1. Einleitung

1.1 Die dreidimensionale Struktur von Peptiden und ihre Bedeutung für deren Bioaktivität: Pipecolinsäure-derivate als Prolinanaloga im peptidomimetischen Drug-Design 1

1.2 Ein universelles Therapieprinzip: Antisense- und Antigen-Oligonukleotide von DNA zu PNA 5

1.3 Imine als wertvolle Ausgangssubstanzen zur Darstellung von Aminosäurederivaten 10

2. Stand der Forschung und Zielsetzung

2.1 Synthese der Pipecolinsäure und deren Derivate 12

2.2 Synthese von PNA-Monomeren 15

2.3 Addition von Säurechloriden an funktionalisierte, acyclische Imine 17

3. Synthese von substituierten Derivaten der Pipecolinsäure: 3,4,5,6-Tetrahydropyridine als Precursor für cyclische α-Aminosäuren

3.1 Pipecolinsäure: natürliches Vorkommen und Anwendungen 19

3.1.1 Substituierte 3,4,5,6-Tetrahydropyridine als Precursor zur Darstellung von Derivaten der Pipecolinsäure 20

3.2 Die Ugi-Mehrkomponentenkondensation als universeller Zugang zu Pipecolinsäurederivaten? Die Problematik der selektiven Amidspaltung 22

3.2.1 „Wandelbare“ Isocyanide als Schlüsselverbindungen zu *N*-geschützten Pipecolinsäurederivaten *via* Ugi-Reaktion 25

3.2.2 Diastereoselektive Synthese von Pipecolinsäureanaloga *via* Ugi-Reaktion 44

3.2.3 Synthese *C*-terminal entschützter Pipecolinsäurederivate: Spaltung der Carbonsäureester 53

3.2.4 Enantiomerentrennung *N*-acylierter Pipecolinsäuren durch fraktionierende Kristallisation diastereomerer Salze 55

3.3 Entwicklung einer Alternativsynthese von Pipecolinsäure-derivaten ausgehend von 3,4,5,6-Tetrahydropyridinen 59

3.3.1 Die Addition von Trimethylsilylcyanid an 3,4,5,6-Tetrahydropyridine 60

3.3.2 Darstellung ungeschützter Pipecolinsäurederivate: saure Verseifung der 2-Cyanopiperidine 64

3.3.3 Nachträgliche Einführung einer *N*-terminalen Schutzgruppe und anschließende Enantiomerentrennung 66

4. Ein vielseitiger Zugang zu PNA-Monomeren: die Ugi-Reaktion mit acyclischen Iminen

4.1 PNA und Analoga: Eigenschaften und Darstellung 69

4.2 Die „ideale Synthese“ von PNA-Monomeren: Die Ugi-Reaktion? 71

4.2.1 Die Variabilität der Ugi-Reaktion: Synthese von Ausgangssubstanzen 76

4.2.2 Die Variabilität der Ugi-Reaktion: Synthese vollgeschützter PNA-Monomere 81

4.2.3 Synthese *C*-terminal entschützter PNA-Monomere durch Postkondensationsmodifikation von Ugi-Bisamiden 90

5. Addition von Säurechloriden an acyclische, funktionalisierte Imine: Synthese von monomeren Precursorn für die Darstellung von PNA-DNA-Chimären und PHONAs

5.1 *N*-Acyliminiumionen: wertvolle Synthesebausteine für α-substituierte Aminosäurederivate 99

5.2 Addition von Säurechloriden an funktionalisierte Imine: Synthese cyclischer Aminosäure-Nukleobase-Chimäre 101

5.3 Addition von Säurechloriden an funktionalisierte Imine: Synthese acyclischer Aminosäure-Nukleobase-Chimäre 105

6. Zusammenfassung und Ausblick 116

7. Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Verfahren 121

7.2 Synthese von Pipecolinsäurederivaten *via* Ugi 3CC und Postkondensationsmodifikation 124

7.2.1 Esterspaltung *N*-geschützter Pipecolinsäureester 161

7.3 TMSCN-Addition an 3,4,5,6-Tetrahydropyridine 163

7.4 Darstellung ungeschützter Pipecolinsäurederivate 167

7.4.1 *N*-Formylierung der ungeschützten Pipecolinsäureanaloga 170

7.5 Fraktionierende Kristallisation von (–)- und (+)-Norephedriniumsalzen

7.5.1 Racematspaltung der *N*-acylierten cyclischen α-Aminosäure *rac*-**61** 171

7.5.2 Racematspaltung der *N*-formylierten cyclischen α-Aminosäure *rac*-**22** 174

7.6 Darstellung von PNA-Monomeren *via* Ugi-Reaktion

7.6.1 Darstellung von Ausgangsverbindungen 176

7.6.2 Darstellung vollgeschützter PNA-Monomere 180

7.6.3 Saure Hydrolysen vinylischer Amide 206

7.10.3 Versuch der sauren Hydrolyse benzyloxyhaltiger Amide 208

7.7 Synthese cyclischer Aminosäure-Nukleobase-Chimäre durch Addition von Thyminessigsäurechlorid an acyclische, funktionalisierte Imine 209

7.8 Synthese acyclischer Aminosäure-Nukleobase-Chimäre durch Addition von Säurechloriden an acyclische, funktionalisierte Imine

7.8.1 Direkte Einführung der Nukleobase durch die Addition von Thymin-1-yl-acetylchlorid 213

7.8.2 Addition von Chloracetylchlorid an Imine 217

7.8.3 Nachträgliche Einführung der Nukleobase durch Kupplung an den Chloracetyllinker 221

7.8.4 Synthese von *C*-terminal entschützten DNA/PNA-Linkermolekülen 224

8. Anhang 225

9. Literatur und Anmerkungen 229

Für meine Frau
Sabine

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1998 bis Juli 2001 unter der Anleitung von Prof. Dr. Jürgen Martens in der Abteilung Organische Chemie der Universität Oldenburg angefertigt.

Meinem „Doktorvater“ Herrn Prof. Dr. Jürgen Martens gilt mein besonderer Dank für die Unterstützung und für die mir gewährten Freiräume bei der Gestaltung meiner Arbeiten in der Forschung und der Lehre. Die außergewöhnliche Hilfsbereitschaft sowohl in ideeller als auch in materieller Hinsicht werde ich dankbar in Erinnerung behalten.

Herrn Prof. Dr. Peter Köll danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Bei meinen Kollegen im Arbeitskreis möchte ich mich für die exzellente Zusammenarbeit bedanken. Durch die unzähligen inhaltlichen Diskussionen, das Anfertigen vieler Seiten mit „Blattchemie“, die gegenseitige Hilfsbereitschaft und den großen Zusammenhalt werde ich gerne an die Zeit im Labor zurückdenken. Neben Herrn Dipl.-Chem. Marc Kosten, Herrn Dr. Imre Schlemminger, Herrn Dipl.-Chem. Nikolai Graf von Keyserlingk und Herrn Richard Irmer gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Wolfgang Maison für die Freundschaft, die sich im Laufe der Laborzeit entwickelt hat, für die vielen Tips und der mit Fassung ertragenen Suche nach „verschleppten“ Lösungsmittelflaschen.

Herrn Dr. Arne Lützen danke ich für die Anfertigung von NMR-spektroskopischen Untersuchungen, für die Mithilfe bei deren Auswertung und der Korrektur von Veröffentlichungen.

Für die Durchführung analytischer Arbeiten danke ich den Mitarbeitern der zentralen Analytik, insbesondere Frau Marlies Rundshagen und Herrn Dipl.-Ing. Karl-Heinz Plate.

Herrn Dipl.-Chem. Wolfgang Saak und Herrn Dipl.-Ing. Detlev Haase danke ich für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse und die Unterstützung bei der Auswertung.

Bei meinem Freund Herrn Dr. Ingo Röhl möchte ich mich nicht nur für die Korrektur dieser Arbeit bedanken.

Last but not least danke ich meiner Frau Sabine für die Unterstützung in jeder Hinsicht.

Zur Homepage der Dissertation

Publikationsliste

Zeitschriftenbeiträge:

1. Ole Westerhoff, Carsten Thöne, Jürgen Martens: Nucleophilic substitutions of *N*-acyl-4-chloro-3-thiazolidines with the organometallic selenolates $LiSeMcp(CO)_3$, M = Mo, W. Crystal structure of (*RS*)-3-acetyl-4-[(η^5-cyclopentadienyl)-(tricarbonyl)selenolato-tungsten(II)]-2,2,5,5-tetramethyl-3-thiazolidine, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **1999**, *625*, 1823-1827.

2. Wolfgang Maison, Imre Schlemminger, Ole Westerhoff, Jürgen Martens: Modified PNAs: a simple method for the synthesis of monomeric building blocks, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 581-584.

