die Doppelbindung von der *Si*-Seite (voroptimiert mit MM2 in ChemBio3D Ultra 11.0.2 und PM3/BFGS in Mopac 2009 for Windows; optimiert mit M062X/6-31G* in Gaussian09; dargestellt mit ChemBio3D Ultra 11.0.2).

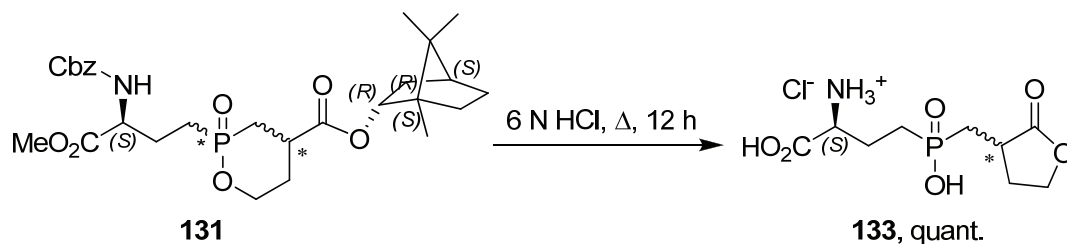
VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Graphik Nr. 62: Molekülstruktur TMS-Enolat-Isomers des cyclischen Vinylglycin-Phosphinsäureesters mit (-)-Borneyl-Auxiliar 132 in $S_C, R_P, Z, (1S, 2R, 4S)_{Aux}$ -Konfiguration (diastereotoper Alken-Ring-Kohlenstoff gelb markiert; Phosphor pink; Silizium violett); 1) Ansicht auf die C=C-Doppelbindung von der *Re*-Seite; 2) Ansicht auf die Doppelbindung von der *Si*-Seite (voroptimiert mit MM2 in ChemBio3D Ultra 11.0.2 und PM3/BFGS in Mopac 2009 for Windows; optimiert mit M062X/6-31G* in Gaussian09; dargestellt mit ChemBio3D Ultra 11.0.2).

Um die Komplexität der Spektren und Chromatogramme auf Grund der hohen Anzahl an stereogenen Zentren zu minimieren, sollte der cyclische Phosphinsäureester **131**, der (-)-Borneol als chirales Auxiliar enthält, komplett entschützt werden. Dazu wurde, wie bereits zur Darstellung von GPI **11** die Substanz für mindestens 12 h in 6 N HCl unter Rückfluss erhitzt (siehe Graphik Nr. 63). Hierbei war nun interessant zu sehen, dass die Phosphinsäureesterfunktion, wie erwartet, zur Phosphinsäure hydrolysiert wurde, anschließend jedoch die freigewordene Hydroxylgruppe am Carbonylkohlenstoff des Borneylesters angreift und sich über einen intramolekularen Ringschluss γ -Butyrolacton **133** bildete.

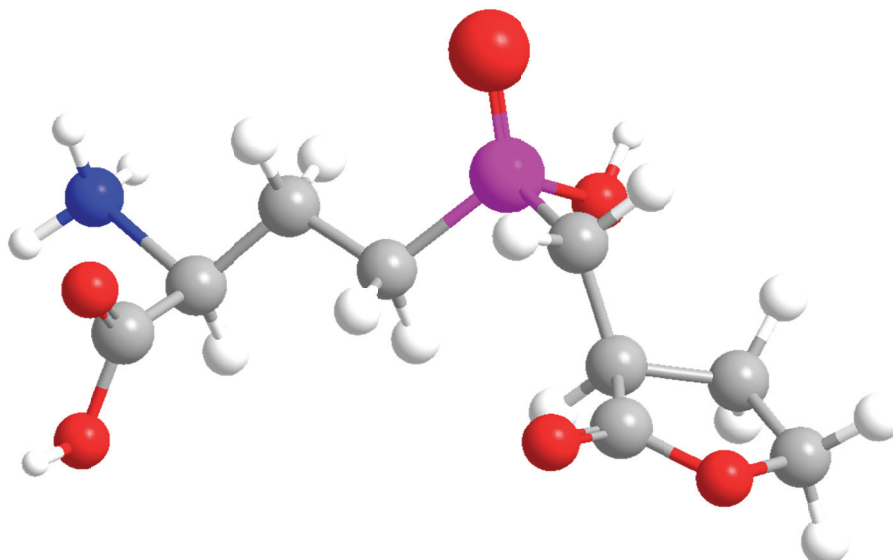
VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Graphik Nr. 63: Vollständige Hydrolyse des cyclischen Phosphinsäureesters **131** zum γ -Butyrolacton **133**.

Die erhaltene, entschützte Phosphinsäure **133** besitzt nur noch zwei stereogene Zentren an den beiden Kohlenstoffatomen. Sofern die Annahmen für die Verhältnisse und relativen Zuordnungen der Diastereomere im cyclischen Phosphinsäureester **131** korrekt waren, müssten sich nun für die maximal zwei Diastereomere (S_C, S_C)-**133** und (S_C, R_C)-**133** Signale mit annähernd gleichen Intensitäten in den NMR- und HPLC-Spektren zeigen. Wie bereits für das GPI **11** beschrieben, ist auch hier für **133** jedoch nur ein großes Signal im ^{31}P -NMR-Spektrum zu sehen, so dass hieraus keine Aussage über die Diastereomerenverhältnisse möglich ist. Aus dem ^1H -NMR-Spektrum könnte man schließen, dass nur ein Isomer vorhanden ist, da es nur einen einfachen Satz an Protonen mit ganzzahligen Verhältnissen gibt. Jedoch ist anzunehmen, dass wie bereits bei GPI **11** die Protonen-Signale der Diastereomere zusammenfallen. Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt die erwarteten Aufspaltungen infolge der ^{31}P - ^{13}C -Kopplungen (sehr große Aufspaltung für ^1J -Kopplungen und kleine für ^2J -Kopplung; die ^3J -Kopplungen variieren wie erwartet mit dem Diederwinkel nach der Karplus-Funktion). Für den Carbonylkohlenstoff im Lacton **133** zeigt sich eine $^3J_{^{31}\text{P}-^{13}\text{C}}$ -Kopplung mit 16.4 Hz, was auf einen relativ großen Diederwinkel schließen lässt. Ein ähnliches Größenverhältnis zeigt sich für den stereogenen Aminosäurekohlenstoff ($^3J_{^{31}\text{P}-^{13}\text{C}} = 15.4 \text{ Hz}$). Mit $^3J_{^{31}\text{P}-^{13}\text{C}} = 2.6 \text{ Hz}$ bzw. 2.8 Hz ist vermutlich der Diederwinkel für das Methylen-Kohlenstoffatom im Lactonring nahezu 90° . Mit diesen Annahmen konnte durch PM3-Berechnungen ein Strukturvorschlag des Moleküls **133** erhalten werden, in dem das Methylen-Kohlenstoffatom einen Diederwinkel von 89.8° zeigt (siehe Graphik Nr. 64).

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



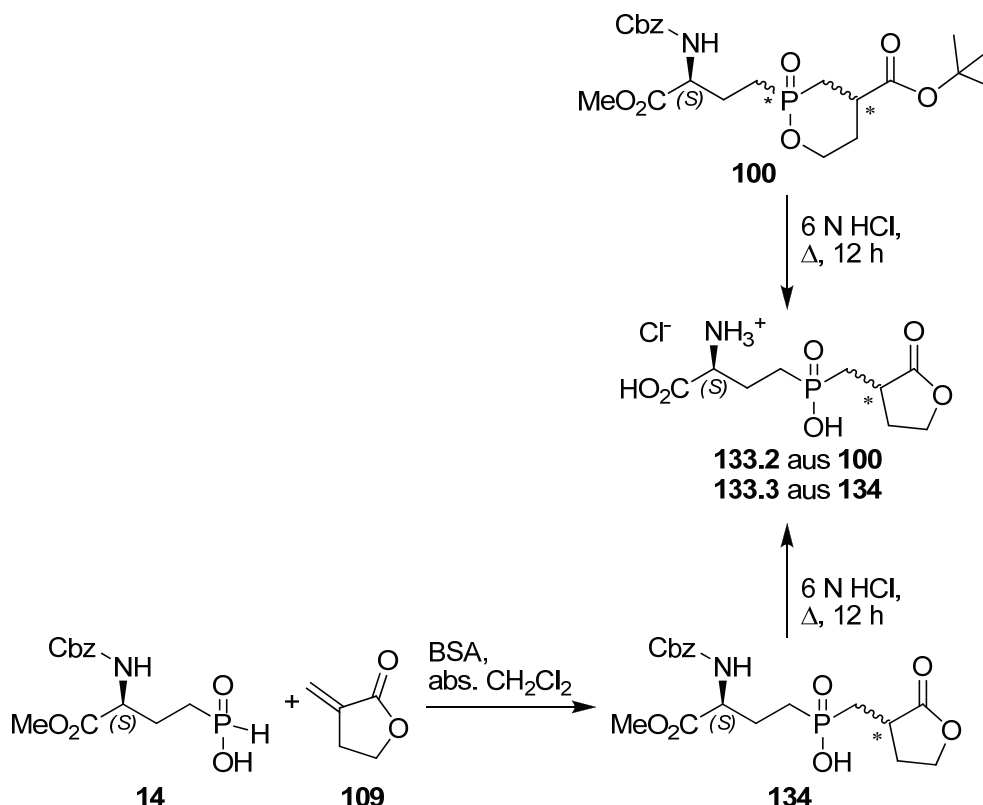
Graphik Nr. 64: Phosphinsäurelacton **133** in (S_C, S_P, R_C)-Konfiguration (voroptimiert mit MM2 in ChemBio3D Ultra 11.0.2; optimiert mit PM3/BFGS in Mopac 2009 for Windows; dargestellt mit ChemBio3D Ultra 11.0.2).

Zusätzlich zu den Kopplungen zeigt der Signalsatz für das, dem Phosphor benachbarte Kohlenstoffatom aus dem Vinylglycin-Rest zusätzlich eine Doppelspitze, was vermutlich ein Zeichen für zwei Diastereomere ist (91.8 Hz bzw. 92.1 Hz und einer Verschiebungsdifferenz von $\Delta\delta = 0.018$ ppm). Die tieffeld-verschobenen Signale erscheinen dabei ein klein wenig kleiner als die mehr hochfeld-verschobenen. Auf Grund des Kern-Overhauser-Effekts und der Relaxationszeiten sowie der Temperaturabhängigkeit der Signalhöhen kann hieraus jedoch nicht unbedingt eine Aussage über die Mengenverhältnisse der Diastereomere (S_C, S_C)-**133** und (S_C, R_C)-**133** getroffen werden, insbesondere auch deswegen, weil die Verschiebungsdifferenz sehr klein ist.

Mit Hilfe der inversen Methode der gepulsten Protonen-Entkopplung für ^{13}C -NMR-Spektren (*inverse gated decoupling*) wurde daher die Probe erneut vermessen, da diese Methode den Kern-Overhauser-Effekt unterdrückt und somit eine Integration der ^{13}C -NMR-Peaks ermöglicht. In dem so erhaltenen Spektrum konnten dennoch die Diastereomere nicht besser aufgetrennt werden, so dass leider keine Aussage über die Diastereomerenverhältnisse anhand des ^{31}C -NMR-Spektrums gegeben werden kann.

Um eine bessere Aussage treffen zu können, wurde die strukturell gleiche Verbindung **133** über zwei weitere Wege aus unterschiedlichen Edukten hergestellt (siehe Graphik Nr. 65).

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

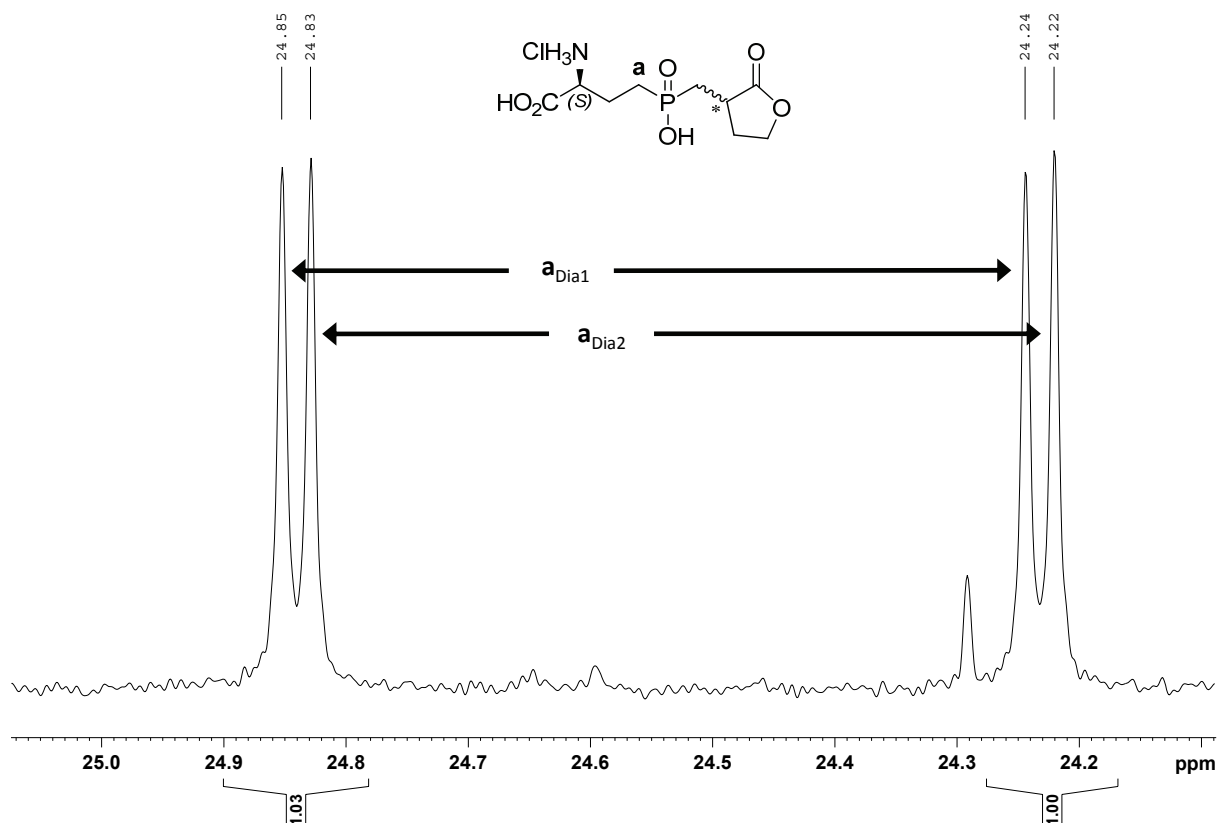


Graphik Nr. 65: Darstellung des Phosphinsäurelactons **133.2** und **133.3** aus zwei unterschiedlichen Edukten **100** bzw. **134**.

Zunächst wurde der cyclische Phosphinsäureester **100**, der statt dem chiralen Rest nur eine *tert*-Butylgruppe trägt, sonst aber auf gleiche Weise hergestellt wurde, komplett entschützt (siehe Graphik Nr. 65 oben). Hier war vermutet worden, dass durch die sterische Hinderung des *tert*-Butyl-Rests die Diastereomere (S_C, S_P, S_C)-**100** und (S_C, R_P, R_C)-**100** gegenüber (S_C, S_P, R_C)-**100** und (S_C, R_P, S_C)-**100** bevorzugt und jeweils in gleichen Verhältnissen gebildet wurden. Bei Entfernen des stereogenen Zentrums am Phosphoratom zur Bildung des Phosphinsäurelactons **133.2** sollten daher die beiden Diastereomere (S_C, S_C)-**133.2** und (S_C, R_C)-**133.2** zu gleichen Teilen vorliegen. Es konnte festgestellt werden, dass sich im ^{13}C -NMR-Spektrum auch hier wieder Doppelspitzen für das dem Phosphoratom benachbarte Kohlenstoffatom im Vinylglycin-Rest zeigten (92.0 Hz bzw. 91.9 Hz mit einer Verschiebungsdifferenz von $\Delta\delta = 0.024$ ppm). Aus diesem Grund wurde auch hier ein *Inverse gated decoupling* Spektrum erstellt, so dass nun die Diastereomere besser aufgetrennt wurden. Es zeigten sich zusätzliche Aufspaltungen für einige der Kohlenstoffatome, speziell für das der Phosphinsäure benachbarte Kohlenstoffatom im Vinylglycin-Rest war eine höhere Verschiebungsdifferenz festzustellen. Leider war die Differenz noch nicht groß genug, um über die einzelnen Diastereomere von **133.2** zu integrieren, jedoch erscheinen die beiden Signalsätze nahezu gleich groß (siehe Graphik Nr. 66). Hiermit wird unter Vorbehalt, infolge der nicht vollständigen Diastereomerentrennung, bestätigt, dass die bisher getroffenen Annahmen zur Stereoselektivität bei der Veresterung der H-

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Phosphinsäure **14** zum H-Phosphinsäureester **99** und zur Cyclisierung zum 1,2-Oxaphosphorinan-2-on **100** im Fall des *tert*-Butyl-Rests korrekt sind. Damit entstehen die H-Phosphinsäureester **99** in einem 1:1-Gemisch von (*S_C*,*S_P*)-**99** und (*S_C*,*R_P*)-**99** und bei der Cyclisierung wird eine Konfiguration am neu entstandenen stereogenen Zentrum im Ring auf Grund der Konfiguration am Phosphoratom etwa doppelt so stark bevorzugt gebildet.



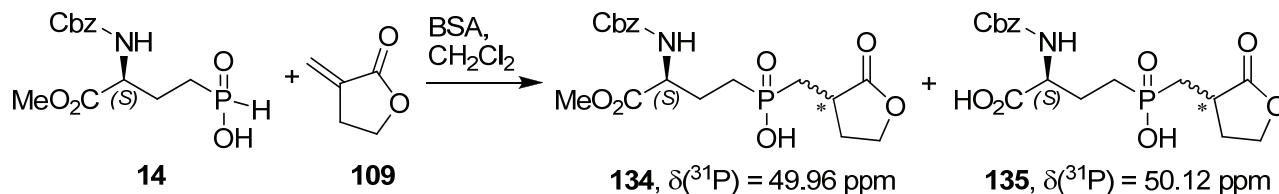
Graphik Nr. 66: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum unter inverse gated coupling Bedingungen des entschützten Phosphinsäurelactons **133.2**; es sind beide Diastereomere anhand der Signale des Kohlenstoffs **a** zu sehen.

Um sicherzustellen, dass es sich bei den beiden Signalsätzen tatsächlich um die beiden Diastereomere handelte und diese im Falle eines 1:1-Gemisches die gleichen Signalgrößen zeigen, wurde die H-Phosphinsäure **14** nach dem Protokoll von Bartley *et al.* mit Tulipalin A **109** zur Phosphinsäure **134** umgesetzt (siehe Graphik Nr. 65 unten). Hier sollte sich ein 1:1-Gemisch an beiden Diastereomeren ausbilden. Anschließend wurde die gebildete Phosphinsäure **134** ebenfalls komplett zur Phosphinsäure **133.3** entschützt.

Für das Cbz- und Methyl-geschützte Phosphinsäurelacton **134** zeigten sich zwei Signale im ^{31}P -NMR-Spektrum, die ähnliche Verschiebungswerte und ein Verhältnis von 1:1.46 aufweisen. Vermutlich handelt es sich bei dem kleineren Signal jedoch nicht um ein Diastereomer, sondern um das demethylierte Produkt **135** (siehe Graphik Nr. 67). Dies kann aus den LCMS-Spektren geschlossen

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

werden, die zwei ähnliche Substanzen zeigen, wobei das kleinere Signal auf der RP-Säule früher eluiert wird, so wie man es von der polareren Methyl-entschützten Verbindung **135** erwarten würde, und das zudem auch Signale der erwarteten Masse zeigte.



Graphik Nr. 67: Darstellung von Hauptprodukt **134** und Nebenprodukt **135** mit ihren ^{31}P -NMR-Verschiebungswerten.

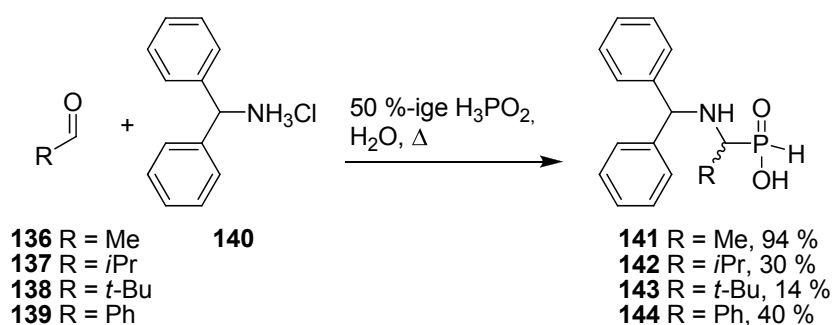
Im ^{31}P -NMR-Spektrum des entschützten Phosphinsäurelactons **133.3** zeigte das Phosphorbenachbarte Kohlenstoffatom im Vinylglycinrest eine Doppelspitze (91.6 Hz bzw. 92.3 Hz mit einer Verschiebungsdifferenz von $\Delta\delta = 0.019 \text{ ppm}$). Die *inverse gated coupling* Messung ergab leider keine deutlichere Trennung beider Diastereomerensignale, so dass es leider nicht möglich war, eine Aussage über die Diastereomerenverhältnisse zu treffen. Es kann daher nur vermutet werden, dass die bisher gemachten Annahmen zutreffend sind.

Die erhaltenen Ergebnisse sind wenig befriedigend, da sich die synthetisierten Diastereomere nicht so stark voneinander unterscheiden, als dass sie weder eine deutliche Signaldifferenz in den NMR-Spektren zeigten, noch sich mittels HPLC auftrennen ließen. Aus diesem Grund wurde angenommen, dass durch Annäherung der beiden stereogenen Zentren im Molekül eine bessere Unterscheidbarkeit der Diastereomere möglich wäre.

VI.1.3. Versuch der stereoselektiven Darstellung von α -Aminophosphinsäuren mittels intramolekularer stereoselektiver Phospha-Michael-Addition

Aus der Literatur ist zu entnehmen, dass sich Diastereomere von chiralen α -Aminophosphinsäureestern deutlich in ihren ^{31}P -NMR-Signalen unterscheiden.[ROSSI, J.-C., 2008] Entsprechend dieser Eigenschaft sollte sich die prinzipielle Verwendbarkeit der intramolekularen stereoselektiven Phospha-Michael-Addition zeigen lassen. Hierbei sei aber gesagt, dass damit natürlich die dargestellten Verbindungen keine direkte Ähnlichkeit mehr zu den GPI-basierten Phosphinsäure-Derivaten **23** für die hochaffine Bindung an PSMA besitzen und daher nicht für diese Anwendung nützlich sind. Die im Folgenden beschriebenen Versuche dienten daher vor allem dem Nachweis der stereoselektiven Syntheseroute.

Als sehr einfachen Syntheseweg für chirale α -Aminophosphinsäuren kann die Darstellung ausgehend von Aldehyden mit Benzhydrylammoniumchlorid **140** und 50 %-iger Hypophosphoriger Säure in Wasser angesehen werden.[BAYLIS, E. K., 1984; CHANG, Y.-P., 2006] Die Phosphinsäure-Edukte sollten sich dabei vor allem in ihrer sterischen Hinderung und somit in ihren Resten R unterscheiden. Daher wurde 1-(Benzhydrylamino)ethylphosphinsäure **141**, 1-(Benzhydrylamino)-2-methylpropylphosphinsäure **142**, 1-(Benzhydrylamino)-2,2-dimethylpropylphosphinsäure **143** und 1-(Benzhydrylamino)-1-(phenyl)methylphosphinsäure **144** jeweils aus den entsprechenden Aldehyden Acetaldehyd **136**, Isobutyraldehyd **137**, Pivaldehyd **138** und Benzaldehyd **139** als racemische Mischungen synthetisiert (siehe Graphik Nr. 68).



Graphik Nr. 68: Darstellung von vier racemischen 1-(Benzhydrylamino)-phosphinsäuren **141, **142**, **143** und **144** aus den entsprechenden Aldehyden **136**, **137**, **138** und **129** mit Benzhydrylammoniumchlorid **140** und Hypophosphoriger Säure.**

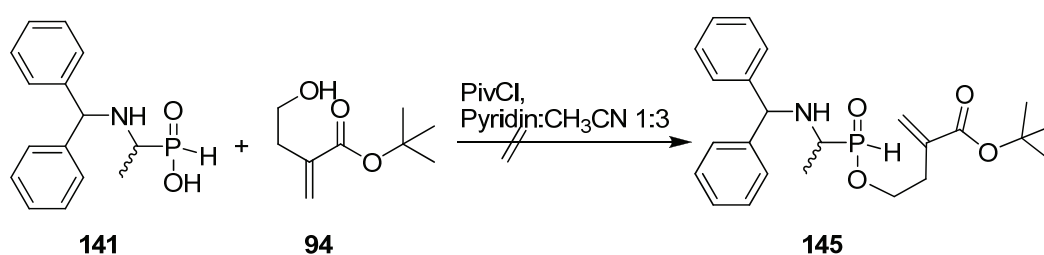
Auf Grund der schlechten Mischbarkeit von Pivaldehyd **138** in Wasser und dem niedrigen Siedepunkt konnte das gewünschte Produkt **143** nur in sehr geringer Ausbeute (14 %) erhalten werden.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Ähnliches gilt für die Reaktionen mit Benzaldehyd **139** und Isobutyraldehyd **137**, die sich ebenfalls kaum mit Wasser mischten, wodurch nur 40 % bzw. 30 % Ausbeute im Vergleich zu Acetaldehyd **136** mit 94 % erhalten wurde. Der Versuch, Benzylaldehyd als Edukt einzusetzen, scheiterte infolge säurekatalysierter Enolisierung des Aldehyds, gefolgt von Enaminbildung und sich daraus ableitenden diversen Nebenreaktionen (mindestens 14 Substanzen im Dünnschichtchromatogramm sichtbar).

Auf die stereoselektive Synthese der α -Aminophosphinsäuren, wie sie z. B. bei Drag *et al.* beschrieben wird, wurde an dieser Stelle verzichtet, da es zunächst nicht entscheidend war, welche Konfiguration am stereogenen Zentrum vorliegt.[DRAG, M., 2003]

Die direkte Umsetzung der erhaltenen α -Benzhydrylaminophosphinsäure **141** (R = Methyl) mit dem α -2-Hydroxyethylacrylsäure-*tert*-butylester **94** entsprechend des bisherigen Protokolls mit Pivaloylchlorid in absolutem Pyridin:Acetonitril-Gemisch-(1:3) zum H-Phosphinsäureester **145** scheiterte an der sehr schlechten Löslichkeit der Phosphinsäure in diesem Lösungsmittelgemisch (siehe Graphik Nr. 69).



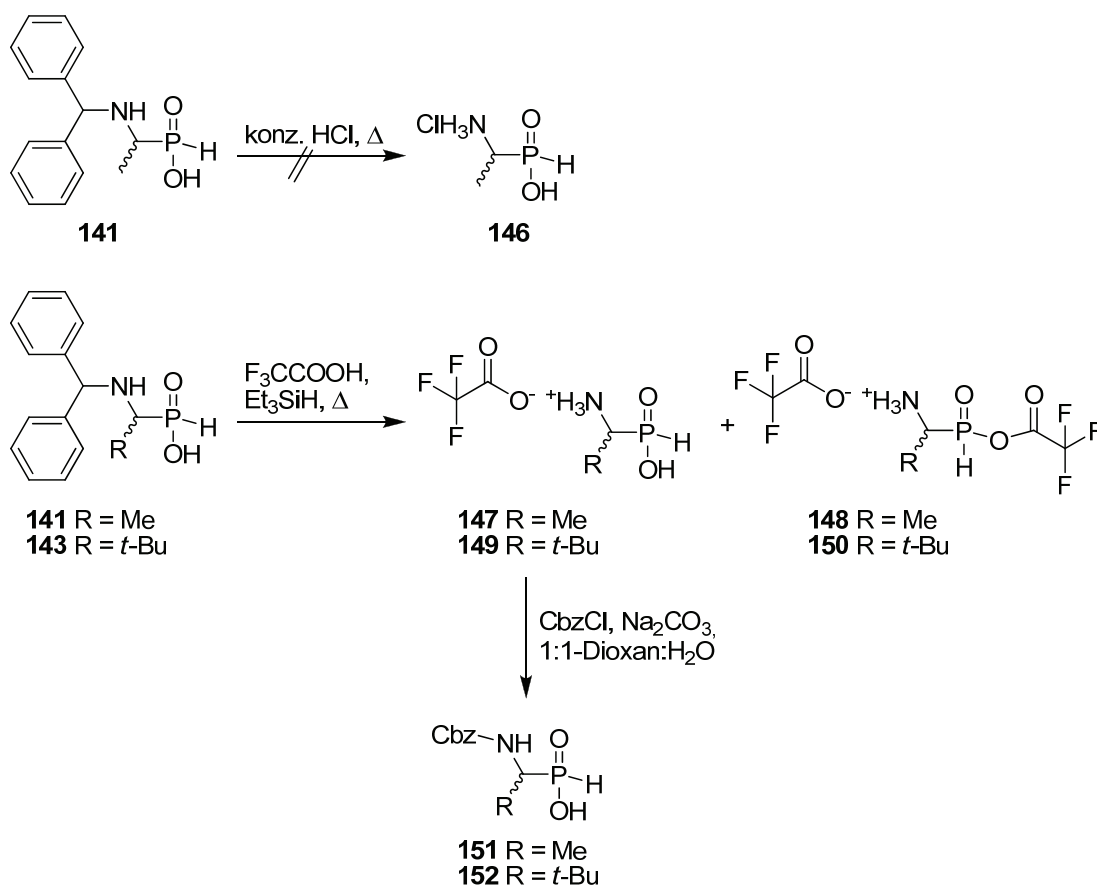
Graphik Nr. 69: Versuch der Kupplung von α -Benzhydrylaminophosphinsäure **141 mit α -2-Hydroxyethylacrylsäure-*tert*-butylester **94** mittels Pivaloylchlorid in abs. Pyridin:Acetonitril-Gemisch-(1:3) zum H-Phosphinsäureester **145**.**

Aus diesem Grund musste die Aminosäurefunktion in den Phosphinsäuren zunächst entschützt und anschließend Cbz-geschützt werden, um eine Löslichkeit zu erreichen. Entsprechend der Literatur wurde versucht, 1-(Benzhydrylamino)ethylphosphinsäure **141** (R = Methyl) mittels konzentrierter Salzsäurelösung zu entschützen, jedoch konnte hier selbst nach deutlich länger Reaktionsdauer statt des Hydrochlorids **146** nur das Edukt reisoliert werden (siehe Graphik Nr. 70 oben).[CHANG, Y.-P., 2006]

Die Entschützung wurde daraufhin in Anlehnung an die Literatur mit Trifluoressigsäure und Triethylsilan bei 80 °C durchgeführt (siehe Graphik Nr. 70 Mitte).[DANGERFIELD, E. M., 2009] Dabei wird die entschützte α -Aminophosphinsäure als Trifluoracetatsalz **146** erhalten. Das Rohprodukt war nach Reinigung mit Diethylether noch mit einer weiteren Phosphinsäure-Spezies und Diphenylmethan leicht verunreinigt. Bei dem Phosphinsäure-Nebenprodukt handelt es sich

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

vermutlich um das Anhydrid **148**, das sich aus dem gewünschten Produkt **147** und Trifluoressigsäure bildet. Im ^{31}P -NMR-Spektrum zeigen sich neben den Signalen des gewünschten Produkts **147** und des vermutlichen Anhydrid-Nebenprodukts **148** Triplett-Signale, die jedoch nicht von zusätzlichen Nebenprodukten stammen, sondern zusätzliche Signale der bereits genannten Phosphorspezies sind. Hierbei handelt es sich um $^2J_{^{31}\text{P}-^{14}\text{N}}$ -Kopplungen. Auf Grund der tetragonalen Umgebung des Ammoniumstickstoffs mittelt sich das Quadrupolmoment von ^{14}N zu Null. Damit ist die Quadrupolrelaxation unterdrückt, wodurch die Kopplung zwischen ^{31}P und ^{14}N sichtbar wird.



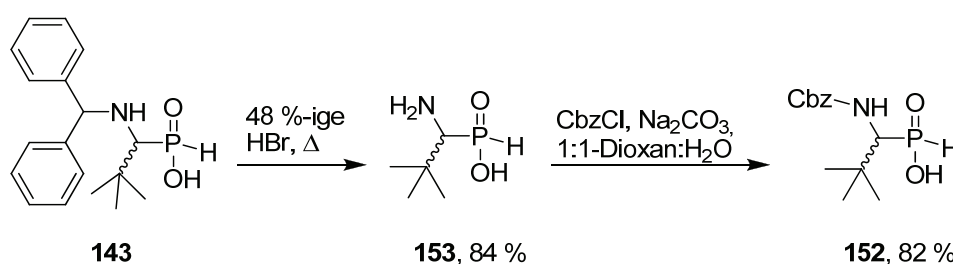
Graphik Nr. 70: Versuch der Entschützung der 1-(Benzhydrylamino)phosphinsäuren **141 bzw. **143** mittels konzentrierter Salzsäurelösung (oben) bzw. Trifluoressigsäure und Triethylsilan (Mitte) sowie anschließendem Schützen der Trifluoracetat-Salze **147** bzw. **149** mittels Cbz-Chlorid unter basischen Bedingungen zu **151** bzw. **152** (unten).**

Entsprechend der Standardbedingungen für das Schützen der Aminfunktion als Benzylcarbamat wurde das Phosphinsäure-Trifluoracetatsalz **147** (R = Methyl) mit Cbz-Chlorid und Natriumcarbonat in einem Dioxan:H₂O-Gemisch-(1:1) umgesetzt. Die gewünschte Cbz-geschützte α -Aminoethylphosphinsäure **151** wurde verunreinigt erhalten. In den NMR-Spektren zeigen sich nur leichte Verunreinigungen, wobei die Peaks im ^1H - und ^{31}P -NMR-Spektrum sehr breit sind und zudem

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

im ^{31}P -NMR-Spektrum mehrere Signale zu sehen sind. Dies lässt darauf schließen, dass hier weitere anorganische Salze vorliegen, die nicht abgetrennt werden können.

Nach den gleichen Syntheseprotokollen wurde auch die 1-(Benzhydrylamino)-2,2-dimethylpropylphosphinsäure **143** ($\text{R} = \text{tert-Butyl}$) zunächst zu **149** entschützt und dann zu **152** Cbz-geschützt (siehe Graphik Nr. 70 Mitte und unten). In diesem Fall trat die $^2J_{31\text{P}-14\text{N}}$ -Kopplung deutlicher hervor, so dass kaum die entkoppelten Phosphorsignale zu sehen waren (Produkt: $^2J_{31\text{P}-14\text{N}} = 83.1 \text{ Hz}$). Nach Einführung der Cbz-Schutzgruppe mittels Cbz-Chlorid lagen auch hier weitere anorganische Verunreinigungen im Rohprodukt vor, da die NMR-Peaks relativ unscharf waren. Massenspektrometrisch konnte das gesuchte Produkt **152** identifiziert werden.



Graphik Nr. 71: Alternative Entschützung der 1-(Benzhydrylamino)-2,2-dimethylpropylphosphinsäure **143 mittels 48 %-iger Bromwasserstoffsäure zu **153** und anschließende Cbz-Schützung zur Phosphinsäure **152**.**

Eine Alternative zu der Entschützung mittels Trifluoressigsäure stellt die Verwendung von 48 %-iger Bromwasserstoffsäure mit Erhitzen unter Rückfluss dar (siehe Graphik Nr. 71). [LIU, X. W., 2002] Dies konnte an 1-(Benzhydrylamino)-2,2-dimethylpropylphosphinsäure **143** ($\text{R} = \text{tert-Butyl}$) gezeigt werden, wodurch eine Ausbeute an α -Amino-2,2-dimethylpropylphosphinsäure **153** von 84 % erreicht wurde. Hierbei kommt es zu keiner Verunreinigung infolge der Nebenproduktbildung des Anhydrids **150**. Außerdem zeigen sich keine Triplett-Signale mehr im ^{31}P -NMR-Spektrum, da durch das Fehlen des Trifluoracetat-Anions keine tetragonale Umgebung des Stickstoffs besteht.

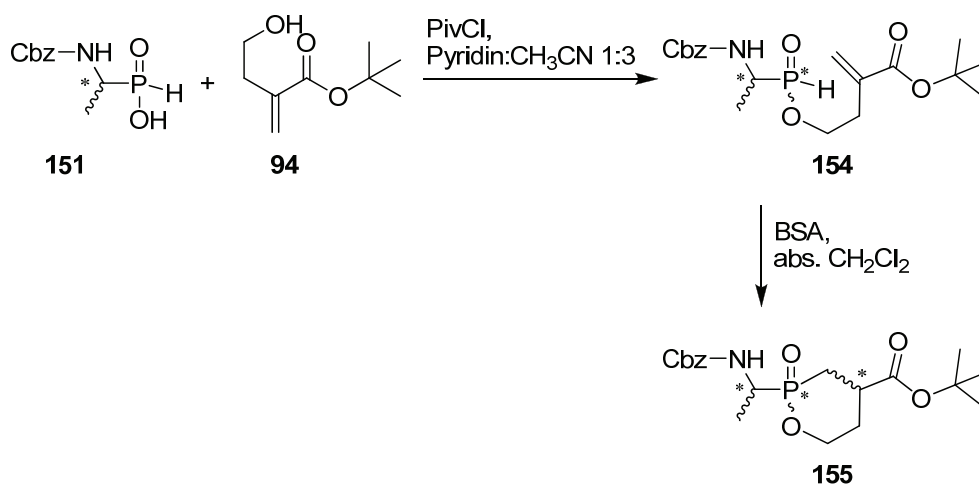
Die anschließende Cbz-Schützung zu **152** verlief mit 82 % zufriedenstellend. Es zeigte sich in den NMR-Spektren eine weitere Phosphorspezies im Verhältnis 6.3 : 1.0 (laut ^{31}P -NMR-Spektrum), da jedoch in den Massenspektren keine weiteren Substanzmassen sichtbar waren und die Elementaranalyse relativ gut mit der Theorie übereinstimmte, könnte es sich bei diesen Signalen um Rotationsisomere handeln.

Da somit die benötigten Cbz-geschützten Phosphinsäuren **151** ($\text{R} = \text{Methyl}$) bzw. **152** ($\text{R} = \text{tert-Butyl}$) für eine Veresterung mit α -(2-Hydroxyethyl)acrylsäure-*tert*-butylester **94** zur Verfügung standen, wurden beide Verbindungen entsprechend des Veresterungsprotokolls mit Pivaloylchlorid **77** in Pyridin:Acetonitril-Gemisch-(1:3) umgesetzt. Hierbei fiel auf, dass mehr Äquivalente an

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Pivaloylchlorid gebraucht wurden, als dies bisher der Fall war, was durch Verunreinigungen in den Phosphinsäure-Edukten verursacht wurde.

Betrachtet sei zunächst der Fall von R = Methyl (siehe Graphik Nr. 72). Hier zeigen sich für den offenkettigen H-Phosphinsäureester **154** die Peaks für die beiden erwarteten Diastereomere (S_C, S_P)-**154**/(R_C, R_P)-**154** und (S_C, R_P)-**154**/(R_C, S_P)-**154** ($\delta(^{31}\text{P}) = 35.83 \text{ ppm}$ und 33.61 ppm), wobei die Zuordnung zu den jeweiligen Diastereomere nicht möglich war. Die Spektren lieferten auf Grund des schlechten Signal-zu-Rausch-Verhältnis nur schlecht abschätzbare Größenverhältnisse, die jedoch ungefähr gleich groß schienen.



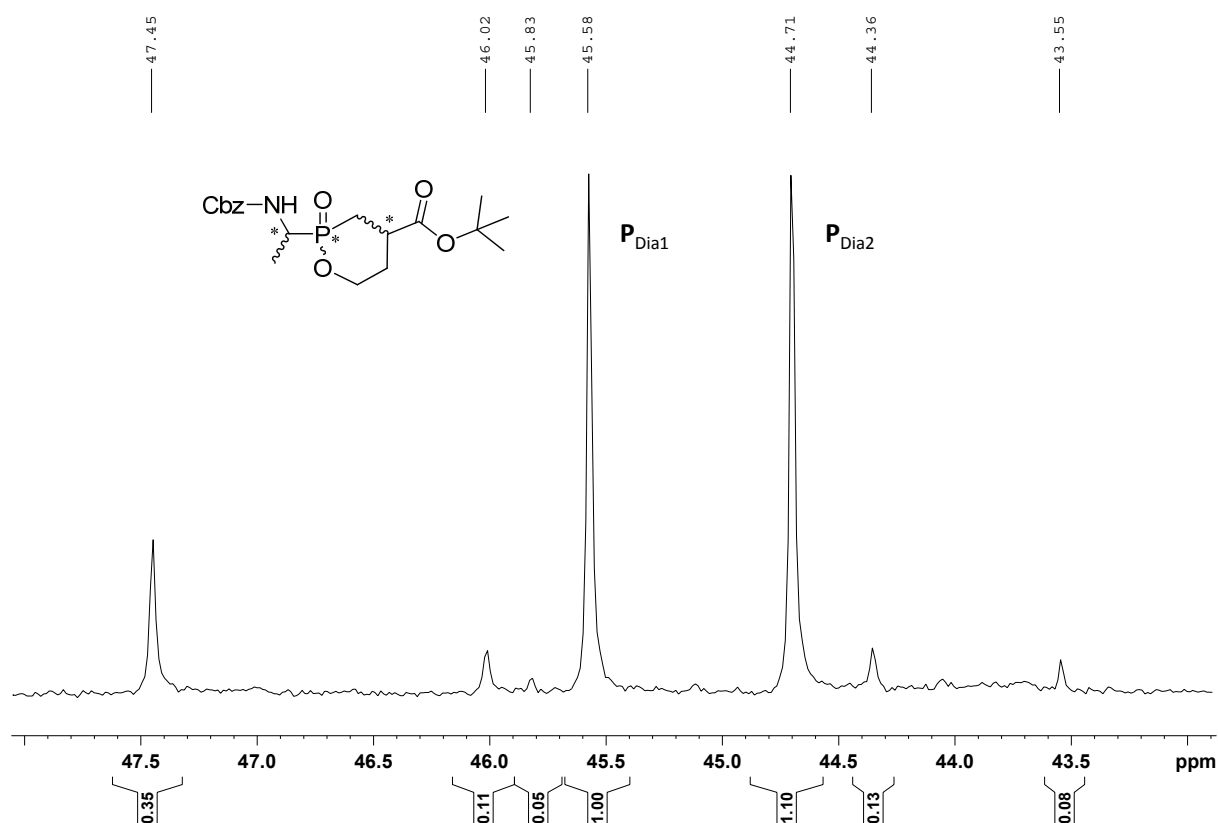
Graphik Nr. 72: Darstellung der cyclischen Phosphinsäureester-Diastereomere 155 aus racemischer Cbz-geschützter α -Aminoethylphosphinsäure 151 und α -2-Hydroxyethylacrylsäure-*tert*-butylester 94 mittels Veresterung zum offenkettigen H-Phosphinsäureester 154 mit Pivaloylchlorid und anschließender intramolekularer Phospha-Michael-Addition.

Infolge der möglichen Instabilität des offenkettigen H-Phosphinsäureesters **154** wurde das Rohprodukt direkt entsprechend des bisherigen Syntheseprotokolls mit BSA in absolutem Dichlormethan zum cyclischen Phosphinsäureester **155** umgesetzt. Es konnte ein Rohprodukt erhalten werden, das neben dem gewünschten Produkt weitere, zahlreiche Nebenprodukte aufwies. Eine chromatographische Reinigung war nicht möglich. Es ist anzunehmen, dass es auf Grund der Verunreinigungen im Phosphinsäureedukt **151** zu der großen Anzahl an Nebenprodukten kam.

Es zeigten sich 17 Signale im ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohprodukts. Die beiden größten Peaks sind jedoch annähernd gleich groß (1.0 : 1.1) und zeigen eine Verschiebung, wie man sie für die Produkte auf Grund des Vergleichs mit den GPI-Derivaten erwarten würde ($\delta(^{31}\text{P}) = 45.58 \text{ ppm}$ und 44.71 ppm) (siehe Graphik Nr. 73). Zwei weitere Phosphorspezies zeigen sich bei $\delta(^{31}\text{P}) = 25.65 \text{ ppm}$ und 47.45 ppm , wobei es sich vermutlich bei ersterem um nicht umgesetztes H-Phosphinsäure-Edukt **151** handelt. Es kann angenommen werden, dass es sich bei den beiden ^{31}P -NMR-Peaks bei ca. 45 ppm

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

um Produkt-Diastereomere **155** handelt, bei denen im einen Fall der Aminosäurekohlenstoff die gleiche Konfiguration ($S_C, S_P, (S/R)_C$) bzw. ($R_C, R_P, (S/R)_C$) und im anderen Fall die entgegengesetzte Konfiguration wie das Phosphoratom besitzt ($S_C, R_P, (S/R)_C$) bzw. ($R_C, S_P, (S/R)_C$). Somit kann bereits an dieser Stelle festgestellt werden, dass die Annäherung der stereogenen Zentren in den α -Aminophosphinsäuren im Vergleich zu den Vinylglycin-basierten Phosphinsäuren keinen deutlichen Einfluss auf die Unterscheidbarkeit der erwarteten vier Diastereomerensignale in den NMR-Spektren erbrachte.

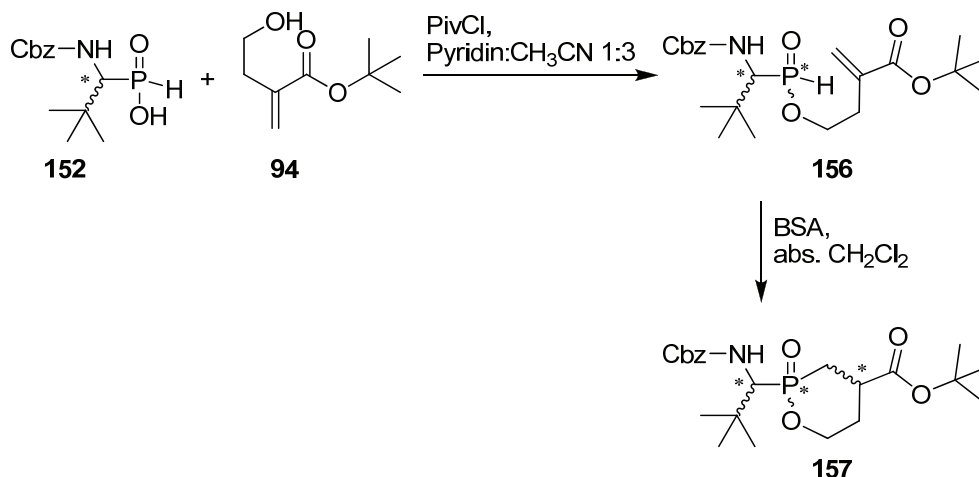


Graphik Nr. 73: Ausschnitt aus dem ^{31}P -NMR-Spektrum des cyclischen α -Aminophosphinsäureesters **155** mit den Signalen der vermuteten Diastereomere.

Mittels LCMS konnten die Produktsignale soweit aufgetrennt werden, so dass die erwarteten vier Signale zu erkennen waren. Hierbei wird zuerst das Diastereomer mit der höchsten Intensität eluiert, überlagert vom Isomer mit der dritthöchsten Intensität, anschließend das Diastereomer mit der zweithöchsten, überlagert mit dem geringsten Isomer. Das Verhältnis zwischen intensivstem und drittstärkstem im Vergleich zum zweitstärksten und schwächstem Signal im UV-Spektrum ergibt sich zu 1.14 : 1.0, also vergleichbar mit den Signalen im ^{31}P -NMR-Spektrum (1.0 : 1.1). Die Unterschiede in den Intensitäten lassen darauf schließen, dass entweder diejenigen Diastereomere bevorzugt gebildet werden, bei denen die Konfiguration von Aminosäurekohlenstoffatom und Phosphoratom übereinstimmen oder bei denen sie sich unterscheiden. Außerdem wirkt sich bei diesen

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Diastereomerengruppen die vorliegende gleiche bzw. verschiedene Konfiguration auch auf die Bildung des neuen stereogenen Zentrums im Ring aus, so dass S_P entweder S_C oder R_C bzw. R_P entweder R_C oder S_C bevorzugt bildet.



Graphik Nr. 74: Darstellung der cyclischen Phosphinsäureester-Diastereomere **157** aus racemischer Cbz-geschützter 1-(Benzhydrylamino)-2,2-dimethylpropylphosphinsäure **152** und α -2-Hydroxyethylacrylsäure-*tert*-butylester **94** mittels Veresterung zum offenkettigen H-Phosphinsäureester **156** mit Pivaloylchlorid und anschließender intramolekularer Phospha-Michael-Addition.

Im Fall der Cbz-geschützten α -Aminophosphinsäure **152** mit $R = \textit{tert}$ -Butyl finden sich nach der Veresterung mittels Pivaloylchlorid für das Rohprodukt des offenkettigen H-Phosphinsäureesters **156** mindestens acht unterschiedliche Phosphorspezies im ^{31}P -NMR-Spektrum, darunter nicht umgesetztes Edukt **152** sowie das im Edukt vorhandene Trifluoressigsäure-Anhydrid **153**. Im Verschiebungsbereich, in dem die Produkte zu erwarten sind (32-38 ppm), sind vier Peaks zu sehen, wobei es sich infolge von zwei stereogenen Zentren nicht nur um Produktsignale handeln kann, die entsprechend maximal zwei Signale zeigen sollten. Aus diesem Grund können auch keine validen Aussagen über die Diastereomerenverhältnisse getroffen werden.

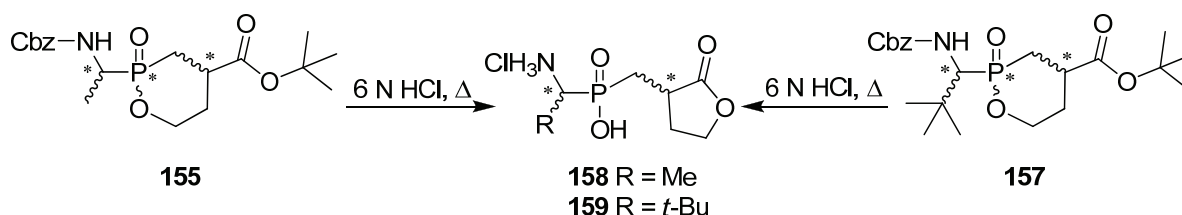
Nach der Cyclisierung des offenkettigen H-Phosphinsäureesters **156** mittels BSA-vermittelter Phospha-Michael-Addition zum Phosphinsäureester **157** mit $R = \textit{tert}$ -Butyl wurde nach wässriger Aufarbeitung ein Rohprodukt erhalten, das mehr als zwölf Phosphorspezies im ^{31}P -NMR-Spektrum zeigte. In diesem Fall handelt es sich bei den Signalen $\delta(^{31}\text{P}) = 46.19 \text{ ppm}$ und 43.73 ppm vermutlich um die gewünschten Produktdiastereomere im Verhältnis 2.6 : 1.0.