3. Wolfgang Maison, Marc Kosten, Audrey Charpy, Jürgen Kintscher-Langenhagen, Imre Schlemminger, Arne Lützen, Ole Westerhoff, Jürgen Martens: The synthesis of novel cyclic β-amino acids as intermediates for the preparation of bicyclic β-lactams, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2433-2441.

4. Wolfgang Maison, Arne Lützen, Marc Kosten, Imre Schlemminger, Ole Westerhoff, Jürgen Martens: Synthesis of novel pipecolic acid derivatives: a multicomponent approach from 3,4,5,6-tetrahydropyridines, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 3515-3525.

5. Wolfgang Maison, Imre Schlemminger, Ole Westerhoff, Jürgen Martens: Multicomponent Synthesis of novel amino acid-nucleobase chimeras: a versatile approach to PNA-monomers, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1343-1360.

6. Wolfgang Maison, Arne Lützen, Marc Kosten, Imre Schlemminger, Ole Westerhoff, Wolfgang Saak, Jürgen Martens: Multicomponent synthesis of tripeptides containing pipecolic acid derivatives: selective induction of *cis*- and *trans*-imide bonds into peptide backbones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2000**, 1867-1871.

7. Ole Westerhoff, Arne Lützen, Wolfgang Maison, Marc Kosten, Jürgen Martens: Synthesis of novel pipecolic acid derivatives Part 2: Addition of trimethylsilylcyanide to 3,4,5,6-tetrahydropyridines, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2001**, 508-513.

Patent:

Wolfgang Maison, Imre Schlemminger, Ole Westerhoff, Harald Gröger, Jürgen Martens: „Precursors for PNA-monomers:“ Priorität: 10.07.98, PCT Int. Appl. WO 00/02864, **2000**.

Zur Homepage der Dissertation

Einleitung

1.1 Die dreidimensionale Struktur von Peptiden und ihre Bedeutung für deren Bioaktivität: Pipecolinsäurederivate als Prolinanaloga im peptidomimetischen Drug-Design

Peptide und Proteine, die Übergänge zwischen diesen Verbindungsklassen sind fließend, sind in vielerlei Hinsicht essentielle Bestandteile von Organismen. Während den Proteinen vor allem biokatalytische Aufgaben sowie solche als wichtige Gewebebausteine zukommen, beeinflussen die Peptide vor allem als Hormone, Neurotransmitter und Neuromodulatoren nach Bindung an ihre membranständigen Rezeptoren die Zell-Zell-Kommunikation und kontrollieren eine Reihe vitaler Funktionen wie Stoffwechsel, Immunabwehr, Verdauung, Atmung, Schmerzempfindung, Reproduktion usw.

Es ist höchst bemerkenswert, daß native Peptide so starke biologische Wirkungen ausüben, obwohl die α-Aminosäuren, aus denen sie bestehen, relativ harmlose ungiftige Substanzen sind. Der Informationsgehalt eines Peptides ist nicht nur durch die Abfolge der Aminosäuren im Peptid (Primärstruktur) festgelegt, sondern begründet sich auch in der dreidimensionalen Konformation, in der das Peptid bei der Wechselwirkung mit einem Rezeptor vorliegt.[1]

In der medizinischen Chemie bedient man sich schon seit langem der Peptide und ihrer Analoga als Arzneimittel zur Therapie pathologischer Zustände, die zumeist durch eine Störung des Wechselspiels zwischen Botenstoffen oder Enzymsubstraten einerseits sowie ihren Adressaten, den Rezeptoren und Enzymen, andererseits gekennzeichnet sind.[2] Der Einsatz von Peptiden als Medikamente wird jedoch durch folgende Faktoren eingeschränkt:

(a) die geringe metabolische Stabilität durch Proteolyse im Magen-Darm-Trakt und im Serum

(b) die schlechte Resorption nach oraler Einnahme, vor allem aufgrund der relativ hohen Molekülmassen und/oder des Fehlens von Transportsystemen

(c) die schnelle Ausscheidung durch Leber und Nieren

(d) durch Wechselwirkung der konformativ flexiblen Peptide mit unterschiedlichen Rezeptoren können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten

Aus diesen Gründen geht die Entwicklung neuer, peptidbasierter Pharmazeutika immer mehr in die Richtung chemischer „Trojanischer Pferde“,[2] den Peptidmimetika.[3]
Verursacht ein natives (oder defektes) Peptid durch die Wechselwirkung mit einem Rezeptor einen pathophysiologischen Zustand, so soll dieses Peptid durch das „Trojanische Pferd“ aus dem Rezeptorkomplex verdrängt werden und damit die Krankheit gelindert bzw. unterdrückt werden (antagonistische Wirkung). Dieses Verdrängungsprinzip kann aber auch genutzt werden, wenn man die physiologischen Auswirkungen einer Peptid-Rezeptor-Interaktion verstärken möchte (agonistische Wirkung).
Verstärkte Versuche, Peptidmimetika zu entwickeln,[4,5] sind Ausdruck ihrer pharmakologischen Überlegenheit im Vergleich zu ihren natürlichen Vorbildern. Um die biochemischen und biophysikalischen Nachteile der natürlichen Peptide zu umgehen, wurden in der Vergangenheit (und in der Gegenwart) sowohl nichtpeptidische Mimetika als auch peptidische Strukturmimetika entwickelt, die bestimmte Sekundärstrukturen stabilisieren können, um so die dreidimensionale Struktur des nativen Peptides, das das Ziel des therapeutischen Eingriffs darstellt, nachzuahmen.

In diesem Zusammenhang ist der Einbau von in ihrer konformativen Freiheit eingeschränkter Aminosäuren (und Dipeptide) in Peptidmimetika von besonderer Bedeutung.[6] Dieser Kunstgriff ermöglicht nicht nur die strukturelle Nachahmung des natürlichen Peptids und damit die Erzeugung einer Bioaktivität unter Erhaltung einer gewissen Biostabilität,[7] sondern eröffnet auch einen Weg, um grundlegende Studien über Peptidstrukturen machen zu können. Ziel ist es dabei, nur durch die Kenntnis der Aminosäuresequenz eines natürlichen Peptides, Rezeptors oder Enzyms die genaue dreidimensionale Struktur vorhersagen zu können, um so einem *De-novo-Design*[8] von Peptidmimetika den Weg zu ebnen.[2] Zudem sind konformativ fixierte Peptidderivate gegenüber flexibleren Stukturen entropisch begünstigt, wodurch deren Wirksamkeit verbessert sein sollte.[4]
Die Bandbreite der zu diesem Zweck synthetisierten und eingesetzten konformativ fixierten Template ist enorm. So sind peptid- oder nicht-peptidhaltige Mimetika beschrieben worden, die übergeordnete globale[5d] Peptidstrukturen wie z. B. β-turns[9], γ-turns[10] oder α-helicale[11] Strukturen imitieren.[12] Durch den Einbau einzelner in ihrer konformativen Freiheit

eingeschränkter Aminosäuren (oder Dipetide[13]) wird eine regionale Fixierung des Peptides erreicht,[14] wodurch sich das Peptid in seiner konformativen Gesamtheit ändert. So ist der systematische Austausch einzelner Aminosäuren eines Peptides durch α-*C*-alkylierte, α-*N*-alkylierte und durch *D*-Aminosäuren üblich.[2] Darüberhinaus können auch α,β-ungesättigte, cyclische und β-Aminosäuren sowie Aminosäuren mit sterisch anspruchsvollen Seitenketten eingeführt werden.[2,4]

In diesem Zusammenhang ist die Synthese neuartiger Aminosäuren[15] als Bausteine strukturell determinierter Peptide von herausragender Bedeutung. Interessant für den Einbau in Peptide sind auch konformativ fixierte Dipeptidmimetika, die durch die Verbrückung zweier benachbarter Aminosäuren entstehen.[16]

Die Natur besitzt mit Prolin ihre eigene konformativ eingeschränkte proteinogene α-Aminosäure, durch deren Anwesenheit die Peptidstruktur erheblich beeinflußt werden kann. Im Prolin ist das Stickstoffatom Teil eines relativ starren Ringsystems, und es ist deshalb keine Rotation um die N-C_α-Bindung möglich. Außerdem trägt das an der Peptidbindung beteiligte Stickstoffatom des Prolinrestes keinen Wasserstoff und besitzt so keine Eigenschaft als Protonendonor. Daher können in prolinhaltigen Peptiden keine Wasserstoffbrücken-bindungen mit Prolin-Peptid-Bindungen als Partner gebildet werden. Als Folge davon entstehen Knicke oder Krümmungen, wo immer ein Prolinrest in einer Polypeptidkette vorkommt.[17,18] Innerhalb biologisch aktiver Peptide tritt Prolin z. B. häufig in der i+1-Position (**Abb. 1.1**) von turn-Anordnungen auf.[19]

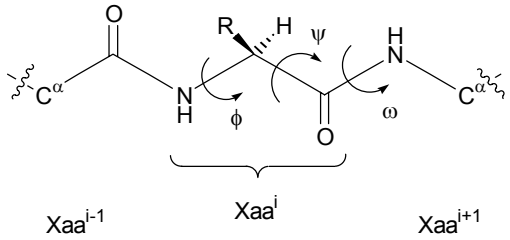
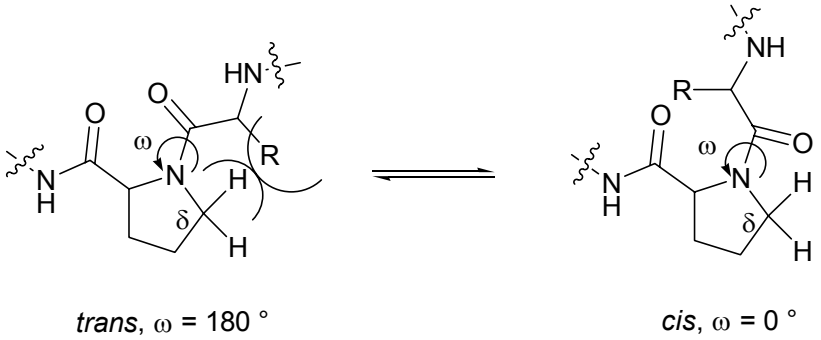


Abb. 1.1 Anordnung eines Aminosäurebausteines Xaa^i in der Peptidkette mit den Torsionswinkeln ϕ [C(O)-N-C^α-C(O)], ψ [N-C^α-C(O)-N] und ω [C^α-C(O)-N-C^α], die die Konformation des Peptidrückgrates beschreiben. Xaa steht für eine variable, proteinogene Aminosäure.

Weiterhin wird Prolin eine Schlüsselfunktion für einige biologischen Eigenschaften eines Peptides oder Proteins zugesprochen.[20,21] Aufgrund dieser strukturellen Besonderheiten und der daraus resultierenden biologischen Folgen erfährt die α-Aminosäure Prolin auch bei der Entwicklung von konformativ fixierten Peptidmimetika großes Interesse.[5b,22]

Ein Faktor für die Struktur eines prolinhaltigen Peptides ist die besondere Amidgeometrie am *N*-Terminus des Prolins. Fast ausschließlich existiert die aus natürlichen Aminosäuren kondensierte Peptidbindung nur in der *trans*-Konformation, da sie energetisch günstiger als die entsprechende *cis*-Konformation ist. Durch den Pyrrolidinring und der damit sterisch bedingten Wechselwirkungen der δ-Protonen des Ringes mit der *N*-terminal folgenden Aminosäure ist der Energieunterschied zwischen den *N*-terminalen Amidisomeren des Prolins und damit die Rotationsbarriere geringer.[23]



trans, ω = 180 ° *cis*, ω = 0 °

Abb. 1.2 *cis*/*trans*-Amidisomerisierung in Prolylpeptidfragmenten und der sterische Einfluß der Wasserstoffatome in δ-Position. Für die Definition des Torsionswinkels ω siehe **Abb. 1.1**.

Dementsprechend ist der Anteil der Amidbindungen mit *cis*-Anordnungen (6.5 %) in Xaa-Pro-Peptidbindungen erheblich höher als der Anteil der sonstigen bekannten Peptidbindungen mit *cis*-Anordnung (0.05 %)[24].

Die *cis*/*trans*-Isomerisierung von Peptidbindungen *N*-terminal zu Prolin erfolgt *in vitro* bei vielen Proteinen mit Halbwertszeiten von 10-1000 Sekunden relativ langsam.[25] Beachtet man, daß die Biosynthese der Peptide nur *trans*-Peptidbindungen generiert und daß die Entwicklung der Sekundärstruktur von Proteinen bereits in den Ribosomen in der Regel sehr schnell (normalerweise in nicht mehr als einer Sekunde) erfolgt, wird klar, daß die langsame *cis*/*trans*-Isomerisierung in Prolylfragmenten ein geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Protein- oder Peptidfaltung ist.[26,27]

Aufgrund der besonderen Bedeutung der Prolylamidisomerisierung für die Faltung von Peptiden und Proteinen ist das Design und die Untersuchung einfacher Modellsysteme ein attraktiver Weg um die molekulare Grundlage dieses Prozesses besser verstehen zu können.[28] Ein Weg dieses Ziel zu erreichen, ist der Ersatz von Prolin in Modellpeptiden durch sogenannte Pseudoproline,[29] die selektiv bestimmte Auswirkungen von Prolin auf die Peptidstruktur, den sogenannten „Prolin-Effekt“,[29] verstärken und damit ein Design von pseudoprolinhaltigen, konformativ fixierten Peptidmimetika ermöglichen.[30] In diesem Zusammenhang nimmt das Design spezifischer *cis*-Prolinmimetika, bei denen es sich häufig um am Ringsystem substituierte Prolinanaloga handelt,[30,31,32] eine wichtige Stellung ein, um beispielsweise β-Schleifenstrukturen in pharmakologisch bedeutsamen Peptiden zu stabilisieren.[33]

Untersuchungen zum Einbau der durch ein sechsgliedriges Ringsystem fixierten, nicht proteinogenen Pipecolinsäure[34] anstelle von Prolin zeigten ebenfalls eine signifikante Änderung der Bioaktivität der resultierenden Peptide.[35]
Der Einbau von Pipecolinsäure in Modellpeptiden ergab eine deutliche Absenkung der *cis*/*trans*-Rotationsbarriere in *N*-terminal zur Pipecolateinheit liegenden Amiden im Vergleich zu prolinhaltigen Strukturen[36] und es zeigte sich, daß Pipecolateinheiten ebenfalls eine wichtige Rolle als β-turn-Mimetika spielen.[30n,37,38] Dementsprechend wird der Anwendung von substituierten Pipecolinsäurederivaten als strukturmodifizierende Aminosäurebausteine im peptidomimetischen Drug-Design große Bedeutung und Perspektive beigemessen.[39]

1.2 Ein universelles Therapieprinzip: Antisense- und Antigen-Oligonukleotide von DNA zu PNA

Die meisten der heute gegen die verschiedensten Krankheiten eingesetzten Arzneimittel entfalten häufig ihre Wirkung, wie im vorherigen Kapitel beschrieben, durch Wechselwirkungen mit Proteinen, insbesondere mit Enzymen und Rezeptoren, die mit der jeweiligen Krankheit in Zusammenhang stehen.
Im Gegensatz zur Bekämpfung einer pathophysiologischen Symptomatik auf der Rezeptorebene haben Zamecnik und Stephenson[40] bereits 1978 die Anwendung synthetischer

Antisense-Oligonukleotide als neue Therapieform vorgeschlagen. Die Idee, die die beiden Forscher bei der Wachstumseinschränkung des Virus *Rous sarcoma* mit Hilfe eines Antisense-Oligonukleotids verfolgten, war so simpel wie genial: anstatt eine Krankheit auf der Stufe der Proteine, deren Biosynthese durch den genetischen Code festgelegt ist, zu therapieren, also ein Symptom zu bekämpfen, sollte man mit der Therapie vorher beginnen, nämlich auf der übergeordneten Stufe des genetischen Informationsflusses durch die Nukleinsäuren. Damit kann, durch die Blockierung der Translation und Transkription, die direkte Ursache bekämpft werden.

Ursächlich für viele Krankheiten sind meist fehlerhafte genetische Informationen und deren Ausführung durch die Zellen, wie beispielsweise die Überproduktion bestimmter Proteine oder die Herstellung defekter Proteine.[41]

Diese Genexpression ist stark vereinfacht ein Prozeß über zwei Stufen (**Abb. 1.3**),

- in der ersten Stufe erfolgt im Zellkern die Übertragung (Transkription) der genetischen Information von der DNA auf die Botenribonukleinsäure (messenger RNA, mRNA),
- in der zweiten Stufe, nach Transfer zum Cytoplasma, wird die mRNA in eine Fülle von Proteinen übersetzt (Translation),

die hauptsächlich von DNA(RNA)-Bindungsproteinen kontrolliert werden.[42]

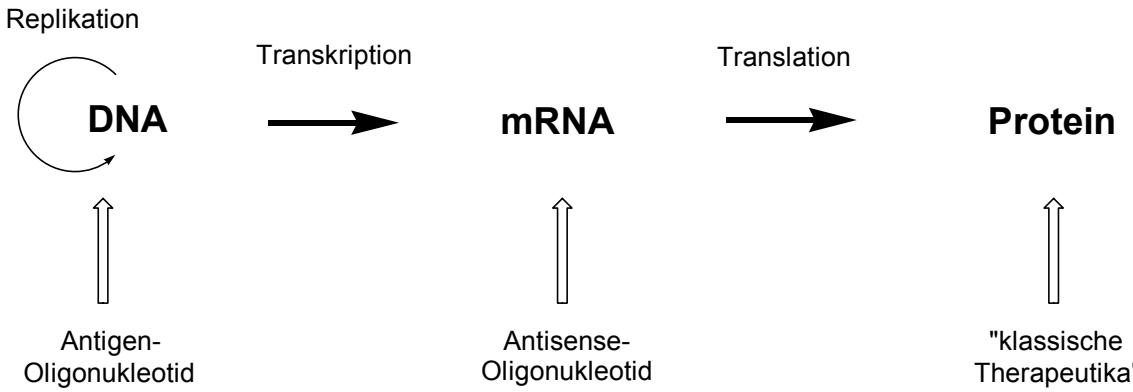


Abb. 1.3 Informationsfluß in der Zelle und Ansatzpunkte von Antigen- und Antisense-Therapeutika sowie der „klassischen Therapeutika".