In den LCMS-Spektren sind, neben vielen weiteren Signalen, drei Peaks, die den Massen des gesuchten Produkts entsprechen, zu erkennen. Die Verhältnisse anhand der UV-Spektren betragen 9.0 : 23.3 : 1.0, wobei damit zu rechnen ist, dass mit dem Signal der Verhältnisintensität 9.0 noch ein

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Signal des vierten Diastereomers überlagert ist, das in der Verhältnisintensität deutlich kleiner als 1.0 sein sollte. Da für R = Methyl die Diastereomere, die früher eluiert werden, vermutlich im ^{31}P -NMR-Spektrum das hochfeld-verschobene Signal ausmachen, ist dies vermutlich auch hier der Fall, was mit 1.0 : 2.7 passend wäre, wenn die beiden letzten UV-Signale zusammengenommen werden. Damit zeigt sich wiederum eine Bevorzugung bestimmter Diastereomeren-Konfigurationen, wobei in diesem Fall für R = *tert*-Butyl im Vergleich zu R = Methyl die Diastereomere in einer größeren Menge entstanden sind, die später und nicht früher eluiert werden. Die *tert*-Butylgruppe scheint somit im Vergleich zur Methylgruppe einen umgekehrten und deutlich stärkeren Effekt auf die stereoselektive Synthese der cyclischen Phosphinsäuren zu besitzen.

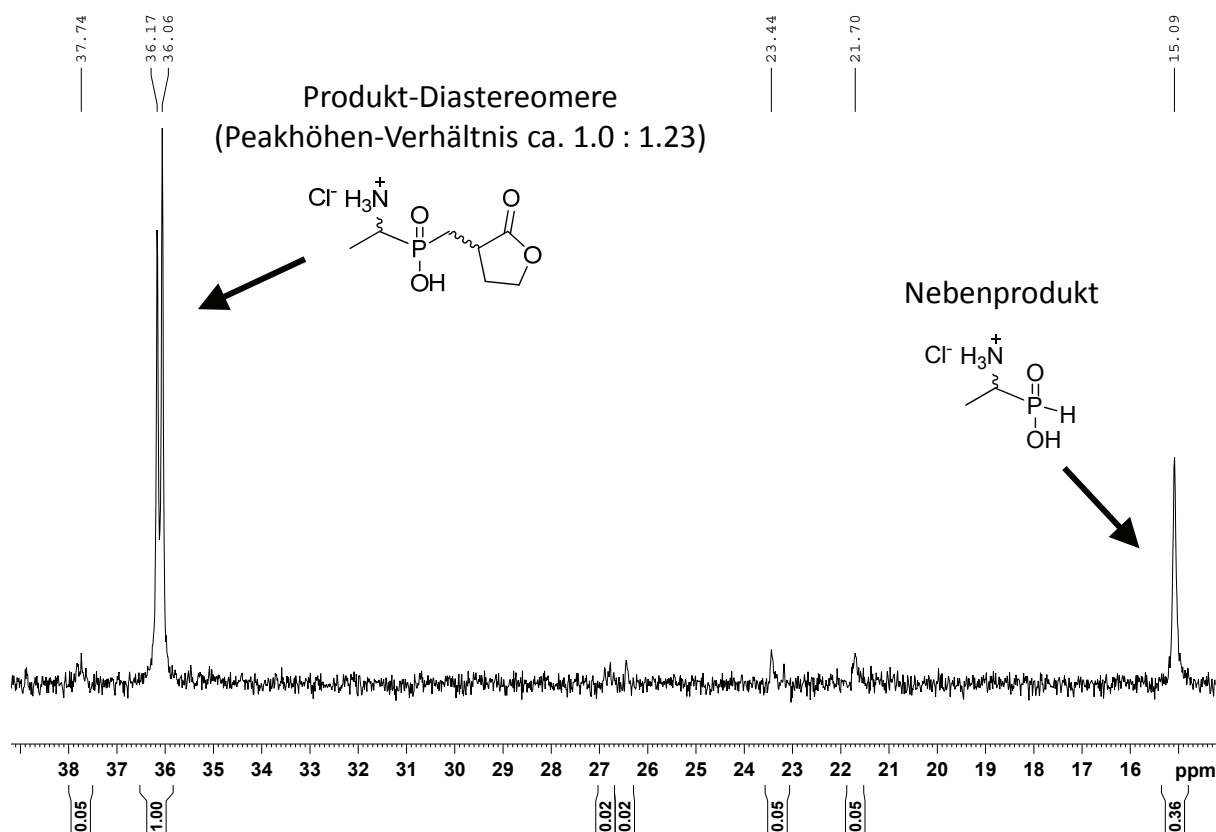
Wie bereits zuvor bei den cyclischen GPI-Derivaten wurden die beiden α -Aminophosphinsäureester **155** und **157** jeweils mit 6 N Salzsäurelösung unter Rückfluss erhitzt, um die Phosphinsäureesterbindung zu hydrolysieren und so das stereogene Zentrum am Phosphoratom zu entfernen (siehe Graphik Nr. 75).



Graphik Nr. 75: Hydrolyse der chiralen, cyclischen α -Aminophosphinsäureester **155 und **157** zu den entsprechenden Phosphinsäuren **158** und **159**.**

Für die α -Aminophosphinsäure **158** mit R = Methyl wurde ein Rohprodukt erhalten, das trotz Reinigung mit Diethylether noch Nebenprodukte, u.a. entschütztes H-Phosphinsäure-Edukt aus der Veresterung (ca. 36 mol-%, $\delta(^{31}\text{P}) = 15.09$ ppm), in den NMR-Spektren aufwies (siehe Graphik Nr. 76). Im ^{31}P -NMR-Spektrum zeigen sich die erwarteten zwei Signale der Diastereomere (S_C, R_C)/(R_C, S_C) und (S_C, S_C)/(R_C, R_C) bei $\delta(^{31}\text{P}) = 36.17$ ppm und 36.06 ppm (eine Zuordnung der Verschiebungen zu den Diastereomeren ist nicht möglich) mit einem Höhenverhältnis von 1.0 : 1.2 (infolge der Überlagerung ist eine Angabe der Flächenverhältnisse nicht möglich). Damit wäre bewiesen, dass im Vergleich zu den GPI-Derivaten **133** im Fall der α -Aminophosphinsäuren durch die Annäherung der beiden stereogenen Kohlenstoffzentren eine, wenn auch geringe, Unterscheidung im ^{31}P -NMR-Spektrum möglich ist. Leider reicht diese jedoch nicht aus, um die Verhältnisse an Hand der ^{31}P -Peakflächen ganz korrekt zu bestimmen.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Graphik Nr. 76: ^{31}P -NMR-Spektrum von α -Aminophosphinsäure **158** mit R = Methyl.

Im ^1H -NMR-Spektrum zeigen sich für einige Protonen die beiden erwarteten Diastereomere, u.a. mit ähnlichen Verhältnissen wie beim ^{31}P -NMR-Spektrum für die Methylprotonen. Die ^{13}C -NMR-Spektren zeigen für jedes Kohlenstoffatom im Produkt einen doppelten Signalsatz, was somit ebenfalls auf die beiden Diastereomere hinweist.

Es war nicht möglich, die Diastereomeren mittels HPLC-Methoden zu trennen, so dass auch über diesen Weg keine konkrete Aussage über die Diastereomerenverhältnisse möglich war.

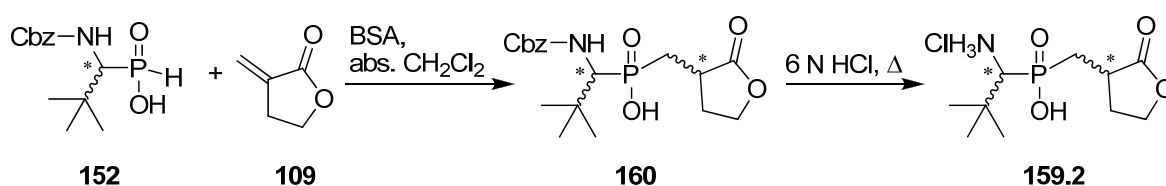
Entsprechend den Angaben von Mucha *et al.* wurde ein Teil der Probe mit der 10-fachen Menge an α -Cyclodextrin versetzt und mit Hilfe von NaOD in Lösung gebracht.[MUCHA, A., 2008] Laut der Literatur sollten sich die Signale der Diastereomere durch diesen Zusatz deutlich besser im ^{31}P -NMR-Spektrum aufspalten. Hierbei bestand das Problem, dass durch die Zugabe der Base der Lactonring in **158** gespalten wurde und somit neue Verbindungen entstanden, deren Verhältnisse sich zudem mit der Zeit veränderten. Eine Aufspaltung der Diastereomere in den NMR-Spektren war nicht festzustellen.

Auch wenn die Anwendung des Cyclodextrins nicht erfolgreich war, geben die Ergebnisse von Mucha *et al.* einen Hinweis, dass es sich bei dem tieffeld-verschobenen ^{31}P -NMR-Peak vermutlich um die $(S_C, R_C)/(R_C, S_C)$ -Stereoisomere von **158** handelt und bei dem hochfeld-verschobenen um die $(S_C, S_C)/(R_C, R_C)$ -Stereoisomere. Betrachtet man mit dieser Erkenntnis das bereits genannte Verhältnis

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1.0 : 1.2, so werden im Fall von R = Methyl die (S_C, S_C)/(R_C, R_C)-Stereoisomere gering bevorzugter gebildet.

Im Fall der Hydrolyse des cyclischen α -Aminophosphinsäureesters **157** mit R = *tert*-Butyl zeigt sich für das Rohprodukt von **159**, neben einigen Verunreinigungen, im ^1H -NMR-Spektrum nur ein einfacher Signalsatz. Auch zeigt sich im ^{31}P -NMR-Spektrum nur ein Peak im Produktbereich ($\delta(^{31}\text{P}) = 25.25$ ppm), wobei jedoch mit Diastereomeren zu rechnen wäre. Die ^{13}C -NMR-Spektren zeigen für einige der Kohlenstoffatome doppelte Signalsätze, so dass damit die Anwesenheit der Diastereomere angenommen werden kann. Eine Erklärung, warum sich nur ein Phosphorsignal für die Produktdiastereomere **159** zeigt, kann in der bereits genannten höheren Stereoselektivität für den cyclischen Ester **157** liegen. Somit wäre bei Wegfall des stereogenen Zentrums am Phosphoratom ein Diastereomerenpaar bevorzugt vorhanden und damit kann es infolge von Überlagerungen eines sehr großen gegenüber eines sehr kleinen Signals so aussehen, als wäre nur ein Diastereomerenpaar entstanden.



Graphik Nr. 77: Darstellung der chiralen α -Aminophosphinsäure **159.2** aus der α -Aminophosphinsäure **152** und Tulipalin A **109** über intermolekulare Phospha-Michael-Addition und anschließende Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe von **160**.

Um diese These zu bestätigen, wurde die gleiche Phosphinsäure **159.2** über den bereits zuvor beschrittenen Weg der intermolekularen Phospha-Michael-Addition einer racemischen Mischung der Phosphinsäure **152** mit R = *tert*-Butyl mit Tulipalin A **109** und BSA in absolutem Dichlormethan sowie anschließender Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe der Phosphinsäure **160** mittels 6 N HCl-Lösung dargestellt (siehe Graphik Nr. 77).

Es ist zu erwarten, dass hierbei ein 1:1-Gemisch an beiden Diastereomerenpaaren in **160** entsteht, sofern das stereogene Zentrum im Aminophosphinsäurerest keinen direkten Einfluss auf die Bildung des zweiten stereogenen Zentrums im Lactonring zeigt.

Dies kann mittels des ^{31}P -NMR-Spektrums der Cbz-geschützten Phosphinsäure **160** gezeigt werden. Hier sind zwei Signale im Produktbereich sichtbar, die annähernd die gleiche Größe besitzen ($\delta(^{31}\text{P}) = 51.92$ ppm und 50.93 ppm, Verhältnis 1.18 : 1.0). Somit scheint das bereits im Edukt vorhandene stereogene Zentrum einen sehr geringen Einfluss auf die Bildung des zweiten stereogenen Zentrums zu besitzen.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

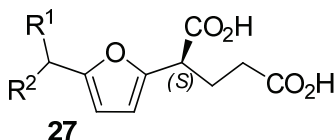
Nach der Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe zeigt sich im ^{31}P -NMR-Spektrum jedoch ein sehr breites Signal im Produktbereich, so dass keine Aussage mehr über die Diastereomerenverhältnisse getroffen werden kann. Infolge der deutlich größeren Breite im Vergleich zum Peak für die entsprechende Phosphinsäure **159** aus der intramolekularen Phospha-Michael-Addition ist zu vermuten, dass die zuvor getroffene These der Peaküberlagerung korrekt ist.

Damit ist es vermutlich in der Tat möglich, eine diastereoselektive Reaktion mittels intramolekularer Phospha-Michael-Addition auf Grund von sterischer Hinderung und der Verwendung chiraler Auxiliare zu erreichen, jedoch lässt sich dies infolge der starken Ähnlichkeit der Diastereomere in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften, und einer damit nicht durchführbaren Trennung, nicht konkret beweisen.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

VI.2. Versuch der Darstellung von Furan-basierten Carboxypeptidase-Liganden

Graphik Nr. 78 zeigt die Grundstruktur der Zielmoleküle **27** auf Furan-Basis mit Glutaminsäure-ähnlichem Rest.



Graphik Nr. 78: Grundstruktur der Zielmoleküle auf Furan-Basis.

Die große Herausforderung in den Synthesen solcher Systeme besteht in der generellen Stabilität von Furanen:

Sieht man den Furanring als einen Dienolether an, so verwundert es nicht, dass in Anwesenheit von starken Säuren bzw. Lewis-Säuren meist mit einer heterolytischen Ringöffnung hin zu 1,4-Diketonen zu rechnen ist.[KATRITZKY, A. R., 2000]

Furan ist nicht besonders aromatisch, was sich durch unterschiedliche Bindungslängen, einer geringen Resonanzenergie und unausgeglichene π -Elektronendichten an den verschiedenen Ringatomen zeigt.[KATRITZKY, A. R., 2000] Ein Grund dafür liegt in der hohen Elektronegativität des Sauerstoffs, weswegen die freien Elektronenpaare des Sauerstoffs nicht vollständig im π -System delokalisiert sind. Somit kann Furan in vielen Fällen als elektronenreiches Dien statt elektronenreicher Aromat verstanden werden. Damit werden oft elektrophile Additionen gegenüber der Substitution bevorzugt, wodurch die Aromatizität verloren geht (dies geschieht bevorzugt, wenn C-O-Einfachbindungen durch Addition erreicht werden können).

Für die Darstellung von Furan-Derivaten hat der Synthesechemiker zwei prinzipielle Möglichkeiten zur Hand:

- 1) Funktionalisierung eines bestehenden Furan-Systems,
- 2) Aufbau des Furan-Systems erst gegen Ende des Syntheseweges.

Für letzteres sprechen die oben genannten Stabilitätsgründe, die sehr häufig geplante Synthesestrategien erschweren.

Jedoch ist es im Allgemeinen bei kleineren Ringsystemen mit wenigen Heteroatomen einfacher, Substitutionen am bereits bestehenden Ringsystem vorzunehmen, als dieses erst zum Schluss der Reaktionskette aufzubauen (bei Mehr Ringsystemen und Ringen mit mehreren Heteroatomen ist dies in der Regel umgekehrt).[KATRITZKY, A. R., 2000] Eine elektrophile aromatische Substitution sollte an

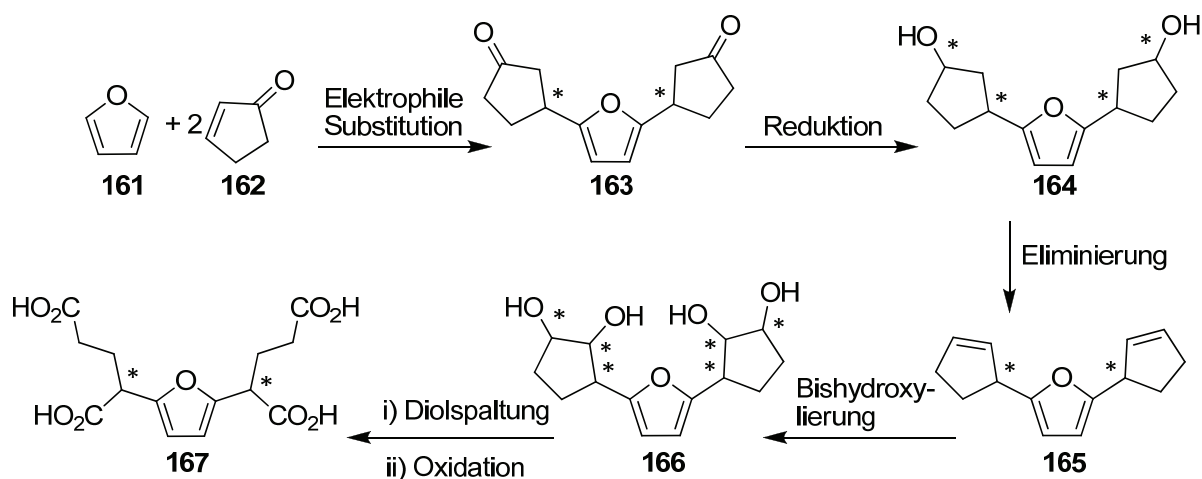
VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Furanen, ähnlich zu Pyrrol oder Thiophen rasch ablaufen, wobei die gewünschte Reaktion an C2 gegenüber C3 regioselektiv bevorzugt ist.

Im Folgenden werden diverse Reaktionen präsentiert, die vornehmlich von bereits existierenden Furanring-Systemen ausgehen, um die Zielmoleküle **27** darzustellen.

VI.2.1. Darstellung über cyclische Alkene

Als erste Möglichkeit zur Darstellung von Carboxypeptidase-Liganden auf Furan-Basis mit Glutaminsäure-ähnlichen Resten wurde die Darstellung über cyclische Alkene gewählt. Dafür wurde folgendes Reaktionsschema entwickelt:



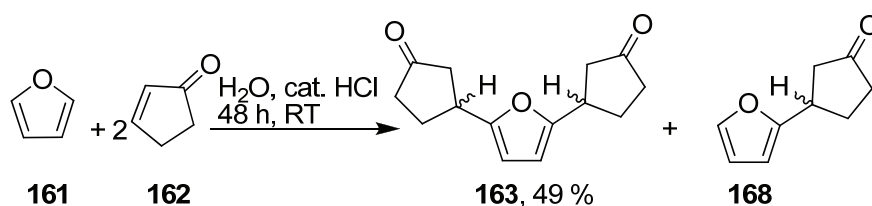
Graphik Nr. 79: Schema der Darstellung von Furan-basiertem Carboxypeptidase-Ligand **167** über das cyclische Alken **165**.

Für die 2,5-elektrophile Disubstitution des α,β -Enons 2-Cyclopenten-1-on **162** an Furan **161** wurde eine Vorschrift von Cattalini *et al.* verwendet, die mittels katalytischen Mengen Salzsäure in Wasser innerhalb 48 h zu einer Umsetzung mit 49 % Ausbeute nach chromatographischer Reinigung (Lit. 66 %) führte (siehe Graphik Nr. 80). [CATTALINI, M., 1996] Die Verbindung **163** wurde als Drei-Isomeren-Mischung der *meso*- **163** und *rac*-Formen (*S,S*)-**163** und (*R,R*)-**163** sehr kostengünstig in guter Reinheit als gelbliches Öl erhalten. Als Nebenprodukt trat hauptsächlich monosubstituiertes Furan vermutlich als *S*- und *R*-Enantiomere **168** auf.

Da nur die Liganden mit *S*-Konfiguration am Glutaminsäure-ähnlichen Rest gut an PSMA binden, wurde untersucht, ob eine Isomerentrennung mittels HPLC möglich ist. Mittels analytischer CHIRALPAK IC- und AD-H-Säule konnte das vermutete Isomerenverhältnis *meso* : *S,S* : *R,R* von 2 : 1 : 1 bestätigt werden, jedoch ließen sich die Isomere nicht gut präparativ voneinander trennen. Dies

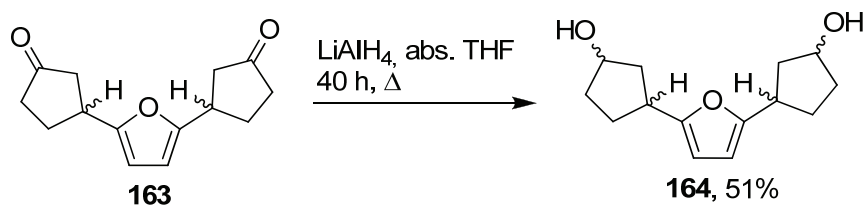
VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

sollte in den ersten Versuchsreihen, die die Praktikabilität der geplanten Syntheseroute aufzeigen sollten, nicht behindern, weswegen die Versuche ohne Isomerentrennung fortgeführt wurden.



Graphik Nr. 80: Schema der elektrophilen Substitution nach [CATTALINI, M., 1996].

Im nächsten Schritt sollten die Keto-Funktionen in **163** reduziert werden, um anschließend die entstandenen Alkohole in **164** unter Bildung von Doppelbindungen eliminieren zu können. Hierfür wurde Lithiumaluminiumhydrid in abs. THF suspendiert und nach Zugabe zur Diketon-Isomeren-Mischung **163** 40 h unter Rückfluss erhitzt (siehe Graphik Nr. 81). Nach chromatographischer Reinigung konnten *E,Z*-Isomeren-Gemische der Dialkohole **164** mit einer Ausbeute von 51 % erhalten werden. Berechnet man die theoretisch möglichen Stereoisomere, so kommt man bei vier stereogenen Zentren auf insgesamt 16 (2^n , $n = 4$) Stereoisomere. Jedoch kann man bei genauerer Betrachtung feststellen, dass es sich nur um zehn Stereoisomere handeln kann, da zum einen vier Isomere aufgrund einer intramolekularen Spiegelebene senkrecht zum Furanring als zwei meso-Verbindungen vorliegen und zum anderen vier weitere Isomere jeweils ein zu ihm identisches Isomer besitzen. Insgesamt finden sich realistisch betrachtet somit nur zwei meso-Verbindungen sowie vier Enantiomeren-Paare. Man kann bei einem solch speziellen Molekül infolge seiner symmetrischen Geometrie mit 2x2 Chiralitätszentren in äquidistanten Positionen daher von einem chemischen Palindrom sprechen. Weitere Beispiele für chemische Palindrome sind der β 1-Adrenozeptor-Antagonisten Nebivolol [SIEBERT, C. D., 2004; ROTH, H. J., 2008] und das Muskelrelaxans Cisatracurium.[ROTH, H. J., 2008]

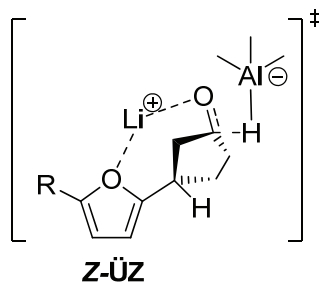


Graphik Nr. 81: Schema der Reduktion der drei Diketoisomere **163** zu einem Gemisch von zehn Stereoisomeren des gesuchten Diols **164**.

Mittels 2D-NMR-Spektren konnten die *E*-konfigurierten Reste in **164** als gering intensive Signale identifiziert werden, wonach somit ein *Z:E*-Verhältnis von ca. 3.2:1.0 bestand. Dieser Effekt auf die

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Mengenverteilung zugunsten der Z-Verbindungen kann vermutlich mit der koordinierenden Wirkung des Lithiumaluminiumhydrids zwischen dem Sauerstoffatom des Furanrings und den Carbonylsauerstoffen erklärt werden (siehe möglicher Übergangszustand der Reduktion in Graphik Nr. 82). Auf Grund der folgenden geplanten Eliminierung der Alkoholfunktionen wurde das Isomerengemisch nicht aufgetrennt.



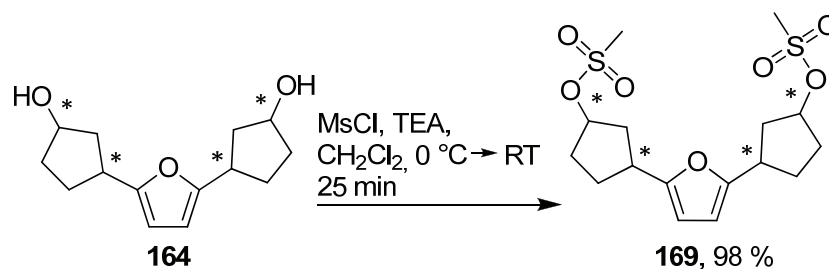
Graphik Nr. 82: Möglicher bevorzugter Übergangszustand der Reduktion von 164 zur Bildung von Z-Isomeren.

Zur Eliminierung der Alkoholfunktionen in **164** wurde der Syntheseweg über eine Mesylierung vorgesehen. Hierzu wurde zunächst das aus diversen Isomeren bestehende Diol **164** mit Mesylchlorid in abs. Dichlormethan und Triethylamin für 4 h umgesetzt. Die erhaltene Suspension zeigte eine deutliche Farbänderung von farblos zu braun während der Reaktionszeit, was vermutlich auf eine Zersetzung der Furanderivate hindeutete. Durch Aufarbeitung mittels Säulenfritte konnte das mesylierte Produkt **169** mit einer Ausbeute von 82 % erhalten werden, zeigte jedoch nach zwei Wochen Lagerung unter Kühlung erste Zersetzungserscheinungen, wobei die entstandenen Verunreinigungen nicht löslich in Standard-NMR-Lösungsmitteln waren und deswegen nicht identifiziert wurden.

Die Reaktion wurde daraufhin nochmals in abs. Pyridin durchgeführt, was jedoch zu deutlich stärkeren Verunreinigungen im Rohprodukt und geringeren Ausbeuten führte.

Da sich im ersten Versuchsaufbau die Reaktionssuspension erst mit längerer Reaktionszeit verfärbte und von einer relativ raschen Reaktionszeit des Mesylchlorids mit dem Diol auszugehen war, wurde die Reaktion im dritten Ansatz nur insg. 25 min bei RT durchgeführt, wodurch ein relativ sauberes, klar-braunes Öl als Rohprodukt **169** mit einer Ausbeute von 98 % erhalten wurde (siehe Graphik Nr. 83). Eine säulenchromatographische Reinigung war somit nicht mehr nötig.

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



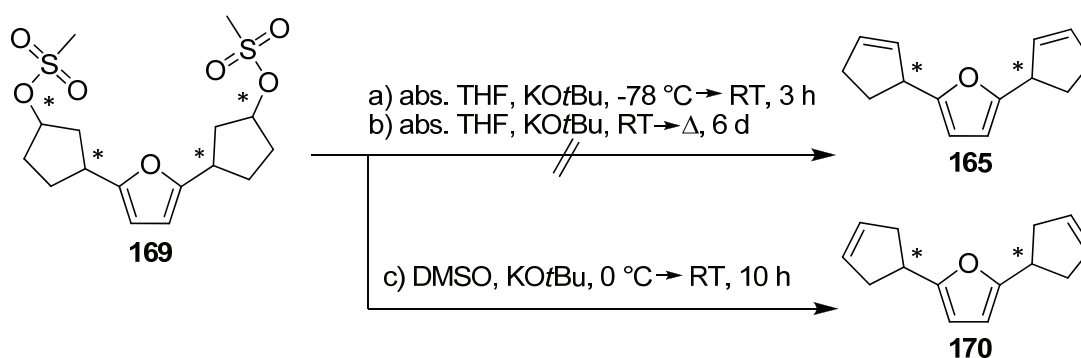
Graphik Nr. 83: Schema der Mesylierung des Diols **164** zum Mesylat **169**.

Die eigentliche Eliminierung des Mesylats **169** zum 2,5-Di(cyclopent-2-enyl)furan **165** zeigte sich als schwierige Hürde.

Als erstes wurde die Reaktion in abs. THF und Kalium-*tert*-butanolat unter Argon bei RT durchgeführt, wonach das Edukt **169** vollständig reisoliert wurde.

In einem zweiten Versuch wurde die Lösung nach Zugabe des KO*t*Bu unter Rückfluss erhitzt, bis kein Edukt **169** mehr im Dünnschichtchromatogramm mehr zu erkennen war (Dauer: 6 Tage). Hier konnte jedoch kein Produkt **165** isoliert werden.

Statt THF wurde in einem dritten Versuch abs. DMSO verwendet. Nach 10 h Rühren bei RT und Aufarbeitung konnte ein braunes Öl als Rohprodukt erhalten werden. Massenspektrometrisch konnte das Produkt nachgewiesen werden. Um die Regioisomerie zu bestimmen, wurden 2D-NMR-Spektren aufgenommen. Hiernach bildete sich jedoch nicht das gesuchte 2,5-Di(cyclopent-2-enyl)furan **165** sondern das symmetrisch aufgebaute 2,5-Di(cyclopent-3-enyl)furan **170**. Die Reinigung gestaltete sich schwierig, da sich das DMSO nicht entfernen ließ und zudem das Produkt leicht flüchtig war.



Graphik Nr. 84: Schema der Eliminierung des Mesylats **169** zum gewünschten Produkt 2,5-Di(cyclopent-2-enyl)furan **165** und dem erhaltenen 2,5-Di(cyclopent-3-enyl)furan **170**.

Von weiteren Versuchen, das gewünschte 2,5-Di(cyclopent-2-enyl)furan **165** zu synthetisieren, wurde abgesehen, da zum einen eine regioselektive Reaktion zu diesem Produkt im Vergleich zum bereits erhaltenen symmetrischen Alken kaum erreichbar erscheint und zum anderen auf Grund der

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

bisherigen Stabilitätsprobleme zu vermuten ist, dass die folgende Bishydroxylierung, Diolspaltung und Oxidation noch deutlich anspruchsvollere Reaktionsbedingungen erfordern.

Eine direkte Spaltung der Doppelbindungen inklusive Oxidation der intermediär gebildeten Alkohole zu Carboxylgruppen mittels Kaliumpermanganat erschien unwahrscheinlich, da es infolge des starken Oxidationsmittels zu einer Zersetzung des Furanrings kommen könnte.

Dennoch könnte eine Bishydroxylierung des Furan-Derivats **165** zum 2,5-Di(*cis*-2,3-dihydroxycyclopentanyl)furan **166** mittels Osmiumtetroxid und N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO), so wie von Priebe *et al.* in Anlehnung an [VAN RHEENEN, V., 1976] beschrieben, möglich sein.[PRIEBE, W., 1991]

Die Diolspaltung von **166** unter Bildung des vier Aldehydgruppen tragenden Furan-Derivats könnte evtl. sehr kritisch sein, da Standardreaktionsbedingungen, wie die Verwendung von Bleitetraacetat oder Ozon, aus den genannten Gründen in den meisten Fällen zu einer Ringöffnung des Furan-Derivates bzw. zur Bildung von Furanonen oder Carbonsäuren führen.[ELMING, N., 1952] Dennoch scheint die Spaltung von vicinalen Diolen unter Anwesenheit eines Furanrings mit Periodsäure oder Bleitetraacetat in bestimmten Fällen möglich zu sein.[SILVEIRA, E. R., 1994; CHAO, J., 2007]

Die abschließende Oxidation der vier Aldehydfunktionen zu Carbonsäurefunktionen des gewünschten Zielmoleküls **167** könnte, wie in [NEUMANN, C. N. D., 2010] beschrieben, mittels Silberoxid im basischen Medium (z. B. wässrige Na₂CO₃) unter Rückfluss erfolgen. Eine Oxidation mit Kaliumpermanganat erscheint, wie bereits erwähnt, unwahrscheinlich. Hingegen ist eine weitere in der genannten Literatur beschriebene Methode die heterogen katalysierte Oxidation mit Sauerstoff bei 5 bar und 95 °C mittels Platin auf Aktivkohle in einem leicht alkalischen Puffersystem bzw. in 1 N Natronlauge.

VI.2.2. Darstellung über Substitutionsreaktionen

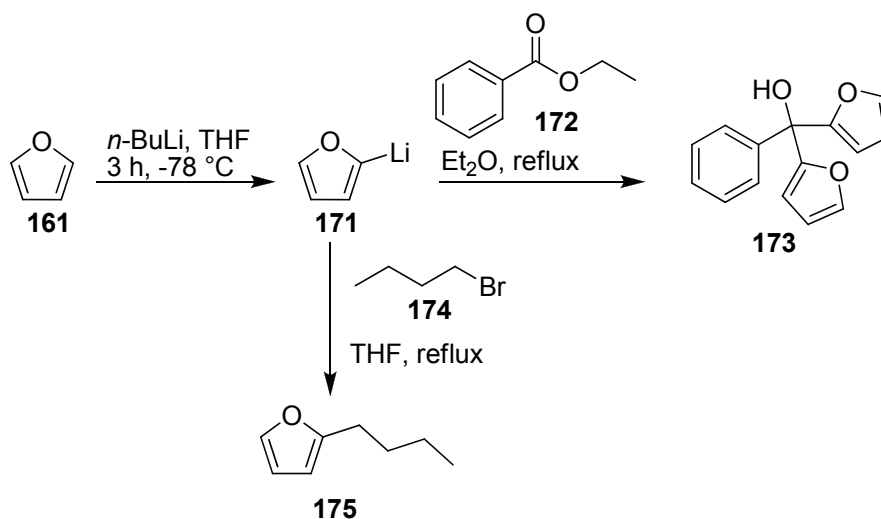
Klassische Friedel-Crafts-Alkylierungen sind in den meisten Fällen mit Furanen nicht durchführbar, was zum einen an der durch die Katalysatoren induzierten Polymerisation, als auch zum anderen an aufkommender Mehrfachalkylierung liegt.[JOULE, J. A., 2010] Aus diesem Grunde sollte mittels Metall-Furanorganyle ein Weg zur Darstellung der Zielstrukturen gesucht werden.

Furane lassen sich, wie aus zahlreichen Quellen bekannt ist, mittels einer Alkylolithium-Verbindung sowohl mono- als auch dilithieren.[MALLAN, J. M., 1969; CHADWICK, D. J., 1977; ITEN, P. X., 1978]

Die Reaktion verläuft dabei regioselektiv in α -Position ab. Das harte Lithiocarbanion **171** kann nachfolgend elektrophile Substitutionsreaktionen eingehen, wie sie zum Beispiel seit längerem mit

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

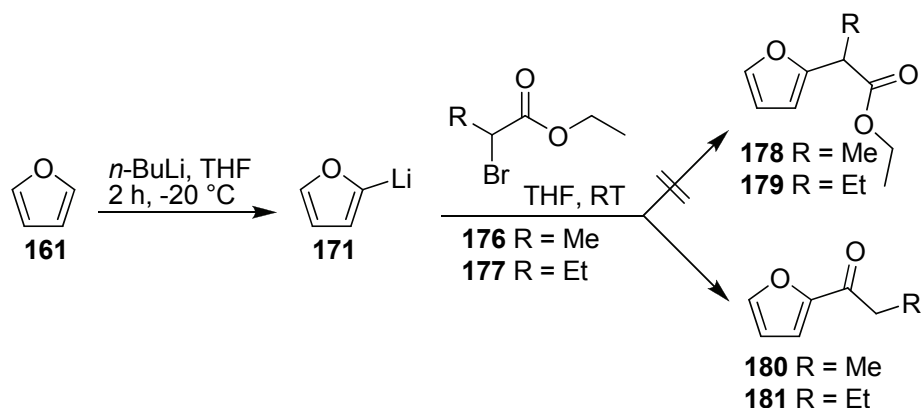
diversen Estern **172** hin zu tertiären Furyl-Alkoholen **173** oder mit Alkylbromiden **174** zu Alkylfuranen **175** bekannt sind (siehe Graphik Nr. 85).[RAMANATHAN, V., 1962]



Graphik Nr. 85: Schema der Darstellung von 2-Furyllithium **171** und zwei Beispiele für dessen Umsetzung in einer elektrophilen Substitution zu **173** bzw. **175**. [RAMANATHAN, V., 1962]

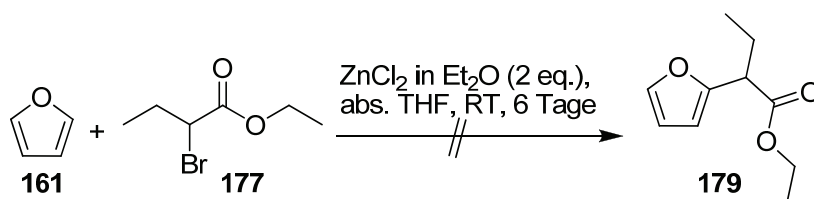
Erste Versuche zur Nutzung lithiiertter Furane **171** zur Bildung der gesuchten Zielmoleküle in Anlehnung an Nolan *et al.* schlugen bei Verwendung von α -bromierten Ethylestern **176** und **177** fehl (siehe Graphik Nr. 86) [NOLAN, S. M., 1981]. Statt der gesuchten Furylester **178** und **179** bildeten sich die debromierten Furylketone **180** und **181**, die mittels GC-MS nachgewiesen werden konnten (Isolierung der reinen Substanzen war nicht möglich, vermutlich wegen starker Polymerisation). Angenommen wurde, dass durch Hyperkonjugation (Überlappung des π^* -Orbitals der Carbonylgruppe mit dem C-Br σ^* -Orbital) die Energie des anti-bindenden MOs abgesenkt und so ein S_N2-Angriff bevorzugt wird. Es ist jedoch zu vermuten, dass hier, dem HSAB-Prinzip von Pearson folgend, das „harte“ 2-Furyllithium **171** bevorzugt am elektropositiveren, und damit auch „härteren“, Carbonyl- statt am Bromatom-tragenden Kohlenstoff angreift und dabei Ethanol abgespalten wird. Dies erklärt jedoch nicht die Abspaltung des Bromatoms im Produkt. Hierfür könnte eine Eliminierung unter Abspaltung von HBr infolge der Basizität der Lithiumorganyle verantwortlich sein. Eine Lösung dieses Problems könnte in einer Transmetallierung vom „harten“ Lithiumorganyl in ein „weiches“ Cuprat liegen, das dann vermutlich eher in α -Position angreift und das Bromatom substituiert. [KERDESKY, F. A. J., 1991]

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Graphik Nr. 86: Schema der Umsetzung α -bromierter Ethylester **176** und **177** mit 2-Furyllithium **171**.

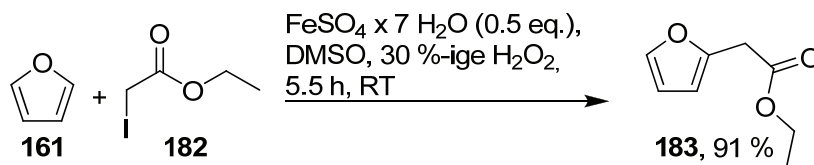
Die Idee der Nutzung weicherer Metallorganyle aufgreifend, wurde die Reaktion des α -Brombutansäureethylesters **177** mit Furan **161** unter Verwendung von Zinkchlorid in Anlehnung an eine Vorschrift von Kohn *et al.* durchgeführt (siehe Graphik Nr. 87). [KOHN, H., 1990] Hierbei konnte jedoch selbst nach mehrtägiger Reaktionszeit kein Produkt, sondern hauptsächlich das Edukt **177** reisoliert werden. Es ist anzunehmen, dass die Amidfunktion im, in der Literatur verwendeten, Acetamido-2-bromessigsäureethylesters einen deutlichen Einfluss auf die Reaktion hat und daher die beschriebene Synthese des Furan-Derivats **179** im Fall der Verwendung von α -Bromalkylsäureethylestern, wie z. B. **177**, fehlschlägt.



Graphik Nr. 87: Schema der Synthese von 2-(Furan-2-yl)butansäureethylester **179** mittels Zinkchlorid.

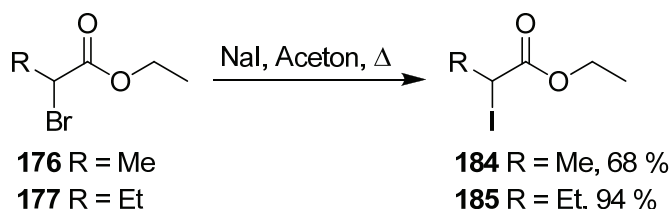
Eine Lösung für die Probleme der bisher beschriebenen Reaktionen könnte der Austausch des Bromatoms gegen Iod sein, da Iodid eine bessere Abgangsgruppe darstellt. Die Verwendung von α -Iod-Estern zur Funktionalisierung von Furanen konnte bereits von Loiseau *et al.* am Beispiel des α -Iodessigsäureethylesters **182** mittels Wasserstoffperoxid und Eisen(II)sulfat in DMSO gezeigt werden. [LOISEAU, F., 2007] Diese Reaktion wurde daher zunächst wiederholt, um die generelle Machbarkeit der Synthese nachzuvollziehen, wodurch 2-(Furan-2-yl)essigsäureethylester **183** in relativ hoher Reinheit erhalten wurde (siehe Graphik Nr. 88).

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



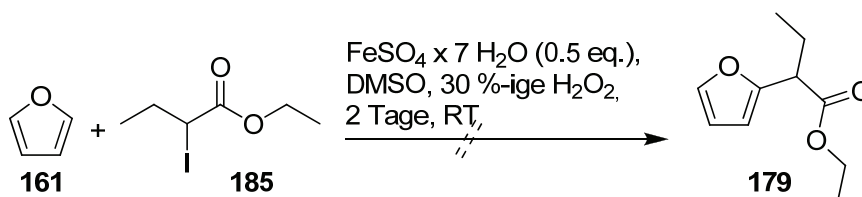
Graphik Nr. 88: Schema der Darstellung von 2-(Furan-2-yl)essigsäureethylester **183** mittels Eisenkatalysierter elektrophiler Substitution an Furan **161**. [LOISEAU, F., 2007]

Um die Erweiterbarkeit dieser Reaktion auf sekundäre Halogenatom-tragende Kohlenstoffe zu überprüfen, wurden zunächst die bereits genannten α -Bromester **176** und **177** mittels Finkelstein-Reaktion mit Natriumiodid in Aceton in ihre Iodide **184** bzw. **185** überführt (siehe Graphik Nr. 89) [LOISEAU, F., 2007].



Graphik Nr. 89: Schema der Finkelstein-Reaktion von α -Bromestern **176** und **177** zu α -Iodestern **184** und **185**.

Von den dargestellten α -Iodestern wurde anschließend der α -Iodbutansäureethylester **185** mit Furan **161** entsprechend der Vorschrift von Loiseau *et al.* mit Eisen(II)sulfat und H_2O_2 in DMSO umgesetzt (siehe Graphik Nr. 90). Hierbei konnten Spuren des erwarteten Produkts **179** erst nach 2 Tagen Reaktionszeit mittels NMR identifiziert werden, wobei hauptsächlich der eingesetzte α -Iodester **185** zurückgewonnen wurde. Es ist zu vermuten, dass infolge des zusätzlichen Alkylsubstituenten am Halogenkohlenstoff die Reaktionsgeschwindigkeit stark erniedrigt ist.



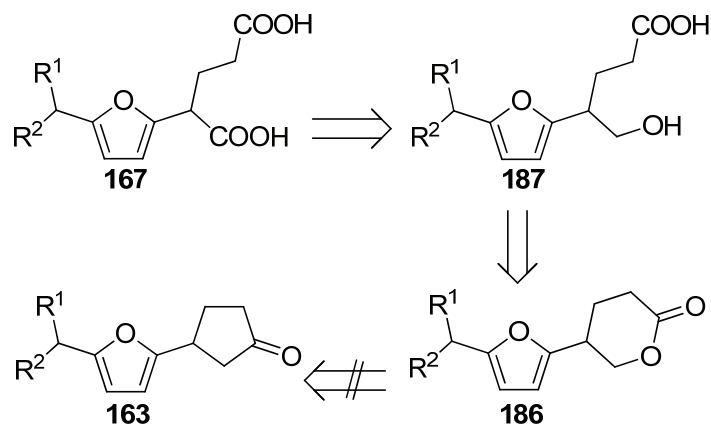
Graphik Nr. 90: Schema der Darstellung von 2-(Furan-2-yl)butansäureethylester **179** mittels Eisenkatalysierter elektrophiler Substitution an Furan **161**.

VI.2.3. Darstellung über Umlagerungen

Aus den Versuchen zur Darstellung der Zielstrukturen über die unter VI.1.1. genannten Synthesewege kam die Idee auf, die Cyclopentanonreste von **163** in ein Lacton **186** zu überführen und dieses dann auf einfacheren Wegen zu spalten, um so über die offene Form **187** sehr rasch zu

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

den Zielmolekülen **167** zu gelangen (siehe Graphik Nr. 91). Leider war es auf Grund der Stabilität des Furanrings nicht möglich, über die üblichen Reaktionsmethoden, wie z. B. Baeyer-Villiger-Oxidation, die gewünschten Lactone zu synthetisieren.

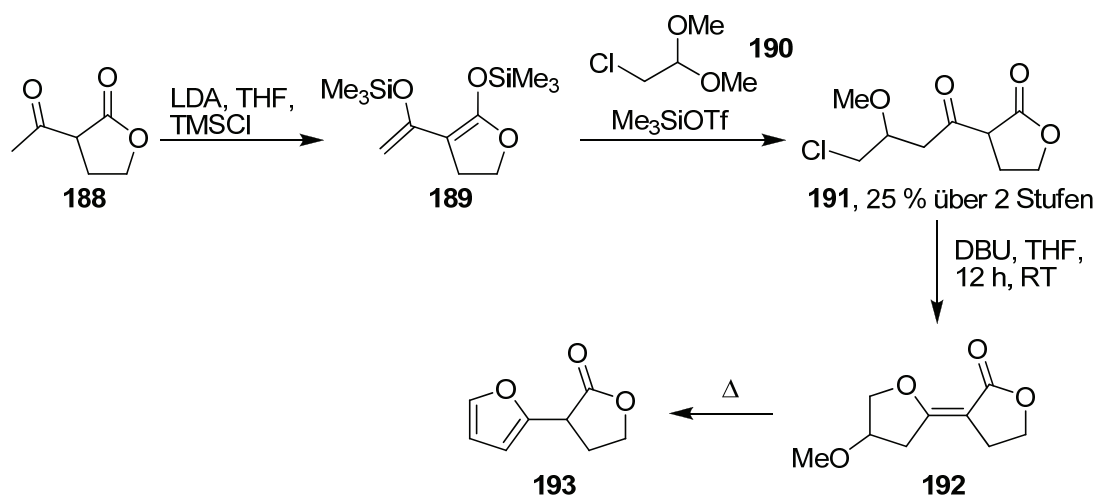


Graphik Nr. 91: Retrosyntheseschema der Darstellung der Zielmoleküle **167 über ein Lacton **186**.**

Aus diesem Grunde wurde überlegt, ob nicht sowohl der Lactonring als auch der Furanring simultan aufgebaut werden könnten. Ein passendes Syntheseprotokoll wurde hierfür von Langer *et al.* entwickelt, das 1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene, wie **189**, mit 1,1-Dimethoxy-2-chlorethan **190** und Trimethylsilyltriflat zu den entsprechenden Methoxy-Verbindungen, wie **191**, umsetzt und mittels Cyclisierung im ersten Schritt zu 2-Alkyliden-4-methoxytetrahydrofuranen, wie **192**, und im zweiten Schritt zu Furanderivaten **193** führt.[LANGER, P., 2001; BELLUR, E., 2005]

In der genannten Literatur wurde von einem γ -Butyrolacton-Ring ausgegangen. Zur Darstellung der gesuchten Zielverbindungen **186** müsste jedoch ein δ -Valerolacton-Ring Verwendung finden. Daher wurde zunächst die literaturbekannte Synthese von 3-(Furan-2-yl)dihydrofuran-2(3H)-on **193** ausgehend von 3-Acetyldihydrofuran-2(3H)-on **192** verifiziert, um später bessere Aussagen über die gewünschte Reaktion geben zu können (siehe Graphik Nr. 92).

VI. ERGEBNISSE UND DISKUSSION



Graphik Nr. 92: Schema der Synthese von 3-(Furan-2-yl)dihydrofuran-2(3H)-on **193** mittels Trimethyl(1-(2-(trimethylsilyloxy)-4,5-dihydrofuran-3-yl)vinyl)oxy)silan **189** und 1,1-Dimethoxy-2-chlorethan **190**.

Das gesuchte Produkt 3-(Furan-2-yl)dihydrofuran-2(3H)-on **192** konnte zwar dargestellt werden, jedoch war es nicht möglich, die Substanz durch säulenchromatographische Reinigung auf Grund von Keto-Enol-Tautomerie in reiner Form zu isolieren.

Somit konnte gezeigt werden, dass die prinzipielle Nutzung dieser Methode möglich ist. Ziel zukünftiger Arbeiten ist es daher, die Reinigung zu optimieren und anschließend das Konzept auf die, um eine CH₂-Ringeneinheit vergrößerten Strukturen zu übertragen. Dabei sei erwähnt, dass es bei den Synthesen leicht zu Rückreaktionen der einfach bzw. zweifach silylierten Verbindungen kommen kann, wodurch der Syntheseaufwand deutlich erhöht ist.

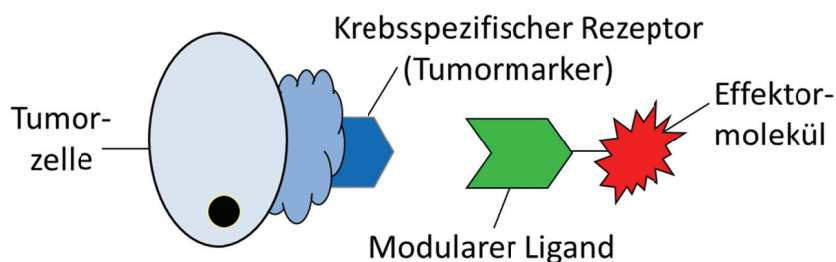
VII. Zusammenfassung & Ausblick / Summary

VII.1. Zusammenfassung & Ausblick

Die vorliegende Arbeit bietet einen Einblick in die Chemie der Phosphinsäuren und ihrer Derivate und befasst sich hauptsächlich mit der Darstellung von neuartigen Phosphinsäure-Derivaten, die als krebsspezifische, modulare Carboxypeptidase-Liganden verwendet werden können. Des Weiteren wurden Furane als mögliche Carboxypeptidase-Liganden in einem kleinen Nebenprojekt betrachtet.

Das Prostatakarzinom stellt heute die häufigste Tumorart bei Männern in den Industrienationen dar und ist infolge von Metastasenbildung global die zweithäufigste Ursache für tumorbedingten Tod bei Menschen. Frühzeitige Diagnostik von Metastase-freien Karzinomen stellt damit einen Schlüsselschritt in der Therapie von Prostatakrebs dar. Bisherige Methoden sind jedoch wenig erfolgreich.