Die mRNA, als Transkript der DNA, enthält aufgrund einer definierten Abfolge von Nukleotiden (Sequenz) und des universell gültigen genetischen Codes den genauen Bauplan zur zellulären Synthese von Proteinen und wird daher auch als Sense-RNA (sense: Verstand) bezeichnet. Die Translation beinhaltet die Übersetzung dieser Erbinformation, in Form der

Sequenz, in eine spezifische Aminosäurefolge, die somit durch den genetischen Code determiniert ist.

Durch einen Eingriff in den zweistufigen Prozeß der Genexpression und damit der Blockade genetischer Fehlinformationen kann eine Krankheit nahezu ursächlich[43] therapiert werden. Ein Eingriff ist sowohl auf der Stufe der Transkription (Antigen-Strategie) durch die selektive Blockierung der DNA mittels Antigen-Oligonukleotiden als auch, wie von Zamecnik und Stephenson beschrieben,[40] auf der Stufe der Translation (Antisense-Strategie) durch die selektive Blockierung der mRNA mittels Antisense-Oligonukleotiden möglich (**Abb. 1.3**).
Antigen- und Antisense-Wirkstoffe sind kurzkettige, einsträngige Nukleinsäuren, die nach den Regeln der natürlichen Basenpaarung vorhersagbar unter Watson-Crick- und/oder Hoogsteen-Wechselwirkungen an ihre komplementären Zielmoleküle binden.
In allen Fällen ist von entscheidender Bedeutung, daß die Wechselwirkung stark und selektiv genug ist, um die Expression einzelner definierter Gene und damit die intrazelluläre Proteinsynthese zu unterdrücken.

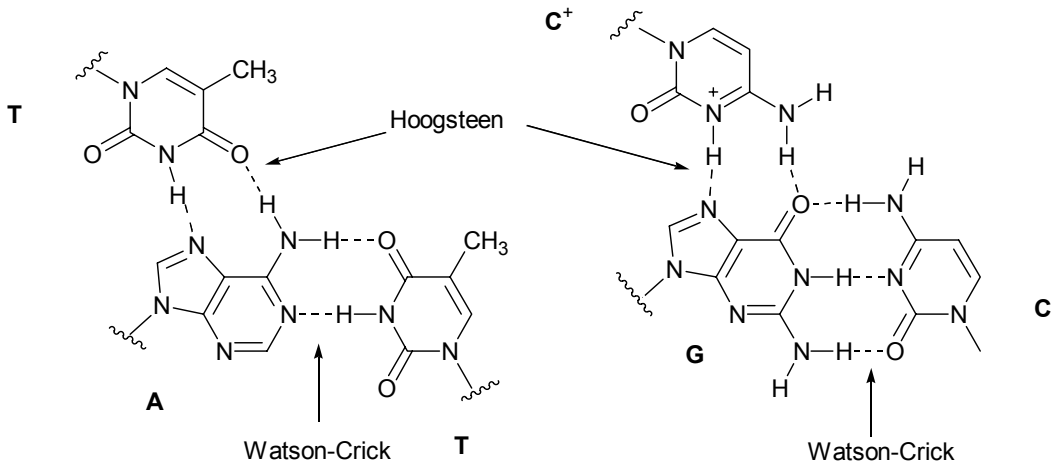


Abb. 1.4: Natürliche Basenpaarung der vier Nukleobasen in der DNA. Abgebildet sind sowohl Watson-Crick- als auch Hoogsteen-Wechselwirkungen (Wasserstoffbrücken), wie sie kombiniert in Tripelhelices vorkommen. Adenin (**A**) tritt als Partner von Thymin (**T**) und Guanin (**G**) als Partner von Cytosin (**C** bzw. $\mathbf{C}^+$) auf.

Ähnlich wie bei den oben beschriebenen Peptiden ist der Einsatz unmodifizierter natürlicher Oligonukleotide für eine therapeutische Anwendung unter physiologischen Bedingungen nicht möglich, da sie als „Fremd-DNA“ schnell von Exonukleasen sowie Endonukleasen abgebaut werden. In den letzten Jahren wurde deshalb verstärkt versucht, durch chemische

Modifikationen Oligonukleotide zu entwickeln, die in der Antisense-Therapie erfolgreich angewendet werden können.[44]

Das Anforderungsprofil an solche Therapeutika ist jedoch relativ hoch. Sie benötigen neben einer hohen metabolischen Stabilität innerhalb und außerhalb der Zelle auch eine hohe Membrangängigkeit, da die zu hemmende Proteinsynthese intrazellulär verläuft. Zusätzlich muß für das Erreichen einer hohen Wirksamkeit und geringen unerwünschten Nebenwirkungen die Ausbildung sequenzspezifischer und möglichst hochaffiner Basenpaarungen zu den komplementären Zielverbindungen gewährleistet sein. Eine zusätzliche Stimulierung der RNaseH nach Ausbildung eines Doppelstranges ist im Allgemeinen von Vorteil.[45]

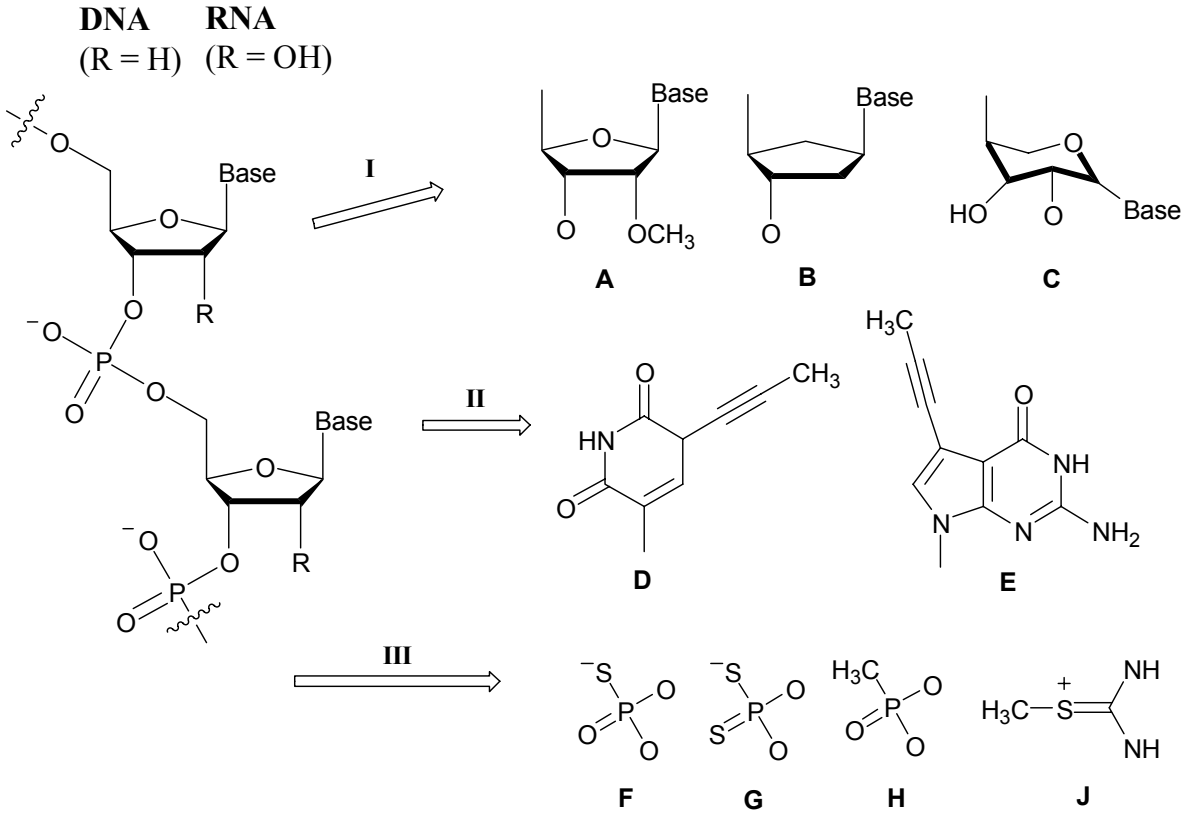


Abb. 1.5: Chemisch modifizierte Oligonucleotide; **I** Modifikationen des Zuckers: **A**[46], **B**[47], **C**[48]; **II** Modifikationen der Nukleobase: **D-E**[49]; **III** Modifikationen der Phosphordiesterbrücke: **F**[50], **G**[51], **H**[52]; **J**[53].

In **Abb. 1.5** ist eine Auswahl chemisch modifizierter Oligonukleotide dargestellt, die zur Optimierung ihrer Eigenschaften in den letzten Jahren synthetisiert und untersucht worden sind. Dabei erfolgten die Modifikationen beispielsweise an der Ribose (**I**), an der Nukleobase

(**II**) oder am Phosphatrest (**III**), wobei die prominentesten Vertreter die Phosphorthiolate (**F**, **Abb. 1.5**) sind, von denen sich derzeit etwa ein Dutzend in der klinischen Erprobung befinden.[54] Erst kürzlich wurde die Marktzulassung für das erste Antisense-Präparat „Formivirisen“ zur Therapie der CMV-Retinitis[55] erteilt.[56]

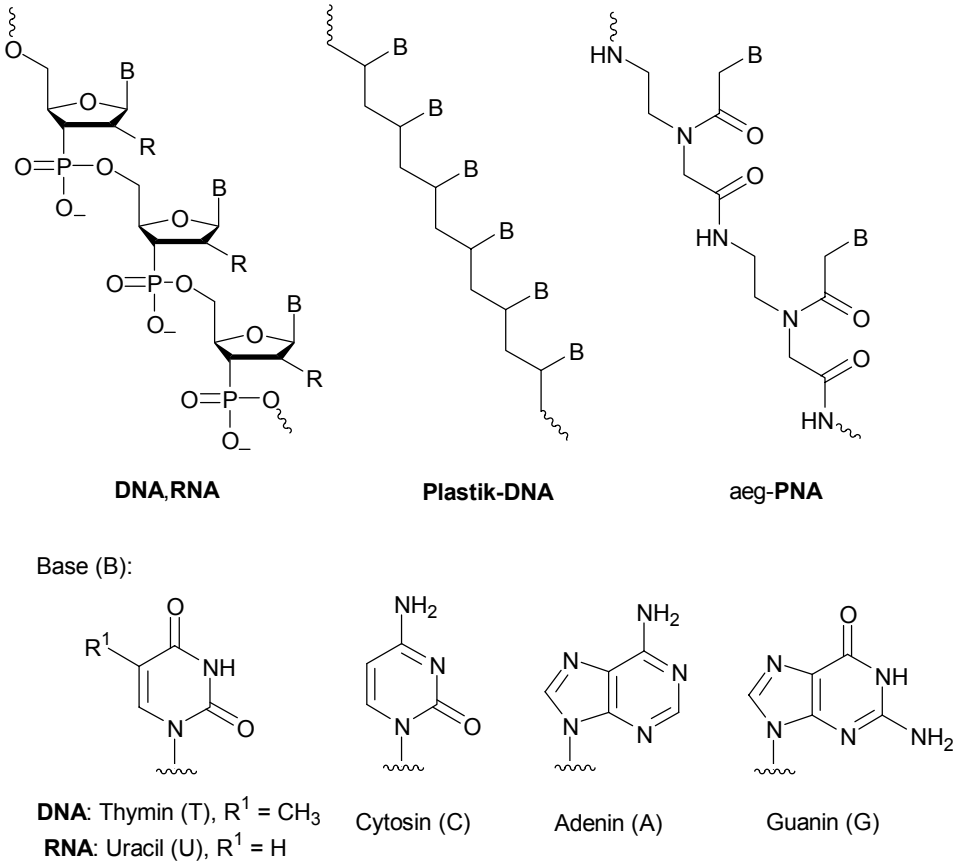


Abb. 1.6: Strukturen der DNA und RNA und deren radikal veränderte Strukturanaloga „Plastik-DNA“ und Nielsen´s „aeg-PNA“, sowie die natürlichen Nukleobasen (bei der RNA tritt Uracil an die Stelle von Thymin als natürlicher Basenpartner von Adenin auf).

Die Modifikationsmöglichkeiten wurden aber auch bis hin zum radikalen Austausch des Zucker-Phosphat-Rückgrates der DNA erweitert. So wurde beispielsweise von einer sogenannten „Plastik-DNA“[57] (**Abb. 1.6**) berichtet, bei der sich im Rückgrat nur ungeladene Polyethyleneinheiten befinden und auch das Einfügen ungeladener polyamidischer Strukturen[58] als Zucker-Phosphat-Ersatz zu sogenannten Peptid- oder Polyamid-Nukleinsäuren (PNA) wurde intensiv untersucht. Jedoch zeigten alle Strukturen nur geringe Hybridierungstendenzen (Duplexbildung) mit komplementärer DNA.

Der Durchbruch bei der Anwendung von PNAs als ODN-Mimetikum[59] gelang 1991 einer dänischen Arbeitsgruppe um Nielsen und Buchardt mit dem computerunterstützen Design einer auf Aminoethylglycineinheiten basierenden PNA (aeg-PNA, **Abb. 1.6**),[60] bei der eine effiziente Hybridisierung mit komplementären DNA und RNA-Zielstrukturen beobachtet wurde.[61] Der günstige Abstand der Basen innerhalb dieses PNA-Oligomers ist, trotz seiner im Vergleich zur DNA radikal veränderten Struktur (**Abb. 1.6**), dafür verantwortlich.
Das achirale Rückgrat einer aeg-PNA ermöglicht eine einfachere Synthese des Oligonukleotids[62] und im Vergleich zu negativ geladenen Oligonukleotiden begünstigt die Neutralität des Rückgrates die Hybridisierungseigenschaften.[63]
Als zusätzlicher Vorteil erweist sich, daß die PNA eine hohe Stabilität gegenüber Nukleasen, Proteasen und Peptidasen besitzt[64] und daß sie über Peptid-Festphasen-Verfahren zu synthetisieren sind.[65]
Nielsen`s PNA[66] bietet einen vielversprechenden Startpunkt für eine Struktur-Optimierung[67] im Hinblick auf ein therapeutisch anwendbares ODN-Mimetikum für die Antisense- und Antigen-Therapie. Die schlechte Löslichkeit der aeg-PNA unter physiologischen Bedingungen, ihre Unfähigkeit, die RNaseH zu stimulieren und auch die Flexibilität des Peptidrückgrates sind der Grund für die Darstellung und Untersuchung weiterer strukturoptimierter ODN-Mimetika auf der Basis eines Peptidgrundgerüstes.
In den letzten Jahren sind deshalb eine fast unüberschaubare Anzahl an neuen PNA-Oligomeren beschrieben[66,68] und auch patentiert worden.[69] Über die Art der Wechselwirkungen von PNA-Oligomeren mit komplementärer DNA oder RNA sei an dieser Stelle auf die Literatur verwiesen.[63,70]

1.3 Imine als wertvolle Ausgangssubstanzen zur Darstellung von Aminosäurederivaten

Die hohen biochemischen und biophysikalischen Anforderungen sowohl bei der Entwicklung neuartiger Therapeutika auf der Rezeptorebene als auch auf der Ebene der Blockade des genetischen Codes bedingen einen hohen Forschungsaufwand in interdisziplinärer Zusammenarbeit von Wissenschaftlern unterschiedlichster Fachrichtungen. In einem solchen Team obliegt es dem organischen Chemiker die Synthese der Wirkstoffe vorzubereiten,

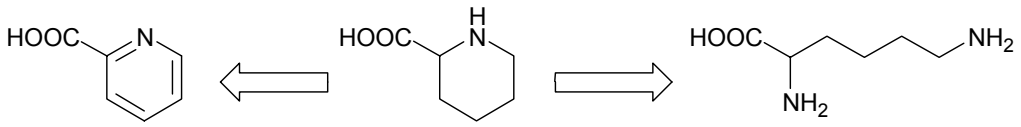
durchzuführen und zu optimieren. Dabei ist es wichtig, möglichst einfache Synthesewege aufzuzeigen, die ausgehend von gut erhältlichen Ausgangssubstanzen durchzuführen sind.
Imine repräsentieren vorzügliche Ausgangssubstanzen für die organische Synthese, da sie einer vielfältigen Chemie zugänglich sind.[71] Neben den möglichen Substitutionsreaktionen,[72] Oxidationen[73] und Reduktionen[74] sowie verschiedene Cycloadditionen[75] zeichnet sich die C=N-Doppelbindung vor allem durch die vielfältigen Möglichkeiten der nukleophilen Addition[76] aus. So sind Additionsreaktionen an Imine eine wichtige und einfache Methode zur Darstellung von beispielsweise Aminosäurederivaten.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur einfachen und effizienten Darstellung von unnatürlichen Aminosäurederivaten, die für eine Anwendung in der Naturstoffsynthese und der Peptidchemie von Interesse sein könnten, durch nukleophile Additionsreaktionen an cyclische und acyclische Imine leisten.