Die spezifische Erkennung von Krebszellen bildet somit die Grundlage für neue Formen der Behandlung von Patienten, die als „Personalisierte Medizin“ bzw. in einer weniger spezifischen Vorstufe als „Stratifizierte Medizin“ in den großen Megatrendstudien für die Zukunft beschrieben werden. Tumorzellen werden demnach entsprechend ihres einmaligen Aufbaus aus diversen, krebsspezifischen Proteinen und Enzymen (sog. Tumormarkern) mit Diagnostika bzw. mit Cytostatika selektiv angesteuert. Dieses sogenannte Tumor-Targeting nach dem von Paul Ehrlich entwickelten Konzepts des „magic bullets“ sorgte bereits in den vergangenen Jahren für einen drastischen Rückgang der Sterberate von tumor erkrankten Patienten auf Grund der frühzeitigen Diagnose (siehe Graphik Nr. 93).



Graphik Nr. 93: Schema des Tumor-Targetings mittels modularer Liganden-Systeme, die hochselektiv an krebsspezifische Rezeptoren auf der Tumorzelloberfläche (Tumormarker) binden und so mittels konjugierter Effektormoleküle für einen spezifischen Effekt am Ort des Tumors sorgen.

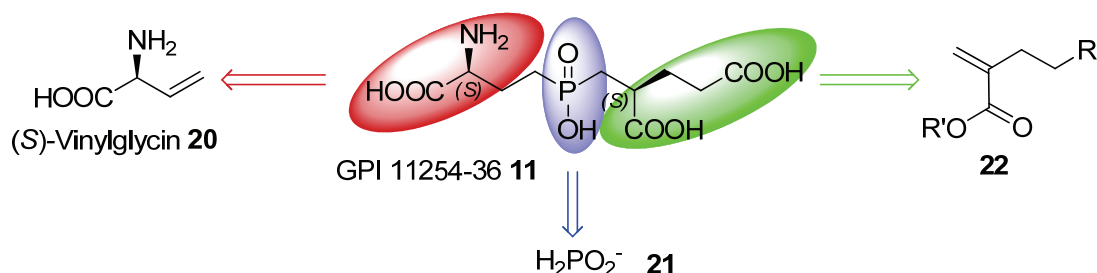
Neben den schon länger bekannten Antikörpern werden heute auch zunehmend kleine Moleküle verwendet, die an Tumormarker binden und infolge von konjugierten Effektormolekülen, wie z. B.

VII. ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK / SUMMARY

Fluorophoren, für die Diagnostik eingesetzt werden. Kleine Moleküle zeigen im Vergleich zu Antikörpern eine raschere Blutklärung und eine gesteigerte Diffusionsrate im Extravaskularraum. Der besondere Vorteil der kleinen Moleküle liegt jedoch im Vergleich zu Antikörpern in der relativ einfachen Veränderbarkeit der Strukturen, so dass diverse chemische Eigenschaften eine rasche Abänderung der Bindungsaffinitäten und der Pharmakokinetik ermöglichen.

Das Prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA), ein Transmembranprotein, das in sehr hoher Konzentration in Prostatakrebszellen vorliegt, diente der vorliegenden Arbeit als Ausgangsrezeptor zur Entwicklung neuartiger Carboxypeptidase-Liganden. Besonders hochaffin bindet die Phosphinsäure GPI 11254-36 **11** an PSMA und imitiert hierbei den tetraedrischen Hydrolysezustand des natürlichen Substrats *N*-Acetyl-aspartyl-glutaminsäure **2** (NAAG). Wichtig für eine hochaffine Bindung ist das Vorhandensein eines Glutaminsäure-artigen Rests, der spezifisch in eine der Rezeptortaschen bindet und eine (*S,S*)-Konfiguration an den beiden stereogenen Zentren aufweist (siehe Graphik Nr. 94 Mitte). Bisher konnte jedoch keine stereoselektive Synthese dieser Verbindung oder ihrer Derivate erreicht werden.

Die vorliegende Arbeit hatte daher zwei Hauptziele. Zum einen sollten auf GPI-basierende Phosphinsäure-Derivate synthetisiert werden, die für Anwendungen in der Kombinatorischen Chemie genutzt werden können. Zum anderen sollte versucht werden, Phosphinsäure-Derivate stereoselektiv darzustellen. Hierfür wurde ein intramolekularer Chiralitätstransfer als Lösung angenommen, der durch die Veresterung von Phosphinsäuren mit chiralen α,β -ungesättigten Hydroxyestern und anschließender intramolekularer Phospha-Michael-Addition ermöglicht werden sollte.



Graphik Nr. 94: Zerlegung des GPI 11254-36 **11 anhand des modularen Synthesepinzips in seine Grundbausteine.**

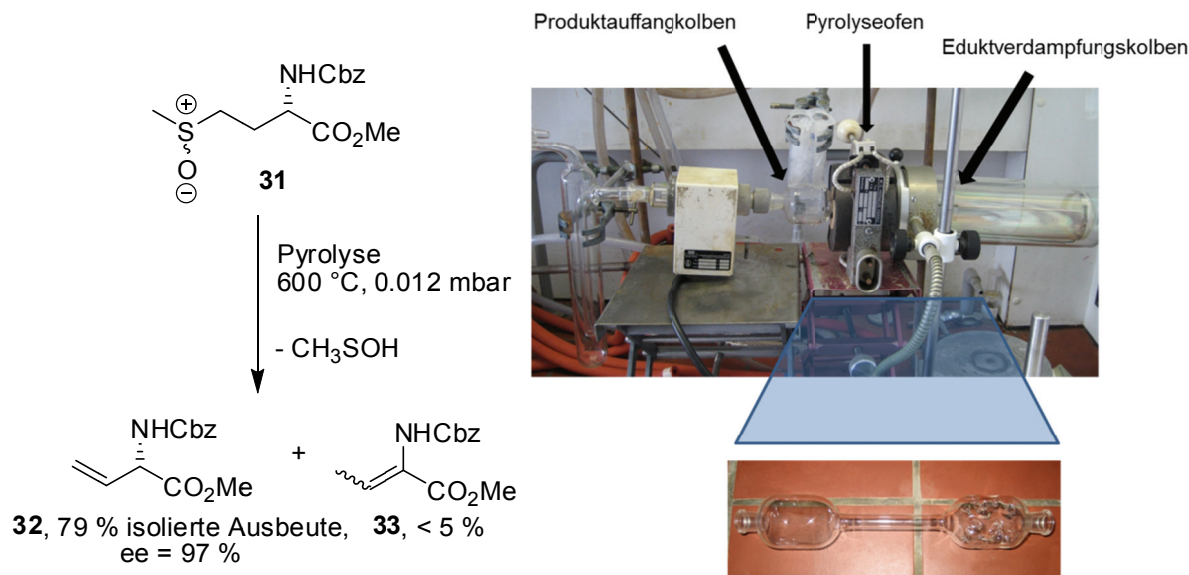
Die Synthesen der Phosphinsäure-Derivate wurden so geplant, dass das Prinzip der modularen Liganden, also eine Art Bausteinsystem, genutzt werden konnte. Aus diesem Grund besitzen die dargestellten GPI-Phosphinsäure-Derivate drei Domänen (siehe Graphik Nr. 94):

VII. ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK / SUMMARY

1) Eine Domäne zur Konjugation von Effektormolekülen (hier Vinylglycin-artige Reste, rot markiert),
2) eine Domäne zur Imitierung des tetraedrischen Hydrolysezustands (hier Phosphinsäurefunktion, blau markiert) und 3) eine Domäne zur spezifischen Bindung in das aktive Zentrum des Rezeptors (hier Glutaminsäure-ähnliche Reste, grün markiert).

Die dargestellten Phosphin-Derivate sollten anschließend in einem neukonstruierten Syntheseroboter-System in der Arbeitsgruppe von Prof. John V. Frangioni, Boston/MA, für die Kombinatorische Chemie genutzt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit gelang es, die Synthese von Cbz-geschütztem (*S*)-Vinylglycinmethylester **32**, ein Schlüsselintermediat für die Darstellung von GPI-ähnlichen Phosphinsäuren, deutlich zu verbessern. Geschütztes und ungeschütztes Vinylglycin stellen dabei nicht nur nützliche Zwischenstufen für chirale Phosphinsäuren dar, sondern wurden bereits in diversen anderen Naturstoffsynthesen im Rahmen von „ex-chiral-pool“-Methoden verwendet. So konnte mit der Konstruktion einer Pyrolyseapparatur mit passendem Glasgefäß sowie der Optimierung der Reaktionsbedingungen „Temperatur“ und „Druck“ das Protokoll in solcher Weise verbessert werden, dass nahezu keine Verunreinigungen durch nicht umgesetztes Edukt **31** sowie thermodynamisches Nebenprodukt **33** mehr auftraten (siehe Graphik Nr. 95).



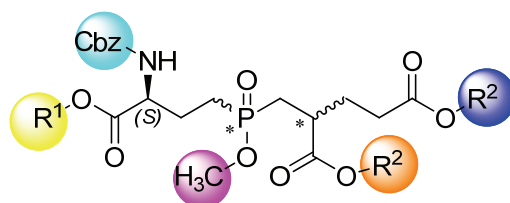
Graphik Nr. 95: Pyrolysereaktion und -apparatur zur Darstellung von Cbz-geschütztem (*S*)-Vinylglycinmethylester **32**.

Der erhaltene Vinylglycin-Baustein **32** wurde anschließend mit Ammoniumhypophosphit zu einer chiralen H-Phosphinsäure umgesetzt, die als Schlüsselement in allen folgenden Synthesen für

VII. ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK / SUMMARY

Phosphinsäure-Derivate auf GPI-Basis diene. Durch Umesterung des Cbz-geschützten Vinylglycinmethylesters konnten weitere Variationen in diesen Baustein eingeführt werden.

Die Umsetzung der synthetisierten Vinylglycin-Phosphinsäure-Derivate mit unterschiedlich geschützten Glutaminsäure-ähnlichen Methylendicarbonsäurediestern ermöglichte die Darstellung von fünf GPI-Phosphinsäureester-Derivaten **52**, **53**, **54**, **55** und **56** (siehe Graphik Nr. 96). Die geschützten Phosphinsäuren stehen somit als Edukte für die Kombinatorische Chemie zur Verfügung. Entsprechende Versuche konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden und sind somit Teil von anschließenden Projekten.

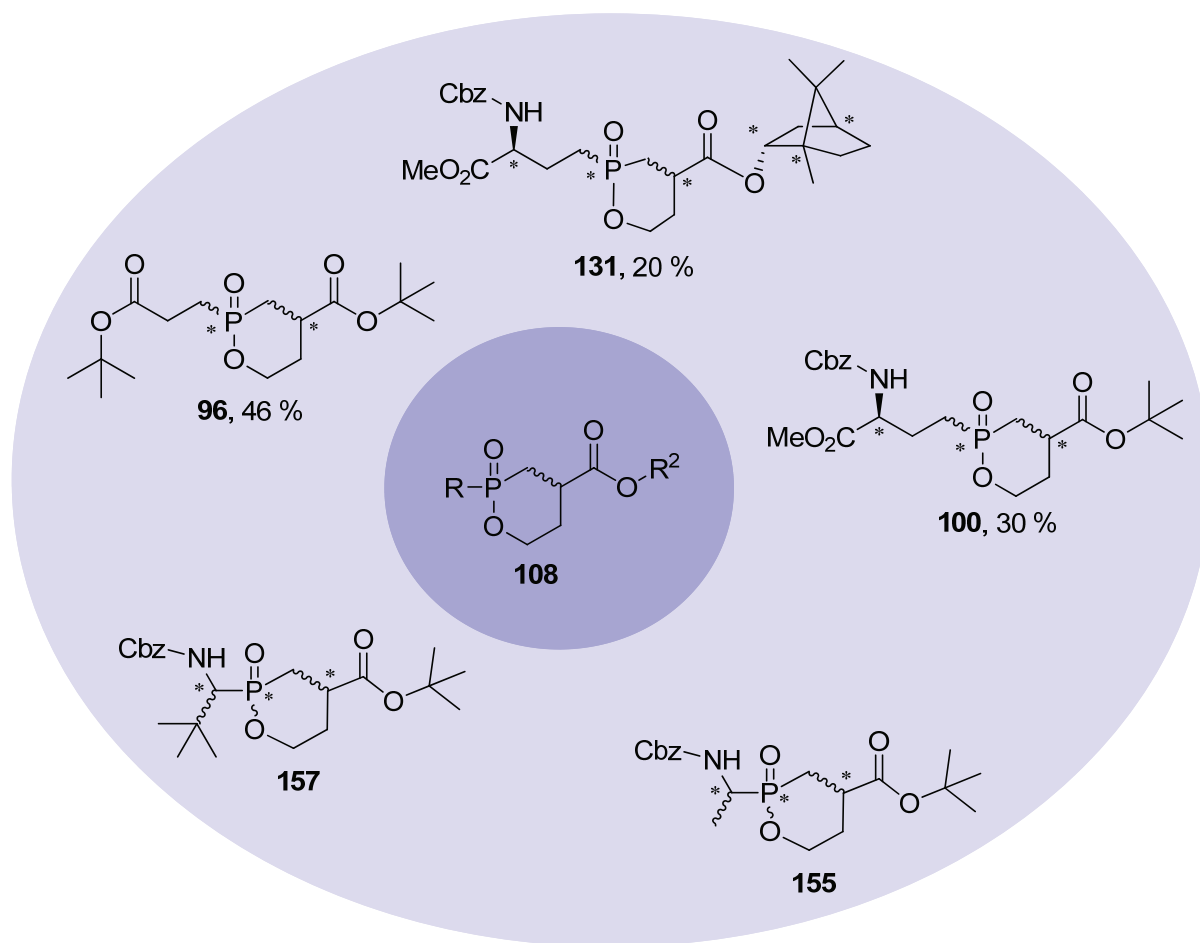


52	R ¹ = Me, R ² = Me, 40 %	55	R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = Me, 10 %
53	R ¹ = Me, R ² = <i>t</i> -Bu, 18 %	56	R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = Bn, 24 %
54	R ¹ = Me, R ² = Bn, 14 %		

Graphik Nr. 96: Synthetisierte GPI-ähnliche Derivate zur Anwendung in der Kombinatorischen Chemie.

Im Rahmen der Versuche zur stereoselektiven Synthese von Phosphinsäure-Derivaten mittels intramolekularer Phospha-Michael-Addition konnte gezeigt werden, dass hierfür die Verwendung von α -Hydroxymethylacrylsäureestern nicht möglich ist. Infolge des allylischen Systems kommt es zu Eliminierungsreaktionen während der Addition des Phosphors an die Doppelbindung.

Mit Hilfe von entsprechenden Homoallyl-Verbindungen konnte jedoch die Anwendbarkeit von intramolekularen Phospha-Michael-Additionen gezeigt werden. Die hierdurch synthetisierten cyclischen Phosphinsäureester **96**, **100** und **131** bilden mit ihrer 2-Alkyl-4-(alkylcarboxy)-1,2-oxaphosphorinan-2-oxid-Grundstruktur **108** eine Substanzklasse, die bisher nicht in der Literatur beschrieben ist (siehe Graphik Nr. 97). Ein an die Arbeit anschließendes Projekt sollte sich mit der Untersuchung der biologischen, chemischen und physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse beschäftigen.



Graphik Nr. 97: Dargestellte cyclische Phosphinsäureester 96, 100, 131, 155 und 157 mit ihrer 2-Alkyl-4-(alkylcarboxy)-1,2-oxaphosphorinan-2-oxid-Grundstruktur 108 (dunkelblau hinterlegt).

Die NMR- und HPLC-Spektren der erhaltenen Phosphinsäure-Derivate lassen auf leichte Stereoselektivitäten infolge sterischer Hinderung am rigiden Sechsringsystem schließen. Infolge der sehr starken chemischen und physikalischen Ähnlichkeit der entstandenen Diastereomere war es jedoch nicht möglich die Diastereomenverhältnisse mittels Kernspinresonanzspektroskopie oder Hochleistungsflüssigkeitschromatographie zu bestimmen. Computerberechnungen lassen erwarten, dass im Fall der TMS-Enolat-Zwischenstufen der jeweiligen cyclischen *tert*-Butylester-Phosphinsäurederivate **98** und **102** kein energetischen Unterschied zwischen (*S_p*)- und (*R_p*)-konfigurierten Isomeren besteht. Es kann ferner vermutet werden, dass sterische Hinderung durch den *tert*-Butylrest einen Angriff des Protons auf der *Si*-Seite des Ringes bevorzugt ermöglicht. (*S_p*)-konfigurierte Phosphinsäureester bilden danach bevorzugt ein stereogenes Zentrum mit (*S_c*)-Konfiguration im Ring, wohingegen (*R_p*)-konfigurierte Phosphinsäureester ein stereogenes Zentrum mit (*R_c*)-Konfiguration aufbauen. Im Fall der Verwendung des chiralen (-)-Borneyl-Auxiliar-TMS-Enolats **132** konnte dazu im Vergleich festgestellt werden, dass die (*S_p*)-Konfiguration gegenüber der (*R_p*)-Konfiguration energetisch bevorzugter ist und zudem bei (*R_p*)-Konfiguration eher ein *Re*-Seiten-

VII. ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK / SUMMARY

Angriff zu erwarten wäre. Beide Konfigurationen am Phosphor sollten damit bevorzugt eine (S_C)-Konfiguration am neu gebildeten stereogenen Zentrum erzeugen. Dies lässt vermuten, dass chirale Auxiliare in intramolekularen Phospha-Michael-Additionen einen wirklichen stereoselektiven Einfluss infolge ihrer Konfiguration auf die Bildung des stereogenen Zentrums besitzen. Zukünftige Arbeiten sollten daher weitere Reaktionen mit chiralen Auxiliaren, wie mit dem bereits synthetisierten L-Menthyl-Alkohol, auf ihre Verwendung zur stereoselektiven Synthese untersuchen.

Es bleibt zu überprüfen, ob eine höhere Selektivität erreicht werden kann, wenn der Verlauf der Protonierungsreaktion am TMS-Enolat und der Einfluss unterschiedlicher Protonierungsmittel und Temperaturen auf diese Reaktion genauer bekannt ist. Vermutlich sollten tiefe Temperaturen und weniger starke Protonierungsreagenzien für eine höhere Selektivität sorgen.

Genaue Aussagen werden vermutlich erst getroffen werden können, wenn weitere analytische Möglichkeiten zur Verfügung stehen, die eine bessere Trennung der Diastereomeren aus präparativer und/oder analytischer Sicht ermöglichen.

Ein zweiter Ansatz war daher die Annäherung der stereogenen Zentren im Molekül. Dazu wurden α -Aminophosphinsäuren für die Veresterungen und anschließende intramolekulare Phospha-Michael-Addition genutzt. Auch die hieraus erhaltenen cyclischen Phosphinsäureester **155** und **157** sind bisher nicht in der Literatur beschrieben worden (siehe Graphik Nr. 97).

Hier zeigten sich größere Unterschiede in den Verschiebungen der NMR-Spektren, jedoch reichten diese nicht aus, um eine Aussage über die Diastereomerenverhältnisse treffen zu können. Ein konkreter, quantitativer Beweis der Anwendbarkeit der intramolekularen Phospha-Michael-Addition für stereoselektive Synthesen bleibt daher zunächst aus.

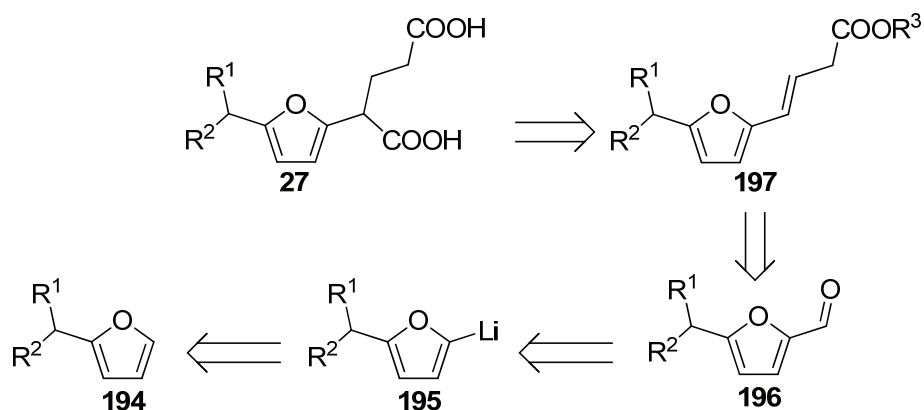
Ein Nebenprojekt war die Darstellung von Furan-basierten Carboxypeptidase-Liganden. Grund hierfür sind die pharmakologischen Nachteile, die Phosphinsäuren infolge ihrer hohen Polarität mitbringen. Harnstoffderivate bieten aus noch nicht geklärten Gründen eine Alternative. Es kann vermutet werden, dass die planare Harnstofffunktion und der festgelegte Abstand zwischen den Resten einen positiven Einfluss auf die Bindungseigenschaften der Liganden haben. Vergleichbare Furan-Derivate könnten daher ebenfalls passende Liganden darstellen.

Es war jedoch nicht möglich, die geplanten Furan-Derivate **27** mit Glutaminsäure-ähnlichem Rest zu synthetisieren. Hierbei ist gerade die relativ schlechte Stabilität des Furan-Rings gegenüber verschiedenen Reaktionsbedingungen als problematisch anzusehen.

Eine mögliche Lösung zur Darstellung der Zielmoleküle könnte in der Lithiierung von Furanen und der anschließenden Verwendung von Wittig-Reagenzien liegen (siehe Graphik Nr. 98). [ITEN, P. X., 1978]

VII. ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK / SUMMARY

Schlüsselschritt wäre hier die Umsetzung von Formylfuran-Derivaten **196** mittels entsprechendem Wittig-Ylid zur ungesättigten Esterverbindung **197**.



Graphik Nr. 98: Retrosyntheseschema der Darstellung des Zielmoleküls **27** mittels Wittig-Reaktion.

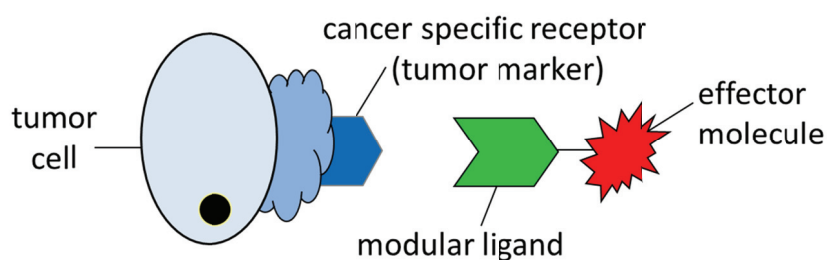
Weitere mögliche Synthesewege bilden Reaktionen, die den gewünschten Furanring zum Schluss erzeugen, wenn bereits die gewünschten Reste aufgebaut wurden. Hier seien als Beispiel die Kupfer- oder Palladium-katalysierten Cyclisierungen zu nennen.[BROWN, R. C. D., 2005] Aber auch die bekannte Paal-Knorr-Synthese aus 1,4-Dicarbonylverbindungen, die eine typische Reaktion zum Aufbau von aromatischen Fünfringsystemen, wie Pyrrol und Thiophen, darstellt, wäre möglich.[KATRITZKY, A. R., 2000]

VII.2. Summary

The main topic of this thesis is the synthesis of novel phosphinates as cancer-specific, modular carboxypeptidase ligands for applications in tumor targeting. Furthermore, one side-project was the development of furan derivatives as potential ligand candidates for carboxypeptidases.

Today, prostate cancer is the most common cancer in men in industrial nations. Because of metastases, it is also the second leading cause of cancer related death globally. Therefore, early diagnostics of metastasis-free carcinoma is a key element of prostate cancer therapy. However, current methods are less successful. For this reason, the specific detection of cancer cells is the foundation for novel methods in patient treatment.

Tumor cells are targeted by small molecules (modular ligands), which are specific for cancer related proteins and enzymes (tumor markers) (see picture No. 99).

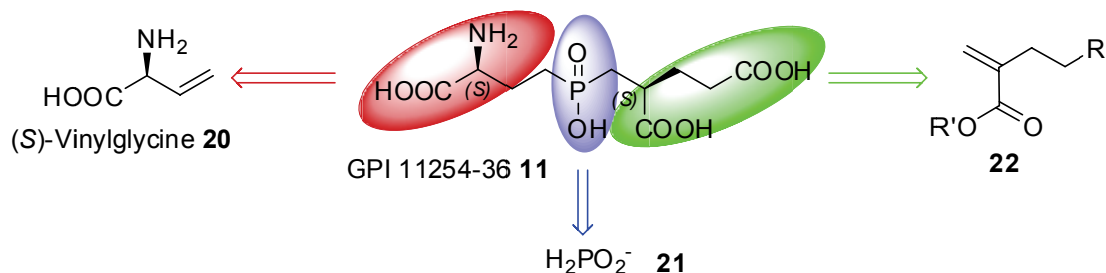


Picture No. 99: Principle of tumor targeting with modular ligands, which bind selective to cancer specific receptors on the cell surface (tumor markers) and are conjugated to effector molecules, like dyes or cytostatics.

Phosphinic acids, like GPI 11254-36 **11**, can be used as such modular ligands for diagnostic applications in prostate cancer treatment, because of their specific binding to the prostate specific membrane antigen (PSMA). GPI imitates the native PSMA substrate *N*-acetylaspartylglutamate **2** (NAAG). Key structural features of GPI are a glutamate-like moiety and (*S,S*)-configuration at the two stereogenic centers (see picture No. 100). However, no stereoselective synthesis of GPI has been described in the literature.

One objective of this thesis was the synthesis of novel GPI-based phosphinic acid derivatives which could be used in combinatorial chemistry applications. A second objective was the implementation of a stereoselective synthesis of phosphinic acid derivatives via an intramolecular chirality transfer. This should be possible by the use of esterification of phosphinic acids with chiral α,β -unsaturated hydroxyesters, followed by an intramolecular Phospha-Michael-addition.

VII. ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK / SUMMARY

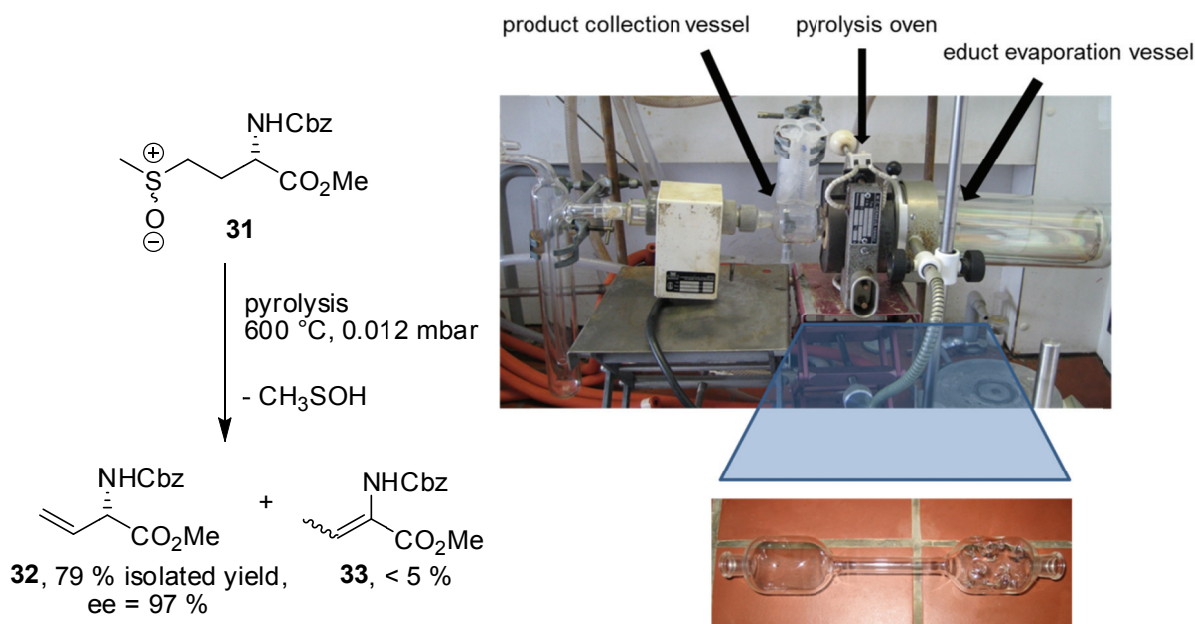


Picture No. 100: Retrosynthetic analysis of GPI 11254-36 11.

GPI-based phosphinic acid derivatives have been divided in three domains (see picture No. 100):

- 1) One domain for the conjugation of effector molecules (highlighted in red),
- 2) one domain for the imitation of the tetragonal intermediate of the hydrolysis (highlighted in blue),
- and 3) a domain that imitates a glutamate moiety (highlighted in green).

The synthesis protocol of Cbz-protected vinylglycine methyl ester **32**, a key intermediate for the preparation of GPI-based phosphinic acids, was improved (see picture No. 101). Due to this method improvement nearly no thermodynamically preferred by-product **33** and no educt **31** is formed in the elimination step.

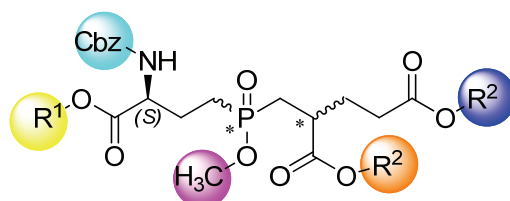


Picture No. 101: Improved elimination of sulfoxide 31 to vinylglycine 32.

The vinylglycine building block was converted to a chiral H-phosphinic acid, which serves as the key building block for the following syntheses for phosphinic acid derivatives based on GPI. Further structural variations have been realised by transesterification of the vinylglycine methyl ester **32**. The conversion of the H-phosphinic acids with various methylenedicarboxylic dialkyl esters allowed the

VII. ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK / SUMMARY

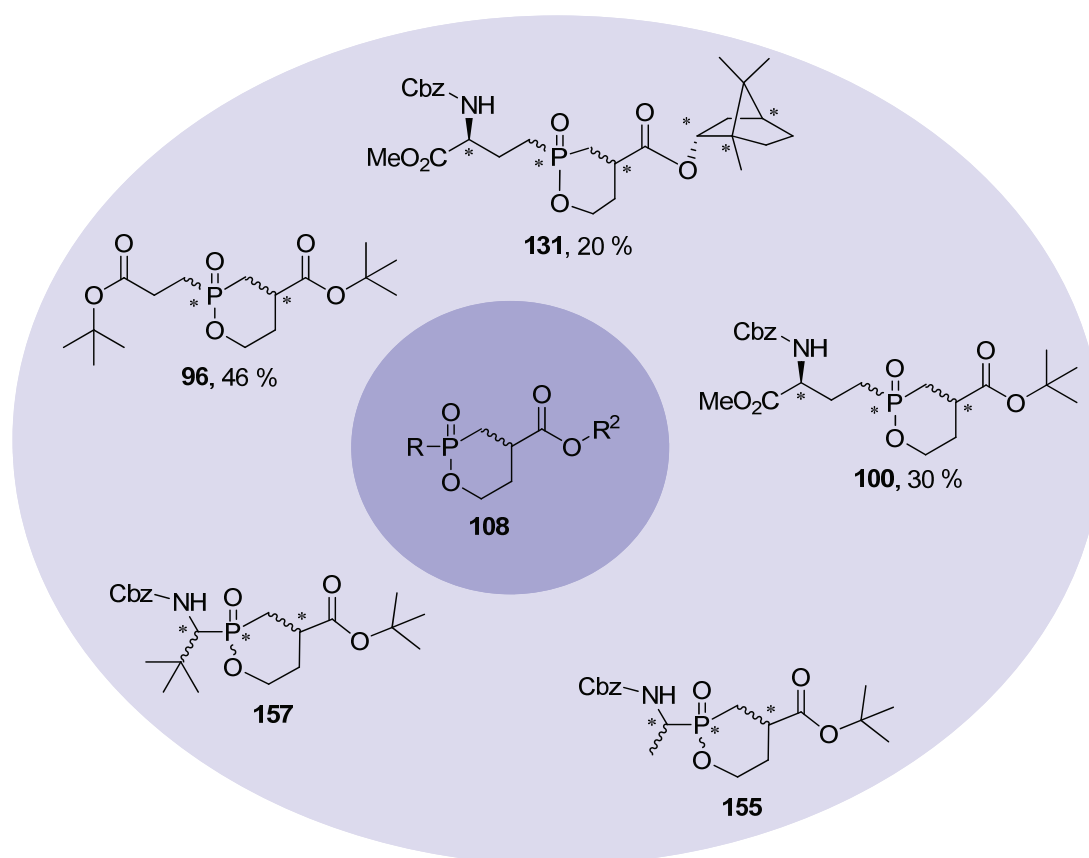
synthesis of five GPI-based phosphinic acid derivatives **52**, **53**, **54**, **55** and **56** (see picture No. 102). Therefore, the protected molecules are now available for combinatorial chemistry.



52	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Me}, 40 \%$	55	$R^1 = t\text{-Bu}, R^2 = \text{Me}, 10 \%$
53	$R^1 = \text{Me}, R^2 = t\text{-Bu}, 18 \%$	56	$R^1 = t\text{-Bu}, R^2 = \text{Bn}, 24 \%$
54	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Bn}, 14 \%$		

Picture No. 102: Synthesized GPI-based derivatives for use in combinatorial chemistry.

The use of α -hydroxymethylacrylates in intramolecular Phospha-Michael-Addition reactions was not successful because of side reactions. This problem could be solved by homoallylic acrylates which gave three novel cyclic phosphinates **96**, **100** and **131**. These molecules present a novel class of substances which are not described in the literature so far, the 2-alkyl-4-(alkylcarboxy)-1,2-oxaphosphorinane-2-oxides **108** (see picture No. 103).



Picture No. 103: Synthesized novel, cyclic phosphinates 96, 100, 131, 155 and 157 with their common 2-alkyl-4-(alkylcarboxy)-1,2-oxaphosphorinane-2-oxide scaffold 108 (highlighted in dark blue).

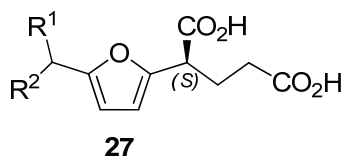
VII. ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK / SUMMARY

The reactions to **96**, **100** and **131** proceeded with moderate stereoselectivities. The strong chemical and physical similarity of the diastereomers made it impossible to separate them or to get an access to a defined precisely diastereomeric ratio. Computer calculations gave a hint that in the case of TMS-enolate intermediates of the particular cyclic *tert*-butyl esters **98** and **102** no significant difference in the energy of (*S_P*)- and (*R_P*)-configured isomers exist. It can be assumed that an attack of the proton will preferentially occur from the *Si*-side of the molecule due to a steric hindrance of the *tert*-butyl-moiety. Therefore, (*S_P*)-configured phosphinates will preferentially build up a stereogenic center with (*S_C*)-configuration inside the ring system, and a (*R_P*)-configured phosphinate will give a (*R_C*)-configured carbon atom.

For the chiral (-)-borneyl TMS-enolate **132** the (*S_P*)-configuration is energetically more preferred than the (*R_P*)-configuration. Because of the geometry of the (*R_P*)-TMS-enolate the attack will take place at the *Re*-side instead of the *Si*-side. Thereby, both stereogenic center configurations at the phosphorus atom will preferentially build up a (*S*)-configured stereogenic center at the carbon atom in the ring system.

Higher differences between the shifts of the corresponding diastereomers **155** and **157** could be identified by NMR spectroscopy. But again these differences were not high enough to give clear diastereomeric ratios.

A side project was the synthesis of furan-based carboxypeptidase ligands **27** (see picture No. 104). The reason for this project is the pharmacological disadvantage of phosphinic acids in terms of their high polarity. Unfortunately, the synthesis of the planned furan-derivatives with glutamic acid moiety **27** was not successful.



Picture No. 104: Structure of furan derivatives as carboxypeptidase ligands in terms of the modular principle.

VIII. Experimentaltteil

Alle Reaktionen wurden, sofern erforderlich, mit Argon 5.0 der Firma Air Liquide oder Stickstoff als Schutzgas unter Verwendung der Schlenktechnik in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt. Die getrockneten Lösungsmittel wurden einerseits nach Standardbedingungen gewonnen und andererseits einer Lösungsmitteltrocknungsanlage MBraun MB-SPS 800 entnommen. Die benötigten Chemikalien wurden von den Firmen Sigma-Aldrich, Acros Organics, Alfa Aesar und VWR bezogen. Die Gehaltsbestimmung der lithiumorganischen Reagenzien, wie *n*-Buthyllithium, erfolgte in regelmäßigen Abständen bzw. direkt vor den jeweiligen Reaktionen nach der üblichen, dreifachbestimmten Titrationsmethode mit Diphenylelessigsäure in abs. THF.

VIII.1 Analytik und präparative Chromatographie

Chromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung der Produkte erfolgte entweder isokratisch oder mit einem Gradienten. Dabei wurde der Anteil des polaren Lösungsmittels nach einem Säulenvolumen jeweils verdoppelt. In den folgenden Ausführungen ist jeweils nur das erste Laufmittelgemisch angegeben. Als Trennmittel wurde, sofern nicht anders vermerkt, Kieselgel 60 (Macherey-Nagel) mit einer Korngröße von 40-63 µm verwendet.

Die durchgeführten Reaktionen wurden mittels Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgelplatten der Firma Merck KGaA und Fluka (Kieselgel 60 auf Aluminiumfolie mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄, Schichtdicke: 0.2 mm) überprüft. Zur Visualisierung wurden, neben UV-Licht der Wellenlängen $\lambda = 254$ nm und 366 nm, folgende Reagenzien verwendet:

Hannessian-Reagenz / Cersulfat-Reagenz: 5 g Ammoniummolybdat, 0.1 g Cersulfat,
90 mL Wasser, 10 mL konz. Schwefelsäure.

Ninhydrin: 0.2 % Ninhydrin (2,2-Dihydroxy-1,3-indandion) in Ethanol.

Vanillin: 1.2 g Vanillin, 100 mL Ethanol, 120 mL Wasser, 16 mL konz. Schwefelsäure.

Kaliumpermanganat: 3 g KMnO₄, 250 mg NaOH, 30 g K₂CO₃, 300 mL Wasser.

Die analytische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde an einer VWR Hitachi EliteLaChrom-Anlage durchgeführt (Pumpe L-2130, UV-Detektor L-2400). Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software EZ ChromElite. Folgende Säulen wurden verwendet:

Merck LiChrosorb™ RP-18 Standard 5 µm (250 x 4.6 mm ID),

Merck LiChrosorb™ RP-8 Standard 5 µm (250 x 4.6 mm ID),

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Merck Silica gel 5 μm (250 x 4.6 mm ID),

Daicel Chiralpak IB (250 x 4.6 mm ID),

Daicel Chiralpak IC (250 x 4.6 mm ID),

Daicel Chiralpak AD-H (Amylose-tris-(3,5-dimethylphenylcarbamate) auf SiO_2 , 5 μm (250 x 4.6 mm ID),

Daicel Chiralpak OD (Cellulose-tris-(3,5-dimethylphenylcarbamate) auf SiO_2 , 5 μm (250 x 4.6 mm ID).

Die semipräparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde an einer Merck Hitachi-Anlage durchgeführt (Interface D-7000, UV-Detektor L-2400, Fluoreszenz-Detektor L-2480, Brechungsindex L-2490). Als Probensammler wurde ein Foxy Jr. L-7614 der Firma Teledyne Isco Inc. genutzt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software EZ ChromElite. Folgende Säulen wurden verwendet:

Merck LiChrosorb™ RP-18 Standard 5 μm (250 x 8 mm ID),

Merck Silica gel 5 μm (250 x 8 mm ID),

Daicel Chiralpak IC (250 x 8 mm ID).

NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden mit einem Avance II 200 MHz „Microbay“ (^1H bei 200 MHz, ^{13}C bei 50 MHz) und einem Avance II 400 MHz WB (^1H bei 400 MHz, ^{13}C bei 100 MHz, ^{31}P bei 162 MHz) sowie einem Avance III 600 MHz (^1H bei 600 MHz, ^{13}C bei 151 MHz, ^{31}P bei 243 MHz) der Firma Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, bei 298 K von Frau G. Stammer, Frau A. Pospiech und Frau Dr. H. Hausmann aufgenommen. Von 298 K abweichende Temperaturen sind bei den jeweiligen Versuchen vermerkt. Die Protonenresonanz der ^{13}C -NMR-Experimente ist, sofern nicht anders angegeben, breitbandentkoppelt. Das Signal von Tetramethylsilan oder das des jeweiligen undeuterten Restlösungsmittels diente gemäß Literaturwerten als interner Standard. Zur Messung der ^{31}P -NMR-Spektren diente als externer Standard 85 %-ige ortho-Phosphorsäure (H_3PO_4 , festgelegt als 0.0 ppm). Die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm angegeben. Kopplungen wurden mit dem Symbol *J* gekennzeichnet und in Hz angegeben. Als Fehlertoleranz für die chemische Verschiebung δ (die Kopplungskonstanten *J*) werden 0.02 ppm (0.5 Hz) angenommen. Zur Kennzeichnung der Multiplizität dienten die üblichen Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, m = Multiplett, sowie deren Kombinationen. Gegebenenfalls wird zudem das Aussehen der Signale durch ein Präfix br (breit) beschrieben. Die Auswertung der Spektren erfolgte über Bruker Topspin 1.3. Zur vollständigen Charakterisierung der Produkte wurden folgende Spektren aufgenommen: ^1H , ^{13}C , H-H-COSY, HMBC und HSQC sowie falls benötigt ^{31}P , ^{19}F und ^{29}Si . Die NMR-Nummerierung der Moleküle stimmt in manchen Fällen nicht mit der IUPAC-Nomenklatur überein.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit einem IF S25 der Firma Bruker Optics, Ettlingen, von Frau G. Stammer aufgenommen (Messbereich: 7000-400 cm^{-1} , max. Auflösung: 2 cm^{-1}). Es wurden entweder ein KBr-Pressling oder ein Film der jeweiligen Substanz gemessen. Im Folgenden werden die charakteristischen Signale zwischen 600-4000 cm^{-1} wiedergegeben. Die Intensitäten der IR-Banden werden wie folgt gekennzeichnet: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit.

Elementaranalyse

Die CHN-Analysen wurden mit einem CHN-Analysator Carlo Erba 1106 durch Herrn R. Meurer bestimmt (Waage: Mettler Toledo UMX-2).

Massenspektrometrie

Massenspektren wurden zum einen mit Direkteinlass und Elektronenstoßionisation (EI) durch Herrn Dr. E. Röcker an einem MAT 95 (Thermo Finnigan MAT, Bremen) Sektorfeld-Massenspektrometer gemessen.

Für Massenspektren mit Elektronenspray-Ionisation (ESI) wurde ein Finnigan LCQDuo (Thermo Finnigan) verwendet.

Für die ESI-Exakte Masse Bestimmungen und LC-MS Messungen wurde ein MicroToF der Fa. Bruker Daltonics, Bremen, genutzt, wobei die Massenkalisierung unmittelbar vor der Probenmessung mit Natriumformiat-Clustern erfolgte. Es wurde für die LC-MS-Messungen folgende Chromatographiesäule verwendet: Merck Chromolith Performance RP-18e (100 x 3 mm ID). Als HPLC-Anlage wurde ein Gerät der Firma VWR Hitachi eingesetzt (Pumpe L-2100, UV-VIS-Detektor L-2400, Autosampler L-2200). Zur Kontrolle der MicroToF-Anlage wurde das Programm Bruker Daltonics MicroTOFcontrol V2.2 bzw. für die LC-MS-Messungen Hystar V3.2 verwendet. Die Auswertung erfolgte mittels des Programms DataAnalysis V3.4.

Mit Geräten der Firma Hewlett Packard (HP 6890 mit dem Detektor HP MSD5973 bzw. HP 5890 mit dem Detektor MSD 5972) wurden Massenspektren mit GC-Einlass und Elektronenstoßionisation gemessen. Alternativ wurde ein Automass 615GC Gaschromatograph mit dem Detektor Automass System II (ATI UNICAM) verwendet. Die Gaschromatographie erfolgte auf Kapillarsäulen vom Typ OV-5 (5 % Diphenylpolysiloxan, 95 % Dimethylpolysiloxan).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Polarimetrie

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

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktapparat der Firma A. Krüss Optronics GmbH, Hamburg, ohne Korrektur bestimmt. Angaben erfolgen in °C.

VIII.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1 (Veresterung von Aminosäuren zu Methylestern mittels Thionylchlorid) [in Anlehnung an Schutzrecht WO/2005/000873]:

Es wurden 10.8 mL (146.4 mmol; 1.1 eq.) frisch destilliertes Thionylchlorid unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung zu 50 mL Methanol getropft. Dann wurden 134.0 mmol (1 eq.) Aminosäure portionsweise hinzugegeben und es wurde 20 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingeeengt und das Produkt mittels Petrolether unter Kühlung ausgefällt. Der Feststoff wurde filtriert und mehrfach mit Petrolether gewaschen. Gegebenenfalls wurde ein weiteres Mal gefällt. Anschließend wurde der Rückstand an der Lyophylle über Nacht gefriergetrocknet.

AAV 2 (Cbz-Schützung von Aminen) [in Anlehnung an CARRASCO, M., 1992]:

110.6 mmol (1 eq.) Aminosäurealkylester wurden im Eisbad zusammen mit 53.12 g (384 mmol; 3.5 eq.) K_2CO_3 in 141 mL H_2O und 141 mL Diethylether gelöst. 16.6 mL (112.1 mmol; 1.0 eq.) 95 %-iges CbzCl wurden innerhalb einer Stunde hinzugegetropft. Anschließend wurde 4 h bei RT weitergerührt. Zu der Lösung wurden 266 mg (3.46 mmol; 0.03 eq.) Glycin hinzugegeben und weitere 18 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 0.01 M HCl, zweimal mit H_2O und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels und Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht lieferte das gewünschte Produkt.

AAV 3 (Oxidation von Methylsulfiden zu Methylsulfoxiden) [in Anlehnung an CARRASCO, M., 1992]:

20 mmol (1 eq.) Cbz-geschützter Aminocarbonsäureester wurde in 64 mL Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Innerhalb von 1.5 h wurden 22 mmol (1.1 eq.) Natriumperiodat, gelöst in 72 mL Wasser, über einen Tropftrichter hinzugegeben. Die Mischung wurde 20.5 h bei RT gerührt und anschließend durch Celite 545 über eine Fritte filtriert sowie mit ca. 50 mL Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand sechsmal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit 30 mL Wasser und 30 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels (Wasserbadtemperatur ≤ 30 °C) und Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht konnte das gewünschte Produkt erhalten werden.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

AAV 4 (Addition von Hypophosphit an geschützte Vinylglycin-Derivate) [in Anlehnung an BARTLEY, D. M., 2005]:

20 mmol (1 eq.) Cbz-geschützter Vinylglycinsäureester wurden in 140 mL abs. Methanol gelöst. 4.2 g (50 mmol; 2.5 eq.) getrocknetes Ammoniumhypophosphit und 21 mL (21 mmol; 1.05 eq.) Triethylboran (1M in THF) wurden hinzugegeben und die Mischung an Luft stark gerührt. Nach 3 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 279 mL einer 1M Kaliumhydrogensulfat-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 200 mL Ethylacetat gewaschen und anschließend mit konz. Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 3 gebracht, wodurch die Lösung trüb wurde. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 200 mL Ethylacetat extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht konnte das gewünschte Produkt erhalten werden.

AAV 5 (Dimerisierung von Alkylacrylaten) [in Anlehnung an FENG, Y., 2006]:

In einen ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Argon und Eiskühlung 49.3 mmol Acrylsäurealkylester gegeben. Hierzu wurden 1.46 mL (5.9 mmol; 0.12 eq.) Tri-*n*-butylphosphin getropft. Nach der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Mischung über Nacht gerührt. In die Lösung wurde unter Rühren über 3 h mittels Pasteurpipette Luft eingeblasen, um überschüssiges Phosphin zu oxidieren. Das Rohprodukt wurde destillativ oder säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 6 (Intermolekulare Phospha-Michael-Addition mittels BSA) [in Anlehnung an BARTLEY, D. M. 2005; FENG, Y., 2006]:

0.95 mmol (1 eq.) H-Phosphinsäure wurden mit 1.9 mmol (2 eq.) α -Methylenpentan-1,5-disäuredialkylester in 6 mL abs. Dichlormethan unter Argon gelöst und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat versetzt. Nach 30 min wurde die Lösung in einen zweiten Schlenkkolben überführt und mit zweimal 2 mL abs. Dichlormethan nachgespült. Zur Lösung wurden 0.93 mL (3.8 mmol; 4 eq.) *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) mittels Hamiltonspritze über ein Septum hinzugetropft. Die Lösung wurde 48 h unter Argon gerührt und anschließend mit 3 mL einer 2N Salzsäurelösung versetzt. Nach einer Stunde Rühren an Luft wurde die Lösung viermal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Gefriertrocknung des Rückstandes über Nacht an der Lyophylle konnte ein Rohprodukt erhalten werden, das mit überschüssigem α -Methylenpentan-1,5-disäuredialkylester verunreinigt war.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

AAV 7 (Methylesterschützung von Phosphinsäuren mittels Trimethylsilyldiazomethan) [in Anlehnung an BARTLEY, D. M. 2005; FENG, Y., 2006]:

Das mit überschüssigem α -Methylenpentan-1,5-disäuredialkylester verunreinigte Rohprodukt aus AAV 6 (max. 0.55 mmol; 1 eq.) wurde in 5 mL abs. Methanol gelöst und mittels Hamiltonspritze über ein Septum 1.75 mL (3.5 mmol; min. 6.36 eq.) Trimethylsilyldiazomethan (2 M in Hexan) hinzuge tropft. Ein Überschuss des Reagenzes, der sich durch starke Gelbfärbung zeigen sollte, konnte nicht beobachtet werden. Die Lösung wurde 1.5 h unter Argon bei RT gerührt und anschließend mit 2 Tropfen Ameisensäure versetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser:Acetonitril 3:1 aufgenommen. Nach Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht wurde der Rückstand in 10 mL Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit jeweils 10 mL einer 1 M Kaliumhydrogensulfatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Nacht an der Lyophylle gefriergetrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit einer Ethylacetat:Methanol-50:1-Mischung über Silicagel chromatographisch gereinigt.

AAV 8 (Vollständige Entschützungen von Phosphinsäureestern zu Phosphinsäuren) [in Anlehnung an BARTLEY, D. M. 2005]:

0.16 mmol (1 eq.) Phosphinsäureester wurden mit 5 mL einer 6N Salzsäurelösung versetzt und im Ölbad bei 130 °C für mindestens 12 h erhitzt. Die bräunliche Lösung wurde dreimal mit je 20 mL Diethylether gewaschen und die wässrige Phase über Nacht an der Lyophylle gefriergetrocknet. Das gewünschte Produkt konnte so mit leichten, nicht näher bestimmbar Verunreinigungen erhalten werden.