Stand der Forschung und Zielsetzung

2.1 Synthese der Pipecolinsäure und deren Derivate

Die Synthese der natürlichen, nicht-proteinogenen racemischen Pipecolinsäure ist seit langem bekannt.[77] Eine populäre Synthesevariante ist die katalytische Reduktion von α-Picolinsäure[78] und anschließende Racemattrennung mittels fraktionierender Kristallisation mit Weinsäure.[79] Das natürlich vorkommende (*S*)-Enantiomer wurde auch durch unterschiedliche Cyclisierungsreaktionen ausgehend von (*S*)-Lysin dargestellt[80] und bis in neuerer Zeit wurden interessante Synthesevarianten, sowohl diastereoselektiv[81] als auch enantioselektiv[82], beschrieben.[83]



α-Picolinsäure Pipecolinsäure Lysin

Abb. 2.1 α-Picolinsäure und Lysin-Precursor der Pipecolinsäuredarstellung

Am Ringsystem substituierte Pipecolinsäurederivate sind als Precursor für die Naturstoffsynthese[84] und als konformativ eingeschränkte Aminosäuren[85] Gegenstand ausführlichster Untersuchungen. So wurden Pipecolinsäurederivate beschrieben, die an C-2,[38,86] C-3,[87] C-4,[88] C-5[89] und C-6[90] des Piperidinrings substituiert oder auch funktionalisiert[91] sind. Mehrfach substituierte Pipecolinsäurerderivate sind dagegen in der Literatur kaum zu finden.[92]

Obwohl einige dieser Synthesen die Darstellung von substituierten Pipecolinsäurederivaten in zum Teil sehr guten Enantio- bzw. Diastereoselektivitäten erlauben, sind die Verfahren entweder vielstufig, benötigen aufwendige Reinigungsschritte, teure Ausgangssubstanzen oder kostspielige Cyclisierungsreagenzien. Zudem ist keine dieser Reaktionen eine

allgemeingültige Variante zu Pipecolinsäurederivaten und damit ist die Variabilität im Substitutionsmuster stark eingeschränkt.

Eine der wenigen[93] Ausnahmen für eine variable Synthese von substituierten Pipecolinsäureanaloga hat Shuman beschrieben.[94] Ausgehend von gut verfügbaren substituierten Pyridinderivaten werden Pyridin-*N*-oxide dargestellt, die im Anschluß in die korrespondierenden 2-Cyano-pyridine überführt werden. Saure Hydrolyse der Cyanogruppierung und anschließende Reduktion des aromatischen Ringsystems liefert *mono*-substituierte Pipecolinsäurederivate mit verschiedenen Alkylsubstituenten an C-3, C-4, C-5 oder C-6-Position des Ringsystems in guten Ausbeuten. Allerdings wurden in allen Fällen nur die racemischen *cis*-Produkte isoliert.

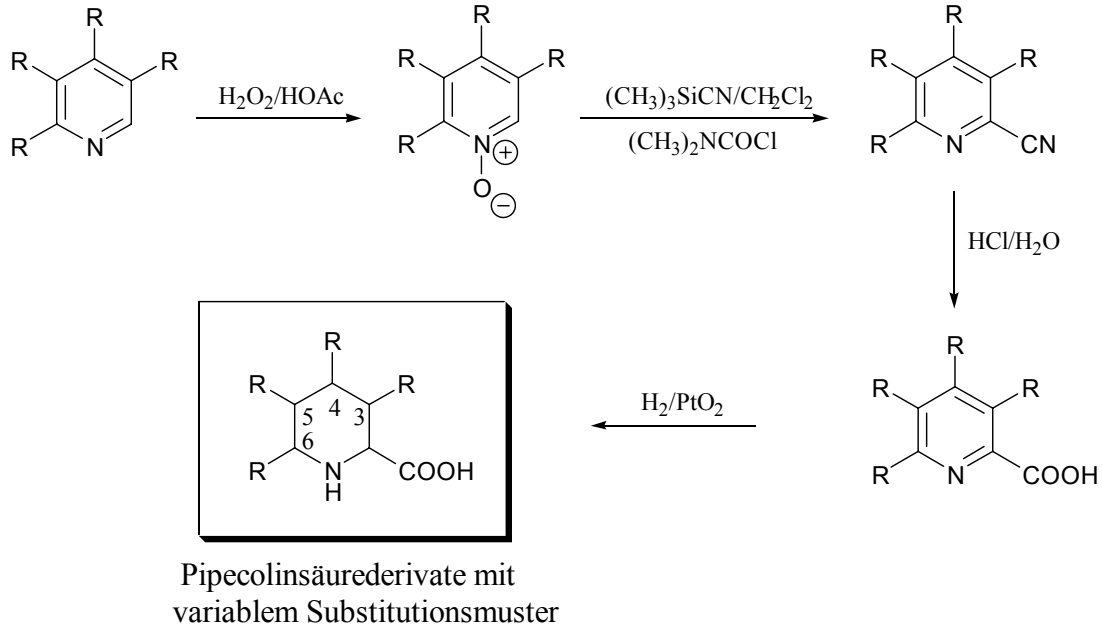


Abb. 2.2 Synthese *mono*-substituierter Pipecolinsäurederivate nach Shuman.[94]

Eine interessante Methode zur Darstellung von mehrfachsubstituierten Pipecolinsäurederivaten wurde vor kurzem von Maison vorgestellt.[95] Mittels der Mehrkomponentenreaktion nach Ugi, ausgehend von substituierten 3,4,5,6-Tetrahydropyridinen, gelang es ihm, Pipecolinsäurederivate mit einer hohen Variabilität im Substitutionsmuster darzustellen. Bei der Verwendung von chiralen Tetrahydropyridinen am Ringsystem erwies sich diese Additionsreaktion als *trans*-selektiv.

Jedoch ist diese Methode stark abhängig von den eingesetzten Komponenten und nicht in allen Fällen als allgemeingültige Synthesevariante zu verwenden. Auch wurden gute Stereoselektivitäten nur bei der Verwendung von 3,4,5,6-Tetrahydropyridinen mit großen Substituenten erreicht.[96]

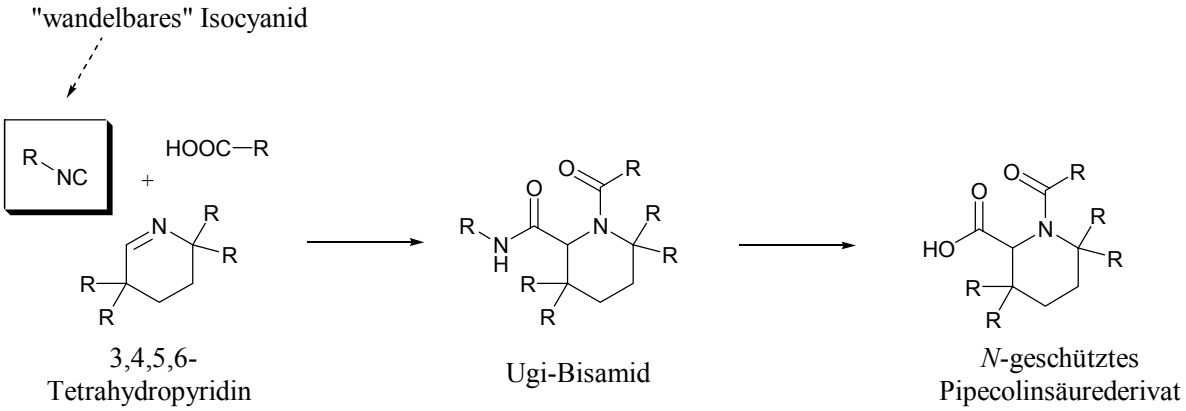


Abb. 2.3 Zweistufige Synthese mehrfachsubstituierter Pipecolinsäurederivate nach Maison.[95,96]

Als Schlüsselschritt dieser Synthesevariante ist die Verwendung von sogenannten „wandelbaren“ Isocyaniden zu nennen. Die Ugi-Reaktion beinhaltet die Addition eines Isocyanids und einer Carbonsäure an ein Imin. Die resultierenden Produkte weisen eine bisamidische Struktur auf. Für weitere Derivatisierungsreaktionen sollten diese Amide jedoch regioselektiv zu modifizieren sein. Bei der Methode nach Maison gelingt diese selektive Modifikation nicht in allen Fällen.[96]

Ziel des ersten Teils dieser Arbeit ist es, eine allgemeingültige Methode zur Synthese von substituierten Pipecolinsäurederivaten zu entwickeln, die nicht abhängig von verwendeten Komponenten ist, möglichst stereoselektiv verläuft und auch die Darstellung größerer Mengen erlaubt.