AAV 9 (Baylis-Hillman-Reaktion mit Acrylsäureestern und Paraformaldehyd) [in Anlehnung an YU, C. Z., 2001; LIU, J., 2009]:

5.78 g (192.5 mmol; 1.1 eq.) Paraformaldehyd wurden in 17.5 mL Wasser aufgeschlämmt und mit 0.7 mL (0.7 mmol; 0.004 eq.) 1M Phosphorsäurelösung versetzt. Die Mischung wurde im Ölbad unter Rückfluss bei 105 °C Ölbadtemperatur für 2.5 h bis zur Klärung der Lösung erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde eine Lösung aus 175 mmol (1 eq.) Acrylsäurealkylester und 1.98 g (17.7 mmol; 0.1 eq.) DABCO in 17.5 mL THF hinzuge tropft und für 20 h bei 80 °C Ölbadtemperatur erhitzt. 5.3 g Natriumchlorid wurden nach Abkühlen auf RT hinzugegeben und 5 min gerührt. 17.5 mL Diethylether wurden hinzugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 17.5 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei unter 30 °C im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt destillativ gereinigt.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

AAV 10 (Silylschützung von Alkoholen):

0.58 mmol (1 eq.) Alkohol wurden mit 44 mg (0.64 mmol; 1.1 eq.) Imidazol und 2 mL abs. Dichlormethan auf 0 °C unter Argon gekühlt. Über ein Septum wurden 0.70 mmol (1.2 eq.) Trialkylsilylchlorid hinzuge tropft und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurden 0.4 mL Wasser hinzugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und somit ein mit Trialkylsilylalkohol verunreinigtes Rohprodukt erhalten. Chromatographische Reinigung mit Dichlormethan über Silicagel lieferte das gesuchte Produkt.

AAV 11 (Bromierung von 2-Hydroxymethylacrylsäureestern) [in Anlehnung an O'LEARY, B. M., 2001]:

47.4 mmol (1 eq.) α -Hydroxymethylacrylsäureester wurden in 50 mL abs. Diethylether auf -10 °C im Aceton/Stickstoff-Bad unter Argon gekühlt. Über ein Septum wurden 2.4 mL (25.5 mmol; 0.54 eq.) Phosphortribromid hinzuge tropft, wodurch sich die Lösung trübte. Die Reaktionsmischung wurde 6 h gerührt, wobei langsam auf RT erwärmt wurde. Die Lösung wurde nochmals auf -10 °C herabgekühlt und 56 mL Wasser hinzugegeben. Die Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 56 mL Hexan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden zweimal mit 56 mL Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhalten.

AAV 12 (Barbierreaktion von α -Brommethylacrylsäureestern zu α -2-Hydroxyethylacrylsäureestern) [in Anlehnung an O'LEARY, B. M., 2001]:

1.63 g (54 mmol; 8 eq.) Paraformaldehyd wurden mit 30 mL Wasser und 0.30 mL konzentrierter Phosphorsäure für 1.5 h unter Rückfluss erhitzt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. In einem zweiten Kolben wurden 6.8 mmol (1 eq.) α -Brommethylacrylsäureester mit 1.17 g (10.2 mmol; 1.5 eq.) Indiumpulver in 150 mL abs. THF versetzt und anschließend die zuvor hergestellte Formalinlösung hinzugegeben. Die Lösung wurde 39 h bei ca. 45 °C in einem Ultraschallbad behandelt, wodurch sie mit der Zeit trüb wurde. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle wurde mit 1 N Salzsäurelösung angesäuert, bis die Lösung sich aufklarte. Das überschüssige Indium wurde abfiltriert und die wässrige Lösung dreimal mit je 35 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit 45 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 45 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch mit einem Ethylacetat:Hexan-1:3-Gemisch über Silicagel gereinigt.

AAV 13 (Addition von Hypophosphit an Acrylsäureester) [MATZIARI, M., 2005]:

8.0 g (96.4 mmol; 5 eq.) getrocknetes Ammoniumhypophosphit wurden in 20.3 mL (96.4 mmol; 5 eq.) Hexamethyldisilazan (HMDS) für 2 h auf 100 °C erwärmt und anschließend auf RT abgekühlt. 40 mL abs. Dichlormethan wurden hinzugegeben und langsam innerhalb von 2.5 h 19.2 mmol (1 eq.) Acrylsäureester in 40 mL abs. Dichlormethan hinzuge tropft. Die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt und dann in 210 mL Ethanol unter Rühren pipettiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 70 mL Chloroform und 70 mL einer 1 %-igen Salzsäurelösung aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit 70 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Gefriertrocknung über Nacht an der Lyophylle wurde das gewünschte Produkt erhalten.

AAV 14 (Veresterung von H-Phosphinsäuren mit Alkoholen mittels Pivaloylchlorid und anschließender intramolekularer Phospha-Michael-Addition):

0.16 mmol (1 eq.) H-Phosphinsäure wurden in einem ausgeheizten Schlenkkolben in 3 mL einer abs. Acetonitril:abs. Pyridin-3:1-Mischung unter Argon gelöst und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat für 30 min gerührt. Die Lösung wurde mittels Kanüle in einen zweiten Kolben überführt und zweimal mit 1 mL abs. Acetonitril nachgespült. 60 µL (0.48 mmol; 3 eq.) Pivaloylchlorid wurden hinzuge tropft und 1 h bei RT gerührt. 0.16 mmol (1 eq.) Alkohol wurde hinzugegeben und 48 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde über eine Brücke im Vakuum entfernt, um den offenkettigen Phosphinsäureester als Rohprodukt unter Argon zu erhalten.

Der Rückstand wurde in 4 mL abs. Dichlormethan gelöst und 0.24 mL (0.95 mmol; 6 eq.) *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) unter Argon hinzuge tropft. Nach 96 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 10 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonat aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 15 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen mit Wasser gewaschen. Anschließend wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde nach Gefriertrocknung über Nacht an der Lyophylle mit Ethylacetat über Silicagel chromatographisch gereinigt.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

AAV 15 (Reduktion von Aminosäuren zu Aminoalkoholen) [in Anlehnung an LU, C.-D., 2008; GRANANDER, J., 2002]:

4.80 g (68.5 mmol; 2 eq.) LiAlH_4 wurden in 100 mL abs. THF aufgeschlämmt und auf 0 °C gekühlt. Portionsweise wurden 4.0 g (34.3 mmol; 1 eq.) Aminosäure hinzugegeben und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt und dann wieder auf 0 °C abgekühlt. 10 mL einer 2 M NatronlaugeLösung wurden hinzugegeben und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wurde nochmals eine Stunde in 25 mL THF unter Rückfluss erhitzt. Nach Absaugen des Niederschlags wurden die vereinigten, organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet sowie das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde entsprechend des erwarteten Produkts entweder destillativ oder durch Umkristallisation gereinigt.

AAV 16 (Synthese von Oxazolidinonen aus Aminoalkoholen) [in Anlehnung an LU, C.-D., 2008; GAGE, J. R., 1990]:

27.8 mmol (1 eq.) Aminoalkohol aus AAV 15 wurde mit 3.7 mL (30.5 mmol; 1.1 eq.) Diethylcarbonat und 387 mg (2.8 mmol; 0.1 eq.) Kaliumcarbonat versetzt. Über eine Vigreuxkolonne wurde bei 135 °C Ölbadtemperatur destilliert, bis kein Ethanol mehr erhalten wurde. Nach Abkühlen auf RT wurde der Rückstand mit 60 mL Diethylether und dann mit 20 mL gesättigter Natriumchloridlösung verdünnt. Die Phasen wurden abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit 30 mL Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mittels Umkristallisation gereinigt.

AAV 17 (Veresterung von silylgeschützten Acrylsäuren mit Alkoholen mittels DMAP und DCC):

1.69 mmol (1 eq.) silylgeschützte Acrylsäure wurde mit 5.1 mmol (3 eq.) Alkohol und 248 mg (2.0 mmol; 1.2 eq.) DMAP in 10 mL abs. Dichlormethan unter Argon gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 419 mg (2.0 mmol; 1.2 eq.) DCC in 8 mL abs. Dichlormethan hinzuge tropft. Es wurde 30 min bei 0 °C und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite 545 filtriert und mit Dichlormethan mehrmals nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand über Nacht an der Lyophylle gefriergetrocknet. Das Produkt wurde durch säulenchromatographische Reinigung mit Dichlormethan über Silicagel erhalten.

AAV 18 (Abspaltung von Silylschutzgruppen mittels TBAF):

1.02 mmol (1 eq.) der silylgeschützten Verbindung wurden unter Argon mit 8 mL abs. THF versetzt und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von 644 mg (2.04 mmol; 2 eq.) $\text{TBAF} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, das zuvor dreimal mit

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Dichlormethan koevaporiert und im Vakuum getrocknet wurde, in 4 mL abs. THF wurde hinzugetropft und die Reaktionsmischung bei 0 °C für 5 h weitergerührt. 11 mL gesättigte Ammoniumchloridlösung wurden hinzugegeben und 30 min bei 0 °C weitergerührt. Um evtl. vorhandene Salze zu lösen wurden ein paar Tropfen Wasser hinzugegeben und dreimal mit je 40 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit 50 mL Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand über Nacht an der Lyophylle gefriergetrocknet. Durch säulenchromatographische Reinigung mit Dichlormethan und Dichlormethan:Methanol-20:1-Gemisch über Silicagel wurde das gewünschte Produkt erhalten.

AAV 19 (Racemische Synthese von α -(Benzhydrylamino)-phosphinsäuren) [in Anlehnung an BAYLIS, E. K., 1984; CHANG, Y.-P., 2006]:

2.42 g (11 mmol; 1 eq.) Diphenylmethylaminhydrochlorid wurden mit 15 mL Wasser und 2.3 mL (22 mmol; 2 eq.) 50 %-ige wässrige Hypophosphorige Säure versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 100 °C Ölbadtemperatur erhitzt und 16.5 mmol (1.5 eq.) Aldehyd hinzugetropft. Die Lösung wurde über Nacht unter Erhitzen weitergerührt und anschließend auf RT abgekühlt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff abgesaugt, mehrmals mit Wasser und Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet.

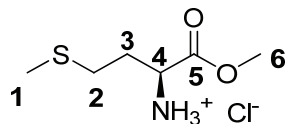
AAV 20 (Entschützung von α -(Benzhydrylamino)-phosphinsäuren mittels TFA) [in Anlehnung an DANGERFIELD, E. M., 2009]:

1.82 mmol (1 eq.) Phosphinsäure wurden mit 10 mL Trifluoressigsäure und 0.87 mL (5.5 mmol; 3 eq.) Triethylsilan über Nacht bei 80 °C Ölbadtemperatur erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 100 mL Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 100 mL Diethylether gewaschen und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

AAV 21 (Finkelsteinreaktion an α -Bromcarbonsäureestern) [in Anlehnung an LOISEAU, F., 2007]:

44.2 mmol (1 eq.) α -Bromcarbonsäureester sowie 7.29 g (48.6 mmol; 1.1 eq.) Natriumiodid wurden mit 140 mL Aceton zum Sieden erhitzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Danach wurde der vorhandene Feststoff abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Zum Rückstand wurden 50 mL Wasser und 30 mL Cyclohexan gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30 mL Cyclohexan extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wodurch das Produkt mit leichten Verunreinigungen erhalten wurde.

VIII.3 Synthesevorschriften

(S)-Methioninmethylester-Hydrochlorid 29:

Die Synthese erfolgte nach AAV 1 (Edukt: 20.00 g (134.0 mmol; 1 eq.) (*L*)-Methionin). Das Produkt wurde nach Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht nicht weiter gereinigt.

Aussehen: farbloser Feststoff.

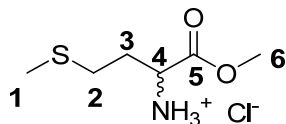
Ausbeute: 24.3 g (121.7 mmol, 91 %).

Schmelzpunkt: 146 °C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 4.20 (t, ^3J = 6.4 Hz, 1 H, H-4), 3.74 (s, 3 H, H-6), 2.58 (t, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, H-2), 2.23-2.10 (m, 2 H, H-3), 2.01 (s, 3 H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ [ppm] = 170.5 (C5), 53.6 (C6), 51.0 (C4), 28.6 (C3), 28.4 (C2), 13.8 (C1).

Die Darstellung erfolgte nach Literaturvorschrift.[Schutzrecht WO/2005/000873] Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur und der SDBS Datenbank (CAS-Nr. 2491-18-1) überein.

(S/R)-Methioninmethylester-Hydrochlorid 29b:

Die Synthese erfolgte nach AAV 1 (Edukt: 20.00 g (134.0 mmol; 1 eq.) (*D/L*)-Methionin). Das Produkt wurde nach Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht nicht weiter gereinigt.

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 20.46 g (102.4 mmol, 89 %).

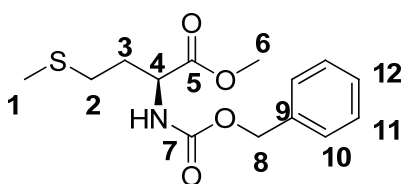
Schmelzpunkt: 146 °C.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 4.22 (t, ³*J* = 6.4 Hz, 1 H, H-4), 3.76 (s, 3 H, H-6), 2.59 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 2 H, H-2), 2.25-2.09 (m, 2 H, H-3), 2.02 (s, 3 H, H-1).

Die Darstellung erfolgte nach Literaturvorschrift.[Schutzrecht WO/2005/000873] Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur und der SDBS Datenbank (CAS-Nr. 2491-18-1) überein.

(S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-4-(methylthio)-butansäuremethylester **30**:



Die Synthese erfolgte nach AAV 2 (Edukt: 32.07 g (160.6 mmol; 1 eq.) (L)-Methioninmethylester-Hydrochlorid **29**). Das Produkt wurde nach Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht nicht weiter gereinigt.

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 46.83 g (157.5 mmol, 98 %).

Schmelzpunkt: 43 °C.

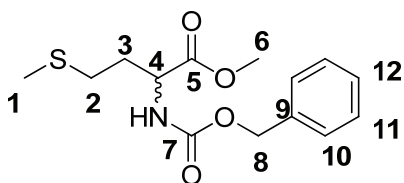
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35-7.27 (m, 5 H, Ar-H), 5.46 (m, 1 H, N-H), 5.12 (s, 2 H, H-8), 4.51-4.46 (m, 1 H, H-4), 3.72 (s, 3 H, H-6), 2.50 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 2 H, H-2), 1.89-2.02 + 2.10-2.21 (m, 2 H, H-3), 2.08 (s, 3 H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.5 (C5), 155.9 (C7), 136.2 (C9), 128.6-128.2 (C10-12), 67.1 (C8), 53.1 (C4), 52.6 (C6), 32.0 (C3), 29.9 (C2), 15.5 (C1).

Die Darstellung erfolgte nach Literaturvorschrift.[CARRASCO, M., 1992] Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[Schutzrecht WO/2005/000873]

VIII. EXPERIMENTALTEIL

(*S/R*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-4-(methylthio)-butansäuremethylester **30b**:



Die Synthese erfolgte nach AAV 2 (Edukt: 22.51 g (102.4 mmol; 1 eq.) (D/L)-Methioninmethylester-Hydrochlorid **29b**). Das Produkt wurde nach Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht nicht weiter gereinigt.

Aussehen: farbloser Feststoff.

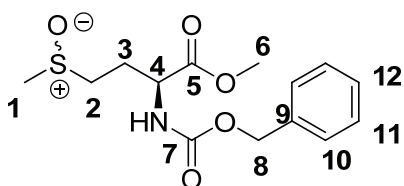
Ausbeute: 30.33 g (102 mmol, 100 %).

Schmelzpunkt: 43 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.36-7.31 (m, 5 H, Ar-H), 5.45 (m, 1 H, N-H), 5.11 (s, 2 H, H-8), 4.53-4.48 (m, 1 H, H-4), 3.75 (s, 3 H, H6), 2.52 (t, ³J = 7.3 Hz, 2 H, H-2), 1.92-2.00 + 2.10-2.20 (m, 2 H, H-3), 2.08 (s, 3 H, H-1).

Die Darstellung erfolgte nach Literaturvorschrift.[CARRASCO, M., 1992] Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[Schutzrecht WO/2005/000873]

(*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-4-(methylsulfinyl)butansäuremethylester **31**:



Die Synthese erfolgte nach AAV 3 (Edukt: 25.95 g (87.3 mmol; 1 eq.) (*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-4-(methylthio)-butansäuremethylester **30**). Das erhaltene gelbliche, klare Öl wurde nach Gefriertrocknung an der Lyophylle mit CH₂Cl₂:MeOH-50:1 über eine Glasfritte über Silicagel chromatographisch gereinigt und als klares Öl, das unter Kühlung ölig auskristallisierte, erhalten.

Als Nebenprodukt entstand höheroxidiertes Methylsulfon.

Aussehen: farbloser, leicht öliger Feststoff.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Ausbeute: 14.21 g (45.4 mmol, 52 %).

Hauptprodukt (Sulfoxid):

R_f: 0.23 (CH₂Cl₂:MeOH-18:1, Cersulfat blau).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38 (m, 5 H, H-10, H-11, H-12), 5.94-5.81 (m, 1 H, N-H), 5.09 (s, 2 H, H-8), 4.45 (br, 1 H, H-4), 3.74 (s, 3 H, H-6), 2.92-2.75 (m, 2 H, H-2), 2.52 (s, 3 H, H-1), 2.41-2.06 (m, 2 H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.8 (C5), 156.1 (C7), 136.1 (C9), 128.6, 128.6, 128.3, 128.3, 128.2 (C10-C12), 67.2 (C8), 53.1 (C4), 52.8 (C6), 50.1 (C2), 38.5 (C1), 26.1, 25.8 (C3).

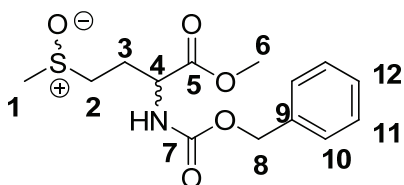
HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₄H₁₉NO₅S: [M+H⁺] 314.1057, gefunden 314.1058.

Nebenprodukt (Sulfon):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38 (m, 5 H, H-10, H-11, H-12), 5.47 (m, 1 H, N-H), 5.12 (s, 2 H, H-8), 4.49 (br, 1 H, H-4), 3.79 (s, 3 H, H-6), 3.20-3.00 (m, 2 H, H-2), 2.91 (s, 3 H, H-1), 2.52-2.15 (m, 2 H, H-3).

Die Darstellung erfolgte nach Literaturvorschrift.[CARRASCO, M., 1992] Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[Schutzrecht WO/2005/000873]

(R/S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-4-(methylsulfinyl)butansäuremethylester 31b:



Die Synthese erfolgte nach AAV 3 (Edukt: 15.00 g (50.4 mmol; 1 eq.) (R/S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-4-(methylthio)-butansäuremethylester **30b**). Das erhaltene gelbliche, klare Öl wurde nach Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht nicht weiter gereinigt.

Als Nebenprodukt entstand höheroxidiertes Methylsulfon.

Aussehen: gelbliches, klares Öl.

Ausbeute: 14.73 g (max. 47 mmol, max. 93 %).

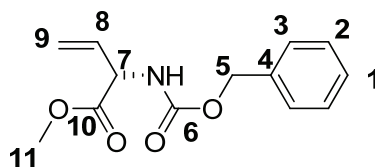
VIII. EXPERIMENTALTEIL

Hauptprodukt (Sulfoxid):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38 (m, 5 H, H-10, H-11, H-12), 5.94-5.81 (m, 1 H, N-H), 5.09 (s, 2 H, H-8), 4.45 (br, 1 H, H-4), 3.74 (s, 3 H, H-6), 2.92-2.75 (m, 2 H, H-2), 2.52 (s, 3 H, H-1), 2.41-2.06 (m, 2 H, H-3).

Die Darstellung erfolgte nach Literaturvorschrift.[CARRASCO, M., 1992] Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.[Schutzrecht WO/2005/000873]

(S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-ensäuremethylester 32:



Es wurden 1.03 g (3.29 mmol) (S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-4-(methylsulfinyl)butansäuremethylester **31** in eine speziell hergestellte Kugelrohrapparatur aus Quarzglas überführt. Der Destillationskolben war mit einem dünneren Glasrohr verbunden, um das ein Pyrolyseofen gelegt werden konnte. Das dünnere Rohr besaß am anderen Ende einen Auffangkolben, der mit Eis gekühlt wurde. Ein daran anschließender Motor sorgte für eine gleichmäßige Beschichtung der Kolbeninnenwand und somit für eine höhere Verdampfungs- bzw. Kondensierungsfläche der beiden Kolben. Zwischen Glasapparatur und Vakuumpumpe wurde eine Stickstoffkühlfalle zum Auffangen von Methylsulfensäure und weiteren Pyrolyse Nebenprodukten geschaltet. Der Kugelrohrofen wurde vor dem Einführen der Glasapparatur auf 205 °C und der Pyrolyseofen auf 600 °C ± 20 °C vorgeheizt. Auf Grund der hohen Temperaturen wurde die Glasapparatur vor dem Anlegen des Vakuums mit einem Glasstopfen verschlossen, der mit Hochtemperatur-Vakuumfett präpariert wurde. An die befüllte Glasapparatur wurde ein Druck von 0.012 mbar angelegt und vor dem Einführen in den Ofen gewartet bis ein mögliches Sieden von Lösungsmittelresten im Edukt stoppte. Nach Einführen der Glasapparatur und Verschließen des Kugelrohrrofens wurde der Pyrolyseofen um das dünnere Glasrohr gelegt und der Auffangkolben mit Eis gekühlt. Die Pyrolyse dauerte ca. 2 h bis das Edukt vollständig verdampft war. Die Destillation wurde abgebrochen und die erhaltene Substanz auf RT gebracht. Es wurden 0.78 g (max. 3.1 mmol; max. 98 %) eines leicht gelblichen Öls als Rohprodukt erhalten, das beim Abkühlen auskristallisierte. Das Verhältnis zwischen Produkt : thermodynamischem Nebenprodukt : Edukt betrug laut ¹H-NMR-

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Spektrum 1.00 : 0.03 : 0.02. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (SiO₂, EtOAc:Hexan-1:6). Bei Verwendung eines racemischen Edukt-Gemisches konnte das entstandene racemische Produktgemisch mittels chiraler, analytischer HPLC getrennt werden.

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 0.63 g (2.5 mmol, 79 %; 97 % ee).

Schmelzpunkt: 35-36 °C.

R_f: 0.35 (SiO₂, EtOAc:Hexan-1:2, UV₂₅₄/Cersulfat blau).

[α]_D²⁶: -8.04 (c 7.1; MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.44-7.27 (m, 5 H, Ar-H), 6.00-5.81 (m, 1 H, H-8), 5.50 (breites s, 1 H, N-H), 5.36 (dd, 1 H, ²J = 1.3 Hz, ³J = 17.1 Hz, H-9a), 5.28 (dd, 1 H, ²J = 1.3 Hz, ³J = 10.3 Hz, H-9b), 5.13 (s, 2 H, H-5), 5.01-4.98 (m, 1 H, H-7), 3.77 (s, 3 H, H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.0 (C10), 155.7 (C6), 136.3 (C4), 132.4 (C8), 128.7 (Ar), 128.3 (Ar), 128.2 (Ar), 117.9 (C9), 67.3 (C5), 56.2 (C7), 52.9 (C11).

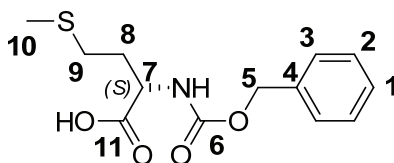
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 62.42 (62.64); H 6.13 (6.07); N 5.34 (5.62).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₃H₁₅NO₄ [M + Na]⁺: 272.0893, gef.: 272.0883.

IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 3295 (s), 3067 (w), 3032 (w), 2954 (w), 2894 (w), 1747 (s), 1691 (s), 1641 (w), 1548 (s), 1467 (w), 1455 (w), 1437 (w), 1409 (w), 1377 (w), 1339 (s), 1274 (s), 1256 (s), 1218 (s), 1178 (m), 1092 (m), 1028 (w), 995 (m), 944 (m), 917 (w), 903 (w), 841 (w), 792 (w), 777 (w), 759 (w), 736 (w), 695 (m).

HPLC: Daicel Chiralpak IB, 1 mL/min, 15 % *i*-PrOH : 85 % Hexan auf 50 % *i*-PrOH : 50 % Hexan innerhalb von 30 min, 230 nm, t_r = 5.98 min ((*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-ensäuremethylester **32**), t_r = 8.16 min ((*R*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-ensäuremethylester **32b**).

(*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-4-(methylthio)butansäure **34:**



VIII. EXPERIMENTALTEIL

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur, mit dem Unterschied, dass Natriumcarbonat statt Natriumhydrogencarbonat verwendet wurde (Edukt: 10.00 g (67.0 mmol; 1 eq.) (L)-Methionin).[HOFMANN, K., 1957] Das Produkt konnte nach Gefriertrocknung des erhaltenen farblosen Öls an der Lyophylle über Nacht als farbloser Feststoff erhalten werden.

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 18.03 g (63.6 mmol, 95 %).

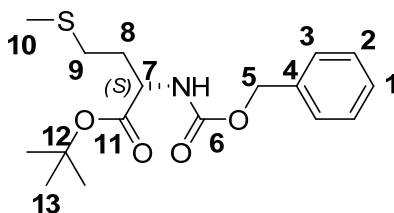
Schmelzpunkt: 67-68 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.13 (br, 1 H, O-H), 7.35-7.32 (m, 5 H, Ar-H), 5.48-5.46 (m, 1 H, N-H), 5.16-5.12 (m, 2 H, H-5), 4.57-4.46 (m, 1 H, H-7), 2.59-2.56 (m, 2 H, H-9), 2.25-2.14 (m, 0.5 H, H-8), 2.10 (s, 3 H, H-10), 2.09- 2.00 (m, 0.5 H, H-8).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 176.8 (C11), 156.1 (C6), 135.9 (C4), 128.6, 128.3, 128.2 (Ar), 67.3 (C5), 53.0 (C7), 31.5 (C9), 29.9 (C10), 15.4 (C8).

Der Schmelzpunkt stimmt mit der Literatur überein.[HOFMANN, K., 1957] Das ¹³C-NMR-Spektrum stimmt mit dem in der SDBS-Datenbank überein.

(S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-4-(methylthio)butansäure-*tert*-butylester **35**:



Die Synthese erfolgte entsprechend der Literatur (Edukt: 10.0 g (35.2 mmol; 1 eq.) (S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-4-(methylthio)butansäure **34**).[TAKEDA, K., 1994] Das Produkt konnte nach Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht als braunes Öl erhalten werden.

Aussehen: braunes Öl.

Ausbeute: 10.8 g (32 mmol, 91 %).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

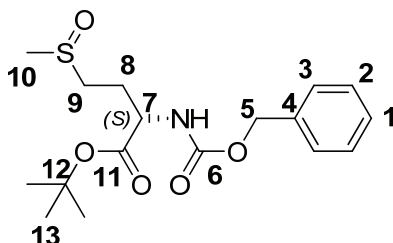
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35-7.30 (m, 5 H, Ar-H), 5.43-5.41 (m, 1 H, N-H), 5.10 (s, 2 H, H-5), 4.39-4.34 (m, 1 H, H-7), 2.54-2.48 (m, 2 H, H-9), 2.14-2.03 (m, 3.5 H, H-10, H-8), 2.00-1.90 (m, 0.5 H, H-8), 1.46 (s, 9 H, H-13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.0 (C11), 155.9 (C6), 136.3 (C4), 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2 (Ar), 82.4 (C12), 66.9 (C5), 53.4 (C7), 32.2, 30.9, 29.8, 28.7, 27.9 (C13, C9, C10), 15.5 (C8).

CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 59.37 (60.15); H 7.33 (7.42); N 4.03 (4.13).

Die NMR-Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.[NUIJENS, T., 2009]

(S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-4-(methylsulfinyl)butansäure-*tert*-butylester **36**:



Die Synthese erfolgte nach AAV 3 (Edukt: 3.0 g (8.9 mmol; 1 eq.) (S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-4-(methylthio)butansäure-*tert*-butylester **35**). Das erhaltene farblose, klare Öl wurde nach Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht nicht weiter gereinigt.

Als Nebenprodukt entstand höheroxidiertes Methylsulfon.

Aussehen: farbloses, klares Öl.

Ausbeute: 2.46 g (6.9 mmol, 78 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.43-7.27 (m, 5 H, Ar-H), 5.65 (m, 1 H, N-H), 5.09 (s, 2 H, H-5), 4.35 (m, 1 H, H-7), 2.82-2.62 (m, 2 H, H-9), 2.53 (s, 3 H, H-10), 2.41-2.23 (m, 1 H, H-8a), 2.15-2.00 (m, 1 H, H-8b), 1.45 (s, 9H, H-13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.4 (C11), 156.1 (C6), 136.2 (C4), 128.6 + 128.6 + 128.3 + 128.2 + 128.2 (Ar), 83.1 + 83.1 (C12), 67.2 (C5), 53.8 + 53.4 (C7), 50.5 + 50.4 (C9), 38.6 (C10), 28.0 (C13), 26.2 (C8).

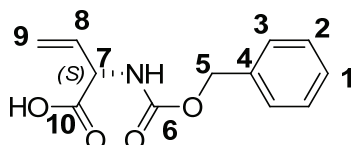
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 56.25 (57.44); H 7.04 (7.09), N 3.95 (3.94).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₇H₂₅NO₅S [M + Na]⁺: 378.1346, gef.: 378.1352.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3242.0 (w), 3034.0 (w), 2977.0 (w), 2933.6 (w), 1721.0 (s), 1535.6 (m), 1454.7 (w), 1393.3 (w), 1368.5 (w), 1344.1 (w), 1283.4 (m), 1252.6 (m), 1227.5 (m), 1154.7 (s), 1044.2 (m), 847.1 (w), 741.6 (w), 698.4 (w).

(S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-ensäure 38:



974 mg (3.91 mmol; 1 eq.) (S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-ensäuremethylester **32** wurden mit 14.5 mL einer 1 M Salzsäurelösung und 14.5 mL konz. Essigsäure versetzt. Die Lösung wurde unter Rückfluss für 3.5 h gerührt und anschließend auf RT abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt (Wasserbadtemperatur $\leq 30^\circ\text{C}$). Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase dreimal mit insgesamt 200 mL wässriger NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit jeweils 40 mL Ethylacetat gewaschen und anschließend mit einer gesättigten KHSO_4 -Lösung auf einen pH-Wert von 5-6 angesäuert. Die wässrige Phase wurde dann dreimal mit jeweils 60 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt (Wasserbad $\leq 30^\circ\text{C}$) und das gewünschte Produkt nach Gefriertrocknung über Nacht mittels Lyophylle als farbloses Pulver erhalten.

Aussehen: farbloses Pulver.

Ausbeute: 0.76 g (3.2 mmol, 83 %).

Schmelzpunkt: 131°C .

R_f : 0.18 (EtOAc:MeOH-2:1, Cersulfat blau).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 12.77 (br, 1 H, COOH), 7.84 (d, 1 H, $^3J = 4.0$ Hz, N-H), 7.40-7.28, 5 H, Ar-H), 5.96-5.85 (m, 1 H, H-8), 5.33 (d, 1 H, $^3J = 17.3$ Hz, H-9), 5.21 (d, 1 H, $^3J = 10.3$ Hz, H-9), 5.05 (s, 2 H, H-5), 4.64-4.58 (m, 1 H, H-7).

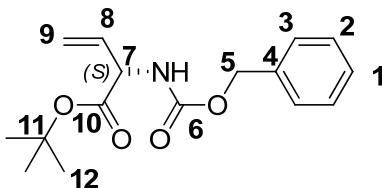
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 171.7 (C10), 155.9 (C6), 136.9 (C4), 132.8 (C8), 128.3, 127.8, 127.7 (C1-C3), 117.3 (C9), 65.5 (C5), 56.5 (C7).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ [$M + H$] $^+$: 236.0917, gef.: 236.0894.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[RAJENDRA, G., 1987] Die NMR-Spektren sind auf Grund des unterschiedlichen Lösungsmittels mit denen der Literatur vergleichbar.

(S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-ensäure-*tert*-butylester **37**:



629 mg (2.67 mmol; 1 eq.) (S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-ensäure **38** wurden in 38 mL *tert*-Butylacetat gelöst, 0.2 mL 70 %-ige Perchlorsäure hinzugegeben und die Mischung 19 h bei RT gerührt. Die Lösung mit 20 mL Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde nochmals mit 20 mL Wasser und zweimal mit gesättigte NaHCO₃-Lösung gewaschen, bis keine CO₂-Bildung mehr erkennbar war. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt (Wasserbad ≤ 30°C). Nach Gefriertrocknung wurde das Produkt als gelbliches Öl erhalten.

Aussehen: gelbliches Öl.

Ausbeute: 0.50 g (1.71 mmol, 63 %).

R_f: 0.56 (EtOAc:Cyclohexan-1:4, Cersulfat blau).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.40-7.29 (m, 5 H, Ar-H), 7.95-7.84 (m, 1 H, H-8), 5.46 (d, 1 H, ³J = 7.3 Hz, N-H), 5.34 (dd, 1 H, ²J = 1.2 Hz, ³J = 17.1 Hz, H-9), 5.34 (dd, 1 H, ²J = 1.2 Hz, ³J = 10.4 Hz, H-9), 5.12 (s, 2 H, H-5), 4.84-4.78 (m, 1 H, H-7), 1.46 (s, 9 H, H-12).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.4 (C10), 155.6 (C6); 136.3 (C4), 133.1 (C8), 128.5, 128.2, 128.2 (C1-C3), 177.0 (C9), 82.6 (C11), 67.0 (C5), 56.6 (C7), 27.9 (C12).

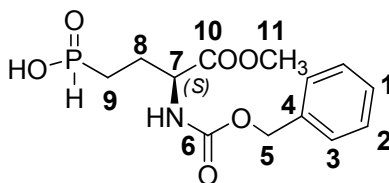
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 65.83 (65.96); H 4.48 (4.81); N 7.38 (7.27).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₆H₂₁NO₄ [M + Na]⁺: 314.1363, gef.: 314.1360.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[ANTONJUK, D. J., 1984] Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.[FENG, Y., 2006]

VIII. EXPERIMENTALTEIL

(S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutylphosphinsäure 14:



Die Synthese erfolgte nach AAV 4 (Edukt: 2.80 g (11.2 mmol; 1 eq.) (S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-ensäuremethylester **32**). Der farblose, ölige Rückstand wurde nach Gefriertrocknung an der Lyophilie über Nacht nicht weiter gereinigt.

Als Nebenprodukt entstand die zweifach substituierte Phosphinsäure.

Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 2.96 g (9.4 mmol, 84 %).

Hauptprodukt (mono-substituierte H-Phosphinsäure):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.00 (breites s, 2 H, PO-H), 7.76 + 6.35 bzw. ³¹P-entkoppelt: 6.98 (d, ¹J_{31P-1H} = 554.6 Hz, 1 H, P-H), 7.32 (m, 5 H, Ar-H), 5.82 (breites s, 1 H, N-H), 5.09 (s, 2 H, H-5), 4.39 (m, 1 H, H-7), 3.72 (s, 3 H, H-11), 2.11 (m, 1 H, H-8a), 1.93 (m, 1 H, H-8b), 1.79 (m, 2 H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.9 (C10), 156.2 (C6), 136.1 (C4), 128.6 (C2), 128.3 (C1), 128.2 (C3), 67.2 (C5), 53.9 (C7), 52.7 (C11), 25.7 + 24.8 (C9, ¹J_{31P-13C} = 93.5 Hz), 23.8 (C8).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 35.97.

CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 49.57 (49.53); H 5.86 (5.75); N 4.02 (4.44).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₃H₁₈NO₆P [M + Na]⁺: 338.0764, gef.: 338.0618.

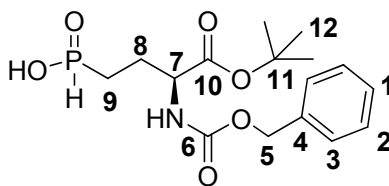
Nebenprodukt (zweifach substituierte Phosphinsäure):

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 56.57.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BARTLEY, D. M., 2005] Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.

(S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-tert-butoxy-4-oxobutylphosphinsäure 39:

VIII. EXPERIMENTALTEIL



Die Synthese erfolgte nach AAV 4 (Edukt: 201 mg (0.69 mmol; 1eq.) (S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-ensäure-*tert*-butylester **37**). Das farblose Öl wurde nach der Gefriertrocknung über Nacht nicht weiter gereinigt.

Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 214 mg (0.60 mmol, 87 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.79 + 6.40 (d, ¹J_{31P-1H} = 554.5 Hz, 1 H, P-H), 7.38-7.29 (m, 5 H, Ar-H), 6.90 (breites s, 2 H, PO-H, N-H), 5.09 (m, 2 H, H-5), 4.30 (m, 1 H, H-7), 2.20-2.08 (m, 1 H, H-8a), 1.99-1.67 (m, 3 H, H-8b, H-9), 1.45 (s, 9 H, H-12).

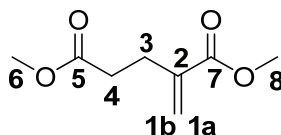
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.6 (C10), 156.1 (C6), 136.3 (C4), 128.7, 128.4, 128.3 (C1-C3), 82.9 (C11), 67.2 (C5), 54.3 (C7), 31.0, 29.7 (C8), 28.0 (C12), 25.6, 24.7, 24.1 (C9).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 37.21.

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₆H₂₄NO₆P [M + H]⁺: 358.1414, gef.: 358.1419.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[FENG, Y., 2006] Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.

2-Methylenpentandisäuredimethylester **42**:



Die Synthese erfolgte analog AAV 5 (Edukt: 45 mL (500 mmol) Acrylsäuremethylester), jedoch wurde die Mischung nur 1.5 h gerührt und kein Luftsauerstoff eingeblasen. Das gelbliche Rohprodukt wurde destillativ gereinigt.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Aussehen: farblose Flüssigkeit, die sich im Laufe mehrerer Tage leicht rot-braun verfärbt.

Ausbeute: 20.13 g (117 mmol, 47 %).

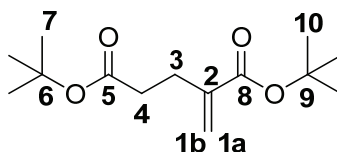
R_f: 0.71 (EtOAc:MeOH-50:1, UV₂₅₄/Cersulfat weiß).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.14 (m, 1 H, H-1a), 5.56 (m, 1 H, H-1b), 3.71 (s, 3 H, H-8), 3.62 (s, 3 H, H-6) 2.59 (t, 2 H, ³J = 7.2 Hz, H-3), 2.48 (t, 2 H, ³J = 7.3 Hz, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 173.1 (C5), 167.1 (C7), 138.8 (C2), 125.9 (C1), 51.8 (C8), 51.5 (C6), 32.9 (C4), 27.3 (C3).

Die Darstellung erfolgte entsprechend der Literatur.[FENG, Y., 2006] Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.

2-Methylenpentandisäuredi-*tert*-butyllester 44:



Die Synthese erfolgte analog AAV 5 (Edukt: 19.84 mL (136 mmol) *tert*-Butylacrylat), jedoch wurde kein Luftsauerstoff eingeblasen. Das gelbliche Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Diethylether).

Aussehen: farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 9.37 g (36.6 mmol, 54 %).

R_f: 0.8 (SiO₂, Diethylether, UV₂₅₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.05 (m, 1 H, H-1a), 5.46 (m, 1 H, H-1b), 2.52 (t, 2 H, ³J = 7.4 Hz, H-3), 2.38 (t, 2 H, ³J = 6.2 Hz, H-4), 1.46 (s, 3 H, H-7 oder H-10), 1.41 (s, 3 H, H-7 oder H-10).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.1 (C5), 166.0 (C8), 145.6 (C2), 124.4 (C1), 80.6 (C6 oder C9), 80.3 (C6 oder C9), 34.3 (C4), 28.1 (C7 oder C10), 28.0 (C7 oder C10), 27.5 (C3).

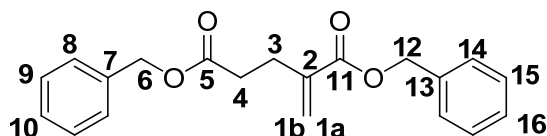
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 65.38 (65.60); H 9.64 (9.44).

IR (Film): ν [cm⁻¹] = 2979 (m), 2934 (w), 1732 (s), 1714 (s), 1633 (w), 1457 (w), 1393 (w), 1368 (m), 1256 (m), 1148 (s), 944 (w), 849 (w).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[FENG, Y., 2006] Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.

2-Methylenpentandisäuredibenzylester 46:



Die Synthese erfolgte analog AAV 5 (Edukt: 7.41 mL (49.3 mmol) Benzylacrylat). Das gelbliche Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Cyclohexan:EtOAc-20:1).

Aussehen: farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 4.484 g (13.8 mmol, 56 %).

R_f: 0.37 (SiO₂, Cyclohexan:EtOAc-20:1, UV₂₅₄/Cersulfat blau).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35 (m, 10 H, Ar-H), 6.24 (s, 1 H, H-1a), 5.61 (m, 1 H, H-1b), 5.20 (s, 2 H, H-12), 5.12 (s, 2 H, H-6), 2.70 (m, 2 H, H-3), 2.60 (m, 2 H, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.5 (C5), 166.4 (C11), 138.7 (C2), 135.9 (C7 oder C13), 135.9 (C7 oder C13), 128.6 + 128.6 + 128.5 + 128.3 + 128.2 + 128.1 (Ar), 126.4 (C1), 66.6 (C6 oder C12), 66.3 (C6 oder C12), 33.1 (C4), 27.4 (C3).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₂₀H₂₀O₄ [M + H]⁺: 325.1434, gef.: 325.1413.

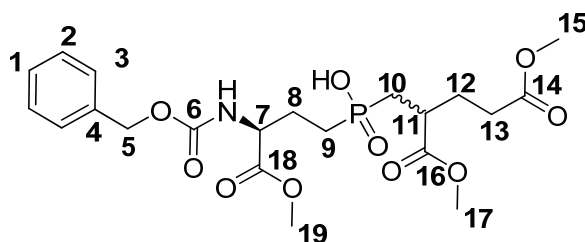
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 73.87 (74.06); H 6.23 (6.21).

IR (Film): ν [cm⁻¹] = 3034 (w), 2955 (w), 1736 (s), 1719 (s), 1632 (w), 1498 (w), 1455 (m), 1381 (w), 1262 (m), 1163 (s), 1135 (s), 959 (m), 816 (w), 752 (m), 738 (m), 698 (m).

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[FENG, Y., 2006] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

((S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)(5-methoxy-2-(methoxycarbonyl)-5-oxopentyl)phosphinsäure 47:

VIII. EXPERIMENTALTEIL



Die Synthese erfolgte analog AAV 6 (Edukt: 200 mg (0.63 mmol; 1 eq.) (S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutylphosphinsäure **14**; 218 mg (1.27 mmol; 2 eq.) 2-Methylenpentandisäuredimethylester **42**). Es wurden jedoch nur 2 eq. BSA verwendet. Statt 48 h Rühren bei RT wurde nur 19.5 h gerührt. Das Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt und direkt für die Methylesterschätzung mittels Trimethylsilyldiazomethan (AAV 7) verwendet.

Aussehen: leicht-gelbliches Öl.

Ausbeute: 272 mg Rohprodukt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.68 (breites s, 1 H, PO-H), 7.39-7.27 (m, 5 H, Ar-H), 6.02 (breites s, 1 H, N-H), 5.10 (s, 2 H, H-5), 4.35 (s, 1 H, H-7), 3.83-3.52 (m, 9 H, H-15, H-17, H-19), 2.81 (breites s, 1 H, H-11), 2.31 (m, 2 H, H-13), 2.24-2.06 (m, 2 H, H-8a, H-10a), 1.98-1.86 (m, 3 H, H-8b, H-12), 1.84-1.64 (m, 3 H, H-10b, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.8 + 174.5 (C16, ³J_{31P-13C} = 34.5 Hz), 172.9 (C14), 172.0 (C18), 156.1 (C6), 136.1 (C4), 128.4 (C2), 128.1 (C1), 128.0 (C3), 67.0 (C5), 54.1 + 53.9 (C7, ³J_{31P-13C} = 16.5 Hz), 52.5 + 52.1 + 51.7 (C15, C17, C19), 38.2 (C11, ²J_{31P-13C} = 3.7 Hz), 31.0 (C13), 31.0 + 30.0 (C10, ¹J_{31P-13C} = 93.2 Hz), 28.5 + 28.4 (C12, ³J_{31P-13C} = 11.6 Hz), 25.8 + 24.9 (C9 des einen Diastereomers, ¹J_{31P-13C} = 92.4 Hz), 25.8 + 24.8 (C9 des anderen Diastereomers, ¹J_{31P-13C} = 93.9 Hz), 24.3 (C8).

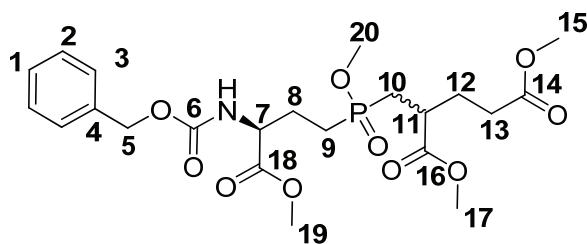
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.45.

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₂₁H₃₀NO₁₀P [M + H]⁺: 488.1680, gef.: 488.1660.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BARTLEY, D. M., 2005; FENG, Y., 2006] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

(S)-2-(((3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)(methoxy)phosphoryl)methyl)pentandisäuredimethylester 52:

VIII. EXPERIMENTALTEIL



Die Synthese erfolgte analog AAV 7 (Edukt: Rohprodukt aus AAV 6 ((*S*)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)(5-methoxy-2-(methoxycarbonyl)-5-oxopentyl)phosphinsäure **47**). Es wurden jedoch mindestens 7.9 eq. statt 6.36 eq. TMSCHN₂ eingesetzt. Das Rohprodukt (257 mg) wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc:MeOH-50:1) gereinigt. Das farblose bis leicht gelbliche Öl (126 mg) enthielt laut ¹³C-NMR-Spektrum vier Diastereomere. Das ³¹P-NMR-Spektrum zeigt zwei Signale in etwa gleichen Mengenverhältnissen.

Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 126 mg (0.25 mmol, 40 % über 2 Stufen).

R_f: 0.13 (SiO₂, EtOAc:MeOH-50:1, UV₂₅₄/Cersulfat blau).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.29 (m, 5 H, Ar-H), 5.95 (m, 1 H, N-H), 5.05 (s, 2 H, H-5), 4.32 (m, 1 H, H-7), 3.7-3.5 (m, 12 H, H-15, H-17, H-19, H-20), 2.75 (breites s, 1 H, H-11), 2.5 (m, 2 H, H-13), 2.25-2.00 (m, 2 H, H-8a, H-10a), 2.0-1.8 (m, 3 H, H-12, H-8b), 1.8-1.6 (m, 3 H, H-10b, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.6 (C16, Diastereomer A, ³J_{31P-13C} = 2.2 Hz), 174.5 (C16, Diastereomer B, ³J_{31P-13C} = 2.2 Hz), 174.5 (C16, Diastereomer C, ³J_{31P-13C} = 2.2 Hz), 174.4 (C16, Diastereomer D, ³J_{31P-13C} = 2.9 Hz), 172.9 + 172.9 + 172.8 (C14, Diastereomere), 172.0 (C18), 156.1 (C6), 136.2 (C4), 128.5 (C2), 128.2 (C1), 128.1 (C3), 67.0 (C5), 54.1 (C7, Diastereomer, ³J_{31P-13C} = 7.9 Hz), 53.9 (C7, Diastereomer, ³J_{31P-13C} = 8.1 Hz), 52.5 + 52.2 + 52.1 + 51.7 (C15, C17, C19, Diastereomere), 51.3 (C20, Diastereomere, ²J_{31P-13C} = 6.6 Hz), 51.3 (C20, Diastereomere, ²J_{31P-13C} = 6.6 Hz), 51.2 (C20, Diastereomere, ²J_{31P-13C} = 5.9 Hz), 51.1 (C20, Diastereomere, ²J_{31P-13C} = 6.4 Hz), 38.5 (C11, Diastereomere, ²J_{31P-13C} = 2.2 Hz), 38.3 (C11, Diastereomere, ²J_{31P-13C} = 3.0 Hz), 31.1 + 31.0 (C13, Diastereomer), 30.2 + 29.3 (C10, Diastereomere, ¹J_{31P-13C} = 90.8 Hz), 30.0 + 29.1 (C10, Diastereomere, ¹J_{31P-13C} = 90.2 Hz), 29.7 + 28.8 (C10, Diastereomere, ¹J_{31P-13C} = 90.4 Hz), 29.6 + 28.7 (C10, Diastereomere, ¹J_{31P-13C} = nicht bestimmbar), 28.7 + 28.6 (C12, Diastereomere), 24.9-23.6 (C9, Diastereomere), 24.7 (C8).

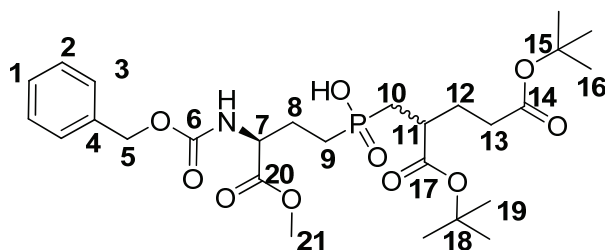
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.35 + 54.84.

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₂₂H₃₂NO₁₀P [M + Na]⁺: 524.1656, gef.: 524.1670.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BARTLEY, D. M., 2005; FENG, Y., 2006] Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

((S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)(5-*tert*-butoxy-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-oxopentyl)phosphinsäure 48:



Die Synthese erfolgte analog AAV 6 (Edukt: 192 mg (0.61 mmol; 1 eq.) (S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutylphosphinsäure **14**; 296 mg (1.15 mmol; 1.9 eq.) 2-Methylenpentandisäuredi-*tert*-butyl-ester **44**). Es wurden jedoch statt 4 eq. nur 3 eq. BSA eingesetzt. Statt 48 h bei RT wurde die Reaktionsmischung 36 h unter Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt und direkt für die Methylesterschätzung mittels Trimethylsilyldiazomethan (AAV 7) verwendet.

Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 314 mg Rohprodukt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37-7.28 (m, 5 H, Ar-H), 5.51 (breites s, 1 H, N-H), 5.10 (s, 2 H, H-5), 4.39 (s, 1 H, H-7), 3.74 (s, 3 H, H-21), 2.70 (breites s, 1 H, H-11), 2.28-1.64 (m, 10 H, H-8, H-9, H-10, H-12, H-13), 1.47-1.37 (m, 18 H, H-16, H-19).

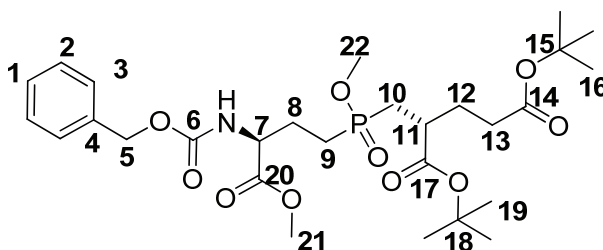
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 56.05.

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₂₇H₄₂NO₁₀P [M + H]⁺: 572.2619, gef.: 572.2607.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BARTLEY, D. M., 2005; FENG, Y., 2006] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

(S)-2-(((3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)(methoxy)phosphoryl)methyl)pentandisäuredi-*tert*-butylester 53:



Die Synthese erfolgte analog AAV 7 (Edukt: 314 mg Rohprodukt aus AAV 6 (((S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)(5-*tert*-butoxy-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-oxopentyl)phosphinsäure **48**). Es wurden jedoch nur mindestens 3.5 eq. statt 6.36 eq. TMSCHN₂ eingesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc) gereinigt, so dass ein farbloses bis leicht gelbliches Öl (63 mg) erhalten wurde. Das ³¹P-NMR-Spektrum zeigt zwei Signale in etwa gleichen Mengenverhältnissen.