Als zentrales Syntheseelement sollen dabei die von Maison vorgestellten substituierten 3,4,5,6-Tetrahydropyridine dienen. Durch Additionsreaktionen an diese cyclischen Imine soll die Syntheseoptimierung von Pipecolinsäurederivaten erreicht werden. Dabei soll zuerst das „wandelbare“ Potential weiterer, literaturbekannter Isocyanide für die Darstellung von Pipecolinsäurederivaten mittels Ugi-Reaktion untersucht werden. Als Erweiterung soll eine zur Ugi-Reaktion alternative Synthesevariante entwickelt werden.

Sowohl die vielfältigen Möglichkeiten der Anwendungen von substituierten Pipecolinsäurederivaten als konformativ eingeschränkte Aminosäuren in der Peptidchemie[85] und Naturstoffsynthese[84,97] als auch deren Rolle als selektive *cis*- und *trans*-Prolinmimetika[98,99] sind der Anreiz für diese Syntheseoptimierungen.

2.2 Synthese von PNA-Monomeren

Die meisten bekannten Synthesevarianten zur Herstellung definierter PNA-Sequenzen verfolgen eine automatisierte Festphasensynthese mit monomeren PNA-Bausteinen.[100] Der Zugang zu den meist teilgeschützten Monomeren erfolgt über Mehrstufenreaktionen. Dabei wird in der Regel zuerst das Aminoethyl-Glycin-Rückgrat aufgebaut und danach die sekundäre Aminfunktion mit einer Nukleobase-Essigsäure acyliert (**Abb. 2.3**).[101-103]

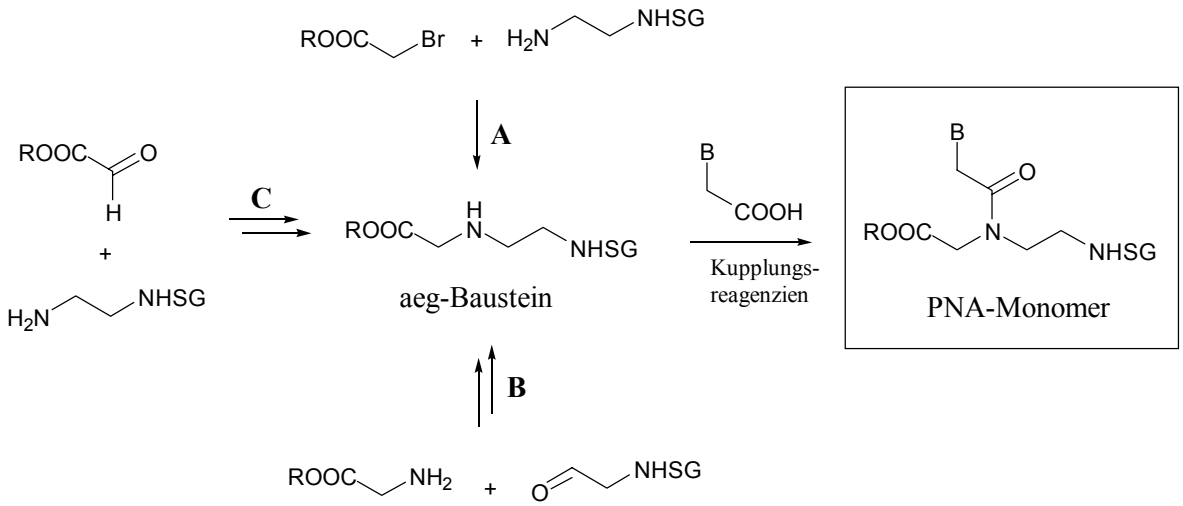


Abb. 2.3 Mehrstufiger Aufbau geschützter PNA-Monomere nach Literaturverfahren (**A**[101], **B**[102], **C**[103]).

Obwohl einige dieser Verfahren die Synthese von Standard-PNA-Monomeren mit aeg-Rückgrat in hoher Ausbeute und auch in größerem Maßstab erlauben, besitzen diese Verfahren einige Nachteile. So müssen die zur Acylierung der sekundären Aminofunktion des aeg-Bausteines (Einführung der Nukleobase) benötigten kostspieligen Kupplungsreagenzien sorgfältig ausgewählt sein[104] und weiterhin ist das Substitutionsmuster der α-

Aminosäureuntereinheit bei jedem der Verfahren stark eingeschränkt (Glycin oder andere natürliche Aminosäuren). Im Hinblick auf eine Strukturoptimierung der Nielsen-PNA ist eine Erhöhung des Substitutionsgrades an der Aminosäureuntereinheit eine vielversprechende Methode, um die Anwendung von PNAs als ODN-Mimetika zu verbessern. Die Hybridridisierung zweier (oder mehrerer) komplementärer Oligonukleotide ist aus zwei Gründen entropisch benachteiligt:

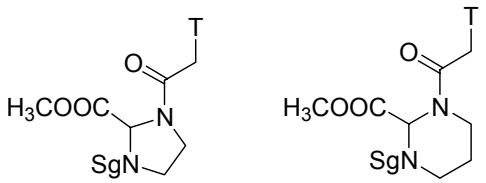
1. die Bildung eines Komplexes aus zwei verschiedenen Molekülen geht mit einem Verlust an Translations- und Rotationsenergie einher
2. wenn ein Moleküle freie interne Bindungsrotationen besitzt, so wird diese Rotation bei der Komplexbildung mit einem weiteren Molekül „eingefroren“.[105]

Auch wenn der erste Grund eine unvermeidbare Nebenwirkung der molekularen Erkennung ist, so ist doch der zweite Grund das Angriffsziel vieler wissenschaftlicher Bemühungen, um den Entropieverlust bei der Komplexbildung zu vermindern.[106] Zu diesem Zweck werden bevorzugt Rigiditäten, wie beispielsweise eine Erhöhung des Substitutionsgrades in ein Molekül eingebaut, um die freie interne Bindungsrotation zu senken bzw. zu unterbinden. Der entropische Energieverlust bei einer Komplexbildung ist dann am geringsten, wenn die beteiligten Moleküle so vorgeformt sind, wie sie anschließend im Komplex vorliegen (Präorganisation[107]). Die aeg-PNA ist in diesem Sinne nicht optimal vorgeformt, jedoch könnte diese Vorformung durch das Einfügen sterisch anspruchsvoller Substituenten an den Aminosäureuntereinheiten verbessert werden.
Ziel des zweiten Teils dieser Arbeit ist es, einen universellen und effizienten Zugang zu PNA-Monomeren aufzuzeigen, mit dem es möglich ist, eine hohe Variabilität des Substitutionsmusters am aeg-Rückgrat zu erzeugen und weiterhin die Verwendung kostspieliger Kupplungsreagenzien zu umgehen.[108] Hier bietet die Mehrkomponentenreaktion nach Ugi unter Verwendung acyclischer Imine einen vielversprechenden Ansatz, um einen solchen universellen Zugang zu PNA-Monomeren zu gewährleisten.

2.3 Addition von Säurechloriden an funktionalisierte, acyclische Imine

Die Verwendung von cyclischen Aminosäureeinheiten wie Prolin oder Hydroxyprolin zur Erzeugung konformativ fixierter PNA-Oligonukleotide, ebenfalls im Sinne einer Präorganisation,[107] wurde bereits eingehend untersucht. Die vielversprechenden Bindungseigenschaften dieser Prolyl-PNA´s waren die Grundlage einiger Patentanmeldungen[109] sowie einer Reihe weiterer Untersuchungen.[110] Der Einbau einzelner cyclischer Aminosäuren als turn-induzierende Fragmente in die Sequenz eines PNA-Oligomers findet derzeit noch wenig Beachtung. Jedoch könnten cyclische Strukturen als Initiatoren für haarnadelschleifenartige Fragmente cyclischer Oligonukleotidanaloga fungieren. Das Interesse an cyclischen oder haarnadelförmigen Oligonukleotiden oder PNAs erwächst ihren teilweise hervorragenden Bindungseigenschaften zu komplementären Zielstrukturen.[111]

Eine einfache Eintopfsynthese zu cyclischen Aminalen wurde erst kürzlich von Maison[96] vorgestellt. Dabei konnten durch die Addition von Säurechloriden an funktionalisierte acyclische Imine eine Reihe von fünf- oder sechsgliedrigen Ringsystemen dargestellt werden, in denen die charakteristischen Strukturelemente der -PNA enthalten sind. Diese Produkte könnten somit wertvoll für die Synthese von PNAs mit cyclischen Teilstrukturen sein (**Abb. 2.4**).



cyclische PNA-Monomere

T = Thymin, Sg = Schutzgruppe

Abb. 2.4 Cyclische PNA-Monomere nach Maison.[96]

Der Schlüsselschritt der Darstellung cyclischer PNA-Monomere nach Maison ist eine intramolekulare Cyclisierung des bei dieser Synthesesequenz intermediär auftretenden *N*-

Acyliminiumion. Das wertvolle synthetische Potential acyclischer und cyclischer *N*-Acyliminiumionen wurde in der Vergangenheit bereits ausführlichst diskutiert.[112] So ist auch die Synthese von acyclischen PNA-Monomeren über *N*-Acyliminiumionen denkbar. Zu diesem Zweck muß jedoch die von Maison beobachtete Cyclisierung durch die Verwendung geeigneter Edukte unterbunden werden und anstelle dessen sollte eine intermolekulare Umsetzung des *N*-Acylimiumions mit unterschiedlichen Nukleophilen treten. Damit könnte der Weg zu acyclischen PNA-Monomeren mit Substituenten an α-Position des Aminosäuregrundgerüsts, die nicht mittels einer Ugi-Reaktion eingeführt werden können, eröffnet werden.