Aussehen: gelbliches Öl.

Ausbeute: 63 mg (0.11 mmol, 18 % über 2 Stufen).

R_f: 0.36 (SiO₂, EtOAc, UV₂₅₄/Cersulfat blau).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.33 (m, 5 H, Ar-H), 5.77-5.70 (m, 1 H, N-H, Diastereomere), 5.09 (s, 2 H, H-5), 4.37 (s, 1 H, H-7), 3.74 (m, 3 H, H-21), 3.70-3.60 (m, 3 H, H-22), 2.65 (breites s, 1 H, H-11), 2.22 (m, 2 H, H-13), 2.20-2.05 (m, 2 H, H-8a, H-10a), 2.0-1.9 (m, 1 H, H-8b), 1.9-1.8 (m, 2 H, H-12), 1.8-1.65 (m, 3 H, H-10b, H-9), 1.5-1.35 (m, 18 H, H-16, H-19).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 173.55 (C17), 172.1 (C14), 172.0 (C18), 156.2 (C6), 136.3 (C4), 128.6 (C2), 128.3 (C1), 128.3 (C3), 81.6 (C15 oder C18), 80.7 (C15 oder C18), 67.2 (C5), 54.1 (C7), 52.7 (C21), 51.3 (C22), 39.5 + 39.3 (C11, Diastereomere), 32.7 + 32.6 (C13, Diastereomere), 30.3 + 29.2 (C10, ¹J_{31P-13C} = 110.7 Hz), 29.4 (C12), 28.2 (C16 oder C19), 28.1 (C16 oder C19), 25.0 (C8), 24.6 + 23.7 (C9, ¹J_{31P-13C} = 90.5 Hz).

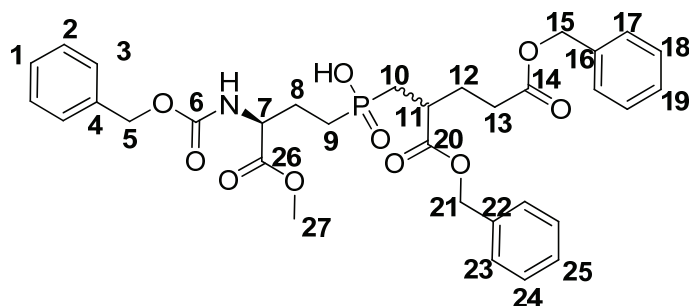
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 56.02 + 55.50.

CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 54.78 (57.43); H 7.35 (7.57); N 1.92 (2.39).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₂₈H₄₄NO₁₀P [M + Na]⁺: 608.2595, gef.: 608.2552.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

((S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)(5-benzyloxy-2-(benzoxycarbonyl)-5-oxopentyl)phosphinsäure **49**:



Die Synthese erfolgte analog AAV 6 (Edukt: 162 mg (0.51 mmol; 1 eq.) (S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutylphosphinsäure **14**; 308 mg (0.95 mmol; 1.9 eq.) 2-Methylenpentandisäuredibenzylester **46**). Jedoch wurden statt 4 eq. BSA nur 3 eq. eingesetzt. Das Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt und direkt für die Methylesterschätzung mittels Trimethylsilyldiazomethan (AAV 7) verwendet.

Aussehen: gelbliches Öl.

Ausbeute: 924 mg Rohprodukt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.41-7.27 (m, 15 H, Ar-H), 5.85 (breites s, 1 H, N-H), 5.10-5.02 (m, 6 H, H-5, H-15, H-21), 4.35 (s, 1 H, H-7), 3.71 (s, 3 H, H-27), 2.88 (breites s, 1 H, H-11), 2.39-2.28 (m, 2 H, H-13), 2.28-2.08 (m, 2 H, H-8a, H-10a), 2.04-1.87 (m, 3 H, H-8b, H-12), 1.87-1.63 (m, 3 H, H-10b, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 175.7 + 175.5 (C16, ³J_{31P-13C} = 21.3 Hz), 172.5 (C14), 172.2 (C18), 156.3 (C6), 136.2 + 135.8 + 135.6 (C4, C16, C22), 129.0-127.8 (Ar), 67.1 (C5), 66.5 + 66.4 (C15, C21), 54.2 + 54.1 (C7, ³J_{31P-13C} = 17.0 Hz), 52.6 (C27), 38.4 (C11, ²J_{31P-13C} = 2.9 Hz), 31.3 (C13), 31.0 + 30.1 (C10, ¹J_{31P-13C} = 93.3 Hz), 28.7 + 28.6 (C12, ³J_{31P-13C} = 11.7 Hz), 26.0 + 25.1 (C9 des einen Diastereomers, ¹J_{31P-13C} = 92.4 Hz), 25.9 + 25.0 (C9 des anderen Diastereomers, ¹J_{31P-13C} = 92.4 Hz), 24.4 (C8).

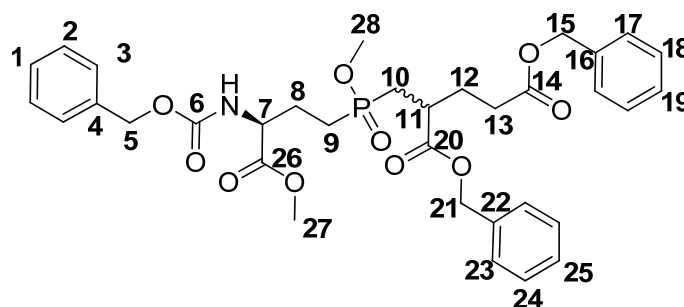
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 56.31.

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₃₃H₃₈NO₁₀P [M + Na]⁺: 662.2126, gef.: 662.2174.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BARTLEY, D. M., 2005; FENG, Y., 2006] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

(S)-2-(((3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)(methoxy)phosphoryl)methyl)pentandisäuredibenzylester 54:



Die Synthese erfolgte analog AAV 7 (Edukt: 924 mg Rohprodukt aus AAV 6 (((S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)(5-benzoxo-2-(benzoxycarbonyl)-5-oxopentyl)phosphinsäure **49**). Es wurden jedoch nur mindestens 1.6 eq. statt 6.36 eq. TMSCHN₂ eingesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc:MeOH-50:1) gereinigt, so dass ein farbloses Öl (45 mg) erhalten wurde. Das ³¹P-NMR-Spektrum zeigt zwei Signale in etwa gleichen Mengenverhältnissen. Das ¹³C-NMR-Spektrum weist auf vier Diastereomere hin.

Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 45 mg (0.07 mmol, 14 % über 2 Stufen).

R_f: 0.33 (SiO₂, EtOAc:MeOH-50:1, UV₂₅₄/Cersulfat blau).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.43-7.27 (m, 15 H, Ar-H), 5.83-5.66 (m, 1 H, N-H), 5.19-5.01 (m, 6 H, H-5, H-15, H-21), 4.37 (breites s, 1 H, H-7), 3.73 (s, 3 H, H-27), 3.61-3.51 (m, 3 H, H-28), 2.86 (breites s, 1 H, H-11), 2.42-2.30 (m, 2 H, H-13), 2.29-2.06 (m, 2 H, H-8a, H-10a), 2.05-1.85 (m, 3 H, H-8b, H-12), 1.84-1.60 (m, 3 H, H-9, H-10b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.1 + 174.0 + 174.0 + 173.9 (C20, Diastereomere), 172.3 (C14), 172.0 (C26), 156.2 (C6), 136.2 (C4), 135.8 (C16), 135.5 (C22), 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.2 (Ar), 67.2, 67.1 (C5, C21), 66.6 (C15), 54.2 (C7, Diastereomere, ³J_{31P-13C} = 8.1 Hz), 54.0 (C7, Diastereomere, ³J_{31P-13C} = 8.1 Hz), 52.7 (C27), 51.4 (C28, Diastereomere, ²J_{31P-13C} = 6.6 Hz), 51.3 (C28, Diastereomere, ²J_{31P-13C} = 5.9 Hz), 38.7 + 38.5 (C11, Diastereomere, ²J_{31P-13C} = 2.9 Hz), 31.4 + 31.3 (C13), 30.3 + 29.4 (C10, Diastereomere, ¹J_{31P-13C} = 90.2 Hz), 30.0 + 29.1 (C10, Diastereomere, ¹J_{31P-13C} = 89.0 Hz), 29.8 + 28.9 (C10, Diastereomere, ¹J_{31P-13C} = 90.2 Hz), 29.7 + 28.8 (C10, Diastereomere, ¹J_{31P-13C} = nicht bestimmbar), 28.9 + 28.8 (C13), 25.0 (C8), 24.6 + 23.7 (C9, Diastereomere, ¹J_{31P-13C} = 92.4 Hz).

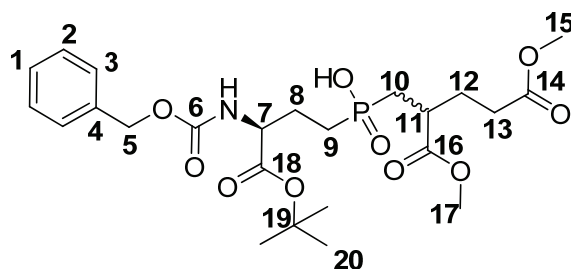
VIII. EXPERIMENTALTEIL

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.41 + 54.88.

CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 61.46 (62.47); H 6.16 (6.17); N 1.95 (2.14).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₃₄H₄₀NO₁₀P [M + Na]⁺: 676.2282, gef.: 676.2337.

((S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-*tert*-butoxy-4-oxobutyl(5-methoxy-2-(methoxycarbonyl)-5-oxopentyl)phosphinsäure 50:



Die Synthese erfolgte analog AAV 6 (Edukt: 219 mg (0.61 mmol; 1 eq.) (S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-*tert*-butoxy-4-oxobutylphosphinsäure **39**; 194 mg (1.13 mmol; 1.9 eq.) 2-Methylenpentandisäuredimethylester **42**). Jedoch wurden statt 4 eq. BSA nur 3 eq. eingesetzt. Das Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt und direkt für die Methylesterschätzung mittels Trimethylsilyldiazomethan (AAV 7) verwendet.

Aussehen: gelbliches Öl.

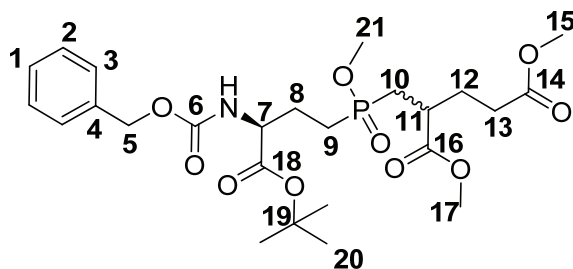
Ausbeute: nicht bestimmt.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.3.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BARTLEY, D. M., 2005; FENG, Y., 2006] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

(S)-2-(((3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-*tert*-butoxy-4-oxobutyl(methoxy)phosphoryl)methyl)pentandisäuredimethylester 55:

VIII. EXPERIMENTALTEIL



Die Synthese erfolgte analog AAV 7 (Edukt: Rohprodukt aus AAV 6 ((*S*)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-*tert*-butoxy-4-oxobutyl(5-methoxy-2-(methoxycarbonyl)-5-oxopentyl)phosphinsäure **50**). Es wurden jedoch nur mindestens 1.0 eq. statt 6.36 eq. TMSCHN₂ eingesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc:MeOH-50:1) gereinigt, so dass ein farbloses Öl (34 mg) erhalten wurde. Das ³¹P-NMR-Spektrum zeigt zwei Signale in etwa gleichen Mengenverhältnissen.

Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 34 mg (0.06 mmol, 10 % über 2 Stufen).

R_f: 0.34 (SiO₂, EtOAc:MeOH-50:1, UV₂₅₄/Cersulfat blau).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.43-7.27 (m, 5 H, Ar-H), 5.67-5.50 (m, 1 H, N-H), 5.09 (m, 2 H, H-5), 4.25 (breites s, 1 H, H-7), 3.76-3.57 (m, 9 H, H-15, H-17, H-21), 2.80 (breites s, 1 H, H-11), 2.47-2.29 (m, 2 H, H-13), 2.29-2.04 (m, 2 H, H-8a, H-10a), 2.02-1.91 (m, 3 H, H-8b, H-12), 1.91-1.58 (m, 3 H, H-9, H-10b), 1.45 (s, 9 H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.6-174.4 (C16, Diastereomere), 172.9 + 172.8 + 172.8 (C14, Diastereomere), 170.5 (C18), 155.9 + 155.9 (C6, Diastereomere), 136.2 (C4), 128.5, 128.1, 128.1 (Ar), 82.7 + 82.6 (C19, Diastereomere), 66.9 (C5), 54.6-54.2 (C7, Diastereomere), 52.1 + 52.1 + 51.7 (C15, C17, Diastereomere), 51.4-51.1 (C21, Diastereomere), 38.5 + 38.3 (C11, Diastereomere), 31.1 + 31.1 + 31.0 (C13, Diastereomere), 30.8-29.0 (C10, Diastereomere), 28.8 + 28.6 (C12, Diastereomere), 27.9 (C20), 25.1 + 25.0 (C8, Diastereomere), 24.8-23.4 (C9, Diastereomere).

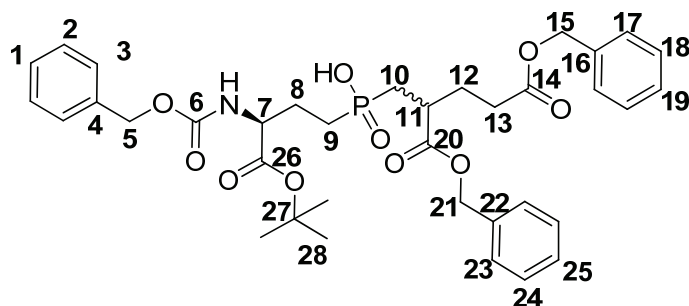
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.37 + 54.89.

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₂₅H₃₈NO₁₀P [M + H]⁺: 530.2150, gef.: 530.2161.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BARTLEY, D. M., 2005; FENG, Y., 2006] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

((S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-*tert*-butoxy-4-oxobutyl)(5-benzyoxy-2-(benzoxycarbonyl)-5-oxopentyl)phosphinsäure 51:



Die Synthese erfolgte analog AAV 6 (Edukt: 259 mg (0.73 mmol; 1 eq.) (S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-*tert*-butoxy-4-oxobutylphosphinsäure **39**; 352 mg (1.09 mmol; 1.5 eq.) 2-Methylenpentandisäuredibenzylester **46**). Jedoch wurden statt 2 eq. α -Methylenpentan-1,5-disäuredibenzylester nur 1.5 eq. eingesetzt. Statt 4 eq. BSA wurden 5 eq. verwendet und die Reaktionsmischung statt für 48 h für 69 h bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt und direkt für die Methylesterschätzung mittels Trimethylsilyldiazomethan (AAV 7) verwendet.

Aussehen: gelbliches Öl.

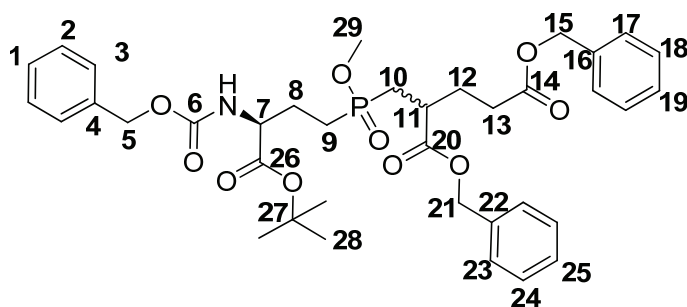
Ausbeute: nicht bestimmt.

^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 55.50.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BARTLEY, D. M., 2005; FENG, Y., 2006] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

(S)-2-(((3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-*tert*-Butoxy-4-oxobutyl)(methoxy)phosphoryl)methyl)pentandisäuredibenzylester 56:

VIII. EXPERIMENTALTEIL



Die Synthese erfolgte analog AAV 7 (Edukt: Rohprodukt aus AAV 6 (((S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-*tert*-butoxy-4-oxobutyl)(5-benzyoxy-2-(benzoxycarbonyl)-5-oxopentyl)phosphinsäure **51**). Es wurden jedoch nur mindestens 3 eq. statt 6.36 eq. TMSCHN₂ eingesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EtOAc:MeOH-50:1) gereinigt, so dass ein farbloses Öl (123 mg) erhalten wurde. Das ³¹P-NMR-Spektrum zeigt vier Signale, wobei jeweils ein größeres und ein kleineres überlappen. Das Verhältnis der überlappenden tieffeldverschobenen zu den überlappenden hochfeldverschobenen ist etwa 1:1.

Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 123 mg (0.18 mmol, 24 % über 2 Stufen).

R_f: 0.71 (SiO₂, EtOAc:MeOH-50:1, UV₂₅₄/Cersulfat blau).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.43-7.27 (m, 15 H, Ar-H), 5.63-5.49 (m, 1 H, N-H), 5.19-5.01 (m, 6 H, H-5, H-15, H-21), 4.25 (breites s, 1 H, H-7), 3.62-3.51 (m, 3 H, H-29), 2.86 (breites s, 1 H, H-11), 2.41-2.29 (m, 2 H, H-13), 2.29-2.03 (m, 2 H, H-8a, H-10a), 2.03-1.94 (m, 3 H, H-8b, H-12), 1.94-1.57 (m, 3 H, H-9, H-10b), 1.45 (s, 9 H, H-28).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.1 + 174.0 + 173.9 (C20, Diastereomere), 172.4 + 172.3 + 172.3 (C14, Diastereomere), 170.7 (C26), 156.2-156.1 (C6, Diastereomere), 136.3 (C4), 135.9 (C16), 135.6 (C22), 128.8-128.2 (Ar), 82.8 + 82.8 + 82.8 (C27, Diastereomere), 67.1 + 67.1 (C5, C21), 66.6 (C15), 54.8-54.4 (C7, Diastereomere), 51.4-51.2 (C29, Diastereomere), 38.8 + 38.6 (C11, Diastereomere, ²J_{31P-13C} = 2.9 Hz), 31.4 + 31.4 + 31.4 + 31.3 (C13), 30.4-29.1 (C10, Diastereomere), 29.0 + 28.9 (C12, Diastereomere), 28.1 (C28), 25.3 + 25.2 (C8, Diastereomere, ²J_{31P-13C} = 2.2 Hz), 25.0-23.5 (C9, Diastereomere).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.39 + 55.31 + 54.85 + 54.80.

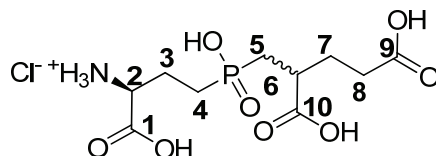
HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₃₇H₄₆NO₁₀P [M + Na]⁺: 718.2752, gef.: 718.2769.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

IR (Film): ν [cm⁻¹] = 3240.8 (w), 3064.6 (w), 3034.2 (w), 2954.4 (m), 1732.8 (s), 1589.8 (w), 1532.4 (m), 1498.5 (m), 1455.5 (m), 1392.8 (m), 1367.9 (m), 1227.0 (s), 1155.8 (s), 1041.1 (s), 914.1 (w), 845.9 (w), 818.5 (w), 751.1 (m), 698.4 (m).

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BARTLEY, D. M., 2005; FENG, Y., 2006] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

GPI 11254-36 11 ((1S)-1-Carboxy-3-((2,4-dicarboxybutyl)(hydroxy)phosphoryl)propan-1-ammoniumchlorid):



Die Synthese erfolgte analog AAV 8 (Edukt: 80 mg (0.16 mmol) (S)-2-(((3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)(methoxy)phosphoryl)methyl)pentandisäuredimethylester **52**). Das erhaltene Rohprodukt wurde nicht zusätzlich gereinigt.

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 50 mg (0.14 mmol, 90 %).

¹H-NMR (600 MHz, D₂O): δ [ppm] = 4.08 (m, 1 H, H-2), 2.75 (breites s, 1 H, H-6), 2.43 (m, 2 H, H-8), 2.16 (m, 3 H, H-3, H-5a), 1.93 (m, 2 H, H-7), 1.88 (m, 1 H, H-5b), 1.86-1.71 (m, 2 H, H-4).

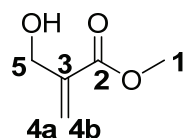
¹³C-NMR (151 MHz, D₂O): δ [ppm] = 178.5 (C10, ³J_{31P-13C} = 5.4 Hz), 177.4 (C9), 171.6 (C1), 53.3 (C2, ³J_{31P-13C} = 15.4 Hz), 38.7 (C6, Diastereomeren, ²J_{31P-13C} = 2.6 Hz bzw. 2.9 Hz), 31.0 (C8), 30.8 + 30.2 (C5, ¹J_{31P-13C} = 91.6 Hz), 28.3 + 28.3 (C7, Diastereomere, ³J_{31P-13C} = 12.1 Hz bzw. 12.0 Hz), 25.2 + 24.6 (C4, Diastereomer A, ¹J_{31P-13C} = 91.3 Hz), 25.2 + 24.6 (C4, Diastereomer B, ¹J_{31P-13C} = 90.9 Hz), 22.8 (C3, ²J_{31P-13C} = 3.3 Hz).

³¹P-NMR (243 MHz, D₂O): δ [ppm] = 48.24.

Die Darstellung erfolgte entsprechend der Literatur.[BARTLEY, D. M., 2005] Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

2-(Hydroxymethyl)-acrylsäuremethylester 66:



Die Synthese erfolgte analog AAV 9 (Edukt: 21 mL (19.95 g, 232 mmol) Acrylsäuremethylester). Das erhaltene Rohprodukt wurde destillativ gereinigt (Kopftemperatur: 38 °C (2 mbar)).

Aussehen: farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 4.11 g (35.4 mmol, 30 %).

Siedepunkt: 38 °C (2 mbar).

R_f: 0.23 (SiO₂, EtOAc:Hexan-2:3, UV₂₅₄/Cersulfat blau).

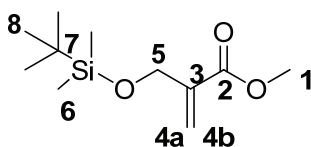
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.25 (t, ²J_{geminal} = 1.3 Hz, 1 H, H-4b), 5.83 (t, ²J_{geminal} = 1.3 Hz, 1 H, H-4a), 4.31 (m, 2 H, H-5), 3.84 (s, 3 H, H-1), 2.46 (s, 1 H, O-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.9 (C2), 139.4 (C3), 126.0 (C4), 62.5 (C5), 52.0 (C1).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₅H₈O₃ [M + Na]⁺: 237.0733, gef.: 237.0739.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[YU, C. Z., 2001; LIU, J., 2009] Das ¹H-NMR-Spektrum entspricht der Literatur.[VLOON, W. J., 1992]

2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)acrylsäuremethylester 69:



Die Synthese erfolgte analog AAV 10 (Edukt: 1.07 g (9.2 mmol; 1 eq.) 2-(Hydroxymethyl)-acrylsäuremethylester **66**; 1.528 g (10.13 mmol; 1.1 eq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid). Statt Imidazol wurden 1.56 mL (11.1 mmol; 1.2 eq.) Triethylamin und 113 mg (1.07 mmol; 0.12 eq.) 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) verwendet. Das erhaltene Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc:Cyclohexan-2:3).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Aussehen: klare, farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 1.69 g (7.33 mmol, 80 %).

R_f: 0.63 (SiO₂, EtOAc:Cyclohexan-2:3, UV₂₅₄/Cersulfat blau).

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ [ppm] = 6.23 (m, 1 H, H-4b), 5.88 (m, 1 H, H-4a), 4.34 (m, 2 H, H-5), 3.72 (s, 3 H, H-1), 0.90 (s, 9 H, H-8), 0.06 (s, 6 H, H-6).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD-*d*₄): δ [ppm] = 166.3 (C2), 139.6 (C3), 124.1 (C4), 61.4 (C5), 51.5 (C1), 25.8 (C8), 18.2 (C7), -5.5 (C6).

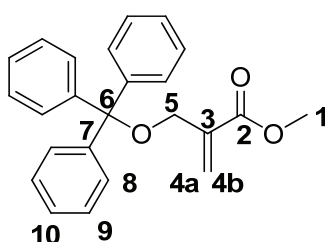
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 57.18 (57.35); H 9.78 (9.63).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₁H₂₂O₃Si [M + Na]⁺: 253.1230, gef.: 253.1187.

IR (Film): ν [cm⁻¹] = 2955.3 (m), 2930.6 (m), 2887.1 (w), 2858.4 (m), 1722.2 (s), 1639.4 (w), 1472.5 (w), 1463.3 (w), 1438.8 (w), 1390.9 (w), 1361.8 (w), 1308.9 (m), 1274.5 (m), 1258.7 (m), 1197.7 (w), 1160.8 (w), 1099.9 (s), 1006.2 (w), 947.7 (w), 838.9 (s), 777.9 (m), 679.8 (w).

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BRASS, S., 2006a] Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.

2-(Triphenylmethoxymethyl)propensäuremethylester 71:



1.01 g (8.69 mmol) 2-(Hydroxymethyl)-acrylsäuremethylester **66** wurden in 15 mL CH₂Cl₂ gelöst und 0.9 mL (11.15 mmol) Pyridin hinzugegeben. Die Mischung wurde auf 0 °C abgekühlt und 5 min gerührt. Anschließend wurden 2.61 g (9.36 mmol) Triphenylmethylchlorid hinzugegeben, 5 min bei 0 °C nachgerührt und dann 16 h bei RT gerührt. Die entstandene Suspension wurde auf 0 °C abgekühlt und 13.5 mL gesättigte NH₄Cl-Lösung hinzugegeben. Die Mischung wurde in einen Scheidetrichter überführt und 10 mL CH₂Cl₂ hinzugegeben. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen hiernach über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer

VIII. EXPERIMENTALTEIL

entfernt. Der gelbe Rückstand wurde über Nacht im Kühlschrank gelagert, wodurch Triphenylmethanol als farbloser Feststoff ausfiel. Zur Abtrennung des Alkohols wurde die Mischung in Hexan aufgenommen und der Feststoff abgesaugt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand auf Grund von noch vorhandenem Triphenylmethanol säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 :Cyclohexan-5:1).

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 1.07 g (3 mmol, 35 %).

Schmelzpunkt: 71 °C.

R_f : 0.43 (SiO_2 , CH_2Cl_2 :Cyclohexan-5:1, UV_{254} /Cersulfat gelb-grün), R_f des Triphenylmethanols: 0.33 (CH_2Cl_2 :Cyclohexan-5:1, UV_{254} /Cersulfat gelb).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.44 (d, $^3J = 12.00$ Hz, 6 H, H-8), 7.30 (t, $^3J = 10.80$ Hz, 6 H, H-9), 7.24 (d, $^3J = 10.80$ Hz, 3 H, H-10), 6.36 (m, 1 H, H-4b), 6.24 (m, 1 H, H-4a), 3.88 (m, 2 H, H-5), 3.67 (s, 3 H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.2 (C2), 143.9 (C7), 137.6 (C3), 128.6 (C8), 127.9 (C9), 127.1 (C10), 124.7 (C4), 87.1 (C6), 62.2 (C5), 51.7 (C1).

CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 80.70 (80.42); H 6.08 (6.19).

MS (EI) [m/z]: 358 (2 %, $[\text{M}]^+$), 281 (25 %, $[\text{M-Ph}]^+$), 259 (47 %, $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CO}]^+$), 244 (41 %, $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{-C}=(\text{C}_6\text{H}_6)]^+$), 243 (100 %, $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}]^+$), 183 (13 %, $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C=OH}]^+$), 165 (40 %, $[\text{9-Fluorenyl}]^+$), 105 (51 %, $[(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-C}\equiv\text{O}]^+$), 77 (12 %, $[\text{Ph}]^+$).

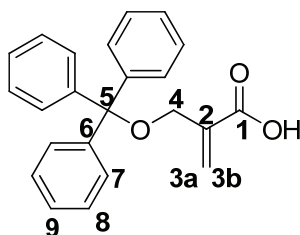
HRMS (EI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 358.1569, gef.: 358.1561.

IR (KBr-Pressling): ν [cm^{-1}] = 3411.2 (w), 3047.2 (w), 2989.4 (w), 2947.0 (w), 2361.3 (w), 1717.1 (s), 1634.0 (m), 1596.1 (w), 1491.1 (m), 1447.7 (s), 1438.1 (s), 1401.5 (w), 1310.4 (s), 1252.8 (w), 1193.3 (m), 1152.5 (m), 1077.5 (s), 1029.8 (w), 998.8 (w), 980.6 (w), 944.6 (m), 927.4 (w), 894.3 (w), 856.2 (w), 820.0 (w), 778.6 (m), 769.8 (m), 751.7 (m), 715.7 (m), 700.2 (s), 642.5 (w), 632.6 (m).

Schmelzpunkt und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum entsprechen der Literatur.[WULFF, G., 1990]

VIII. EXPERIMENTALTEIL

2-(Triphenylmethoxymethyl)propensäure 72:



105 mg (0.29 mmol; 1 eq.) 2-(Triphenylmethoxymethyl)propensäuremethylester **71** wurden in 10 mL dest. THF gelöst und mit 14 mg (0.59 mmol; 2 eq.) LiOH, gelöst in 10 mL H₂O, versetzt. Die Mischung wurde 3 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand mit 20 mL CH₂Cl₂ versetzt. Es wurde mit 1 N NaOH basisch gemacht und geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit 20 mL CH₂Cl₂ gewaschen. Die wässrige Phase wurde anschließend mit 2 N HCl auf pH = 1 gebracht und dreimal mit 25 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene gelbe Öl kristallisierte durch Reiben mit dem Spatel aus. Das Rohprodukt wurde an der Lyophylle über Nacht gefriergetrocknet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc:Cyclohexan-1:1).

Ausbeute: 34 mg (0.1 mmol, 34 %).

R_f: 0.16 (SiO₂, CH₂Cl₂:Cyclohexan-1:1, UV₂₅₄/Cersulfat gelb).

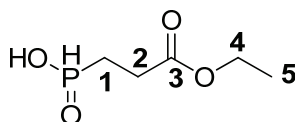
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.45 (m, 6 H, H-7), 7.31 (m, 6 H, H-8), 7.26 (m, 3 H, H-9), 6.48 (m, 1 H, H-3b), 6.33 (m, 1 H, H-3a), 3.87 (s, 2 H, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.8 (C1), 143.7 (C6), 137.0 (C2), 128.5 (C7), 127.9 (C8), 127.1 (C9), 127.1 (C3), 87.1 (C5), 61.8 (C4).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₂₃H₂₀O₃ [M+Na]⁺: 367.1305, gef.: 367.1185.

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

3-Ethoxy-3-oxopropylphosphinsäure 75:



VIII. EXPERIMENTALTEIL

Die Synthese erfolgte analog AAV 13 (Edukt: 2.08 mL (19.2 mmol) Acrylsäureethylester). Das erhaltene Rohprodukt wurde nach Gefriertrocknung an der Lyophylle nicht weiter gereinigt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 1.137 g (6.84 mmol, 36 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.84 (s, 1 H, PO-H), 7.88 + 6.48 (d, ¹J_{31P-1H} = 561.1 Hz, 1 H, P-H), 4.14 (q, ³J_{1H-1H} = 7.1 Hz, 2 H, H-4), 2.61 (dt, ³J_{31P-1H} = 15.8 Hz, ³J_{1H-1H} = 7.6 Hz, 2 H, H-2), 2.05 (dtd, ²J_{31P-1H} = 15.8 Hz, ³J_{1H-1H} = 7.5 Hz, ³J_{1H-1H} = 2.1 Hz, 2 H, H-1), 1.25 (t, ³J_{1H-1H} = 7.1 Hz, 3 H, H-5).

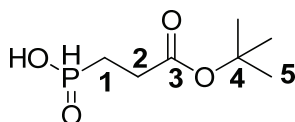
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.0 (C3, ³J_{31P-13C} = 13.2 Hz), 61.2 (C4), 26.2 (C2, ²J_{31P-13C} = 2.8 Hz), 25.1 + 24.2 (C1, ¹J_{31P-13C} = 95.7 Hz), 14.3 (C5).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 36.34.

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₅H₁₁O₄P [M+H]⁺: 167.0468, gef.: 167.0478.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[MATZIARI, M., 2005] Die NMR-Spektren sind vergleichbar mit der Literatur.

3-*tert*-Butoxy-3-oxopropylphosphinsäure 76:



Die Synthese erfolgte analog AAV 13 (Edukt: 2.83 mL (19.2 mmol) Acrylsäure-*tert*-butylester). Das erhaltene Rohprodukt wurde nach Gefriertrocknung an der Lyophylle nicht weiter gereinigt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 3.28 g (16.5 mmol, 86 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.39 (s, 1 H, PO-H), 7.88 + 6.48 (dt, ¹J_{31P-1H} = 559.7 Hz, ³J_{1H-1H} = 2.0 Hz, 1 H, P-H), 2.54 (dt, ³J_{31P-1H} = 15.8 Hz, ³J_{1H-1H} = 7.7 Hz, 2 H, H-2), 2.01 (dtd, ²J_{31P-1H} = 15.6 Hz, ³J_{1H-1H} = 7.5 Hz, ²J_{1H-1H} = 1.9 Hz, 2 H, H-1), 1.44 (s, 9 H, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.3 (C3, ³J_{31P-13C} = 13.3 Hz), 81.5 (C4), 28.1 (C5), 26.3 (C2, ²J_{31P-13C} = 2.6 Hz), 25.3 + 24.3 (C1, ¹J_{31P-13C} = 95.9 Hz).

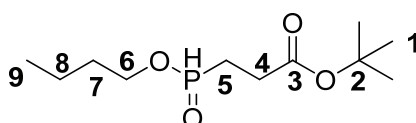
VIII. EXPERIMENTALTEIL

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 35.86.

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₇H₁₄O₄P [M-H]⁻: 193.0635, gef.: 193.0639.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[MATZIARI, M., 2005] Die NMR-Spektren sind vergleichbar mit der Literatur.[REZANKA, P., 2008]

3-(Butoxyhydrophosphoryl)propansäure-*tert*-butylester 81:



In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden 47 mg (0.24 mmol; 1 eq.) 3-*tert*-Butoxy-3-oxopropylphosphinsäure **76** mit 23 µL (0.24 mmol; 1 eq.) abs. *n*-Butanol in 8 mL abs. Acetonitril:abs. Pyridin-3:1-Gemisch unter Argon gelöst und bei RT für 30 min gerührt. Zu der Mischung wurde eine Lösung von 59 µL (58 mg; 0.48 mmol; 2 eq.) Pivaloylchlorid in 8 mL abs. Acetonitril:abs. Pyridin-3:1-Gemisch getropft. Es wurde über Nacht unter Argon bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann über eine Brücke im Vakuum entfernt. Vom Rohprodukt wurden NMR-Spektren direkt nach Entfernen des Lösungsmittels und nach Lagerung für 43 Tagen bei RT unter Argon aufgenommen. Es zeigten sich mit der Zeit Veränderungen in den Spektren, so dass angenommen werden kann, dass das Produkt nicht besonders stabil ist. Das Rohprodukt war mit Pyridiniumchlorid und Pivaloysäure stark verunreinigt. Außerdem zeigten sich im ³¹P-NMR-Spektrum Signale von weiteren Phosphorspezies, wie Phosphinsäure-Pivaloyl-Anhydrid und nicht-umgesetztes Phosphinsäure-Edukt, welche auch in den Massenspektren sichtbar waren.

Aussehen: farbloser, öliges Feststoff.

Ausbeute: nicht bestimmt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.83 + 6.47 (dt, ¹J_{31P-1H} = 544.0 Hz, ³J_{1H-1H} = 1.9 Hz, 1 H, P-H), 4.13-3.89 (m, 2 H, H-6), 2.65-2.39 (m, 2 H, H-4), 2.04-1.94 (m, 2 H, H-5), 1.69-1.56 (m, 2 H, H-7), 1.41-1.30 (m, 2 H, H-8), 0.89 (t, ³J_{1H-1H} = 7.4 Hz, 3 H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.1 (C3), 81.4 (C2), 66.4 (C6, ²J_{31P-13C} = 7.0 Hz), 32.4 (C7, ³J_{31P-13C} = 5.9 Hz), 28.1 (C1), 27.3 (C4), 24.6 + 23.7 (C5, ¹J_{31P-13C} = 95.8 Hz), 18.8 (C8), 13.6 (C9).

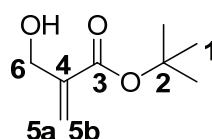
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 37.39.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $C_{11}H_{25}O_4P$ $[M+H]^+$: 251.1407, gef.: 251.1412; $[M+Na]^+$: 273.1226, gef.: 273.1233.

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

2-(Hydroxymethyl)-acrylsäure-*tert*-butylester 90:



Die Synthese erfolgte analog AAV 9 (Edukt: 25.6 mL (175 mmol) Acrylsäure-*tert*-butylester). Das erhaltene Rohprodukt wurde destillativ gereinigt (Kopftemperatur: 47 °C (0.1 mbar)).

Aussehen: farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 11.85 g (74.9 mmol, 43 %).

Siedepunkt: 47 °C (0.1 mbar).

R_f : 0.3 (SiO₂, EtOAc:Hexan-1:2, UV₂₅₄/Cersulfat blau).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.15 (t, $^2J_{\text{geminal}} = 0.7$ Hz, 1 H, H-5b), 5.74 (q, $^2J_{\text{geminal}} = 1.4$ Hz, 1 H, H-5a), 4.28 (q, $^4J_{1\text{H}-1\text{H}} = 0.7$ Hz, 2 H, H-6), 2.26 (s, 1 H, O-H), 1.50 (s, 9 H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 165.9 (C3), 140.9 (C4), 125.0 (C5), 81.6 (C2), 63.0 (C6), 28.2 (C1).

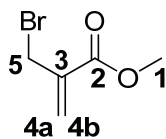
HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $C_8H_{14}O_3$ $[M + Na]^+$: 181.0835, gef.: 181.0843.

IR (Film): ν [cm⁻¹] = 3425.8 (br, m), 3004.7 (w), 2979.3 (m), 2934.3 (w), 1708.5 (s), 1638.8 (w), 1478.8 (w), 1458.4 (w), 1393.1 (m), 1369.1 (m), 1314.7 (m), 1282.4 (m), 1256.9 (m), 1152.1 (s), 1056.8 (s), 947.5 (w), 874.3 (w), 848.1 (w), 818.9 (w), 759.6 (w).

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[YU, C. Z., 2001; LIU, J., 2009] Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.[HOLZ, J., 2008]

VIII. EXPERIMENTALTEIL

2-(Brommethyl)-acrylsäuremethylester 91:



Die Synthese erfolgte analog AAV 11 (Edukt: 5.51 g (47.4 mmol) 2-(Hydroxymethyl)-acrylsäuremethylester **66**). Das erhaltene Rohprodukt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum nicht weiter gereinigt. Es zeigt sich eine leichte Verunreinigung durch 2-(Methoxymethyl)-acrylsäuremethylester, der als Verunreinigung des Edukts in die Reaktion eingebracht wurde.

Aussehen: farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 7.86 g (43.9 mmol, 93 %).

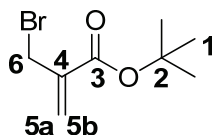
R_f: 0.43 (SiO₂, EtOAc:Hexan-1:4, UV₂₅₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.33 (s, 1 H, H-4b), 5.96 (s, 1 H, H-4a), 4.18 (s, 2 H, H-5), 3.81 (s, 3 H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 165.5 (C2), 137.4 (C3), 129.4 (C4), 52.5 (C5), 29.4 (C1).

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[O'LEARY, B. M., 2001] Die NMR-Spektren entsprechen der Literatur.[BRASS, S., 2006b]

2-(Brommethyl)-acrylsäure-*tert*-butylester 92:



Die Synthese erfolgte analog AAV 11 (Edukt: 3.92 mL (25.2 mmol) 2-(Hydroxymethyl)-acrylsäure-*tert*-butylester **91**). Das erhaltene Rohprodukt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum nicht weiter gereinigt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 4.70 g (21.28 mmol, 84 %).

R_f: 0.66 (SiO₂, EtOAc:Cyclohexan-1:2, UV₂₅₄).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

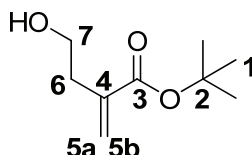
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.22 (dd, ²J_{1H-1H} = 0.8 Hz, 1 H, H-5b), 5.96 (dd, ²J_{1H-1H} = 0.8 Hz, 1 H, H-5a), 4.14 (d, ⁴J_{1H-1H} = 0.7 Hz, 2 H, H-6), 1.52 (s, 9 H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.1 (C3), 139.0 (C4), 128.1 (C5), 81.9 (C2), 30.0 (C6), 28.1 (C1).

CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 42.36 (43.46); H 5.80 (5.93).

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[O'LEARY, B. M., 2001] Es liegen keine analytischen Vergleichsdaten vor.

α-(2-Hydroxyethyl)-acrylsäure-*tert*-butylester **94**:



Aus 2-(Brommethyl)-acrylsäure-*tert*-butylester **92**:

Die Synthese erfolgte analog AAV 12 (Edukt: 1.63 g (54 mmol; 1 eq.) 2-(Brommethyl)-acrylsäure-*tert*-butylester **92**). Das erhaltene Rohprodukt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum nicht weiter gereinigt.

Aussehen: farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 0.70 g (4.1 mmol, 60 %).

R_f: 0.29 (SiO₂, EtOAc:Hexan-1:2, UV₂₅₄/Permanganat braun).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.13 (m, 1 H, H-5b), 5.58 (m, 1 H, H-5a), 3.74 (t, ³J_{1H-1H} = 6.1 Hz, 2 H, H-7), 2.53 (td, ³J_{1H-1H} = 6.0 Hz, ⁴J_{1H-1H} = 0.8 Hz, 2 H, H-6), 2.27 (breites s, 1 H, O-H), 1.49 (s, 9 H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.0 (C3), 139.3 (C4), 126.4 (C5), 81.2 (C2), 62.0 (C7), 35.8 (C6), 28.2 (C1).

CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 61.89 (62.77); H 9.34 (9.36).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₉H₁₆O₃ [M + Na]⁺: 195.0992, gef.: 195.0991.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

IR (Film): ν [cm⁻¹] = 3413.8 (m), 2978.4 (m), 2934.4 (m), 2884.1 (w), 1711.3 (s), 1631.6 (m), 1478.5 (w), 1458.2 (w), 1393.3 (m), 1369.1 (s), 1341.2 (m), 1314.4 (m), 1254.8 (m), 1214.6 (m), 1150.3 (s), 1049.7 (m), 946.4 (w), 852.1 (w), 818.8 (w), 759.5 (w), 683.6 (w).

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[O'LEARY, B. M., 2001] Die NMR-Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.[FISCHER, M., 2007]

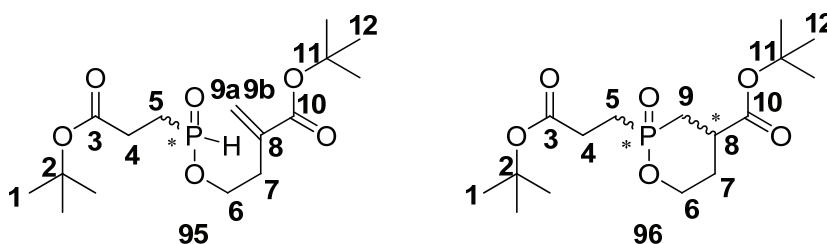
Aus 2-Methylen-4-(tri-isopropylsilyloxy)butansäure-*tert*-butylester **125**:

Die Synthese erfolgte analog AAV 18 (Edukt: 100 mg (0.30 mmol; 1 eq.) 2-Methylen-4-(tri-isopropylsilyloxy)butansäure-*tert*-butylester **125**). Es wurden nur 1.2 eq. TBAF statt 2 eq. eingesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum nicht gereinigt, da dieses Experiment nur zur Testzwecken der prinzipiellen Methodendurchführung gedacht war. Das Rohprodukt enthielt Silylalkohol als Verunreinigung.

Ausbeute: 94 mg Rohprodukt

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₉H₁₆O₃ [M + Na]⁺: 195.0992, gef.: 195.0995.

2-(3-*tert*-Butoxy-3-oxopropyl)-4-(*tert*-butoxy-oxomethyl)-1,2-oxaphosphorinan-2-on **96 über 4-((3-*tert*-Butoxy-3-oxopropyl)hydrophosphoryloxy)-2-methylenbutansäure-*tert*-butylester **95**:**



Die Synthese erfolgte analog AAV 14 (Edukt: 47 mg (0.24 mmol; 1 eq.) 3-*tert*-Butoxy-3-oxopropylphosphinsäure **76**, 41 mg (0.24 mmol; 1 eq.) α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäure-*tert*-butylester **94**). Es wurde nicht mit wasserfreiem Magnesiumsulfat gerührt und es wurden nur 2 eq. statt 3 eq. Pivaloylchlorid verwendet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum über eine Brücke wurde ein leicht gelbliches Öl als Rohprodukt des H-Phosphinsäureesters **95** erhalten. Das Rohprodukt war verunreinigt mit Pyridiniumhydrochlorid und Pivaloylsäure.

Entsprechend AAV 14 wurde das Rohprodukt direkt weiterverarbeitet. Hier wurde entgegen der Vorschrift für 15 min mit wasserfreiem Magnesiumsulfat gerührt. Statt 6 eq. wurden nur 3.1 eq. BSA

VIII. EXPERIMENTALTEIL

verwendet. Nach 96 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum über eine Brücke entfernt und mit 1 mL 2 N HCl-Lösung versetzt sowie 30 min stark gerührt. Das erhaltene Rohprodukt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc:MeOH-50:3) und somit den cyclischen Phosphinsäureester **96** erhalten.

Offenkettiger H-Phosphinsäureester 95:

Ausbeute: nicht bestimmbar.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.86 + 6.49 (dt, ¹J_{31P-1H} = 547.3 Hz, ³J_{1H-1H} = 1.9 Hz, 1 H, P-H), 6.16 (d, ²J = 1.2 Hz, 1 H, H-9b), 5.58 (d, ²J = 1.2 Hz, 1 H, H-9a), 4.25-4.07 (m, 2 H, H-6), 2.64 (t, ³J_{1H-1H} = 6.5 Hz, 2 H, H-7), 2.62-2.44 (m, 2 H, H-4), 2.01 (dtd, J = 15.2 Hz, J = 7.3 Hz, J = 2.0 Hz, 2 H, H-5), 1.47 (s, 9 H, H-1), 1.42 (s, 9 H, H-12).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 137.4 (C8), 127.1 (C9), 81.6 (C2 oder C11), 81.2 (C2 oder C11), 65.0 (C6, ²J_{31P-13C} = 6.8 Hz), 33.4 (C7, ³J_{31P-13C} = 6.2 Hz), 28.1 (C1 und C12), 27.2 (C4, ²J_{31P-13C} = 2.7 Hz), 24.6 + 23.7 (C5, ¹J_{31P-13C} = 95.6 Hz), C3 und C10 waren nicht sichtbar auf Grund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 38.07.

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₆H₂₉O₆P [M + H]⁺: 349.1775, gef.: 349.1771; [M + Na]⁺: 371.1594, gef.: 371.1594.

Cyclischer Phosphinsäureester 96:

Aussehen: farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 38 mg (0.11 mmol, 46 %).

R_f: 0.43 + 0.47 (SiO₂, EtOAc:MeOH-10:1; Cersulfat weiß bzw. blau).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.41 (m, 1 H, H-6a, Diastereomere A + B), 4.14 (m, 1 H, H-6b, Diastereomer A), 4.05 (m, 1 H, H-6b, Diastereomer B), 3.06 (m, 1 H, H-8, Diastereomer A), 2.73 (m, 1 H, H-8, Diastereomer B), 2.56 (m, 2 H, H-4a, H-9a, Diastereomere A + B), 2.20 (m, 1 H, H-4b, Diastereomere A + B), 2.04 (m, 3 H, H-5, H-7a, Diastereomere A + B), 1.82 (m, 1 H, H-7b, Diastereomere A + B), 1.71 (m, 1 H, H-9b), 1.44 + 1.43 + 1.42 + 1.42 (s, 18 H, H-1 und H-12, Diastereomere).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.4 (C10, ³J_{31P-13C} = 16.2 Hz, Diastereomer A), 171.6 (C10, ³J_{31P-13C} = 12.7 Hz, Diastereomer B), 171.5 (C3, ³J_{31P-13C} = 15.6 Hz, Diastereomer B), 171.1 (C3, ³J_{31P-13C} = 14.8 Hz, Diastereomer A), 81.8 (C2, Diastereomer B), 81.4 (C2, Diastereomer A), 81.2 (C11, Diastereomer

VIII. EXPERIMENTALTEIL

B), 81.2 (C11, Diastereomer A), 66.7 (C6, $^2J_{31P-13C} = 5.9$ Hz, Diastereomer B), 64.6 (C6, $^2J_{31P-13C} = 6.2$ Hz, Diastereomer A), 39.3 (C8, $^2J_{31P-13C} = 4.4$ Hz, Diastereomer B), 37.3 (C8, $^2J_{31P-13C} = 5.9$ Hz, Diastereomer A), 29.3 (C7, $^3J_{31P-13C} = 4.4$ Hz, Diastereomer A), 28.0 (C12), 27.9 (C1), 27.3 (C4, $^2J_{31P-13C} = 2.9$ Hz, Diastereomer A), 27.7 + 26.9 (C9, $^1J_{31P-13C} = 83.0$ Hz, Diastereomer A), 26.7 (C4, $^2J_{31P-13C} = 3.1$ Hz, Diastereomer B), 24.6 + 23.6 (C5, $^1J_{31P-13C} = 98.6$ Hz, Diastereomer A), 21.4 + 20.5 (C5, $^1J_{31P-13C} = 91.0$ Hz, Diastereomer B).

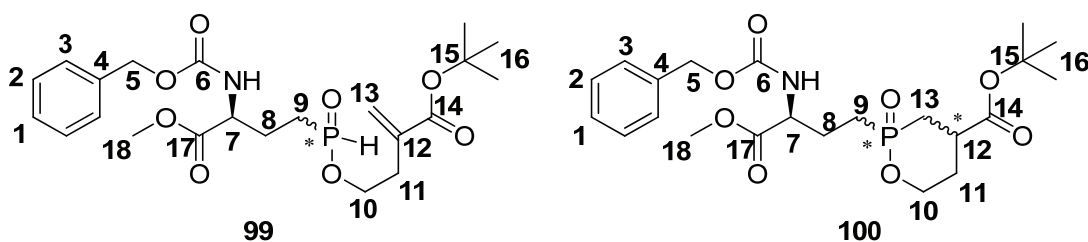
^{31}P -NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 49.88 (Diastereomer A) + 47.51 (Diastereomer B) (Flächenverhältnis 2.2 : 1.0).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $C_{16}H_{29}O_6P$ [M + Na] $^+$: 371.1594, gef.: 371.1603.

IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3434.1 (w), 2977.0 (m), 2931.6 (m), 1726.6 (s), 1477.4 (w), 1457.4 (w), 1393.4 (m), 1367.8 (s), 1250.6 (s), 1158.2 (s), 1056.1 (m), 1025.5 (m), 983.3 (m), 957.4 (m), 906.7 (m), 873.8 (w), 841.0 (m), 752.7 (m), 664.6 (w), 544.7 (w).

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

2-(3-(S)-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)-4-(tert-butoxy-oxomethyl)-1,2-oxaphosphorinan-2-on 100 über 4-((3-(S)-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)hydrophosphoryloxy)-2-methylenbutansäure-tert-butylester 99:



Die Synthese erfolgte analog AAV 14 (Edukt: 50 mg (0.16 mmol; 1 eq.) (S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutylphosphinsäure **14**, 28 mg (0.16 mmol; 1 eq.) α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäure-tert-butylester **94**). Es wurden nur 2 eq. statt 3 eq. Pivaloylchlorid verwendet und 60 h statt 48 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum über eine Brücke wurde ein leicht gelblicher, öliges Feststoff als Rohprodukt des H-Phosphinsäureesters **99** erhalten. Das Rohprodukt war verunreinigt mit Pyridiniumhydrochlorid, Pivaloylsäure, dem demethylierten Carbonsäureprodukt (vermutlich $\delta(^{31}P)$: 37.69 ppm) und Phosphinsäure-pivaloyl-anhydrid.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Entsprechend AAV 14 wurde das Rohprodukt direkt weiterverarbeitet. Hier wurde entgegen der Vorschrift für 15 min mit wasserfreiem Magnesiumsulfat gerührt. Statt 6 eq. wurden nur 3.1 eq. BSA verwendet. Nach 96 h wurde das erhaltene Rohprodukt nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum entsprechend der Vorschrift gewaschen und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc:MeOH-25:1) um den cyclischen Phosphinsäureester **100** zu erhalten. Als Nebenprodukt konnte das demethylierte Carbonsäureprodukt **101** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 16 % isoliert werden ($\delta(^{31}\text{P})$ [ppm]: 52.77 + 52.72 + 51.15 + 50.89; Verhältnisse: 4.6 (2 Signale in etwa gleicher Höhe) : 1.05 : 1.0).

Offenkettiger H-Phosphinsäureester 99:

Ausbeute: nicht bestimmbar.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.71 + 6.36 (d, $^1J_{31\text{P}-1\text{H}}$ = 540.9 Hz, 1 H, P-H), 7.31-7.22 (m, 5 H, Ar-H), 6.11 (s, H, H-13b), 5.53 (s, 1 H, H-13a), 5.63 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, N-H), 5.04 (s, 2 H, H-5), 4.35 (m, 1 H, H-7), 4.21-4.02 (m, 2 H, H-10), 3.69 (s, 3 H, H-18), 2.59 (t, $^3J_{1\text{H}-1\text{H}}$ = 6.4 Hz, 2 H, H-11), 2.20-2.06 (m, 1 H, H-8a), 1.99-1.85 (m, 1 H, H-8b), 1.85-1.70 (m, 2 H, H-9), 1.42 (s, 9 H, H-16).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.9 (C17), 165.6 (C14), 155.8 (C6), 137.2 (C12), 128.6 + 128.3 + 128.1 (Ar), 127.0 (C13), 81.1 (C15), 67.2 (C5), 65.0 (C10), 54.0 (C7), 52.7 (C18), 33.3 (C11, $^3J_{31\text{P}-13\text{C}}$ = 6.1 Hz), 28.0 (C16), 24.0 (C8), C4 und C9 waren nicht sichtbar auf Grund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 37.64.

MS (ESI) [m/z]: berechnet für C₂₂H₃₂NO₈P [M + H]⁺: 470.192, gef.: 470.228.

Cyclischer Phosphinsäureester 100:

Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 22 mg (0.05 mmol, 31 %).

R_f: 0.38 + 0.44 (SiO₂, EtOAc:MeOH-10:1; Cersulfat blau).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.33-7.25 (m, 5 H, Ar-H), 6.07 (m, 1 H, N-H), 5.06 (s, 2 H, H-5), 4.33 (m, 2 H, H-7, H-10a, Diastereomere A + B), 4.08 (m, 1 H, H-10b, Diastereomer A), 3.87 (m, 1 H, H-10b, Diastereomer B), 3.69 (s, 3 H, H-18), 2.98 (m, 1 H, H-12, Diastereomer A), 2.59 (m, 1 H, H-12, Diastereomer B), 2.24-2.02 (m, 2 H, H-8a, H-13a), 2.02-1.86 (m, 2 H, H-8b, H-11a), 1.86-1.70 (m, 3 H, H-11b, H-9), 1.70-1.53 (m, 1 H, H-13b), 1.48-1.35 (m, 9 H, H-16).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 172.5 (C14, $^3J_{31\text{P}-13\text{C}} = 16.1$ Hz), 172.0 (C17), 156.1 (C6), 136.2 (C4), 128.7 + 128.4 + 128.3 (Ar), 81.7 (C15), 67.3 (C5), 66.7 (C10, $^2J_{31\text{P}-13\text{C}} = 7.4$ Hz, Diastereomer B), 64.7 (C10, $^2J_{31\text{P}-13\text{C}} = 6.0$ Hz, Diastereomer A), 54.1 (C7, $^3J_{31\text{P}-13\text{C}} = 16.9$ Hz), 52.9 (C18, Diastereomer B), 52.8 (C18, Diastereomer A), 39.5 (C12, $^2J_{31\text{P}-13\text{C}} = 4.0$ Hz, Diastereomer B), 37.6 (C12, $^2J_{31\text{P}-13\text{C}} = 5.8$ Hz, Diastereomer A), 29.5 (C11, $^3J_{31\text{P}-13\text{C}} = 4.0$ Hz, Diastereomer A), 28.6 (C11, $^3J_{31\text{P}-13\text{C}} = 6.5$ Hz, Diastereomer B), 28.1 (C16), 28.5 + 27.7 (C13, $^1J_{31\text{P}-13\text{C}} = 81.0$ Hz, Diastereomer B), 27.9 + 27.0 (C13, $^1J_{31\text{P}-13\text{C}} = 85.8$ Hz, Diastereomer A), 25.7 + 24.8 (C9, $^1J_{31\text{P}-13\text{C}} = 92.4$ Hz, Diastereomer A), 24.8 (C8, Diastereomer A), 24.4 (C8, Diastereomer B).

^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 48.87 (Diastereomer A) + 46.47 (Diastereomer B) (Flächenverhältnis 2.3 : 1.0).

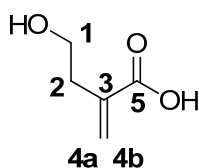
CHN-Analyse: zu wenig Substanz für Bestimmung vorhanden.

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_8\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 470.1938, gef.: 470.1944; $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 492.1758, gef.: 492.1745.

IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3228.8 (w), 3033.1 (w), 2974.8 (m), 1720.7 (s), 1535.2 (m), 1454.1 (m), 1392.8 (w), 1368.1 (m), 1251.4 (m), 1156.1 (m), 1103.3 (w), 1055.6 (m), 1028.4 (m), 983.3 (w), 958.2 (w), 906.4 (w), 872.5 (w), 831.5 (w), 740.6 (w), 698.7 (w).

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

4-Hydroxy-2-methylenbutansäure **110**:



100 mg (1.02 mmol; 1 eq.) Tulipalin A **109** wurden in 2 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. 171 mg (4.08 mmol; 4 eq.) LiOH gelöst in 2 mL Wasser wurden hinzugegeben. Es wurde für 21 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 10 mL 1 N NaOH-Lösung aufgenommen und zweimal mit 10 mL Dichlormethan gewaschen. Es wurde mit 2 N HCl-Lösung auf pH = 1 angesäuert und dreimal mit jeweils 20 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht konnte das gewünschte Produkt als farblose Kristalle erhalten werden.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Aussehen: farblose Kristalle.

Ausbeute: 109 mg (0.94 mmol, 92 %).

Schmelzpunkt: 65 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12.44 (breites s, 1 H, COO-H), 6.06 (d, ²*J*_{geminal} = 1.8 Hz, 1 H, H-4b), 5.61 (d, ²*J*_{geminal} = 1.4 Hz, 1 H, H-4a), 4.58 (breites s, 1 H, CO-H), 3.48 (t, ³*J*_{1H-1H} = 6.9 Hz, 2 H, H-1), 2.37 (t, ³*J*_{1H-1H} = 6.8 Hz, 2 H, H-1).

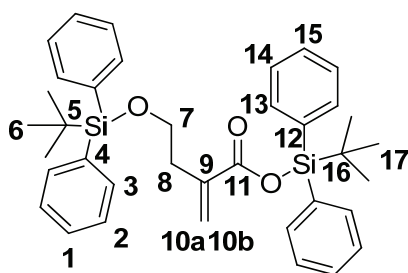
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 168.1 (C5), 138.2 (C3), 125.9 (C4), 59.8 (C1), 35.2 (C2).

CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 51.54 (51.72); H 6.89 (6.94).

IR (KBr-Pressling): ν [cm⁻¹] = 3375.4 (br, s), 2967.0 (s), 2928.0 (s), 2805.7 (s), 2582.4 (s), 2074.5 (w), 1913.1 (m), 1886.1 (m), 1699.1 (s), 1631.2 (s), 1510.8 (w), 1474.2 (m), 1443.5 (m), 1405.0 (s), 1370.6 (m), 1333.3 (m), 1302.7 (s), 1243.9 (s), 1222.4 (s), 1171.5 (m), 1055.5 (s), 1026.1 (s), 999.9 (s), 954.0 (s), 899.2 (m), 862.5 (m), 818.9 (s), 779.6 (s), 688.8 (m), 590.2 (m), 564.8 (m), 484.9 (m).

Die NMR-Spektren sind vergleichbar mit der Literatur.[MENDGEN, T., 2010]

4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylenbutansäure-*tert*-butyldiphenylsilylester **113**:



Die Darstellung erfolgte entsprechend AAV 10 (Edukt: 1.0 g (8.6 mmol; 1 eq.) 4-Hydroxy-2-methylenbutansäure **110**). Da jedoch hier nicht nur die Alkoholfunktion reagiert, sondern zugleich auch die Carbonsäurefunktion, wurden statt 1.1 eq. Imidazol hier 2.2 eq. und statt 1.2 eq. *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid nun 2.2 eq. eingesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde ein trübes, farbloses Öl erhalten, das neben dem gewünschten Produkt noch Silylalkohol aufwies. Das Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt, sondern direkt für die weitere Umsetzung verwendet.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Aussehen: trübes, farbloses Öl.

Ausbeute: 6.27 g Rohprodukt.

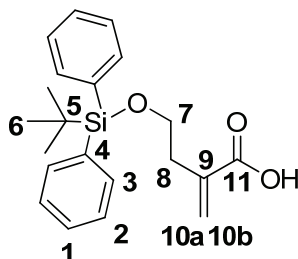
R_f: 0.49 (SiO₂, EtOAc:Hexan-1:10, UV₂₅₄/Permanganat braun).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.67 (td, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 8 H, H-3, H-13), 7.46-7.33 (m, 12 H, H-1, H-2, H-14, H-15), 6.44 (d, ²*J*_{geminal} = 1.5 Hz, 1 H, H-10b), 5.78 (d, ²*J*_{geminal} = 1.0 Hz, 1 H, H-10a), 3.83 (t, ³*J*_{1H-1H} = 6.4 Hz, 2 H, H-7), 2.62 (t, ³*J*_{1H-1H} = 6.3 Hz, 2 H, H-8), 1.13 + 1.05 (s, 18 H, H-6, H-17).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.2 (C11), 138.7 (C9), 135.7 + 135.4 (C3 + C13), 134.0 + 132.0 (C4 + C12), 130.2 + 129.7 (C1 + C15), 128.3 (C10), 127.9 + 127.8 (C2 + C14), 62.4 (C7), 35.3 (C8), 27.1 + 27.0 (C6 + C17), 19.4 + 19.4 (C5 + C16).

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylenbutansäure **114**:



6.25 g (max. 8.6 mmol; 1 eq.) des 4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylenbutansäure-*tert*-butyldiphenylsilylester **113** Rohprodukts wurden in 25 mL THF aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 8.9 mL (25.8 mmol; min. 3 eq.) einer 2.9 N KOH-Lösung hinzuge tropft und 2 h bei RT gerührt. Es wurde mit 1 N HCl-Lösung auf pH = 2 angesäuert und die Lösung mit Dichlormethan verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 40 mL Dichlormethan und zweimal mit 40 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Nach Gefriertrocknung über Nacht an der Lyophylle wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ auf CH₂Cl₂:MeOH-10:1 nach Entfernen des Silylalkohols).

Aussehen: farblose Kristalle.

Ausbeute: 2.54 g (7.16 mmol, 83 % über 2 Stufen).

Schmelzpunkt: 63 °C.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

R_f: 0.19 (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH-30:1, UV₂₅₄/Permanganat braun).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12.46 (breites s, 1 H, COO-H), 7.60 (m, 4 H, H-3), 7.49-7.38 (m, 6 H, H-1, H-3), 6.11 (d, ²J_{geminal} = 1.7 Hz, 1 H, H-10b), 5.65 (m, 1 H, H-10a), 3.74 (t ³J_{1H-1H} = 6.5 Hz, 2 H, H-7), 2.50 (m, 2 H, H-8, wird von DMSO-Signal überlagert), 0.97 (s, 9 H, H-6).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 167.9 (C11), 137.8 (C9), 135.0 (C3), 133.2 (C4), 129.8 (C1), 127.5 (C2), 126.4 (C10), 62.4 (C7), 34.8 (C8), 26.6 (C6), 18.8 (C5).

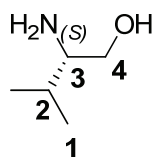
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 70.91 (71.15); H 7.40 (7.39).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₂₁H₂₆O₃Si [M + H]⁺: 355.1724, gef.: 355.1734; [M + Na]⁺: 377.1543, gef.: 377.1554.

IR (KBr-Pressling): ν [cm⁻¹] = 3074.0 (m), 3054.9 (m), 3017.4 (m), 2958.3 (m), 2928.8 (s), 2883.0 (m), 2854.9 (s), 2617.3 (w), 1684.0 (s), 1623.6 (s), 1589.1 (w), 1471.9 (m), 1429.7 (s), 1381.9 8w), 1336.8 (w), 1314.4 (m), 1262.0 (m), 1231.5 (m), 1167.9 (m), 1106.7 (s), 1094.4 (s), 1045.0 (w), 1007.7 (w), 997.9 (w), 960.7 (m), 935.4 (m), 822.5 (m), 793.4 (w), 752.1 (m), 737.4 (m), 701.8 (s), 684.0 (m), 614.0 (s), 595.9 (w), 551.7 (w), 506.3 (s), 489.0 (m).

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

(S)-Valinol 117:



Die Darstellung erfolgte analog AAV 15 (Edukt: 4.01 g (34.26 mmol; 1 eq.) L-Valin **115**). Die farblose Flüssigkeit wurde destillativ gereinigt (Kopftemperatur: 54 °C (1 mbar)).

Aussehen: farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 2.88 g (27.94 mmol, 82 %).

Siedepunkt: 54 °C (1 mbar).

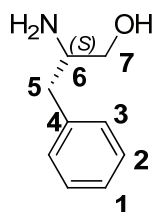
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.61 (dd, J = 10.6 Hz, J = 3.8 Hz, 1 H, H-4a), 3.28 (dd, J = 10.6 Hz, J = 8.7 Hz, 1 H, H-4b), 2.54 (m, 1 H, H-3), 2.27 (breites s, 3 H, N-H, N-H, O-H), 1.56 (m, 6 H, H-2), 0.90 (d, J = 4.8 Hz, 3 H, H-1), 0.88 (d, J = 4.8 Hz, 3 H, H-1).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 64.7 (C4), 58.6 (C3), 31.5 (C2), 19.4 + 18.5 (C1).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[LU, C.-D., 2008; GRANANDER, J., 2002] Die analytischen Daten entsprechen denen der SDBS-Datenbank (CAS: 2026-48-4).

(S)-Phenylalanol 118:



Die Darstellung erfolgte analog AAV 15 (Edukt: 11.16 g (67.6 mmol; 1 eq.) L-Phenylalanin **116**). Das farblose, kristalline Rohprodukt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert.

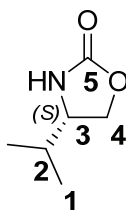
Aussehen: farblose, rechteckig-flache Kristalle.

Ausbeute: 6.62 g (44.13 mmol, 65 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37-7.14 (m, 5 H, Ar-H), 3.63 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1 H, H-7a), 3.39 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1 H, H-7b), 3.13 (m, 1 H, H-6), 2.80 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1 H, H-5a), 2.51 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H-5b), 2.00 (breites s, 3 H, N-H, N-H, O-H).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[LU, C.-D., 2008; GRANANDER, J., 2002] Die analytischen Daten entsprechen denen der SDBS-Datenbank (CAS: 16088-07-6).

(S)-4-(1-Methylethyl)-oxazolidin-2-on 119:



VIII. EXPERIMENTALTEIL

Die Darstellung erfolgte analog AAV 16 (Edukt: 2.86 g (27.75 mmol; 1 eq.) (*S*)-Valinol **117**). Das gelbliche Rohprodukt wurde nach Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht nicht weiter gereinigt.

Aussehen: gelblicher Feststoff.

Ausbeute: 3.3 g (max. 25.5 mmol, max. 92 %) Rohprodukt.

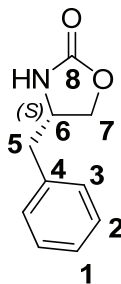
Siedepunkt: 54 °C (1 mbar).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.70 (breites s, 1 H, N-H), 4.43 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H, H-4a), 4.09 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1 H, H-4b), 3.60 (m, 1 H, H-3), 1.72 (m, 1 H, H-2), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-1), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 160.5 (C5), 68.6 (C4), 58.4 (C3), 32.8 (C2), 18.04 + 17.7 (C1).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[LU, C.-D., 2008; GAGE, J. R., 1990] Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[NERZ-STORMES, M., 1991]

(*S*)-4-Benzylloxazolidin-2-on 120:



Die Darstellung erfolgte analog AAV 16 (Edukt: 6.62 g (44.13 mmol; 1 eq.) (*S*)-Phenylalanol **118**). Das gelbliche Rohprodukt wurde aus einer Mischung von Ethylacetat:Hexan-2:1 umkristallisiert.

Aussehen: feine, farblose, nadelförmige Kristalle.

Ausbeute: 5.35 g (30.18 mmol, 68 %).

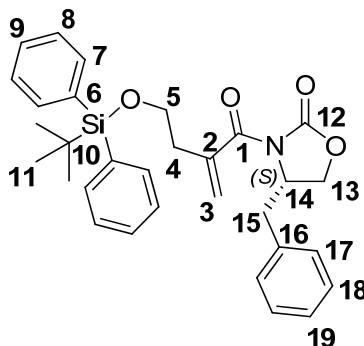
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.28-7.07 (m, 5 H, Ar-H), 6.10 (breites s, 1 H, N-H), 4.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H-7a), 4.04 (m, 2 H, H-7b, H-6), 2.80 (m, 2 H, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.7 (C8), 136.0 (C4), 129.1 (C2), 129.0 (C3), 127.2 (C1), 69.6 (C7), 53.8 (C6), 41.4 (C5).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[LU, C.-D., 2008; GAGE, J. R., 1990] Die analytischen Daten entsprechen denen der SDBS-Datenbank (CAS: 90719-32-7).

(S)-4-Benzyl-3-(4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-methylenbutanoyl)oxazolidin-2-on **121**:



500 mg (1.41 mmol; 1 eq.) 4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylenbutansäure **114** wurden in 2.5 mL abs. THF gelöst und die Lösung auf -78 °C abgekühlt. 220 µL (1.55 mmol; 1.1 eq.) TEA wurden hinzugegeben und anschließend 190 µL (1.55 mmol; 1.1 eq.) Pivaloylchlorid hinzuge tropft. Zur besseren Vermischung wurden zusätzlich 10 mL abs. THF hinzugegeben. Die Mischung wurde auf RT gebracht und 40 min gerührt. Anschließend wurde wieder auf -78 °C gekühlt. In einem zweiten Schlenkkolben wurden 275 mg (1.55 mmol; 1.1 eq.) (S)-4-Benzylloxazolidin-2-on **120** in 2.5 mL abs. THF gelöst und ebenfalls auf -78 °C gekühlt. Zur Oxazolidinon-Lösung wurden 1.11 mL (1.55 mmol; 1.1 eq.) einer 1.4 M Mischung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft und 1 h bei -78 °C gerührt. Die Lithiumorganyl-Lösung wurde mittels Kanüle zur Carbonsäurelösung gegeben und zweimal mit 1 mL abs. THF nachgespült. Es wurde zunächst 2 h bei -78 °C und anschließend 5 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde mit 25 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das farblose, ölige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc:Hexan-1:5).

Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 472 mg (0.92 mmol, 65 %).

Schmelzpunkt: 69-70 °C.

R_f: 0.91 (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH-30:1, UV₂₅₄/Permanganat braun).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.67 (m, 4 H, H-7), 7.44-7.34 (m, 6 H, H-8, H-9), 7.32 (m, 2 H, H-18), 7.28 (m, 1 H, H-19), 7.18 (m, 2 H, H-17), 5.50 (s, 1 H, H-3a), 5.49 (s, 1 H, H-3b), 4.63 (m, 1 H, H-13a), 4.19-4.08 (m, 2 H, H-13b, H-14), 3.83 (td, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2 H, H-5), 3.30 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1 H, H-15a), 2.77-2.57 (m, 3 H, H-15b, H-4), 1.04 (s, 9 H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.6 (C1), 153.0 (C12), 141.5 (C2), 135.7 (C7), 135.3 (C16), 133.8 + 133.7 (C6), 129.8 (C9), 129.5 (C18), 129.1 (C17), 127.8 + 127.8 (C8), 127.5 (C19), 121.9 (C3), 66.5 (C13), 63.2 (C5), 55.4 (C14), 37.8 (C15), 36.6 (C4), 27.0 (C11), 19.3 (C10).

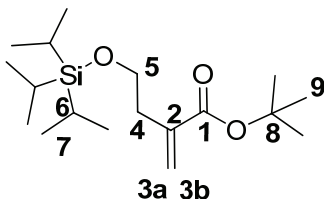
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 72.23 (72.48); H 6.88 (6.87), N 2.87 (2.73).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$ [$M + H$] $^+$: 514.2408, gef.: 514.2413; [$M + \text{Na}$] $^+$: 536.2228, gef.: 536.2234.

IR (KBr-Pressling): ν [cm^{-1}] = 3070.4 (w), 3049.5 (w), 3005.7 (w), 2954.5 (w), 2929.1 (w), 2907.9 (w), 2854.9 (w), 1788.4 (s), 1681.9 (s), 1496.3 (w), 1472.2 (w), 1458.2 (w), 1426.4 (w), 1392.7 (w), 1351.7 (m), 1303.9 (m), 1282.3 (w), 1221.4 (s), 1111.5 (s), 1095.4 (s), 1084.0 (m), 1057.8 (m), 1029.3 (w), 1006.0 (w), 927.5 (w), 859.5 (w), 823.7 (w), 796.6 (w), 755.6 (m), 739.0 (m), 700.6 (s), 687.7 (w), 613.9 (w), 505.3 (m), 490.9 (w).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[LIU, X. W., 2002] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

2-Methylen-4-(tri-isopropylsilyloxy)butansäure-*tert*-butylester 125:



Die Synthese erfolgte analog AAV 10 (Edukt: 100 mg (0.58 mmol; 1 eq.) 2-(Hydroxymethyl)-acrylsäure-*tert*-butylester **94**; 0.15 mL (0.696 mmol; 1.2 eq.) Triisopropylsilylchlorid). Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Dichlormethan).

Aussehen: klare, farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 130 mg (0.40 mmol, 68 %).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

R_f: 0.66 (SiO₂, CH₂Cl₂, Permanganat braun).

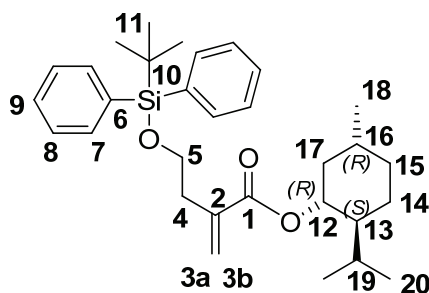
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H-3b), 5.55 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-3a), 3.79 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, H-5), 2.51 (td, *J* = 6.6 Hz, *J* = 0.8 Hz, 2 H, H-4), 1.48 (s, 9 H, H-9), 1.11-1.01 (m, 21 H, H-6, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.6 (C1), 139.1 (C2), 126.1 (C3), 80.6 (C8), 62.3 (C5), 35.8 (C4), 28.2 (C9), 18.2 (C7), 12.1 (C6).

HRMS (ESI) [*m/z*]: berechnet für C₁₈H₃₆O₃Si [*M* + H]⁺: 329.2506, gef.: 329.2516.

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylenbutansäure-(1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl-ester **126**:



Die Synthese erfolgte analog AAV 17 (Edukt: 600 mg (1.69 mmol; 1 eq.) 4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylenbutansäure **114**; 792 mg (5.07 mmol; 3 eq.) L-Menthol **123**). Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Dichlormethan).

Aussehen: klares, farbloses Öl.

Ausbeute: 662 mg (1.34 mmol, 80 %).

R_f: 0.89 (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH-10:1, Cersulfat blau).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.66 (m, 4 H, H-7), 7.46-7.33 (m, 6 H, H-8, H-9), 6.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H-3b), 5.60 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H-3a), 4.72 (td, *J* = 10.9 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1 H, H-12), 3.79 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, H-5), 2.58 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, H-4), 1.97 (m, 1 H, H-17a), 1.83 (sept von d, *J* = 7.0 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1 H, H-19), 1.68 (m, 2 H, H-14a, H-15a), 1.49 (m, 1 H, H-16), 1.39 (m, 1 H, H-13), 1.08 (m, 1 H, H-14b), 1.04 (s, 9 H, H-11), 0.94 (m, 1 H, H-17b), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, H-18), 0.87 (m, 1 H, H-15b), 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, H-20), 0.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, H-20).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.7 (C1), 138.0 (C2), 135.7 (C7), 134.0 + 134.0 (C6), 129.7 (C9), 127.8 (C8), 126.8 (C3), 74.6 (C12), 62.7 (C5), 47.2 (C13), 40.9 (C17), 35.4 (C4), 34.4 (C15), 31.5 (C16), 27.0 (C11), 26.5 (C19), 23.6 (C14), 22.2 (C18), 20.9 + 16.5 (C20), 19.4 (C10).

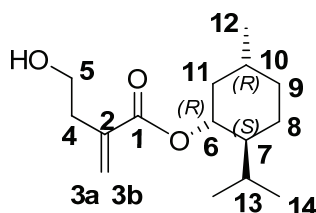
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 75.49 (75.56); H 9.09 (9.00).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 493.3132, gef.: 493.3133; $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 515.2957, gef.: 515.2953.

IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3071.0 (w), 2956.6 (s), 2930.6 (s), 2857.9 (m), 1711.3 (s), 1630.3 (w), 1472.4 (w), 1462.8 (w), 1428.0 (m), 1387.8 (w), 1299.7 (w), 1217.8 (w), 1168.5 (m), 1149.0 (m), 1111.8 (s), 1045.6 (w), 933.7 (w), 823.2 (w), 737.3 (m), 701.8 (s), 613.5 (w), 505.3 (m), 490.1 (w).

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

4-Hydroxy-2-methylenbutansäure-(1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl-ester 127:



Die Synthese erfolgte analog AAV 18 (Edukt: 58 mg (0.117 mmol; 1 eq.) 4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylenbutansäure-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl-ester **126**). Es wurden nur 1.2 eq. statt 2 eq. TBAF verwendet. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Dichlormethan). Das erhaltene Öl enthielt noch leichte Verunreinigungen.

Aussehen: gelbliches Öl.

Ausbeute: 18 mg (0.07 mmol, 59 %).

R_f : 0.08 (SiO_2 , CH_2Cl_2 , Permanganat braun).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.21 (d, J = 1.3 Hz, 1 H, H-3b), 5.63 (d, J = 1.0 Hz, 1 H, H-3a), 4.75 (td, J = 10.8 Hz, J = 4.3 Hz, 1 H, H-6), 3.75 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, H-5), 2.57 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, H-4), 2.02 (m, 1 H, H-11a), 1.85 (m, 2 H, H-13, O-H), 1.69 (m, 2 H, H-8a, H-9a), 1.50 (m, 1 H, H-10), 1.44 (m, 1 H, H-7), 1.06 (m, 1 H, H-8b), 1.02 (m, 1 H, H-11b), 0.90 (d, J = 5.8 Hz, 3 H, H-12), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, H-14), 0.89 (m, 1 H, H-9b), 0.76 (d, J = 7.0 Hz, 3 H, H-14).

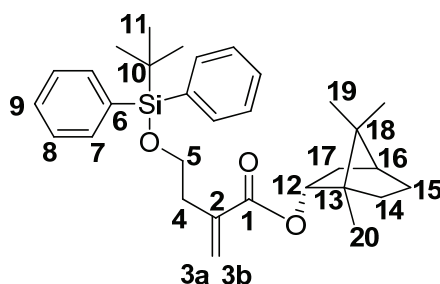
VIII. EXPERIMENTALTEIL

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.2 (C1), 138.2 (C2), 126.9 (C3), 75.1 (C6), 61.9 (C5), 47.3 (C7), 40.9 (C11), 35.8 (C4), 34.4 (C9), 31.5 (C10), 26.6 (C13), 23.6 (C8), 22.1 (C12), 20.9 + 16.5 (C14).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 277.1774, gef.: 277.1780.

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylenbutansäure-(1*R*,2*R*,4*S*)-borneyl-ester **128**:



Die Synthese erfolgte analog AAV 17 (Edukt: 600 mg (1.69 mmol; 1 eq.) 4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylenbutansäure **114**; 782 mg (5.07 mmol; 3 eq.) (-)-Borneol **124**). Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Dichlormethan).

Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 696 mg (1.42 mmol, 84 %).

R_f : 0.72 (SiO_2 , CH_2Cl_2 , UV_{254} /Permanganat braun).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.66 (m, 4 H, H-7), 7.44-7.34 (m, 6 H, H-8, H-9), 6.25 (d, J = 1.6 Hz, 1 H, H-3b), 5.62 (d, J = 1.2 Hz, 1 H, H-3a), 4.89 (m, 1 H, H-12), 3.81 (t, J = 6.4 Hz, 2 H, H-5), 2.60 (t, J = 6.3 Hz, 2 H, H-4), 2.37 (m, 1 H, H-17a), 1.92 (m, 1 H, H-14a), 1.74 (m, 1 H, H-15a), 1.68 (t, J = 4.5 Hz, 1 H, H-16), 1.30 (m, 1 H, H-14b), 1.19 (m, 1 H, H-15b), 1.04 (s, 9 H, H-11), 0.95 (dd, J = 13.8 Hz, J = 3.5 Hz, 1 H, H-17b), 0.92 (s, 3 H, H-19), 0.88 (s, 3 H, H-19), 0.81 (s, 3 H, H-20).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.4 (C1), 138.0 (C2), 135.7 (C7), 134.0 (C6), 129.7 (C9), 127.8 (C8), 126.8 (C3), 80.3 (C12), 62.6 (C5), 49.0 (C13), 47.9 (C18), 45.0 (C16), 37.0 (C17), 35.4 (C4), 28.1 (C15), 27.4 (C14), 27.0 (C11), 19.8 + 19.0 (C19), 19.3 (C10), 13.7 (C20).

CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 75.45 (75.87); H 8.63 (8.63).

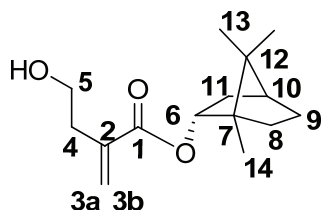
HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 491.2976, gef.: 491.2985; [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 513.2795, gef.: 513.2802.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3071.3 (m), 3049.4 (w), 2956.6 (s), 2879.4 (s), 2858.0 (s), 2119.6 (w), 1715.3 (s), 1632.0 (w), 1589.6 (w), 1472.7 (m), 1454.0 (m), 1428.1 (s), 1390.3 (m), 1361.7 (m), 1337.9 (m), 1305.9 (m), 1265.0 (m), 1215.5 (m), 1157.1 (s), 1112.5 (s), 1048.0 (m), 1020.0 (m), 993.4 (m), 981.2 (w), 932.5 (m), 888.7 (w), 823.5 (m), 777.9 (w), 738.1 (s), 702.2 (s), 621.9 (w), 613.9 (m), 505.3 (s), 490.1 (m).

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

4-Hydroxy-2-methylenbutansäure-(1*R*,2*R*,4*S*)-borneyl-ester **129**:



Die Synthese erfolgte analog AAV 18 (Edukt: 500 mg (1.02 mmol; 1 eq.) 4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylenbutansäure-(1*R*,2*R*,4*S*)-borneyl-ester **128**). Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 und CH_2Cl_2 :MeOH-20:1). Es wurden zwei Fraktionen erhalten, die identische NMR-Spektren zeigten.

Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 207 mg (0.82 mmol, 80 %).

R_f: 0.08 (SiO_2 , CH_2Cl_2 , Permanganat braun).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.26 (d, J = 1.2 Hz, 1 H, H-3b), 5.65 (d, J = 0.9 Hz, 1 H, H-3a), 4.92 (m, 1 H, H-6), 3.77 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, H-5), 2.59 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, H-4), 2.39 (m, 1 H, H-11a), 2.01 (br s, 1 H, O-H), 1.95 (m, 1 H, H-8a), 1.76 (m, 1 H, H-9a), 1.70 (t, J = 4.5 Hz, 1 H, H-10), 1.34 (m, 1 H, H-8b), 1.24 (m, 1 H, H-9b), 1.00 (dd, J = 13.8 Hz, J = 5.7 Hz, 1 H, H-11b), 0.92 (s, 3 H, H-13), 0.88 (s, 3 H, H-13), 0.85 (s, 3 H, H-14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.8 (C1), 138.1 (C2), 127.0 (C3), 80.8 (C6), 61.8 (C5), 49.1 (C7), 47.9 (C12), 45.0 (C10), 36.9 (C11), 35.8 (C4), 28.2 (C9), 27.4 (C8), 19.8 + 19.0 (C13), 13.7 (C14).

CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 71.12 (71.39); H 9.66 (9.59).

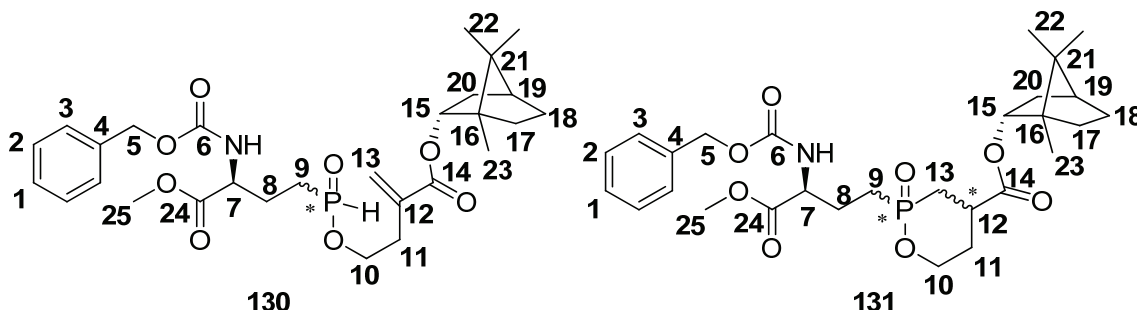
HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ [$M + H$]⁺: 253.1798, gef.: 253.1798.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3330.0 (br s), 2954.1 (s), 2880.5 (m), 2361.5 (w), 2336.5 (w), 1714.9 (s), 1652.8 (w), 1629.2 (m), 1472.6 (w), 1455.8 (m), 1390.6 (w), 1307.4 (m), 1199.1 (m), 1152.0 (m), 1113.9 (w), 1046.0 (m), 992.2 (w), 943.3 (w), 867.4 (w), 816.9 (w).

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

2-(3-(S)-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)-4-((1R,2R,4S)-borneoxy-oxomethyl)-1,2-oxaphosphorinan-2-on 131 über 4-((3-(S)-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)hydrophosphoryloxy)-2-methylenbutansäure-(1R,2R,4S)-borneyl-ester 130:



Die Synthese erfolgte analog AAV 14 (Edukt: 50 mg (0.16 mmol; 1 eq.) (S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutylphosphinsäure **14**, 40 mg (0.16 mmol; 1 eq.) 4-Hydroxy-2-methylenbutansäure-(1R,2R,4S)-borneyl-ester **129**). Es wurden zunächst 2 eq. statt 3 eq. Pivaloylchlorid verwendet und nach 5 Tagen nochmal 1 eq. hinzugegeben, da in den NMR-Spektren noch Alkohol zu sehen war. Es wurde insgesamt 7 Tage statt 2 Tage bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum über eine Brücke wurde ein leicht gelblicher, öliges Feststoff als Rohprodukt des H-Phosphinsäureesters **130** erhalten. Trotz des Überschusses an Pivaloylchlorid und längerer Reaktionszeit wurde der Alkohol nicht vollständig umgesetzt. Das Rohprodukt enthielt außerdem noch Pyridiniumhydrochlorid, Pivaloysäure und demethyliertes Carbonsäureprodukt (vermutlich $\delta(^{31}\text{P})$: 37.71 ppm).

Entsprechend AAV 14 wurde das Rohprodukt direkt weiterverarbeitet. Nach 96 h wurde das erhaltene Rohprodukt nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum entsprechend der Vorschrift gewaschen und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc:MeOH-25:1) um den cyclischen Phosphinsäureester **131** zu erhalten. Als Nebenprodukt konnte das demethylierte Carbonsäureprodukt als farbloses Öl isoliert werden.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Offenkettiger H-Phosphinsäureester **130**:

Ausbeute: nicht bestimmbar.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.78 + 6.43 (d, ¹J_{31P-1H} = 540.4 Hz, 1 H, P-H), 7.42-7.22 (m, 5 H, Ar-H), 6.29 (m, 1 H, H-13b), 5.67 (m, 1 H, H-13a), 5.61 (m, 1 H, N-H), 5.11 (m, 2 H, H-5), 4.93 (m, 1 H, H-15), 4.42-4.28 (m, 1 H, H-7), 4.20 (m, 2 H, H-10), 3.76 (s, 3 H, H-25), 2.72 (m, 2 H, H-11), 2.39 (m, 1 H, H-20a), 2.20 (m, 1 H, H-8a), 2.00-1.70 (m, 3 H, H-8b, H-9), 1.92 (m, 1 H, H-17a), 1.77 (m, 1 H, H-18a), 1.70 (m, 1 H, H-19), 1.34 (m, 1 H, H-17b), 1.25 (m, 1 H, H-18b), 1.00 (m, 1 H, H-20b), 0.92 (s, 3 H, H-22), 0.88 (s, 3 H, H-22), 0.85 (s, 3 H, H-23).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 37.65.

MS (ESI) [m/z]: berechnet für C₂₈H₄₀NO₈P [M + Na]⁺: 572.023, gef.: 572.238.

Cyclischer Phosphinsäureester **131**:

Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 18 mg (0.03 mmol, 20 %).

R_f: 0.33 + 0.37 (SiO₂, EtOAc; Cersulfat erst weiß, dann blau/Permanganat weiß).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.41-7.28 (m, 5 H, Ar-H), 5.66 (m, 1 H, N-H), 5.11 (m, 2 H, H-5), 4.91 (m, 1 H, H-15), 4.42 (m, 2 H, H-7, H-10a), 4.17 (m, 1 H, H-10b, Diastereomer A), 3.95 (m, 1 H, H-10b, Diastereomer B), 3.75 (s, 3 H, H-18), 3.18 (m, 1 H, H-12, Diastereomer A), 2.76 (m, 1 H, H-12, Diastereomer B), 2.41-2.11 (m, 3 H, H-20a, H-8a, H-13a), 2.11-1.66 (m, 9 H, H-8b, H-13b, H-11a, H-11b, H-9a, H-9b, H-17a, H-18a, H-19), 1.37-1.17 (m, 2 H, H-17b, H-18b), 0.99 (dd, J = 13.8 Hz, J = 3.4 Hz, 1 H, H-20b, Diastereomer B), 0.95 (dd, J = 13.9 Hz, J = 3.5 Hz, 1 H, H-20b, Diastereomer A), 0.90 (s, 3 H, H-22), 0.87 (s, 3 H, H-22), 0.82 (s, 3 H, H-23).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.4 (C14, ³J_{31P-13C} = 14.9 Hz), 172.0 (C24), 156.2 (C6), 136.3 (C4), 128.7 + 128.4 + 128.3 (Ar), 81.4 + 81.3 + 81.0 (C15), 67.3 (C5), 66.7 (C10, Diastereomer B), 64.6 (C10, Diastereomer A), 54.1 (C7), 52.9 + 52.9 + 52.8 (C25), 49.1 (C16, Diastereomer A), 49.0 (C16, Diastereomer B), 48.1 (C21), 45.0 (C19), 38.9 + 38.8 (C12, Diastereomer B), 36.9 (C12, Diastereomer A), 36.9 (C20, Diastereomer A), 36.8 (C20, Diastereomer B), 29.7 (C11, ³J_{31P-13C} = 3.7 Hz, Diastereomer A), 29.5 (C11, ³J_{31P-13C} = 3.9 Hz, Diastereomer A'), 28.6 (C11, ³J_{31P-13C} = 6.4 Hz, Diastereomer B), 28.5 (C11, ³J_{31P-13C} = 6.4 Hz, Diastereomer B'), 28.3 + 27.7 (C13, ¹J_{31P-13C} = 81.6 Hz, Diastereomer), 28.2 + 27.7 (C13, ¹J_{31P-13C} = 81.5 Hz, Diastereomer), 28.3 (C18, Diastereomer B), 28.1 (C18, Diastereomer A), 27.7 + 27.1 (C13, ¹J_{31P-13C} = 82.6 Hz, Diastereomer), 27.3 (C17, Diastereomer B), 27.3 (C17,

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Diastereomer A), 25.5 + 24.9 (C9, $^1J_{31\text{P}-13\text{C}} = 94.2$ Hz), 24.7 + 24.3 (C8), 19.8 + 18.9 (C22), 13.7 + 13.7 + 13.6 (C23).

^{31}P -NMR (243 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 49.09 + 48.96 (Diastereomer A) + 46.40 (Diastereomer B) (Flächenverhältnis 1.0 : 1.0 : 4.4).

CHN-Analyse: zu wenig Substanz für eine genaue Bestimmung.

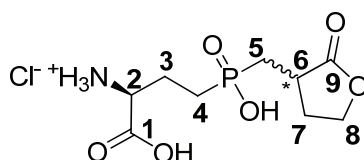
MS (EI) [m/z]: 549 (12 %, $[\text{M}]^+$), 490 (27 %, $[\text{M}-\text{COOMe}]^+$), 442 (8 %, $[\text{M}-\text{OBenzyl}]^+$), 414 (21 %, $[\text{M}-\text{Cbz}]^+$), 396 (22 %, $[\text{M}-\text{OBorneyl}]^+$), 370 (15 %, $[\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{P}]^+$), 306 (54 %, $[\text{M}-\text{Benzyl}-\text{OBorneyl}+\text{H}]^+$), 146 (29 %, $[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3\text{P}]^+$), 91 (100 %, $[\text{Benzyl}]^+$).

HRMS (EI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NO}_8\text{P}$ $[\text{M}]^+$: 549.2492, gef.: 549.2470.

IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3240.1 (w), 3033.9 (w), 2954.3 (s), 1725.8 (s), 1537.3 (m), 1454.0 (m), 1366.4 (w), 1249.7 (s), 1145.4 (m), 1113.6 (m), 1057.6 (s), 964.4 (m), 904.7 (w), 868.1 (w), 812.3 (w), 741.5 (w), 698.7 (w), 530.5 (w).

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

(1S)-1-Carboxy-3-(hydroxy((2-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl)phosphoryl)propan-1-aminiumchlorid 133:



Aus 2-(3-(S)-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)-4-((1R,2R,4S)-borneoxy-oxomethyl)-1,2-oxaphosphorinan-2-on **131**:

Die Synthese erfolgte analog AAV 8 (Edukt: 87 mg (0.16 mmol) 2-(3-(S)-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)-4-((1R,2R,4S)-borneoxy-oxomethyl)-1,2-oxaphosphorinan-2-on **131**). Das erhaltene Rohprodukt wurde nicht zusätzlich gereinigt.

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 43 mg (<90 %) Rohprodukt.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

¹H-NMR (600 MHz, D₂O): δ [ppm] = 4.60 (m, 1 H, H-8a), 4.44 (m, 1 H, H-8b), 4.30 (m, 1 H, H-2), 3.15 (m, 1 H, H-6), 2.72 (m, 1 H, H-7a), 2.47 (m, 1 H, H-5a), 2.35 (m, 2 H, H-3), 2.29 (m, 1 H, H-7b), 2.16 (m, 1 H, H-4a), 2.10 (m, 1 H, H-5b), 2.05 (m, 1 H, H-4b).

¹³C-NMR (151 MHz, D₂O, Inverse gated coupling): δ [ppm] = 181.9 (C9, $^3J_{31P-13C}$ = 16.4 Hz), 170.9 (C1), 68.1 (C8), 52.7 (C2, $^3J_{31P-13C}$ = 15.4 Hz, Diastereomer), 52.7 (C2, $^3J_{31P-13C}$ = 15.4 Hz, Diastereomer), 34.0 (C6, $^2J_{31P-13C}$ = 3.8 Hz), 28.9 (C7, $^3J_{31P-13C}$ = 2.8 Hz, Diastereomer), 28.9 (C7, $^3J_{31P-13C}$ = 2.6 Hz, Diastereomer), 28.8 + 28.2 (C5, $^1J_{31P-13C}$ = 93.6 Hz), 24.9 + 24.2 (C4, $^1J_{31P-13C}$ = 91.6 Hz, Diastereomer), 24.8 + 24.2 (C4, $^1J_{31P-13C}$ = 91.8 Hz, Diastereomer), 22.3 (C3, $^2J_{31P-13C}$ = 2.3 Hz, Diastereomer), 22.3 (C3, $^2J_{31P-13C}$ = 2.7 Hz, Diastereomer).

³¹P-NMR (162 MHz, D₂O): δ [ppm] = 51.74.

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₉H₁₆NO₆P [M - H]⁻: 264.0642, gef.: 264.0631.

Aus 2-(3-(S)-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)-4-(tert-butoxy-oxomethyl)-1,2-oxaphosphorinan-2-on **100**:

Die Synthese erfolgte analog AAV 8 (Edukt: 100 mg (0.21 mmol) 2-(3-(S)-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutyl)-4-(tert-butoxy-oxomethyl)-1,2-oxaphosphorinan-2-on **100**). Das erhaltene Rohprodukt wurde nicht zusätzlich gereinigt.

Ausbeute: 43 mg (<98 %) Rohprodukt.

Aus 3-[[[(3-(S)-(N-Benzyloxycarbonylamino)-3-methoxycarbonyl)-propyl](hydroxy)phosphinyl)methyl]-2-oxotetrahydrofuran **134**:

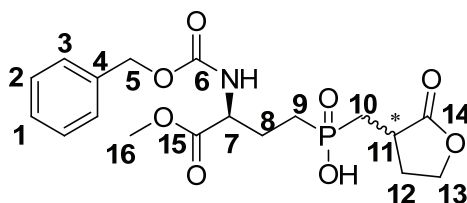
Die Synthese erfolgte analog AAV 8 (Edukt: 100 mg (max. 0.24 mmol) 3-[[[(3-(S)-(N-Benzyloxycarbonylamino)-3-methoxycarbonyl)-propyl](hydroxy)phosphinyl)methyl]-2-oxotetrahydrofuran **134**). Das erhaltene Rohprodukt wurde nicht zusätzlich gereinigt.

Ausbeute: 76 mg Rohprodukt.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BARTLEY, D. M., 2005] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

3-[[[(3-*S*)-(N-Benzyloxycarbonylamino)-3-methoxycarbonyl]-propyl](hydroxy)phosphinyl)methyl]-2-oxotetrahydrofuran **134**:



Die Synthese erfolgte analog AAV 6 (Edukt: 207 mg (0.66 mmol; 1 eq.) (*S*)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-4-methoxy-4-oxobutylphosphinsäure **14**; 57 μ L (0.66 mmol; 1 eq.) Tulipalin A **109**). Das erhaltene Rohprodukt wurde nicht zusätzlich gereinigt. Es enthielt neben nicht umgesetztem Tulipalin A noch demethyliertes Carbonsäureprodukt ($\delta(^{31}\text{P}) = 50.12$ ppm) sowie weitere nicht identifizierte Verunreinigungen.

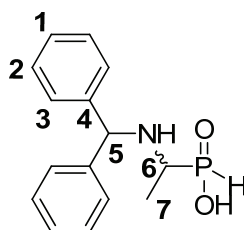
Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 384 mg Rohprodukt.

^{31}P -NMR (162 MHz, D_2O): δ [ppm] = 49.17.

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_8\text{P}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 414.1312, gef.: 414.1312; [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 436.1132, gef.: 436.1126.

1-(Benzhydrylamino)ethylphosphinsäure **141**:



Die Synthese erfolgte analog AAV 19 (Edukt: 5.1 mL (91 mmol; 2 eq.) Acetaldehyd). Es wurden 2 eq. statt 1.5 eq. Aldehyd verwendet und die Reaktionsmischung auf 85 °C statt 100 °C erhitzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt.

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 11.76 g (42,7 mmol, 94 %).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Schmelzpunkt: 240-241 °C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 7.45-7.15 (m, 10.5 H, Ar-H, P-H), 6.11 (s, P-H), 5.11 (s, 1 H, H-5), 2.50 (m, 1 H, H-6), 1.12 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 7.0 Hz, 3 H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 144.1 + 143.2 (C4), 129.4 + 129.3 + 127.9 + 127.8 + 127.7 (Ar), 64.1 (C5, ³*J*_{31P-13C} = 12.0 Hz), 51.4 + 50.4 (C6, ¹*J*_{31P-13C} = 103.4 Hz), 12.4 (C7).

³¹P-NMR (162 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 30.71.

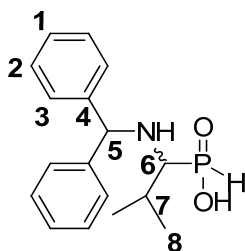
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 65.45 (65.45); H 6.57 (6.59); N 5.01 (5.09).

HRMS (ESI) [*m/z*]: berechnet für C₁₅H₁₈NO₂P [*M* + *H*]⁺: 276.1148, gef.: 276.1144; [*M* + Na]⁺: 298.0967, gef.: 298.0693.

IR (KBr-Pressling): ν [cm⁻¹] = 3422.1 (w), 3058.4 (w), 3030.0 (w), 3007.0 (w), 2977.0 (w), 2932.7 (w), 2608.2 (m), 2369.1 (m), 2300.5 (s), 1962.3 (w), 1591.4 (s), 1510.0 (w), 1496.5 (m), 1455.0 (m), 1433.0 (w), 1375.1 (w), 1348.2 (w), 1318.0 (w), 1266.7 (w), 1231.4 (m), 1183.7 (s), 1131.5 (w), 1088.5 (w), 1043.9 (s), 988.7 (m), 965.5 (m), 926.1 (w), 912.2 (w), 800.4 (w), 746.8 (s), 702.7 (s), 695.9 (s), 672.9 (m), 644.1 (w), 622.0 (w), 606.7 (w), 571.6 (w), 544.1 (m), 465.4 (w).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BAYLIS, E. K., 1984; CHANG, Y.-P., 2006] Die NMR-Spektren sind vergleichbar mit der Literatur.[CHANG, Y.-P., 2006]

1-(Benzhydrylamino)-2-methylpropylphosphinsäure 142:



Die Synthese erfolgte analog AAV 19 (Edukt: 1.51 mL (16.5 mmol; 1.5 eq.) Isobutyraldehyd). Die Reaktionsmischung wurde auf 85 °C statt 100 °C erhitzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt.

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 1.01 g (3.34 mmol, 30 %).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Schmelzpunkt: 188-189 °C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 7.53 + 6.27 (d, $^1J_{31P-1H}$ = 502.6 Hz, 1 H, P-H), 7.41-6.99 (m, 10 H, Ar-H), 5.10 (s, 1 H, H-5), 2.28 (dd, J = 10.5 Hz, J = 4.1 Hz, 1 H, H-6), 2.00 (m, 1 H, H-7), 0.88 (s, 3 H, H-8), 0.86 (s, 3 H, H-8).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 144.1 + 143.8 (C4), 129.6 + 129.6 + 128.6 + 128.3 + 128.3 + 128.2 (Ar), 65.9 (C5, $^3J_{31P-13C}$ = 6.2 Hz), 61.9 + 60.9 (C6, $^1J_{31P-13C}$ = 99.3 Hz), 28.9 (C7, $^2J_{31P-13C}$ = 1.8 Hz), 20.9 (C8, $^3J_{31P-13C}$ = 9.8 Hz), 19.2 (C8, $^3J_{31P-13C}$ = 4.3 Hz).

³¹P-NMR (162 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 29.31.

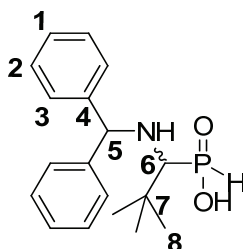
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 67.22 (67.31); H 7.34 (7.31); N 4.57 (4.62).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₇H₂₂NO₂P [M + H]⁺: 304.1461, gef.: 304.1465; [M + Na]⁺: 326.1280, gef.: 326.1275.

IR (KBr-Pressling): ν [cm⁻¹] = 3433.5 (w), 3062.8 (w), 3037.1 (w), 2961.6 (w), 2877.0 (w), 2646.8 (w), 2313.8 (m), 1586.0 (m), 1489.9 (m), 1456.4 (m), 1398.1 (w), 1370.3 (w), 1344.2 (w), 1221.9 (s), 1181.8 (s), 1100.5 (w), 1053.1 (s), 1012.4 (m), 961.5 (w), 758.3 (m), 739.7 (m), 701.8 (s), 693.2 (m), 611.2 (w), 598.4 (w), 522.0 (m), 465.9 (w), 440.9 (w).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BAYLIS, E. K., 1984; CHANG, Y.-P., 2006] Der Schmelzpunkt entspricht dem der Literatur.[BAYLIS, E. K., 1984; STRANCAR, K., 2007]

1-(Benzhydrylamino)-2,2-dimethylpropylphosphinsäure 143:



Die Synthese erfolgte analog AAV 19 (Edukt: 1.8 mL (16.5 mmol; 1.5 eq.) Isobutyraldehyd). Das erhaltene Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt.

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 489 mg (1.54 mmol, 14 %).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Schmelzpunkt: 185-186 °C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 7.63 + 6.38 (d, $^1J_{31P-1H}$ = 500.8 Hz, 1 H, P-H), 7.36-6.86 (m, 10 H, Ar-H), 5.05 (s, 1 H, H-5), 2.16 (d, J = 9.7 Hz, 1 H, H-6), 0.83 (s, 9 H, H-8).

¹³C-NMR (50 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 144.2 + 142.9 (C4), 128.5 + 128.3 + 128.2 + 127.1 + 127.0 (Ar), 66.2 (C5), 65.1 + 63.2 (C6, $^1J_{31P-13C}$ = 94.1 Hz), 34.0 (C7, $^2J_{31P-13C}$ = 4.5 Hz), 27.3 (C8, $^3J_{31P-13C}$ = 5.8 Hz).

³¹P-NMR (162 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 28.96.

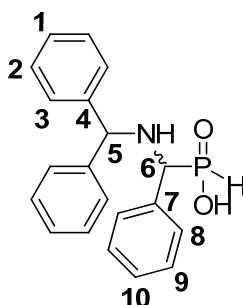
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 68.23 (68.12); H 7.71 (7.62); N 4.35 (4.41).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₈H₂₄NO₂P [M + H]⁺: 318.1617, gef.: 318.1620; [M + Na]⁺: 340.1437, gef.: 340.1440.

IR (KBr-Pressling): ν [cm⁻¹] = 3418.1 (w), 3062.9 (w), 2968.0 (m), 2868.9 (w), 2648.2 (m), 2366.2 (w), 2291.7 (w), 1573.5 (s), 1493.0 (m), 1478.4 (m), 1455.8 (m), 1404.9 (w), 1377.2 (w), 1347.8 (w), 1265.6 (w), 1234.0 (m), 1191.5 (s), 1155.6 (m), 1055.3 (s), 1033.7 (m), 988.7 (m), 939.3 (w), 926.9 (w), 762.1 (m), 746.5 (m), 704.4 (s), 649.9 (w), 615.8 (w), 599.7 (w), 586.1 (m), 508.2 (w), 469.2 (w), 440.7 (w).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BAYLIS, E. K., 1984; CHANG, Y.-P., 2006] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

1-(Benzhydrylamino)(phenyl)methylpropylphosphinsäure 144:



Die Synthese erfolgte analog AAV 19 (Edukt: 1.68 mL (16.5 mmol; 1.5 eq.) Benzaldehyd). Das erhaltene Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt.

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 1.48 g (4.38 mmol, 40 %).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Schmelzpunkt: 207-208 °C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 7.49 + 6.19 (d, ¹J_{31P-1H} = 521.0 Hz, 1 H, P-H), 7.24-6.63 (m, 15 H, Ar-H), 4.39 (s, 1 H, H-5), 3.51 (d, J = 16.5 Hz, 1 H, H-6).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 142.9 + 141.2 (C4), 135.7 (C7, ²J_{31P-13C} = 3.5 Hz), 128.7 + 128.5 + 128.4 + 127.6 + 127.4 + 127.1 + 126.9 (Ar), 63.3 (C5), 63.0 + 60.9 (C6, ¹J_{31P-13C} = 104.8 Hz).

³¹P-NMR (162 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 27.18.

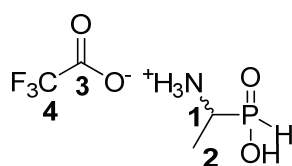
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 70.88 (71.21); H 6.03 (5.98); N 4.02 (4.15).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₂₀H₂₀NO₂P [M + H]⁺: 338.1304, gef.: 338.1308.

IR (KBr-Pressling): ν [cm⁻¹] = 3455.1 (w), 3059.8 (w), 3025.5 (w), 3002.3 (w), 2721.7 (w), 2481.2 (m), 2320.7 (s), 1610.0 (m), 1483.8 (m), 1453.4 (m), 1346.4 (w), 1320.0 (w), 1218.3 (s), 1194.0 (s), 1175.7 (s), 1162.2 (s), 1086.0 (s), 1051.5 (m), 1035.1 (w), 1014.0 (m), 999.9 (w), 983.7 (m), 954.6 (m), 920.8 (w), 905.8 (w), 869.7 (w), 832.2 (w), 805.0 (w), 773.8 (m), 756.0 (w), 747.2 (w), 733.5 (w), 700.0 (s), 648.3 (w), 630.2 (w), 613.6 (w), 598.9 (w), 580.9 (w), 529.3 (w), 494.8 (m), 469.2 (s).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[BAYLIS, E. K., 1984; CHANG, Y.-P., 2006] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

1-(Hydroxyhydrophosphoryl)ethan ammonium-2,2,2-trifluoracetat **147**:



Die Synthese erfolgte analog AAV 20 (Edukt: 500 mg (1.82 mmol; 1 eq.) 1-(Benzhydrylamino)ethylphosphinsäure **141**). Das erhaltene Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt und direkt für die Cbz-Schützung nach AAV 2 eingesetzt.

Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 320 mg Rohprodukt.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 7.59 + 6.26 (dd, ¹J_{31P-1H} = 533.5 Hz, J = 1.2 Hz, 1 H, P-H), 3.21 (m, 1 H, H-1), 1.36 (dd, J = 16.0 Hz, J = 7.4 Hz, 3 H, H-2).

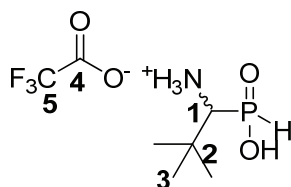
VIII. EXPERIMENTALTEIL

^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 129.3 + 127.0 (C4, J = 224.7 Hz), 46.5 + 45.5 (C1, $^1J_{31\text{P}-13\text{C}}$ = 93.6 Hz), 11.0 (C2).

^{31}P -NMR (162 MHz, D_2O): δ [ppm] = 21.38.

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[DANGERFIELD, E. M., 2009] Die NMR-Spektren sind vergleichbar mit der Literatur.[LI, S., 2007]

1-(Hydroxyhydrophosphoryl)-2,2-dimethylpropan-1-ammonium-2,2-trifluoracetat **149**:



Die Synthese erfolgte analog AAV 20 (Edukt: 450 mg (1.42 mmol; 1 eq.) 1-(Benzhydrylamino)-2,2-dimethylpropylphosphinsäure **143**). Das erhaltene Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt und direkt für die Cbz-Schützung nach AAV 2 eingesetzt.

Aussehen: farbloses Öl.

Ausbeute: 279 mg Rohprodukt.

^1H -NMR (400 MHz, D_2O): δ [ppm] = 7.84 + 6.48 (d, $^1J_{31\text{P}-1\text{H}}$ = 541.9 Hz, 1 H, P-H), 2.91 (d, J = 13.2 Hz, 1 H, H-1), 1.09 (s, 9 H, H-3).

^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 129.2 + 127.0 (C5, J = 225.7 Hz), 64.1 (dt, $^1J_{31\text{P}-13\text{C}}$ = 91.0 Hz, J = 3.2 Hz, C1), 31.9 (C2), 26.3 + 26.2 (d, $^3J_{31\text{P}-13\text{C}}$ = 5.7 Hz).

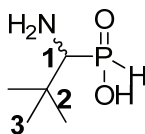
^{31}P -NMR (162 MHz, D_2O): δ [ppm] = 23.83 bzw. 23.42 ($^2J_{31\text{P}-14\text{N}}$ = 83.9 Hz).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{P}$ [M + Na]⁺: 174.0654, gef.: 174.0657.

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[DANGERFIELD, E. M., 2009] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

1-Amino-2,2-dimethylpropylphosphinsäure **153**:



1.0 g (3.15 mmol; 1 eq.) 1-(Benzhydrylamino)-2,2-dimethylpropylphosphinsäure **143** wurden mit 9 mL einer 48 %-igen HBr-Lösung versetzt und 8 h bei 110 °C Ölbadtemperatur unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser:Diethylether-1:1 aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 15 mL Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde im Vakuum eingedampft und der orange Rückstand in 22 mL EtOH aufgenommen. Propylenoxid wurde hinzuge tropft, so dass ein farbloser Feststoff ausfiel. Die Lösung wurde zur Vervollständigung der Fällung über Nacht stehen gelassen. Der Feststoff wurde filtriert, mit kaltem EtOH und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 401 mg (2.65 mmol; 84 %).

Schmelzpunkt: ab 200 °C Zersetzung.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 7.21-5.97 (d, ¹J_{31P-1H} = 495.8 Hz, 1 H, P-H), 1.91 (d, J = 10.8 Hz, 1 H, H-1), 0.65 (s, 9 H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 62.7 + 61.7 (C1, ¹J_{31P-13C} = 96.2 Hz), 34.6 (C2, ²J_{31P-13C} = 1.5 Hz), 28.1 (C3, ³J_{31P-13C} = 5.9 Hz).

³¹P-NMR (162 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 25.85.

CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 39.52 (39.73); H 9.26 (9.34); N 8.76 (9.27).

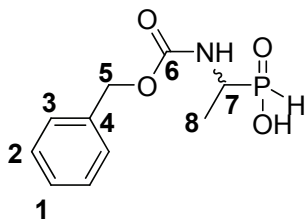
HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₅H₁₄NO₂P [M + Na]⁺: 174.0654, gef.: 174.0655.

IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 3424.6 (br w), 2963.9 (s), 2669.8 (m), 2331.3 (m), 2081.8 (w), 1634.3 (m), 1615.9 (m), 1545.5 (s), 1524.1 (m), 1476.1 (w), 1396.3 (w), 1376.2 (w), 1366.4 (w), 1289.7 (w), 1230.3 (w), 1200.9 (s), 1184.3 (s), 1127.6 (w), 1064.9 (m), 1051.0 (m), 997.3 (w), 966.8 (m), 716.0 (w), 581.2 (w), 525.2 (w), 476.0 (w).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[LIU, X., 2002] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

1-(Benzyloxycarbonylamino)ethylphosphinsäure 151:



300 mg (max. 1.34 mmol; 1 eq.) 1-(Hydroxyhydrophosphoryl)methylpropan-1-ammonium-2,2,2-trifluoroacetat **147** Rohprodukt wurden in 7 mL Dioxan:Wasser-1:1 gelöst und 5 mL einer 10 %-igen Na₂CO₃-Lösung hinzugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und 0.28 mL (2.00 mmol; min. 1.5 eq.) CbzCl in 1 mL Dioxan hinzutropft. Es wurde mit 1 mL Dioxan nachgespült. Das Eisbad wurde entfernt und 6 h bei RT gerührt. Mit 2 N HCl-Lösung wurde auf pH = 3 angesäuert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Nach Filtration wurde das Filtrat eingedampft und der Rückstand viermal mit jeweils 5 mL Ethylacetat:Hexan-30:70 aufgeschlämmt und filtriert. Der erhaltene farblose Feststoff wurde in Chloroform gelöst und die Mischung filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt nicht weiter gereinigt. Auf Grund der Peakverbreiterung in den NMR-Spektren kann angenommen werden, dass sich noch anorganische Salze im Rohprodukt befinden.

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 479 mg Rohprodukt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.36 + 6.07 (d, ¹J_{31P-1H} = 520.4 Hz), 7.31-7.13 (m, 5 H, Ar-H), 5.85 (br s, 1 H, N-H), 5.19-4.78 (m, 2 H, H-5), 3.74 (s, 1 H, H-7), 1.13 (s, 3 H, H-8).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 157.3 (C6), 136.3 (C4), 128.7 + 128.3 + 128.3 (Ar), 67.4 (C7), 13.2 (C8).

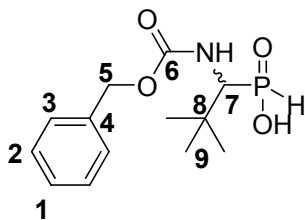
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 30.06.

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₀H₁₄NO₄P [M + H]⁺: 244.0733, gef.: 244.0735; [M + Na]⁺: 266.0553, gef.: 266.0560.

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

1-(Benzyloxycarbonylamino)-2,2-dimethylpropylphosphinsäure **152**:



Aus 1-(Hydroxyhydrophosphoryl)-2,2-dimethylpropan-1-ammonium-2,2,2-trifluoracetat **149**:

255 mg (max. 0.97 mmol; 1 eq.) 1-(Hydroxyhydrophosphoryl)-2,2-dimethylpropan-1-ammonium-2,2,2-trifluoracetat **149** Rohprodukt wurden in 5 mL Dioxan:Wasser-1:1 gelöst und 4 mL einer 10 %-igen Na_2CO_3 -Lösung hinzugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und 0.28 mL (2.00 mmol; min. 2 eq.) CbzCl in 1 mL Dioxan hinzugetropft. Es wurde mit 1 mL Dioxan nachgespült. Das Eisbad wurde entfernt und 8.5 h bei RT gerührt. Mit 2 N HCl-Lösung wurde auf pH = 3 angesäuert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Nach Filtration wurde das Filtrat eingedampft und der Rückstand viermal mit jeweils 5 mL Ethylacetat:Hexan-30:70 aufgeschlämmt und filtriert. Der erhaltene farblose Feststoff wurde in Chloroform gelöst und die Mischung filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt nicht weiter gereinigt. Auf Grund der Peakverbreiterung in den NMR-Spektren kann angenommen werden, dass sich noch anorganische Salze im Rohprodukt befinden.

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 98 mg Rohprodukt.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.70 + 6.38 (d, $^1J_{31\text{P}-1\text{H}}$ = 527.6 Hz), 7.40-7.22 (m, 5 H, Ar-H), 5.80 (br s, 1 H, N-H), 5.32-4.81 (m, 2 H, H-5), 3.55 (s, 1 H, H-7), 0.97 (s, 3 H, H-9).

^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 24.42.

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 286.1203, gef.: 286.1225.

Aus 1-Amino-2,2-dimethylpropylphosphinsäure **153**:

378 mg (2.5 mmol; 1 eq.) 1-Amino-2,2-dimethylpropylphosphinsäure **153** wurden in 13 mL Dioxan:Wasser-1:1 gelöst und 1.21 g (8.76 mmol; 3.5 eq.) K_2CO_3 hinzugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und 0.38 mL (2.53 mmol; 1.0 eq.) CbzCl in 1 mL Dioxan innerhalb von 25 min hinzugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und 13 h bei RT gerührt. Mit 2 N HCl-Lösung wurde auf pH = 2 angesäuert und die wässrige Phase dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit 15 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt über Nacht an der Lyophylle gefriergetrocknet.

Aussehen: farbloser Feststoff.

Ausbeute: 586 mg (2.05 mmol; 82 %).

Schmelzpunkt: 149 °C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 7.45 + 6.16 (d, ¹J_{31P-1H} = 516.2 Hz), 7.36-7.22 (m, 5 H, Ar-H), 5.01 (dd, J = 40.4 Hz, J = 12.7 Hz, 2 H, H-5), 3.26 (d, J = 13.4 Hz, 1 H, H-7), 0.89 (s, 3 H, H-8).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 158.7 (C6, ³J_{31P-13C} = 5.8 Hz), 136.4 (C4), 128.7 + 128.2 + 128.4 (Ar), 67.0 (C5), 60.8 + 59.9 (C7, ¹J_{31P-13C} = 98.0 Hz), 33.9 (C8, ²J_{31P-13C} = 3.4 Hz), 26.6 (C9, ³J_{31P-13C} = 5.2 Hz).

³¹P-NMR (162 MHz, D₂O/NaOD): δ [ppm] = 24.42.

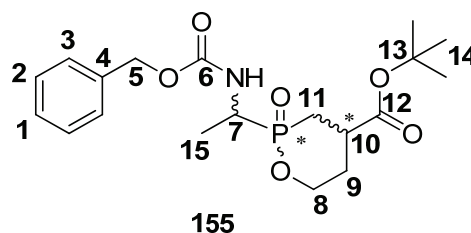
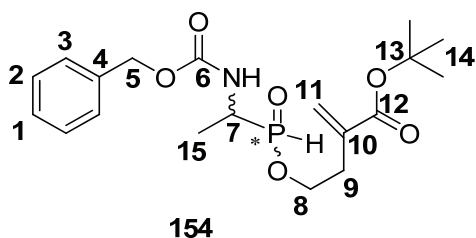
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 54.62 (54.73); H 7.01 (7.07); N 4.56 (4.91).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₃H₂₀NO₄P [M + H]⁺: 286.1203, gef.: 286.1206; [M + Na]⁺: 308.1022, gef.: 308.1025.

IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 3326.3 (m), 3034.3 (w), 2965.9 (m), 2912.3 (w), 2404.7 (m), 1722.3 (s), 1527.5 (s), 1497.7 (w), 1477.4 (w), 1457.0 (m), 1374.3 (w), 1367.2 (w), 1308.8 (m), 1267.9 (s), 1228.9 (s), 1182.5 (m), 1155.6 (s), 1135.6 (s), 1083.5 (w), 1047.4 (s), 1005.2 (m), 974.3 (s), 936.4 (m), 905.7 (m), 827.0 (w), 772.8 (w), 758.0 (m), 741.9 (m), 697.8 (m), 637.1 (w), 612.2 (w), 546.3 (w), 472.1 (w), 449.9(w).

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

2-(1-(Benzyloxycarbonylamino)ethyl)-4-(*tert*-butoxy-oxomethyl)-1,2-oxaphosphorinan-2-on 155
über 4-((1-(Benzyloxycarbonylamino)ethyl)hydrophosphoryloxy)-2-methylenbutansäure-*tert*-butylester 154:



VIII. EXPERIMENTALTEIL

Die Synthese erfolgte analog AAV 14 (Edukt: 100 mg (0.28 mmol; 1 eq.) 1-(Benzyloxycarbonylamino)ethylphosphinsäure **151**, 48 mg (0.28 mmol; 1 eq.) α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäure-*tert*-butylester **94**). Es wurden nur 2 eq. statt 3 eq. Pivaloylchlorid verwendet und 96 h statt 48 h bei RT unter Argon gerührt. Weil nach dieser Zeit noch immer Alkohol zu sehen war, wurden nochmals 1 eq. Pivaloylchlorid hinzugegeben und weitere 24 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum über eine Brücke wurde ein farbloses, öliges Rohprodukt des H-Phosphinsäureesters **154** erhalten. Das Rohprodukt war verunreinigt mit Pyridiniumhydrochlorid und Pivaloylsäure.

Entsprechend AAV 14 wurde das Rohprodukt direkt weiterverarbeitet. Statt 6 eq. wurden 10 eq. BSA verwendet. Nach 48 h wurden 2 mL MeOH dazugegeben und 30 min bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde entsprechend der Vorschrift gewaschen. Das Rohprodukt mit dem cyclischen Phosphinsäureester **155** wurde nicht weiter gereinigt und enthielt eine große Anzahl an Nebenprodukten.

Offenkettiger H-Phosphinsäureester 154:

Ausbeute: nicht bestimmbar.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 35.83 ppm + 33.61 ppm.

MS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₉H₂₈NO₆P [M + Na]⁺: 420.155, gef.: 420.159.

Cyclischer Phosphinsäureester 155:

Aussehen: braunes Öl.

Ausbeute: 71 mg Rohprodukt.

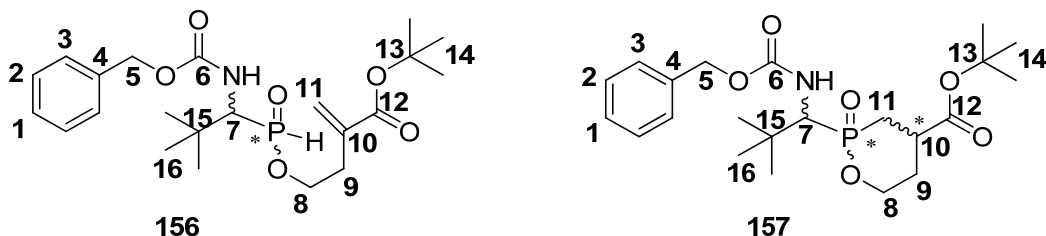
³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 45.58 (Diastereomer A) + 44.71 (Diastereomer B) (Flächenverhältnis 1.0 : 1.1).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₉H₂₈NO₆P [M + H]⁺: 398.1727, gef.: 398.1716; [M + Na]⁺: 420.1546, gef.: 420.1539.

LCMS: Merck Chromolith Performance RP-18e (100 x 3 mm ID), 0.3 mL/min, 25 % Acetonitril : 75 % Wasser auf 35 % Acetonitril : 65 % Wasser innerhalb von 20 min auf 95 % Acetonitril : 5 % Wasser innerhalb von 5 min, 220 nm, *t_r* (Diastereomere) = 19.77 min, 20.23 min, 21.12 min, 21.68 min (Verhältnis 12.7 : 1.4 : 11.5 : 1.0).

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

2-(1-(Benzyloxycarbonylamino)-2,2-dimethylpropyl)-4-(*tert*-butoxy-oxomethyl)-1,2-oxaphosphorinan-2-on 157 über 4-((1-(Benzyloxycarbonylamino)-2,2-dimethylpropyl)hydrophosphoryloxy)-2-methylenbutansäure-*tert*-butylester 156:



Die Synthese erfolgte analog AAV 14 (Edukt: 89 mg (0.31 mmol; 1 eq.) 1-(Benzyloxycarbonylamino)-2,2-dimethylpropylphosphinsäure **152**, 54 mg (0.31 mmol; 1 eq.) α -(2-Hydroxyethyl)-acrylsäure-*tert*-butylester **94**). Es wurde 96 h statt 48 h bei RT unter Argon gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum über eine Brücke wurde ein farbloses, öliges Rohprodukt des H-Phosphinsäureesters **156** erhalten. Das Rohprodukt war verunreinigt mit Pyridiniumhydrochlorid und Pivaloysäure.

Entsprechend AAV 14 wurde das Rohprodukt direkt weiterverarbeitet. Statt 6 eq. wurden 10 eq. BSA verwendet. Nach 48 h wurden 2 mL MeOH hinzugegeben und 30 min bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde entsprechend der Vorschrift gewaschen. Das Rohprodukt mit dem cyclischen Phosphinsäureester **157** wurde nicht weiter gereinigt und enthielt eine große Anzahl an Nebenprodukten.

Offenkettiger H-Phosphinsäureester 156:

Ausbeute: nicht bestimmbar.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 36.2 ppm + 33.1 ppm.

MS (ESI) [m/z]: berechnet für C₂₂H₃₄NO₆P [M + Na]⁺: 462.202, gef.: 462.224; [M + Pyridinium]⁺: 519.262, gef.: 519.287.

Cyclischer Phosphinsäureester 157:

Aussehen: braunes Öl.

Ausbeute: 106 mg Rohprodukt.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

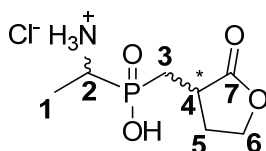
^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 46.19 (Diastereomer A) + 43.73 (Diastereomer B) (Flächenverhältnis 2.55 : 1.0).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_6\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 440.2197, gef.: 440.2209; $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 462.2016, gef.: 462.2031.

LCMS: Merck Chromolith Performance RP-18e (100 x 3 mm ID), 0.3 mL/min, 35 % Acetonitril : 65 % Wasser auf 95 % Acetonitril : 5 % Wasser innerhalb von 20 min, 220 nm, t_r (Diastereomere) = 10.67 min, 11.15 min, 11.43 min (Verhältnis 9.0 : 23.3 : 1.0).

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

1-(Hydroxy((2-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl)phosphoryl)ethan ammoniumchlorid **158**:



Die Synthese erfolgte analog AAV 8 (Edukt: 44 mg (0.11 mmol; 1 eq.) 2-(1-(Benzyloxycarbonylamino)ethyl)-4-(*tert*-butoxy-oxomethyl)-1,2-oxaphosphorinan-2-on **155**). Das Rohprodukt wurde nach Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht nicht weiter gereinigt. Es zeigen sich Verunreinigungen, u.a. durch entschütztes H-Phosphinsäure-Edukt (ca. 36 mol-%, $\delta(^{31}\text{P}) = 15.09$ ppm) aus der Veresterung.

Aussehen: braunes Öl.

Ausbeute: 24 mg Rohprodukt.

^1H -NMR (600 MHz, D_2O): δ [ppm] = 4.43 (m, 1 H, H-6a), 4.29 (m, 1 H, H-6b), 3.47-3.31 (m, 1 H, H-2, Diastereomere), 2.99 (m, 1 H, H-4), 2.55 (m, 1 H, H-5a), 2.23 (m, 1 H, H-3a), 2.14 (m, 1 H, H-5b), 1.90-1.77 (m, 1 H, H-3b, Diastereomere), 1.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H, H-1, Diastereomer A), 1.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, H-1, Diastereomer B).

^{13}C -NMR (151 MHz, D_2O): δ [ppm] = 182.7 (C7, $^3J_{^{31}\text{P}-^{13}\text{C}} = 14.7$ Hz, Diastereomer), 182.6 (C7, $^3J_{^{31}\text{P}-^{13}\text{C}} = 15.5$ Hz, Diastereomer), 68.4 (C6, Diastereomer), 68.4 (C6, Diastereomer), 46.4 + 45.8 (C2, $^1J_{^{31}\text{P}-^{13}\text{C}} = 95.7$ Hz, Diastereomer), 46.2 + 45.5 (C2, $^1J_{^{31}\text{P}-^{13}\text{C}} = 96.0$ Hz, Diastereomer), 34.3 (C4, $^2J_{^{31}\text{P}-^{13}\text{C}} = 4.2$ Hz, Diastereomer), 34.3 (C4, $^2J_{^{31}\text{P}-^{13}\text{C}} = 4.5$ Hz, Diastereomer), 29.4 (C5, $^3J_{^{31}\text{P}-^{13}\text{C}} = 3.2$ Hz, Diastereomer),

VIII. EXPERIMENTALTEIL

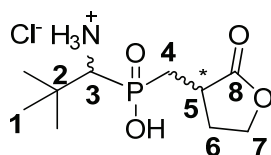
29.2 (C5, $^3J_{31P-13C} = 2.8$ Hz, Diastereomer), 27.8 + 27.1 (C3, $^1J_{31P-13C} = 95.5$ Hz, Diastereomer), 27.7 + 27.1 (C3, $^1J_{31P-13C} = 95.3$ Hz, Diastereomer), 12.6 (C1, Diastereomer), 12.4 (C1, $^2J_{31P-13C} = 2.2$ Hz, Diastereomer).

^{31}P -NMR (243 MHz, D_2O): δ [ppm] = 36.17 (Diastereomer B) + 36.06 (Diastereomer A) (Peaks überlagern zu stark um Verhältnisse bestimmen zu können, vermutlich 1.0 : 1.23).

MS (ESI) [m/z]: berechnet für $C_7H_{14}NO_4P$ [M + Na] $^+$: 230.055, gef.: 230.050.

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

1-(Hydroxy((2-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl)phosphoryl)-2,2-dimethylpropanammoniumchlorid **159**:



Aus 2-(1-(Benzyloxycarbonylamino)-2,2-dimethylpropyl)-4-(tert-butoxy-oxomethyl)-1,2-oxaphosphorinan-2-on **157**:

Die Synthese erfolgte analog AAV 8 (Edukt: 42 mg (0.10 mmol; 1 eq.) 2-(1-(Benzyloxycarbonylamino)-2,2-dimethylpropyl)-4-(tert-butoxy-oxomethyl)-1,2-oxaphosphorinan-2-on **157**). Das Rohprodukt wurde nach Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht nicht weiter gereinigt. Es zeigen sich Verunreinigungen, u.a. durch entschütztes H-Phosphinsäure-Edukt (ca. 66 mol-%, $\delta(^{31}P) = 13.30$ ppm) aus der Veresterung.

Aussehen: gelb-braunes Öl.

Ausbeute: 25 mg Rohprodukt.

^1H -NMR (400 MHz, D_2O): δ [ppm] = 4.43 (m, 1 H, H-7a), 4.28 (m, 1 H, H-7b), 3.24-3.17 (m, 1 H, H-3, Diastereomere), 3.01 (m, 1 H, H-5), 2.55 (m, 1 H, H-6a), 2.27 (m, 1 H, H-4a), 2.13 (m, 1 H, H-6b), 1.89 (m, 1 H, H-4b, Diastereomere), 1.13 (s, 9 H, H-1).

^{13}C -NMR (151 MHz, D_2O): δ [ppm] = 182.8 (C8, $^3J_{31P-13C} = 15.4$ Hz), 68.4 (C6), 59.8 + 58.8 (C3, $^1J_{31P-13C} = 94.7$ Hz), 34.4 (C5, $^2J_{31P-13C} = 4.5$ Hz), 32.7 + 31.9 (C6, $^3J_{31P-13C} = 81.5$ Hz), 31.8 + 30.8 (C4, $^1J_{31P-13C} = 96.2$

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Hz, Diastereomer A), 31.4 + 30.4 (C4, $^1J_{31\text{P}-13\text{C}} = 94.6$ Hz, Diastereomer B), 29.3 (C2), 26.5 (C1, $^3J_{31\text{P}-13\text{C}} = 5.3$ Hz).

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, D_2O): δ [ppm] = 35.25 (Peaks der Diastereomere können nicht aufgelöst werden).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 250.1203, gef.: 250.1201; $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 272.1022, gef.: 272.1015.

*Aus 1-(Benzyloxycarbonylamino)-2,2-dimethylpropyl((2-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl)phosphinsäure **160**:*

Die Synthese erfolgte analog AAV 8 (Edukt: 59 mg (0.09 mmol; 1 eq.) 1-(Benzyloxycarbonylamino)-2,2-dimethylpropyl((2-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl)phosphinsäure **160**). Das Rohprodukt wurde nach Gefriertrocknung an der Lyophylle über Nacht nicht weiter gereinigt. Es zeigen sich Verunreinigungen, u.a. durch entschütztes H-Phosphinsäure-Edukt (ca. 56 mol-%, $\delta(^{31}\text{P}) = 13.45$ ppm) aus der Veresterung.

Aussehen: gelbliches Öl.

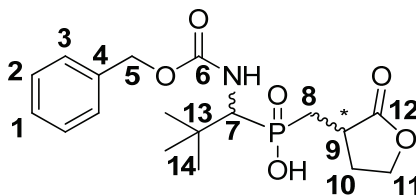
Ausbeute: 45 mg Rohprodukt.

$^{31}\text{P-NMR}$ (243 MHz, D_2O): δ [ppm] = 36.15-35.86 (breites Signal).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 250.1203, gef.: 250.1211; $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 272.1022, gef.: 272.1020.

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

1-(Benzyloxycarbonylamino)-2,2-dimethylpropyl((2-oxotetrahydrofuran-3-yl)methyl)phosphinsäure **160:**



Die Synthese erfolgte analog AAV 6 (Edukt: 100 mg (0.35 mmol; 1 eq.) 1-(Benzyloxycarbonylamino)-2,2-dimethylpropylphosphinsäure **152**, 33 μL (0.35 mmol; 1 eq.) Tulipalin A **109**). Nach 120 h wurde

VIII. EXPERIMENTALTEIL

der Lösungsmittel im Vakuum entfernt und 5 mL EtOH hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 85 °C Ölbadtemperatur erhitzt und 30 min gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt nicht weiter gereinigt und enthielt Phosphinsäure-Edukt (ca. 45 mol-%) sowie weitere Nebenprodukte.

Aussehen: gelbliches Öl.

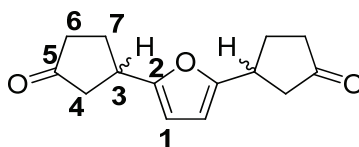
Ausbeute: 227 mg Rohprodukt.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 51.92 (Diastereomer A) + 50.93 (Diastereomer B) (Flächenverhältnis 1.18 : 1.0).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₈H₂₆NO₆P [M + H]⁺: 384.1571, gef.: 384.1581; [M + Na]⁺: 406.1390, gef.: 406.1398.

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

3,3'-(Furan-2,5-diyl)dicyclopentanon **163**:



1.5 mL Wasser, 2.08 g (30.55 mmol; 1 eq.) Furan **161** und 5.02 g (61.10 mmol; 2 eq.) 2-Cyclopenten-1-on **162** wurden vermischt und 25 Tropfen konzentrierte Salzsäurelösung hinzuge tropft. Es wurde 48 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 30 mL Diethylether hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde dreimal mit jeweils 30 mL Wasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das orange-rote Öl säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc:Cyclohexan-2:3).

Aussehen: oranges Öl.

Ausbeute: 3.47 g (15 mmol, 49 %).

R_f: 0.38 (SiO₂, EtOAc:Cyclohexan-1:1, UV₂₅₄/Cersulfat blau).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.95 (s, 2 H, H-1), 3.45 (m, 2 H, H-3), 2.56 (dd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H-4a), 2.42-2.30 (m, 6 H, H-4b, H-6a, H-7a), 2.25 (m, 2 H, H-6b), 2.07 (m, 2 H, H-7b).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 217.8 (C5), 155.8 (C2), 105.2 (C1), 43.6 (C4), 37.8 (C6), 35.6 (C3), 28.6 (C7).

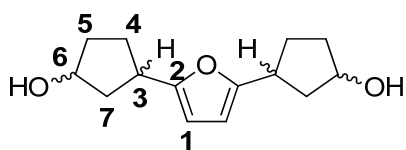
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 72.13 (72.39); H 6.95 (6.94).

MS (ESI) [m/z]: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ [M + Na] $^+$: 255.099, gef.: 255.104.

IR (Film): ν [cm^{-1}] = 3466.2 (w), 3103.4 (w), 2966.2 (m), 2898.8 (m), 1743.4 (s), 1562.9 (w), 1459.8 (w), 1404.9 (m), 1349.1 (w), 1324.8 (w), 1285.0 (w), 1241.2 (w), 1191.3 (w), 1151.1 (m), 1018.1 (w), 969.7 (w), 904.8 (w), 885.7 (w), 794.0 (w).

Die Synthese erfolgte entsprechend der Literatur.[CATTALINI, M., 1996] Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

3-(5-(3-Hydroxycyclopentyl)furan-2-yl)cyclopentanol **164**:



4.94 g (21.27 mmol; 1 eq.) 3-(5-(3-Oxocyclopentyl)furan-2-yl)cyclopentanon **163** wurden in 12.3 mL abs. THF gelöst und innerhalb von 35 min über Tropftrichter in eine eisgekühlte Suspension aus 1.21 g (31.17 mmol; 1.47 eq.) LiAlH_4 in 82 mL abs. THF in einem 2-Halskolben mit Metallrückflusskühler getropft. Die rotbraune Suspension wurde 40 min bei 0 °C weitergerührt, dann 40 h unter Rückfluss erhitzt. Unter Eiskühlung wurde durch Zugabe von 2 mL H_2O , danach 2 mL 15 %-ige NaOH-Lösung und dann mit 9.9 mL H_2O hydrolysiert. Das Eisbad wurde entfernt und 2 h bei RT gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und der Filterkuchen zusammen mit 30 mL THF erneut für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde erneut abgesaugt und die Filtrate vereinigt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, das erhaltene orange Öl in 100 mL Ethylacetat aufgenommen und in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde zweimal mit je 105 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Dann wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt (4.76 g) wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc:Cyclohexan-1:1). Es wurde ein cis-, trans-Gemisch im Verhältnis 68:32 erhalten (bestimmt anhand des ^1H -NMR-Spektrums).

Aussehen: hellbraunes Öl mit farblosen Kristallen.

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Ausbeute: 2.57 g (10.88 mmol, 51 %).

R_f: 0.28 (SiO₂, EtOAc:Cyclohexan-4:1, UV₂₅₄/Cersulfat blau).

¹H-NMR (600 MHz, MeOD-*d*₄): *cis*-Verbindung: δ [ppm] = 5.89 (s, 2 H, 1-H), 4.29 (sept, ³*J* = 3.60 Hz, 2 H, 6-H.), 3.04 (quint, ³*J* = 8.73 Hz, 2 H, 3-H), 2.32 (quint, ³*J* = 6.54 Hz, 2 H, 7a-H), 2.00-1.93 (m, 2 H, 4a-H), 1.92-1.85 (m, 2 H, 5a-H), 1.90-1.82 (m, 2 H, 4b-H), 1.75-1.69 (m, 2 H, 5b-H), 1.69-1.61 (m, 2 H, 7b-H). *trans*-Verbindung: δ [ppm] = 5.86 (s, 2 H, 1-H), 4.36 (sept, ³*J* = 2.76 Hz, 2 H, 6-H), 3.32 (quint, ³*J* = 8.28 Hz, 2 H, 3-H), 2.17-2.09 (m, 2 H, 4a-H), 2.07-2.00 (m, 2 H, 5a-H), 2.00-1.93 (m, 2 H, 7a-H), 1.90-1.83 (m, 2 H, 7b-H), 1.70-1.64 (m, 4 H, 4b-H und 5b-H).

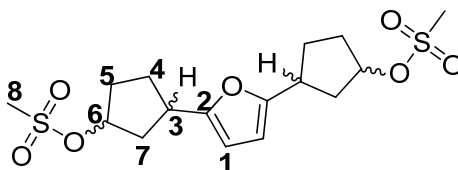
¹³C-NMR (150 MHz, MeOD-*d*₄): *cis*-Verbindung: δ [ppm] = 158.6 (C2), 104.8 (C1), 73.9 (C6), 41.8 (C7), 38.3 (C3), 35.8 (C5), 30.7 (C4). *trans*-Verbindung: δ [ppm] = 158.6 (C2), 104.8 (C1), 73.9 (C6), 42.2 (C7), 38.2 (C3), 35.5 (C5), 30.7 (C4).

CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 69.61 (71.16); H 8.57 (8.53).

IR (Film): ν [cm⁻¹] = 3289.4 (s), 2961.3 (s), 2939.4 (s), 2892.1 (s), 1708.1 (w), 1667.5 (w), 1608.7 (w), 1563.2 (m), 1463.3 (m), 1437.5 (m), 1341.4 (m), 1313.0 (m), 1296.9 (m), 1246.2 (w), 1209.3 (w), 1180.7 (m), 1171.1 (m), 1082.98 (s), 1049.1 (m), 1016.1 (m), 989.6 (m), 784.4 (m).

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

5,5'-(Furan-2,5-diyl)bis(cyclopentane-3,1-diyl)dimethansulfonat **169**:



0.20 g (0.85 mmol; 1 eq.) 3-(5-(3-Hydroxycyclopentyl)furan-2-yl)cyclopentanol **164**, 0.46 mL (3.3 mmol; 3.9 eq.) Triethylamin und 3 mL abs. CH₂Cl₂ wurden unter Eisbadkühlung und Argon gerührt. 291 mg (2.54 mmol; 3 eq.) Mesylchlorid, gelöst in 2 mL abs. CH₂Cl₂, wurden innerhalb von 15 min zur Reaktionsmischung getropft. Nach 15 min wurde das Eisbad entfernt und die Mischung langsam auf RT gebracht. Nach 25 min wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 5 mL Ethylacetat und 5 mL H₂O aufgenommen. Die Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt und die gelbliche, wässrige Phase zweimal mit 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden

VIII. EXPERIMENTALTEIL

vereinigt und zweimal mit 5 mL H₂O gewaschen sowie über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde über Nacht an der Lyophylle gefriergetrocknet.

Aussehen: klares, braunes Öl.

Ausbeute: 324 mg (0.83 mmol, 98 %).

R_f: 0.53 (SiO₂, EtOAc:Cyclohexan-4:1, UV₂₅₄/Cersulfat blau).

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄): *cis*-Verbindung: δ [ppm] = 5.97 (s, 2 H, 1-H), 5.19 (m, 2 H, 6-H), 3.16 (m, 2 H, 3-H), 2.51 (m, 2 H, 7a-H), 2.1-1.95 (m, 4a-H, 5-H, 7b-H), 1.91 (m, 2 H, 4b-H). *trans*-Verbindung: δ [ppm] = 5.95-5.96 (s, 2 H, 1-H), 5.25 (m, 2 H, 6-H), 3.37 (m, 2 H, 3-H), 2.3-2.1 (m, 4a-H, 5-H, 7b-H), 2.1-1.95 (m, 2 H, 7a-H), 1.76 (m, 2 H, 4b-H).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD-*d*₄): *cis*-Verbindung: δ [ppm] = 157.7 (C2), 105.6 (C1), 85.0 (C6), 39.7 (C7), 38.3 (C8), 38.0 (C3), 34.3 (C5), 30.7 (C4). *trans*-Verbindung: δ [ppm] = 157.7 (C2), 105.6 (C1), 85.8 (C6), 40.3 (C7), 38.3 (C8), 37.6 (C3), 33.8 (C5), 30.4 (C4).

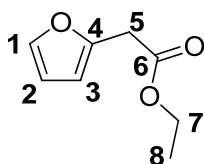
CHN-Analyse: gefunden (berechnet) [%]: C 48.65 (48.96); H 6.11 (6.16).

HRMS (ESI) [m/z]: berechnet für C₁₆H₂₄O₇S₂ [M + Na]⁺: 415.0856, gef.: 415.0869.

IR (Film): ν [cm⁻¹] = 3027.5 (w), 2971.5 (m), 2942.3 (m), 2876.2 (w), 1563.8 (w), 1435.1 (w), 1415.9 (w), 1350.6 (s), 1175.8 (s), 1017.2 (m), 938.4 (s), 896.6 (s), 878.3 (s), 786.7 (m), 526.4 (s).

Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

2-(Furan-2-yl)essigsäureethylester **183**:



0.86 g (4 mmol; 1 eq.) α-Iodessigsäureethylester **182** wurden mit 4.91 g (72 mmol; 18 eq.) Furan **161** in 50 mL DMSO gelöst und 0.56 g (2 mmol; 0.5 eq.) FeSO₄ × 7 H₂O hinzugegeben. Nach 10 min Rühren wurden 0.78 mL (7.6 mmol; 1.9 eq.) 30 %-ige Wasserstoffperoxid-Lösung tropfenweise innerhalb von 5 min bei RT hinzugegeben. Nach 5.5 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung mit 80 mL gesättigte Natriumchloridlösung versetzt und 10 min gerührt. Es wurden 40 mL Diethylether hinzugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase nochmals dreimal mit jeweils 40 mL

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Diethylether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden zweimal mit je 40 mL gesättigte Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Aussehen: gelbe Flüssigkeit.

Ausbeute: 563 mg (3.65 mmol, 91 %).

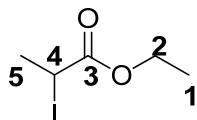
R_f: 0.67 (SiO₂, CH₂Cl₂; Cersulfat blau).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35 (m, 1 H, H-1), 6.32 (m, 1 H, H-2), 6.22 (m, 1 H, H-3), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, H-7), 3.67 (s, 2 H, H-5), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, H-8).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.6 (C6), 147.9 (C4), 142.1 (C1), 110.6 (C2), 108.1 (C3), 61.3 (C7), 34.2 (C5), 14.2 (C8).

Die Synthese erfolgte entsprechend der Literatur.[LOISEAU, F. 2007] Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

2-Iodpropansäureethylester **184**:



Die Darstellung erfolgte entsprechend AAV 21 (Edukt: 8.0 g (44.2 mmol; 1 eq.) 2-Brompropionsäureethylester **176**). Das Rohprodukt war leicht mit 2-Brompropionsäure verunreinigt, die bereits im Edukt vorhanden war.

Aussehen: braun-violette Flüssigkeit.

Ausbeute: 6.88 g (30 mmol, 68 %).

R_f: 0.06 (SiO₂, EtOAc:Hexan-5:95, UV₂₅₄).

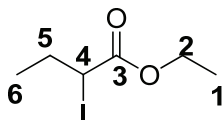
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.46 (q, ³*J* = 7.00 Hz, 1 H, 4-H), 4.20 (m, 2 H, 2-H), 1.94 (d, ³*J* = 7.04 Hz, 3 H, 5-H), 1.27 (t, ³*J* = 7.16 Hz, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.9 (C3), 61.8 (C2), 23.3 (C5), 13.7 (C1), 13.2 (C4).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Die Synthese erfolgte entsprechend der Literatur.[LOISEAU, F. 2007] Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

2-Iodbutansäureethylester **185**:



Die Darstellung erfolgte entsprechend AAV 21 (Edukt: 8.0 g (41.0 mmol; 1 eq.) 2-Brombutansäureethylester **177**).

Aussehen: braune Flüssigkeit.

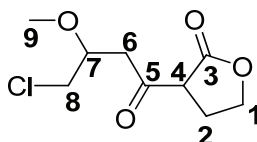
Ausbeute: 9.37 g (38.7 mmol, 94 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.24-4.17 (m, 3 H, 2-H und 4-H), 1.99 (m, 2 H, 5-H), 1.27 (t, ³J = 7.12 Hz, 3 H, 1-H), 0.96 (t, ³J = 7.28 Hz, 3 H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.3 (C3), 61.7 (C2), 29.6 (C5), 23.3 (C4), 14.0 (C1), 13.8 (C6).

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.[LOISEAU, F. 2007] Es existieren keine analytischen Vergleichsdaten.

3-(4-Chlor-3-methoxybutanoyl)dihydrofuran-2(3H)-on **191**:



In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden 7 mL abs. THF und 0.75 mL (5.3 mmol) trockenes Diisopropylamin mittels Aceton/Stickstoff-Bad auf -78 °C abgekühlt. Zur Lösung wurden 3.32 mL (4.65 mmol) 1.4 M *n*-Butyllithium in Hexan getropft. Nach 15 min wurde das Aceton/Stickstoff-Bad gegen ein Eisbad getauscht und 40 min gerührt, dann wieder auf -78 °C abgekühlt. In einen weiteren

VIII. EXPERIMENTALTEIL

ausgeheizten Schlenkkolben wurden 10 mL abs. THF und 0.42 mL (3.9 mmol) 2-Acetylbutyrolacton **188** gegeben und auf -78 °C abgekühlt. Die gelbliche Lithiumdiisopropylamin-Lösung wurde über eine Kanüle zur Lacton-Lösung gegeben und 30 min bei -78 °C gerührt. Währenddessen wurde nochmals eine Lithiumdiisopropylamin-Lösung, wie oben beschrieben, angesetzt. 0.74 mL (5.8 mmol) frisch destilliertes Trimethylsilylchlorid wurden innerhalb von 7 min hinzuge tropft und die Mischung auf RT gebracht. Anschließend wurde nochmals auf -78 °C gekühlt und die zweite Lithiumdiisopropylamin-Lösung innerhalb von 8 min hinzugegeben. Die zunächst orange, später gelbe Lösung wurde 40 min bei -78 °C weitergerührt und danach 0.74 mL (5.8 mmol) Trimethylsilylchlorid innerhalb von 10 min hinzuge tropft. Die sonnengelbe Mischung wurde innerhalb von 45 min auf RT gebracht und das Lösungsmittel direkt über eine Kühlfalle im Vakuum entfernt. Das orange Öl mit farblosem Niederschlag wurde in abs. Diethylether aufgenommen und die Lösung mittel Kanüle so in einen ausgeheizten Schlenkkolben transferiert, dass der vorhandene farblose Niederschlag nicht übertragen wurde. 20 mL abs. CH₂Cl₂ wurden hinzugegeben und die Mischung auf -78 °C gekühlt. Dann wurden zuerst 0.53 mL (4.68 mmol) 1-Chlor-2,2-dimethoxyethan **190** hinzuge tropft, anschließend 0.35 mL (1.95 mmol) Trimethylsilyltriflat. Die zunächst orange, dann weinrote Lösung wurde 2 h bei -78 °C gerührt und danach über Nacht auf RT gebracht. Die Mischung wurde im Scheidetrichter zusammen mit 30 mL NaHCO₃-Lösung geschüttelt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit 15 mL CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organische Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Überschüssiges 1-Chlor-2,2-dimethoxyethan wurde im Hochvakuum entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc:Cyclohexan-1:1). In den NMR-Spektren sind neben dem Diastereomere ngemisch auch Keto-Enol-Tautomere sichtbar.

Aussehen: braunes Öl.

Ausbeute: 219 mg (0.99 mmol, 25 %).

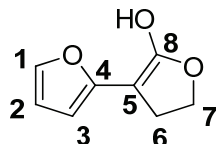
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.41-4.27 (m, 2 H, 1-H), 3.94 (m, 1 H, 7-H), 3.73 (dd, *J* = 9.90 Hz + 7.08 Hz, 1 H, 4-H), 3.65-3.55 (m, 2 H, 8-H), 3.39 (s, 3 H, 9-H), 3.28-2.96 (m, 2 H, 6-H), 2.77 (m, 1 H, 2a-H), 2.31 (m, 1 H, 2b-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): Keton-Signale: δ [ppm] = 200.4 + 200.3 (C5), 172.6 (C3), 76.4 + 76.0 (C7), 67.5 (C1), 57.9 + 57.6 (C9), 53.3 + 52.9 (C4), 45.1 + 44.9 (C8), 44.9 + 44.1 (C6), 23.8 (C2). Enol-Signale: δ [ppm] = 172.8 (C5), 166.6 (C3), 97.0 (C4), 77.3 (C7), 67.0 (C1), 57.9 (C9), 45.2 (C8), 36.0 (C6), 24.1 (C2).

VIII. EXPERIMENTALTEIL

Die Synthese erfolgte entsprechend der Literatur.[LANGER, P., 2001; BELLUR, E., 2005] Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

3-(Furan-2-yl)-4,5-dihydrofuran-2-ol **193**:



100 mg (0.45 mmol; 1 eq.) 3-(4-Chlor-3-methoxybutanoyl)dihydrofuran-2(3H)-on **191** wurden in 4 mL THF gelöst und mit 0.14 mL (0.91 mmol; 2 eq.) DBU versetzt. Es wurde 17 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum bei 40 °C Wasserbadtemperatur entfernt. Das Rohprodukt zeigte bereits das Enolat des Produkts, verunreinigt mit DBU und geringen Nebenprodukten. Beim Versuch, das Rohprodukt säulenchromatographisch zu reinigen, konnte das Produkt nicht mehr isoliert werden.

Aussehen: braunes Öl.

Ausbeute: nicht bestimmbar.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35 (m, 1 H, H-1), 6.32 (m, 1 H, H-2), 6.28 (m, 1 H, H-3), 4.46 (m, 1 H, H-7a), 4.35 (m, 1 H, H-7b), 2.62 (m, 1 H, H-6a), 2.51 (m, 1 H, H-6b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.6 (C8), 149.1 (C4), 142.6 (C1), 110.6 (C2), 107.7 (C3), 77.3 (C5), 67.0 (C7), 28.5 (C6).

Die Synthese erfolgte entsprechend der Literatur.[BELLUR, E., 2005] Die analytischen Daten entsprechen den Daten der Literatur für das Keton des Produkts.

IX. Literaturverzeichnis

- Afzaliardakani, A., Rapoport, H., L-Vinylglycine, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4817-4820.
- Angelin, M., Larsson, R., Vongvilai, P., Ramstrom, O., Introducing Dynamic Combinatorial Chemistry: Probing the Substrate Selectivity of Acetylcholinesterase, *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1248-1251.
- Antonjuk, D. J., Boadle, D. K., Cheung, H. T. A., Tran, T. Q., Synthesis of Monoamides of Methotrexate from L-Glutamic Acid Monoamide Tert-Butyl Esters, *J. Chem. Soc. Perk. T. 1* **1984**, 1989-2003.
- Aponick, A., Dietz, A. L., Pearson, W. H., 2-(3-Pyrrolin-1-yl)-1,4-naphthoquinones: photoactivated alkylating agents, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4264-4276.
- Badorrey, R., Cativiela, C., Diaz-de-Villegas, M. D., Galvez, J. A., A convenient synthesis of L-alpha-vinylglycine from D-mannitol, *Synthesis* **1997**, 747-749.
- Barrett, A.J., Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB). Enzyme nomenclature. Recommendations 1992. Suppl. 4: corrections and additions, *Eur. J. Biochem.* **1997**, *250*, 1-6.
- Bartley, D. M., Coward, J. K., A Stereoselective Synthesis of Phosphinic Acid Phosphopeptides Corresponding to Glutamyl- γ -glutamate and Incorporation into Potent Inhibitors of Folylpoly- γ -glutamyl Synthetase, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6757.
- Barton, D. H. R., Crich, D., Herve, Y., Potier, P., Thierry, J., The Free-Radical Chemistry of Carboxylic Esters of 2-Selenopyridine-N-Oxide - a Convenient Synthesis of (L)-Vinylglycine, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4347-4357.
- Baylis, E. K., Campbell, C. D., Dingwall, J. G., 1-Aminoalkylphosphonous Acids .1. Isosteres of the Protein Amino-Acids, *J. Chem. Soc. Perk. T. 1* **1984**, 2845-2853.
- Beaulieu, P. L., Duceppe, J. S., Johnson, C., Synthesis of Chiral Vinylglycines, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196-4204.
- Bellur, E., Gorls, H., Langer, P., Regioselective synthesis of functionalized furans by cyclization of 1,3-bis-silyl enol ethers with 1-chloro-2,2-dimethoxyethane, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2074-2090.
- Berkowitz, D. B., Charette, B. D., Karukurichi, K. R., McFadden, J. M., alpha-vinylc amino acids: occurrence, asymmetric synthesis, and biochemical mechanisms, *Tetrahedron-Asymmetr.* **2006**, *17*, 869-882.
- Boswell, C. A., Brechbiel, M. W., Development of radioimmunotherapeutic and diagnostic antibodies: an inside-out view, *Nucl. Med. Biol.* **2007**, *34*, 757-778.
- Brass, S., Gerber, H. D., Dörr, S., Diederich, W. E., Facile synthesis of substituted 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepines via ring-closing metathesis, *Tetrahedron* **2006a**, *62*, 1777-1786.
- Brass, S., Chan, N. S., Gerlach, C., Luksch, T., Bottcher, J., Diederich, W. E., Synthesis of 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepines as privileged ligand scaffolds for the design of aspartic protease inhibitors via a ring-closing metathesis approach, *J. Organomet. Chem.* **2006b**, *691*, 5406-5422.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

- Briseño, C., „Personalisierte Medizin: Meine Gene, mein Krebs, meine Therapie“, Spiegel Online 2010, www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/0,1518,678943,00.html, 19.02.2010.
- Brown, R. C. D., Developments in furan syntheses, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 850-852.
- Büchert, M., Meinke, S., Prenzel, A. H. G. P., Deppermann, N., Maison, W., Azabicycloalkenes as synthetic intermediates - Synthesis of azabicyclo[X. 3.0] alkane scaffolds, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5553-5556.
- Bühlmann, P., Pretsch, E., Bakker, E., Carrier-based ion-selective electrodes and bulk optodes. 2. Ionophores for potentiometric and optical sensors, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1593-1687.
- Burstein, H. J., The distinctive nature of HER2-positive breast cancer, *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 1652-1654.
- Camara, C., Joseph, D., Dumas, F., d'Angelo, J., Chiaroni, A., High pressure activation in the asymmetric Michael addition of chiral imines to alkyl and aryl crotonates, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1445-1448.
- Capdeville, R., Buchdunger, E., Zimmermann, J., Matter, A., Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nature Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 493-502.
- Carrasco, M., Jones, R. J., Kamel, S., Rapoport, H., Thien, T., N-(Benzyloxycarbonyl)-L-vinylglycine methyl ester, *Organic Synth.* **1992**, *70*, 29-32.
- Carter, R. E., Feldman, A. R., Coyle, J. T., Prostate-specific membrane antigen is a hydrolase with substrate and pharmacologic characteristics of a neuropeptidase, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, *93*, 749-753.
- Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L., Dodds, K. M., Coplen, D. E., Yuan, J. J. J., Petros, J. A., Andriole, G. L., Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer, *N. Engl. J. Med.* **1991**, *324*, 1156-1161.
- Cattalini, M., Cossu, S., Fabris, F., De Lucchi, O., 2,5-disubstituted furans from acid catalyzed addition of alpha,beta-enones to furan, applications to the synthesis of C-2-symmetric compounds, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 637-647.
- Chadwick, D. J., Willbe, C., High-yield syntheses of dilithio-derivatives of furan, thiophen, N-methylpyrrole, 3-methylfuran, and 3-methylthiophen. Application of the method to 2-methylfuran, 2-methylthiophen, 2,5-dimethylfuran, 2,5-dimethylthiophen, benzo[b]furan, benzo[b]thiophen, pyrrole, and indole, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 887-893.
- Chandrasekhar, S., Raza, A., Takhi, M., Synthesis of unusual amino acids: N-(tert-butoxycarbonyl)-L-vinyl glycine and N-(tert-butoxycarbonyl)-L-homophenylalanine, *Tetrahedron-Asymmetr.* **2002**, *13*, 423-428.
- Chang, Y.-P., Tseng, M.-J., Chu, Y.-H., Using surface plasmon resonance to directly measure slow binding of low-molecular mass inhibitors to a VanX chip, *Anal. Biochem.* **2006**, *359*, 63-71.
- Chang, S. S., Reuter, V. E., Heston, W. D. W., Gaudin, P. B., Comparison of anti-prostate-specific membrane antigen antibodies and other immunomarkers in metastatic prostate carcinoma, *Urology* **2001**, *57*, 1179-1113.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

Chao, J., Taveras, A. G., Chao, J., Aki, C., Dwyer, M., Yu, Y., Purakkattle, B., Rindgen, D., Jakway, J., Hipkin, W., Fosetta, J., Fan, X., Lundell, D., Fine, J., Minnicozzi, M., Phillips, J., Merritt, J. R., C(4)-alkyl substituted furanyl cyclobutenediones as potent, orally bioavailable CXCR2 and CXCR1 receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3778-3783.

Cheung, L. L., Marumoto, S., Anderson, C. D., Rychnovsky, S. D., Assignment of absolute configuration to SCH 351448 via total synthesis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3101-3104.

Chiou, W. H., Mizutani, N., Ojima, I., Highly efficient synthesis of azabicyclo[x.y.0]alkane amino acids and congeners by means of Rh-catalyzed cyclohydrocarbonylation, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1871-1882.

Chowdhury, A. R., Boons, G.-J., The synthesis of diaminopimelic acid containing peptidoglycan fragments using metathesis cross coupling, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1675-1678.

Cintas, P., Synthetic Organoindium Chemistry - What Makes Indium So Appealing, *Synlett* **1995**, *11*, 1087-1096.

Collins, I., Workman, P., New approaches to molecular cancer therapeutics, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *4*, 401-411.

Conway, R. E., Petrovic, N., Li, Z., Heston, W., Wu, D., Shapiro, L. H., Prostate-specific membrane antigen regulates angiogenesis by modulating integrin signal transduction, *Mol. Cell. Biol.* **2006**, *26*, 5310-5324.

Corbett, P. T., Leclaire, J., Vial, L., West, K. R., Wietor, J. L., Sanders, J. K. M., Otto, S., Dynamic combinatorial chemistry, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652-3711.

Cravotto, G., Giovenzani, G. B., Pilati, T., Sisti, M., Palmisano, G., Azomethine ylide cycloaddition/reductive heterocyclization approach to oxindole alkaloids: Asymmetric synthesis of (-)-horsfiline, *J. Org. Chem.* **2011**, *66*, 8447-8453.

Dangerfield, E. M., Timmer, M. S. M., Stocker, B. L., Total Synthesis Without Protecting Groups: Pyrrolidines and Cyclic Carbamates, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 535-538.

Davies, S. G., Ichihara, O., Walters, I. A. S., An Expedient Asymmetric-Synthesis of (-)-(1r,2s)-Cispentacin, *Synlett* **1993**, 461-462.

Denmark, S. E., Liu, J. H.-C., Muhuhi, J. M., Total syntheses of isodomoic acids G and H, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14188-14189.

Dixon, D. J., Horan, R. A. J., Monck, N. J. T., Berg, P., Highly stereoselective Michael addition reactions of CamTHP*-desymmetrized glycnamide for the synthesis of functionally dense amino acid derivatives, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4427-4429.

Drag, M., Pawelczak, M., Kafarski, P., Stereoselective synthesis of 1-aminoalkanephosphonic acids with two chiral centers and their activity towards leucine aminopeptidase, *Chirality* **2003**, *15*, S104-S107.

Elgamal, A. A., Troychak, M. J., Murphy, G. P., ProstaScint scan may enhance identification of prostate cancer recurrences after prostatectomy, radiation, or hormone therapy: analysis of 136 scans of 100 patients, *Prostate* **1998**, *37*, 261-269.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

- Elming, N., The Acetoxylation of Furans with Lead Tetraacetate - Preparation of 2,5-Diacetoxy-3-Isopropyl-2,5-Dihydrofuran, *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 578-579.
- Emmick, T. L., Letsinger, R. L., Unsymmetrical Secondary Phosphine Oxides . Synthetic Isotopic Exchange and Stereochemical Studies, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3459-3465.
- Emonds, K. M., Swinnen, J. V., Mortelmans, L., Mottaghy, F. M., Molecular imaging of prostate cancer, *Methods* **2009**, 48, 193-199.
- Enders, D., Papadopoulos, K., Herdtweck, E., Asymmetric Michael Additions Via Sump-/Ramp-Hydrazones Enantioselective Synthesis of 2-Substituted 4-Oxosulfones, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1821-1830.
- Enders, D., Saint-Dizier, A., Lannou, M. I., Lenzen, A., The phospho-Michael addition in organic synthesis, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 29-49.
- Farnham, W. B., Murray, R. K., Mislow, K., Stereospecific Alkylation of Menthyl Phenylphosphinate, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5809-5810.
- Feng, Y., Coward, J. K., Prodrug forms of N-[(4-deoxy-4-amino-10-methyl)pteroyl]glutamate-gamma-[psi P(O)(OH)-glutarate, a potent inhibitor of folypoly-gamma-glutamate synthetase: Synthesis and hydrolytic stability, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 770-788.
- Fischer, E., Ueber die optischen Isomeren des Traubenzuckers, der Gluconsäure und der Zuckersäure, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 2611.
- Fischer, E., Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985.
- Fischer, M., Kloiber, K., Häusler, J., Ledolter, K., Konrat, R., Schmid, W., Synthesis of a C-13-methyl-group-labeled methionine precursor as a useful tool for simplifying protein structural analysis by NMR spectroscopy, *ChemBioChem* **2007**, 8, 610-612.
- Foss, C. A., Mease, R. C., Fan, H., Wang, Y., Ravert, H. T., Dannals, R. F., Olszewski, R., Heston, W. D. W., Kozikowski, A. P., Pomper, M. G., Radiolabeled small molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: in vivo imaging in experimental models of prostate cancer, *Clin. Cancer Res.* **2005**, 11, 4022-402.
- Friedrich, S. W., Lin, S. C., Stoll, B. R., Baxter, L. T., Munn, L. L., Jain, R. K., Antibody-directed effector cell therapy of tumors: analysis and optimization using a physiologically based pharmacokinetic model, *Neoplasia* **2002**, 4, 449-463.
- Früchtel, J. S., Jung, G., Organic chemistry on solid supports, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17-42.
- Funovics, M., Optische Bildgebung von Fluoreszenz im nahen Infrarot, *Radiologe* **2007**, 47, 53-61.
- Gage, J. R., Evans, D. A., (S)-4-(Phenylmethyl)-2-oxazolidinone, *Org. Synth.* **1990**, 68, 77; *Coll.* **1993**, 8, 528.
- Gallop, M. A., Barrett, R. W., Dower, W. J., Fodor, S. P. A., Gordon, E. M., Applications of Combinatorial Technologies to Drug Discovery .1. Background and Peptide Combinatorial Libraries, *J. Med. Chem.*

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1994, 37, 1233-1251.

Gambhir, S. S., Czernin, J., Schwimmer, J., Silverman, D. H., Coleman, R. E., Phelps, M. E., A tabulated summary of the FDG PET literature, *J. Nucl. Med.* **2001**, 42, 1S-93S.

Gatineau, D., Giordano, L., Buono, G., Bulky, Optically Active P-Stereogenic Phosphine-Boranes from Pure H-Menthylphosphinates, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10728-10731.

Gilboa, E., The promise of cancer vaccines, *Nat. Rev. Cancer* **2004**, 4, 401-411.

Gnas, Y., Glorius, F., Chiral Auxiliaries – Principles and Recent Applications, *Synthesis* **2006**, 1899-1930.

Gordon, E. M., Barrett, R. W., Dower, W. J., Fodor, S. P. A., Gallop, M. A., Applications of Combinatorial Technologies to Drug Discovery .2. Combinatorial Organic-Synthesis, Library Screening Strategies, and Future-Directions, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1385-1401.

Granander, J., Sott, R., Hilmersson, G., Asymmetric addition of n-butyllithium to aldehydes: new insights into the reactivity and enantioselectivity of the chiral amino ether accelerated reaction, *Tetrahedron* **2002**, 58, 4717-4725.

Griesbeck, A. G., Hirt, J., A photochemical route to vinylglycine and a vinylglycine dipeptide, *Liebigs Annalen* **1995**, 1957-1961.

Griesbeck, A. G., Heckroth, H., Photofragmentation of C,N-protected alpha-amino acids: comparing tert-leucine with sulfur-containing amino acids methionine and cysteine, *Photoch. Photobio. Sci.* **2003**, 2, 1130-1133.

Guillier, F., Orain, D., Bradley, M., Linkers and cleavage strategies in solid-phase organic synthesis and combinatorial chemistry, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2091-2157.

Hanessian, S., Sahoo, S. P., A Novel and Efficient Synthesis of L-Vinylglycine, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1425-1428.

Harris, M., Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer, *Lancet Oncol.* **2004**, 5, 292-302.

Haseman, M. K., Reed, N. L., Rosenthal, S. A., Monoclonal antibody imaging of occult prostate cancer in patients with elevated prostate-specific antigen: positron emission tomography and biopsy correlation, *Clin. Nucl. Med.* **1996**, 21, 703.

Hendriksen, P. J. M., Dits, N. F. J., Kokame, K., Veldhoven, A., van Weerden, W. M., Bangma, C. H., Trapman, J., Jenster, G., Evolution of the androgen receptor pathway during progression of prostate cancer, *Cancer Res.* **2006**, 66, 5012-5020.

Hofmann, K., Johl, A., Furlenmeier, A. E., Kappeler, H., Studies on Polypeptides .8. Synthesis of Peptides Related to Corticotropin, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1636-1641.

Holz, J., Schäffner, B., Zayas, O., Spannenberg, A., Börner, A., Synthesis of Chiral 2-Hydroxy-1-methylpropanoates by Rhodium-Catalyzed Stereoselective Hydrogenation of alpha-(Hydroxymethyl)-acrylate Derivatives, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2533-2543.

Horoszewicz, J. S., Kawinski, E., Murphy, G. P., Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res.* **1987**, 7, 927-936.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

- Howard-Jones, A. R., Elkins, J. M., Clifton, I. J., Roach, P. L., Adlington, R. M., Baldwin, J. E., Rutledge, P. J., Interactions of isopenicillin N synthase with cyclopropyl-containing substrate analogues reveal new mechanistic insight, *Biochemistry* **2007**, *46*, 4755-4762.
- Hricak, H., Choyke, P. L., Eberhardt, S. C., Leibel, S. A., Scardino, P. T., Imaging prostate cancer: A multidisciplinary perspective, *Radiology* **2007**, *243*, 28-53.
- Humblet, V., Lapidus, R., Williams, L. R., Tsukamoto, T., Rojas, C., Majer, P., Hin, B., Ohnishi, S., De Grand, A. M., Zaheer, A., Renze, J. T., Nakayama, A., Slusher, B. S., Frangioni, J. V., High-affinity near-infrared fluorescent small-molecule contrast agents for in vivo imaging of prostate-specific membrane antigen, *Mol. Imaging* **2005**, *4*, 448-462.
- Humblet, V., Misra, P., Bhushan, K. R., Nasr, K., Ko, Y. S., Tsukamoto, T., Pannier, N., Frangioni, J. V., Maison, W., Multivalent scaffolds for affinity maturation of small molecule cell surface binders and their application to prostate tumor targeting, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 544-550.
- Hüsing, B., Individualisierte Medizin – Potenziale und Handlungsbedarf, *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen* **2010**, *104*, 727-731.
- Imai, K., Takaoka, A., Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer, *Nat. Rev. Cancer* **2006**, *6*, 714-727.
- Israeli, R. S., Powell, C. T., Fair, W. R., Heston, W. D. W., Molecular Cloning of a Complementary DNA Encoding a Prostate-specific Membrane Antigen, *Cancer Res.* **1993**, *53*, 227-230.
- Israeli, R. S., Powell, C. T., Corr, J. G., Fair, W. R., Heston, W. D. W., Expression of the prostate-specific membrane antigen, *Cancer Res.* **1994**, *54*, 1807-1811.
- Itaya, T., Shimizu, S., Nakagawa, S., Morisue, M., Syntheses of Optically-Active, Protected and Unprotected Vinylglycines, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1927-1930.
- Iten, P. X., Hofmann, A. A., Eugster, C. H., 3,4-Dimethoxyfuran - Properties, Calculations and Some Substitution-Reactions, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 430-443.
- Jackson, P. F., Cole, D. C., Slusher, B. S., Stetz, S. L., Ross, L. E., Donzanti, B. A., Trainor, D. A., Design, synthesis, and biological activity of a potent inhibitor of the neuropeptidase N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 619-622.
- Jackson, P. F., Tays, K. L., Maclin, K. M., Ko, Y. S., Li, W. X., Vitharana, D., Tsukamoto, T., Stoermer, D., Lu, X. C. M., Wozniak, K., Slusher, B. S., Design and pharmacological activity of phosphinic acid based NAALADase inhibitors, *J. Med. Chem.* **2001a**, *44*, 4170-4175.
- Jackson, P. F., Slusher, B. S., Design of NAALADase Inhibitors: A Novel Neuroprotective Strategy, *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 949-957.
- Jain, R. K., Physiological barriers to delivery of monoclonal antibodies and other macromolecules in tumors, *Cancer Res.* **1990**, *50*, 814s-819s.
- Joule, J. A., Mills, K., Heterocyclic Chemistry, 5th Edition, **2010**, Wiley-Blackwell.
- Kamb, A., Wee, S., Lengauer, C., Why is cancer drug discovery so difficult?, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 115-120.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

- Katritzky, A. R., Pozharski, A. F., *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2nd Edition, **2000**, Pergamon/Elsevier.
- Kennedy, J. P., Williams, L., Bridges, T. M., Daniels, R. N., Weaver, D., Lindsley, C. W., Application of combinatorial chemistry science on modern drug discovery, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 345-354.
- Kerdesky, F. A. J., Basha, A., A Facile Synthesis of Aryl Trifluoromethyl Ketones, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2003-2004.
- Kers, I., Stawinski, J., Kraszewski, A., Aryl H-phosphonates. 10. Synthesis of nucleoside phosphoramidate and nucleoside phosphoramidothioate analogues via H-phosphonamidate intermediates, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11579-11588.
- Kiessling, L. L., Gestwicki, J. E., Strong, L. E., Synthetic multivalent ligands in the exploration of cell-surface interactions, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 696-703.
- Kinoshita, Y., Kuratsukuri, K., Landas, S., Imaida, K., Rovito, P. M., Wang, C. Y., Haas, G. P., Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues, *World J. Surg.* **2006**, *30*, 628-636.
- Kitamura, T., Sato, Y., Mori, M., Synthetic study of (+)-anthramycin using ring-closing enyne metathesis and crossmetathesis, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9649-9657.
- Kohn, H., Sawhney, K. N., Legall, P., Conley, J. D., Robertson, D. W., Leander, J. D., Preparation and Anticonvulsant Activity of a Series of Functionalized Alpha-Aromatic and Alpha-Heteroaromatic Amino-Acids, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 919-926.
- Koshland, D. E., Das Schlüssel-Schloß-Prinzip und die Induced-fit-Theorie, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2468-2472.
- Koshland, D. E., The Key-Lock Theory and the Induced Fit Theory, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *33*, 2375-2378.
- Kozikowski, A. P., Nan, F., Conti, P., Zhang, J. H., Ramadan, E., Bzdega, T., Wroblewska, B., Neale, J. H., Pshenichkin, S., Wroblewski, J. T., Design of remarkably simple, yet potent urea-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (NALADase), *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 298-301.
- Kozikowski, A. P., Zhang, J., Nan, F., Petukhov, P. A., Grajkowska, E., Wroblewski, J. T., Yamamoto, T., Bzdega, T., Wroblewska, B., Neale, J. H., Synthesis of Urea-Based Inhibitors as Active Site Probes of Glutamate Carboxypeptidase II: Efficacy as Analgesic Agents, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1729-1738.
- Krol, W. J., Mao, S. S., Steele, D. L., Townsend, C. A., Stereochemical Correlation of Proclavaminic Acid and Syntheses of Erythro-L-Beta-Hydroxyornithine and Threo-L-Beta-Hydroxyornithine from an Improved Vinylglycine Synthone, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 728-731.
- Küchenthal, C.-H., Maison, W., Antibody Recruiting Small Molecules: A New Option for Prostate Tumor Therapy by PSMA Targeting, *ChemBioChem* **2010a**, *11*, 1052-1054.
- Küchenthal, C.-H., Migenda, J., Polednia, M., Maison, W., An improved protocol for the preparation of (S)-vinylglycine from (S)-methionine, *Amino Acids* **2010b**, *39*, 443-448.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

- Langer, P., Krummel, T., Chemo-, regio-, and stereoselective cyclizations of 1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienes with alpha-chloroacetic acid chlorides and alpha-chloroacetic acetals, *Chem Eur. J.* **2001**, *7*, 1720-1727.
- Leyris, A., Bigeault, J., Nuel, D., Giordano, L., Buono, G., Enantioselective synthesis of secondary phosphine oxides from (R-P)-(-)-menthylhydrogenophenylphosphinate, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5247-5250.
- Li, C.-J., Organic reactions in aqueous media with a focus on carbon-carbon bond formations: A decade update, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095-3165.
- Li, S. Z., Whitehead, J. K., Hammer, R. P., Application of in situ silylation for improved, convenient preparation of fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc)-protected phosphinate amino acids, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3116-3118.
- Lin, C. H., Chang, S. L., Cheng, P. W., Soluble High-T(g) Polyetherimides with Good Flame Retardancy Based on an Asymmetric Phosphinated Etherdiamine, *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **2011**, *49*, 1331-1340.
- Liu, J., De Brabander, J. K., A Concise Total Synthesis of Saliniketal B, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12562-12563.
- Liu, X. W., Hu, X. E., Tian, X., Mazur, A., Ebetino, F. H., Enantioselective synthesis of phosphinyl peptidomimetics via an asymmetric Michael reaction of phosphinic acids with acrylate derivatives, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *646*, 212.
- Loiseau, F., Simone, J. M., Carcache, D., Bobal, P., Neier, R., Radical couplings as key steps for the preparation of derivatives of nonactic acid, *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 121-129.
- Lowe, G., Combinatorial Chemistry, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 309-317.
- Lu, C.-D., Zakarian, A., Synthesis Of (2R,3R)-2,3-Dimethyl-1,4-Butanediol By Oxidative Homocoupling Of (4S)-Isopropyl-3-Propionyl-2-Oxazolidinone, *Org. Syn.* **2008**, *85*, 158-171.
- Lumbroso, A., Coeffard, V., Le Grogne, E., Beaudet, I., Quintard, J. P., An efficient and scalable synthesis of N-(benzyloxycarbonyl)- and N-(methyloxycarbonyl)-(S)-vinylglycinol, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3226-3228.
- Maison, W., Frangioni, J. V., Verbesserte Strategien zur zielgerichteten Krebstherapie, *Angew. Chem.* **2003a**, *115*, 4874-4876.
- Maison, W., Frangioni, J. V., Improved Chemical Strategies for the Targeted Therapy of Cancer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003b**, *42*, 4726-4728.
- Majer, P., Jackson, P. F., Delahanty, G., Grella, B. S., Ko, Y. S., Li, W. X., Liu, Q., Maclin, K. M., Polakova, J., Shaffer, K. A., Stoermer, D., Vitharana, D., Wang, E. Y., Zakrzewski, A., Rojas, C., Slusher, B. S., Wozniak, K. M., Burak, E., Limsakun, T., Tsukamoto, T., Synthesis and biological evaluation of thiol-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II: discovery of an orally active GCP II inhibitor, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1989-1996.
- Mallan, J. M., Bebb, R. L., Metalations by Organolithium Compounds, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 693-755.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

Mammen, M., Chio, S.-K., Whitesides, G. M., Polyvalente Wechselwirkungen in biologischen Systemen: Auswirkungen auf das Design und die Verwendung multivalenter Liganden und Inhibitoren, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2908-2953.

Mammen, M., Chio, S.-K., Whitesides, G. M., Polyvalent interactions in biological systems: implications for design and use of multivalent ligands and inhibitors, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2755-2794.

Marchand, D., Martinez, J., Cavelier, F., Straightforward synthesis of chiral silylated amino acids through hydrosilylation, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3107-3112.

Matziari, M., Yiotakis, A., Shortcut to Fmoc-protected phosphinic pseudodipeptidic blocks, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4049-4052.

Meffre, P., Voquang, L., Voquang, Y., Legoffic, F., N-(Benzyloxycarbonyl)-L-vinylglycine methyl-ester from L-methionine methyl-ester hydrochloride, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3457-3468.

Mendgen, T., Scholz, T., Klein, C. D., Structure-activity relationships of tulipalines, tuliposides, and related compounds as inhibitors of MurA, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5757-5762.

Mesters, J. R., Barinka, C., Li, W., Tsukamoto, T., Majer, P., Slusher, B. S., Konvalinka, J., Hilgenfeld, R., Structure of glutamate carboxypeptidase II, a drug target in neuronal damage and prostate cancer, *EMBO J.* **2006**, *25*, 1375-1384.

Mesters, J. R., Henning, K., Hilgenfeld, R., Human glutamate carboxypeptidase II inhibition: structures of GCPII in complex with two potent inhibitors, quisqualate and 2-PMPA, *Acta Cryst.* **2007**, *63*, 508-513.

Meyer, A., Auernheimer, J., Modlinger, A., Kessler, H., Targeting RGD Recognizing Integrins: Drug Development, Biomaterial Research, Tumor Imaging and Targeting, *Curr. Pharm. Des.* **2006**, *12*, 2723-2747.

Milowsky, M.I., Nanus, D. M., Kostakoglu, L., Vallabhajosula, S., Goldsmith, S. J., Bander, N. H., Phase I trial of yttrium-90-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for androgen-independent prostate cancer, *J. Clin. Oncol.* **2004**, *22*, 2522-2531.

Misra, P., Humblet, V., Pannier, N., Maison, W., Frangioni, J. V., Production of multimeric prostate-specific membrane antigen small-molecule radiotracers using a solid-phase ^{99m}Tc preloading strategy, *J. Nucl. Med.* **2007**, *48*, 1379.

Molin, H., Noren, J. O., Claesson, A., Studies of the Synthesis of Sugar Phosphonates Related to 3-Deoxy-D-Manno-2-Octulosonic Acid (Kdo), *Carbohydr. Res.* **1989**, *194*, 209-221.

Mucha, A., Laemmerhofer, M., Lindner, W., Pawelczak, M., Kafarski, P., Individual stereoisomers of phosphinic dipeptide inhibitor of leucine aminopeptidase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1550-1554.

Mulzer, J., Funk, G., Synthesis of Optically-Active Beta,Gamma-Unsaturated Alpha-Amino-Acids and of Alpha,Beta-Unsaturated Gamma-Amino Acids - S(N)2-Dichotomy Vs S(N)2'-Dichotomy of the Mitsunobu Amination of Allylic Alcohols, *Synthesis* **1995**, 101-112.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

- Murelli, R. P., Zhang, A. X., Michel, J., Jorgensen, W. L., Spiegel, D. A., Chemical Control over Immune Recognition: A Class of Antibody-Recruiting Small Molecules That Target Prostate Cancer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17090-17092.
- Murphy, G. P., Greene, T. G., Tino, W. T., Boynton, A. L., Holmes, E. H., Isolation and characterization of monoclonal antibodies specific for the extracellular domain of prostate specific membrane antigen, *J. Urol.* **1998**, *160*, 2396-2401.
- Nan, F., Bzdega, T., Pshenichkin, S., Wroblewski, J. T., Wroblewska, B., Neale, J. H., Kozikowski, A. P., Dual function glutamate-related ligands: discovery of a novel, potent inhibitor of glutamate carboxypeptidase II possessing mGluR3 agonist activity. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 772-774.
- Nerz-Stormes, M., Thornton, E. R., Asymmetric Aldol Reactions - Use of the Titanium Enolate of a Chiral N-Acyloxazolidinone to Reverse Diastereofacial Selectivities, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489-2498.
- Neumann, C. N. D., Darstellung aromatischer Monomere auf Basis von 5-Hydroxymethylfurfural, Dissertation, Darmstadt **2010**, 50-52.
- Niemoeller, O. M., Li, M., Lauber, K., Belka, C., Molekular zielgerichtete Tumorthherapie durch Eingriffe in die zelluläre Signaltransduktion, *Onkologie* **2011**, *17*, 520-527.
- Nolan, S. M., Cohen, T., A General-Approach to 4-Substitution of 2-Alkylfurans, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2473-2476.
- Nolen, E. G., Kurish, A. J., Wong, K. A., Orlando, M. D., Short, stereoselective synthesis of C-glycosyl asparagines via an olefin cross-metathesis, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2449-2453.
- Nuijens, T., Cusan, C., Kruijtz, J. A. W., Rijkers, D. T. S., Liskamp, R. M. J., Quaedflieg, P. J. L. M., Versatile Selective alpha-Carboxylic Acid Esterification of N-Protected Amino Acids and Peptides by Alcalase, *Synthesis* **2009**, 809-814.
- O'Keefe, D. S., Bacich, D. J., Heston, W. D., Comparative analysis of prostate-specific membrane antigen (PSMA) versus a prostate-specific membrane antigen-like gene, *Prostate* **2004**, *58*, 200-210.
- O'Leary, B. M., Szabo, T., Svenstrup, N., Schalley, C. A., Lützen, A., Schäfer, M., Rebek, J., "Flexiball" toolkit: A modular approach to self-assembling capsules, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11519-11533.
- Organ, M. G., Xu, J., N'zamba, B., A modular, general and enantiospecific strategy for the synthesis of CVS 1778 analogs: inhibitors of factor Xa, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8177-8180.
- Patel, S. K., Long, T. E., Preparation of vinylglycines by thermolysis of homocysteine sulfoxides, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5067-5070.
- Pavet, V., Beyrath, J., Pardin, C., Morizot, A., Lechner, M.-C., Briand, J.-P., Wendland, M., Maison, W., Fournel, S., Micheau, O., Guichard, G., Gronemeyer, H., Multivalent DR5 Peptides Activate the TRAIL Death Pathway and Exert Tumoricidal Activity, *Cancer Res.* **2010**, *70*, 1101-1110.
- Pellicciari, R., Natalini, B., Marinozzi, M., L-Vinylglycine from L-Homoserine, *Synthetic Commun.* **1988**, *18*, 1715-1721.
- Petronis, J. D., Regan, F., Lin, K., Indium-111 capromab pendetide (ProstaScint) imaging to detect recurrent and metastatic prostate cancer, *Clin. Nucl. Med.* **1998**, *23*, 672-677.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

Pinto, J.T., Suffoletto, B. P., Berzin, T. M., Qiao, C. H., Lin, S., Tong, W. P., May, F., Mukherjee, B., Heston, W. D. W., Prostate-specific membrane antigen: A novel folate hydrolase in human prostatic carcinoma cells, *Clin. Cancer Res.* **1996**, *2*, 1445-1451.

Podlech, J., Maier, T. C., Indium in organic synthesis, *Synthesis* **2003**, 633-655.

Pomper, M. G., Musachio, J. L., Zhang, J., Scheffel, U., Zhou, Y., Hilton, J., Maini, A., Dannals, R. F., Wong, D. F., Kozikowski, A. P., ¹¹C-MCG: synthesis, uptake selectivity, and primate PET of a probe for glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). *Mol. Imaging* **2002**, *1*, 96-101.

Pomper, M. G., Chen, Y., Foss, C. A., Byun, Y., Nimmagadda, S., Pullambahatla, M., Fox, J. J., Castanares, M., Lupold, S. E., Babich, J. W., Mease, R. C. , Radiohalogenated Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Based Ureas as Imaging Agents for Prostate Cancer, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7933-7943.

Priebe, W., Gryniewicz, G., Neamati, N., Synthesis of New 1-C-(2-Furyl)- and 3-C-(2-Furyl)-hexopyranosides and 3-C-(2-Furyl)-daunorubicin Analogs, *Monatsh. Chem.* **1991**, *122*, 419-423.

PwC White Paper 2011, Zukunft Personalisierte Medizin – Managed Care als Einstieg?, PricewaterhouseCoopers AG Schweiz, 2011.

Quin, L. D., Gallagher, M. J., Cunkle, G. T., Chesnut, D. B., P-31 and C-13 NMR-Spectra of 2-Norbornyl Phosphorus-Compounds - Karplus Equations for 3J_{PC} in Several P(III) and P(IV) Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3136-3143.

Quin, L. D., Middlemas, E. D., Rao, N. S., Miller, R. W., Mcphail, A. T., Synthesis and Conformational Properties of 3,8-Phosphonanedione 1-Oxides, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1893-1900.

Rajendra, G., Miller, M. J., Intramolecular electrophilic additions to olefins in organic syntheses- stereoselective synthesis of 3, 4-substituted β -lactams by bromine-induced oxidative cyclization of O-acyl β,γ -unsaturated hydroxamic acid-derivatives, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4471-4477.

Ramanathan, V., Levine, R., Some Reactions of 2-Furyllithium, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1216-1219.

Ramström, O., Lehn, J. M., Drug discovery by dynamic combinatorial libraries, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 26-36.

Reginato, G., Meffre, P., Gaggini, F., Ethynylglycine synthon from Garner's aldehyde: a useful precursor for the synthesis of non-natural amino acids - Minireview article, *Amino Acids* **2005**, *29*, 81-87.

Reichert, J. M., Valge-Archer, V. E., Development trends for monoclonal antibody cancer therapeutics, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 349-356.

Reiff, L. P., Aaron, H. S., Stereospecific Synthesis and Reactions of Optically Active Isopropyl Methylphosphinate, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5275-5276.

Rezanka, P., Kubicek, V., Hermann, P., Lukes, I., Synthesis of a bifunctional monophosphinate DOTA derivative having a free carboxylate group in the phosphorus side chain, *Synthesis* **2008**, 1431-1435.

Robert Koch-Institut (Hrsg), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Krebs in Deutschland 2005/2006, 7. Ausgabe, Berlin, **2010**.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

Rose, N. G. W., Blaskovich, M. A., Wong, A., Lajoie, G. A., Synthesis of enantiomerically enriched beta,gamma-unsaturated-alpha-amino acids, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1497-1507.

Ross, J. S., Sheehan, C. E., Fisher, H. A. G., Kaufman, R. P., Kaur, P., Gray, K., Webb, I., Gray, G. S., Mosher, R., Kallakury, B. V. S., Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer, *Clin. Cancer Res.* **2003**, 9, 6357-6362.

Rossi, J.-C., Marull, M., Larcher, N., Taillades, J., Pascal, R., van der Lee, A., Gerbier, P., A recyclable chiral auxiliary for the asymmetric syntheses of alpha-aminonitriles and alpha-aminophosphinic derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 876-883.

Roth, H. J., Symmetrie versus Chiralität, *Stud. Prakt.* **2008**, 3, 46-56.

Schreiber, S. L., Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery, *Science* **2000**, 287, 1964-1969.

Schutzrecht WO/2005/000873 (2005-01-06). ISIS INNOVATION LIMITED. Pr.: GB 0314741.0 2003-06-24.

SDBS - Spectral Database for Organic Compounds, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Japan, zu finden unter :
http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=eng

Selvam, C., Goudet, C., Oueslati, N., Pin, J. P., Acher, F. C. L-(+)-2-amino-4-thiophosphonobutyric acid (L-thioAP4), a new potent agonist of group III metabotropic glutamate receptors: increased distal acidity affords enhanced potency, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 4656-4664.

Siebert, C. D., Die räumliche Betrachtung und Beschreibung von Nebivolol: Stereochemie der Beta-Blocker, *Pharm. Unserer Zeit* **2004**, 33, 450-454.

Siegel, R., Ward, E., Brawley, O., Jemal, A., Cancer Statistics, 2011, *CA Cancer J. Clin.* **2011**, published online, doi: 10.3322/caac.20121.

Silveira, E. R., McChesney, J. D., 6,7-Oxygenated Neoclerodane Furan Diterpenes from Croton Sonderianus, *Phytochem.* **1994**, 36, 1457-1463.

Silver, D. A., Pellicer, I., Fair, W. R., Heston, W. D. W., Cordon-Cardo, C., Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues, *Clin. Cancer Res.* **1997**, 3, 81-85.

Speno, H. S., Luthi-Carter, R., Macias, W. L., Valentine, S. L., Joshi, A. R. T., Coyle, J. T., Site-directed mutagenesis of predicted active site residues in glutamate carboxypeptidase II, *Mol. Pharmacol.* **1999**, 55, 179-185.

Smith, A. B., Cox, J. M., Furuichi, N., Kenesky, C. S., Zheng, J., Atasoylu, O., Wuest, W. M., Total Synthesis of (-)-2-epi-Peloruside A, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5501-5504.

Smith-Jones, P. M., Vallabhajosula, S., Navarro, V., Bastidas, D., Goldsmith, S. J., Bander, N. H., Radiolabeled monoclonal antibodies specific to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen: preclinical studies in nude mice bearing LNCaP human prostate tumor, *J. Nucl. Med.* **2003**, 44, 610-617.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

Speiser, F., Braunstein, P., Saussine, L., Nickel and iron complexes with oxazoline- or pyridine-phosphonite ligands; synthesis, structure and application for the catalytic oligomerisation of ethylene, *Dalton T.* **2004**, 1539-1545.

Strancar, K., Boniface, A., Blanot, D., Gobec, S., Phosphinate inhibitors of UDP-N-acetylmuramoyl-L-alanyl-D-glutamate: L-lysine ligase (MurE), *Arch. Pharm.* **2007**, 340, 127-134.

Strebhardt, K., Ullrich, A., Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress, *Nature Rev. Cancer* **2008**, 8, 473-480.

Sun, Y.-M., Wang, C.-S., Synthesis and luminescent characteristics of novel phosphorus containing light-emitting polymers, *Polymer* **2001**, 42, 1035-1045.

Takeda, K., Akiyama, A., Nakamura, H., Takizawa, S., Mizuno, Y., Takayanagi, H., Harigaya, Y., Dicarboxates - Convenient 4-Dimethylaminopyridine Catalyzed Esterification Reagents, *Synthesis* **1994**, 1063-1066.

Takeda, K., Stagg, J., Yagita, H., Okumura, K., Smyth, M. J., Targeting death-inducing receptors in cancer therapy, *Oncogene* **2007**, 26, 3745-3757.

Thiem, J., Meyer, B., A Karplus-type relationship for the vicinal coupling 3J(CCCP) in phosphonates, *Org. Magn. Reson.* **1978**, 11, 50-51.

Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L., Minasian, L. M., Ford, L. G., Lippman, S. M., Crawford, E. D., Crowley, J. J., Coltman, C. A., Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter, *N. Engl. J. Med.* **2004**, 350, 2239-2246.

Thompson, L. A., Ellman, J. A., Synthesis and applications of small molecule libraries, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 555-600.

Thumshirn, G., Hersel, U., Goodman, S. L., Kessler, H., Multimeric cyclic RGD peptides as potential tools for tumor targeting: solid-phase peptide synthesis and chemoselective oxime ligation, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2717-2725.

Tricoli, J. V., Schoenfeldt, M., Conley, B. A., Detection of prostate cancer and predicting progression: Current and future diagnostic markers, *Clin. Cancer Res.* **2004**, 10, 3943-3953.

Trusheim, M. R., Berndt, E. R., Douglas, F.L., Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, 6, 287-293.

Tsukamoto, T., Wozniak, K. M., Slusher, B. S., Progress in the discovery and development of glutamate carboxypeptidase II inhibitors, *Drug Discovery Today* **2007**, 12, 767-776.

Uenishi, J., Iwamoto, T., Tanaka, J., Total Synthesis of (-)-Zampanolide and Questionable Existence of (-)-Dactylolide as the Elusive Biosynthetic Precursor of (-)-Zampanolide in an Okinawan Sponge, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3262-3265.

Valiaeva, N., Bartley, D., Konno, T., Coward, J. K., Phosphinic acid pseudopeptides analogous to glutamyl-gamma-glutamate: Synthesis and coupling to pteroyl azides leads to potent inhibitors of folypoly-gamma-glutamate synthetase, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5146-5154.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

- Van Rheenen, V., Kelly, R. C., Cha, D. Y., Improved Catalytic OsO₄ Oxidation of Olefins to Cis-1,2-Glycols Using Tertiary Amine Oxides as Oxidant, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973-1976.
- Vloon, W. J., Van den Bos, J. C., Koomen, G. J., Pandit, U. K., Synthesis of Ring-C Modified Sesbanimide Analogs, *Tetrahedron* **1992**, 48, 8317-8328.
- Wang, C. S., Shieh, J. Y., Synthesis and properties of epoxy resins containing 2-(6-oxid-6H-dibenz[c,e][1,2]oxaphosphorin-6-yl)1,4-benzenediol, *Polymer* **1998**, 39, 5819-5826.
- Wang, X., Yin, L., Rao, P., Stein, R., Harsch, K. M., Lee, Z., Heston, W. D. W., Targeted treatment of prostate cancer, *J. Cell. Biochem.* **2007**, 102, 571-579.
- Weidner, A., Michaely, H. J., Pelzer, A., Michel, M. S., Wenz, F., Schoenberg, S. O., Dinter, D. J., Radiologisch-nuklearmedizinische Bildgebung des Prostatakarzinoms, *Aktuel. Urol.* **2010**, 41, 35-42.
- Whitesell, J. K., Cyclohexyl-Based Chiral Auxiliaries, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 953-964.
- Winau, F., Westphal, O., Winau, R., *Microbes Infect.* **2004**, 6, 786-789.
- Wityak, J., Gould, S. J., Hein, S. J., Keszler, D. A. A 1,3-dipolar cycloaddition route to the 3(R)-hydroxy-(2S)-arginines and 3(S)-hydroxy-(2S)-arginines, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2179-2183.
- Wörmann, B., Wolff, J. M., Die systemische Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms, *Urologe* **2010**, 49, 221-227.
- Wulff, G., Wu, Y. H., Chirality of Poly(Vinyl Compounds) .13. Sterical Requirements in Analogs of Trityl Methacrylate for the Preparation of Optically-Active, Single-Sense Helical Polymers, *Makromol. Chem.* **1990**, 191, 3005-3010.
- Xiao, Y. L., Lee, K., Liu, P. H. Syntheses of the P-methylase substrates of the bialaphos biosynthetic pathway, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5521-5524.
- Xu, J., Kochanek, K. D., Murphy, S. L., Tejada-Vera, B., Deaths: Final Data for 2007, *National Vital Statistics Reports* **2010**, 58(19).
- Xu, Q., Zhao, C. Q., Han, L. B., Stereospecific nucleophilic substitution of optically pure H-phosphinates: A general way for the preparation of chiral P-stereogenic phosphine oxides, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12648-12655.
- Yang, Y., Coward, J. K., Synthesis of p-Aminophenyl Aryl H-Phosphinic Acids and Esters via Cross-Coupling Reactions: Elaboration to Phosphinic Acid Pseudopeptide Analogues of Pteroyl Glutamic Acid and Related Antifolates, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5748-5758.
- Yu, C. Z., Liu, B., Hu, L. Q., Efficient Baylis-Hillman reaction using stoichiometric base catalyst and an aqueous medium, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5413-5418.
- Zhou, J., Neale, J. H., Pomper, M. G., Kozikowski, A. P., NAAG peptidase inhibitors and their potential for diagnosis and therapy, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 1015-1026.

X. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2007 bis Januar 2012 am Institut für Organische Chemie der Justus-Liebig-Universität Gießen in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Wolfgang Maison angefertigt, inklusive einer Pause wegen eines Master of Business Administration-Studiums am Collège des Ingénieurs von Januar bis November 2011. Ein interdisziplinärer Forschungsaufenthalt erfolgte am Beth-Israel-Deaconess-Medical-Center, Boston/MA, in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. John V. Frangioni von April bis Mai 2009.

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater, Betreuer und Inspirator Wolfgang Maison für die Überlassung des Themas und seine großzügige Unterstützung in vielerlei Hinsicht. Besonders sei die Möglichkeit des Forschungsaufenthalts in Boston zu nennen sowie die vielen guten Gespräche und Diskussionen, die meinen Horizont erweitert haben und mir sehr fehlen werden.

Darüber hinaus gilt mein Dank auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der chemischen Institute, die meine Arbeit mit ihren Messungen, Hilfestellungen und Anregungen unterstützt haben – vor allem den Teams um Frau Dr. Hausmann, Herrn Dr. Reisenauer, Herrn Dr. Röcker, Herrn Dr. Neudert sowie den Mitarbeitern der Chemikalien- und Geräteausgabe, der Glasbläser- und Feinmechanischen Werkstatt und Herrn Reitz für die Hilfe bei technischen Problemen.

Weiterhin danke ich allen Kolleginnen und Kollegen, denen ich eine großartige Zeit in allen Lebens- und Arbeitslagen verdanke: Meinen drei Bachelorstudenten Paul Kahl, Julia Migenda und Magdalena Polednia; meiner „Sparringspartnerin“ Sevgi Arampatzi; der immer positiv daherkommenden Dorith Claes; meiner Laborkollegin in den ersten Monaten Nadine Clausen; meiner Studienkollegin der ersten Stunde Elisa Franzmann; meiner langjährigen Laborkollegin Faiza Khalil; den motivierenden Kolleginnen Aljona Rickert und Heike Thomanek; der kulturell inspirierenden Miriam Wendland; dem wandelnden Chemielexikon Falk Wienhold sowie den Azubis Sebastian Sommer und Marcus Zimmer. Außerdem Nina Deppermann, Stefanie Diegelmann, Inna Fink, Carsten Fleck, Friederike Gasiorek, Karolina Graczyk, Oliver Hamers, Melanie Jopp, Verena Krombach, Michael Linden, Ute Mettal, Lennart Niehues, Christian Seitz, Tim-Daniel Stumpf, Julia Wolf sowie den Kolleginnen und Kollegen aus der AG Göttlich für die lustigen Gespräche, Aktionen und die vielfältige Unterstützung.

Von ganzem Herzen möchte ich meiner Familie vielen Dank sagen für Zuspruch, Motivation und die nötige Ablenkung zur richtigen Zeit! Besonders danke ich meinem Großvater, der immer an mich glaubte und der leider das Ende dieser Arbeit nicht miterleben konnte.

XI. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)