Die Anwendung von P-Nukleophilen in dieser Synthesesequenz könnte ferner einen einfachen und hochvariablen Zugang zu PHONA-Monomeren ermöglichen. PHONAs (Phosphorsäureester-Nukleinsäuren/phosphonoester nucleic acid) leiten sich formal von der PNA ab und werden aufgrund der im Vergleich zur PNA verbesserten biochemischen und biopysikalischen Eigenschaften als vielversprechende Weiterentwicklung in der Antisense-Therapie diskutiert.[113]

Ziel des dritten Teil dieser Arbeit ist es, das hohe synthetische Potential der Säurechloridaddition an funktionalisierte acyclische Imine zu nutzen, um eine Alternativsynthese zu acyclischen PNA-Monomeren und strukturverwandten Verbindungen zu entwickeln.

Synthese von substituierten Derivaten der Pipecolinsäure: 3,4,5,6-Tetrahydropyridine als Precursor für cyclische α-Aminosäuren

3.1 Pipecolinsäure: natürliches Vorkommen und Anwendungen

Die sechsgliedrige, nicht proteinogene Pipecolinsäure findet sich in einer Vielzahl von Naturstoffen und cyclischen Peptiden mit fungizider Wirkung wieder.[114] So ist sie Bestandteil einiger Pflanzen wie grüner Pfeffer, Kokosnußmilch, Tulpen, etc.[115] und wurde in Wespen- und Schlangengiften[116] gefunden.

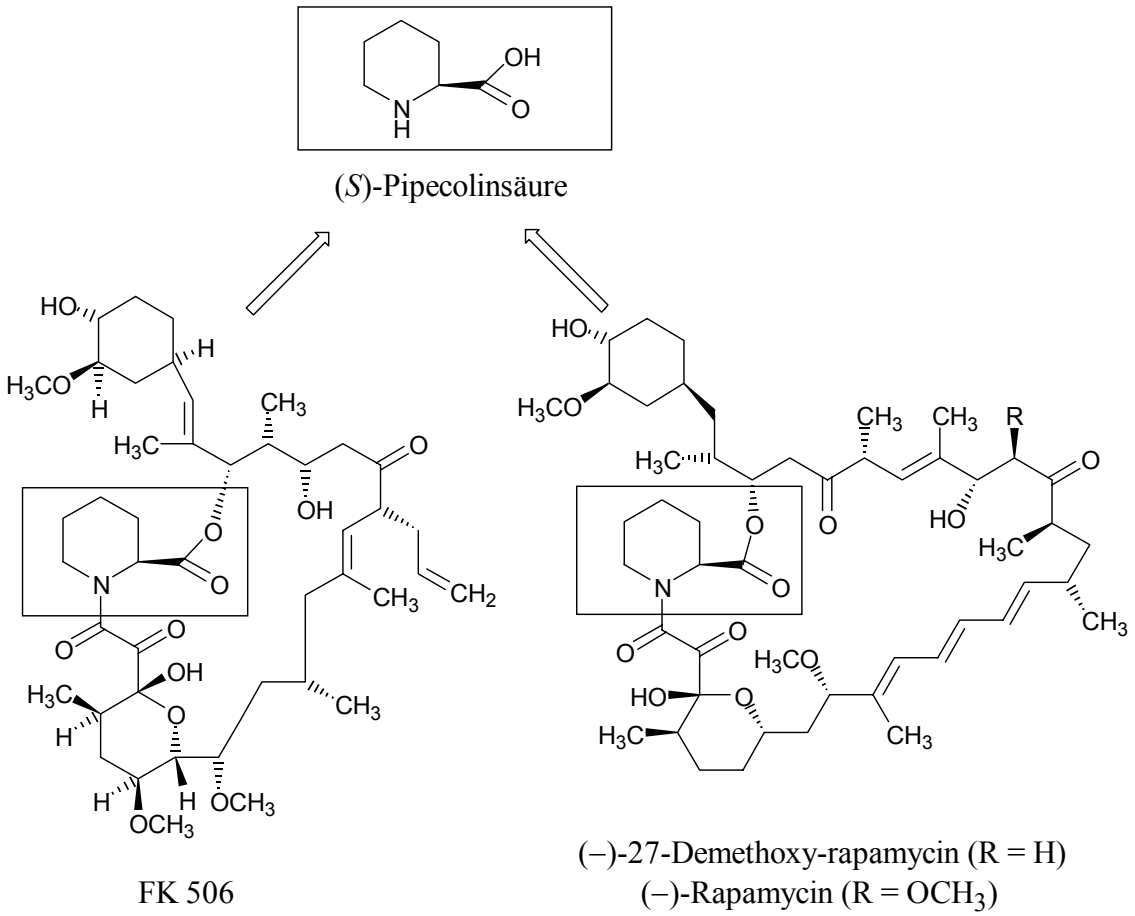


Abb. 3.1 (–)-Pipecolinsäure als Precursor zur Darstellung von FK 506, (–)-27-Demethoxyrapamycin und (–)-Rapamycin.

Weiterhin ist die Pipecolinsäure der Grundbaustein vieler pharmakologisch bedeutsamer Substanzen[117,118] wie Mykotika,[119] Anticonvulsantia,[120] Antibiotika,[121] Anästhetika,[122] Insektiziden,[123] Antipsychotika oder Analgetika.[124] Pipecolinsäure ist ebenso die Schlüsselverbindung zur Totalsynthese der natürlich vorkommenden Immunosuppressiva FK 506[125] und 27-Demethoxy-rapamycin[126] als auch des synthetischen Rapamycins (**Abb. 3.1**).[126,127]

Der Ersatz von Prolin durch Pipecolinsäure geht oftmals mit einer drastischen Änderung der Bioaktivität der betrachteten Substanzen einher. So bewirkte die Anwendung von Pipecolinsäure anstelle von Prolin in einem Peptidsubstrat der HIV-Protease die Umwandlung in einen selektiven Inhibitor.[128] Ebenso erfolgreich wurden auf diese Art und Weise neue Thrombin-Inhibitoren und Anti-Rheuma-Therapeutika entwickelt.[129] Funktionalisierte Pipecolinsäuren wurden in neuerer Zeit als Lysinmimetika eingesetzt und in eine Vielzahl bioaktiver Substanzen wie Vasopressin, Oxytocin und Angiotensin II integriert.[85,87a]

3.1.1 Substituierte 3,4,5,6-Tetrahydropyridine als Precursor zur Darstellung von Derivaten der Pipecolinsäure

Für die Entwicklung einer allgemeingültigen Synthese von 3- und 6-substituierten Pipecolinsäureanaloga finden in dieser Arbeit 3- und 6-substituierte 3,4,5,6-Tetrahydropyridine Verwendung, die bereits von Maison[130] und Kosten[131] beschrieben worden sind.[132]

Einen Überblick zur Synthese der 3,4,5,6-Tetrahydropyridine mit unterschiedlichen Substitutionsmustern in Abhängigkeit von den eingesetzten Edukten bietet **Abb. 3.2**. Die zur Synthese der ω-Cyanodioxolane eingesetzten Aldehyde **A** determinieren das Substitutionsmuster an C-3-Position der cyclischen sechsgliedrigen Imine (R^1 und R^2). Das Substitutionsmuster an C-6-Position wird durch die Reduktion des ω-Cyanodioxolans bestimmt. Erfolgt die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, so erhält man an 6-Position unsubstituierte Imine (**B**). Eine Reduktion mit einem Grignard-Reagenz (R^3MgX) ergibt an C-6 monosubstituierte Imine (**C**), während die Reduktion des Cyanodioxolans mit Cerorganylen nach Kosten[131] an C-6-Position disubstituierte Imine (**D**) ergibt.

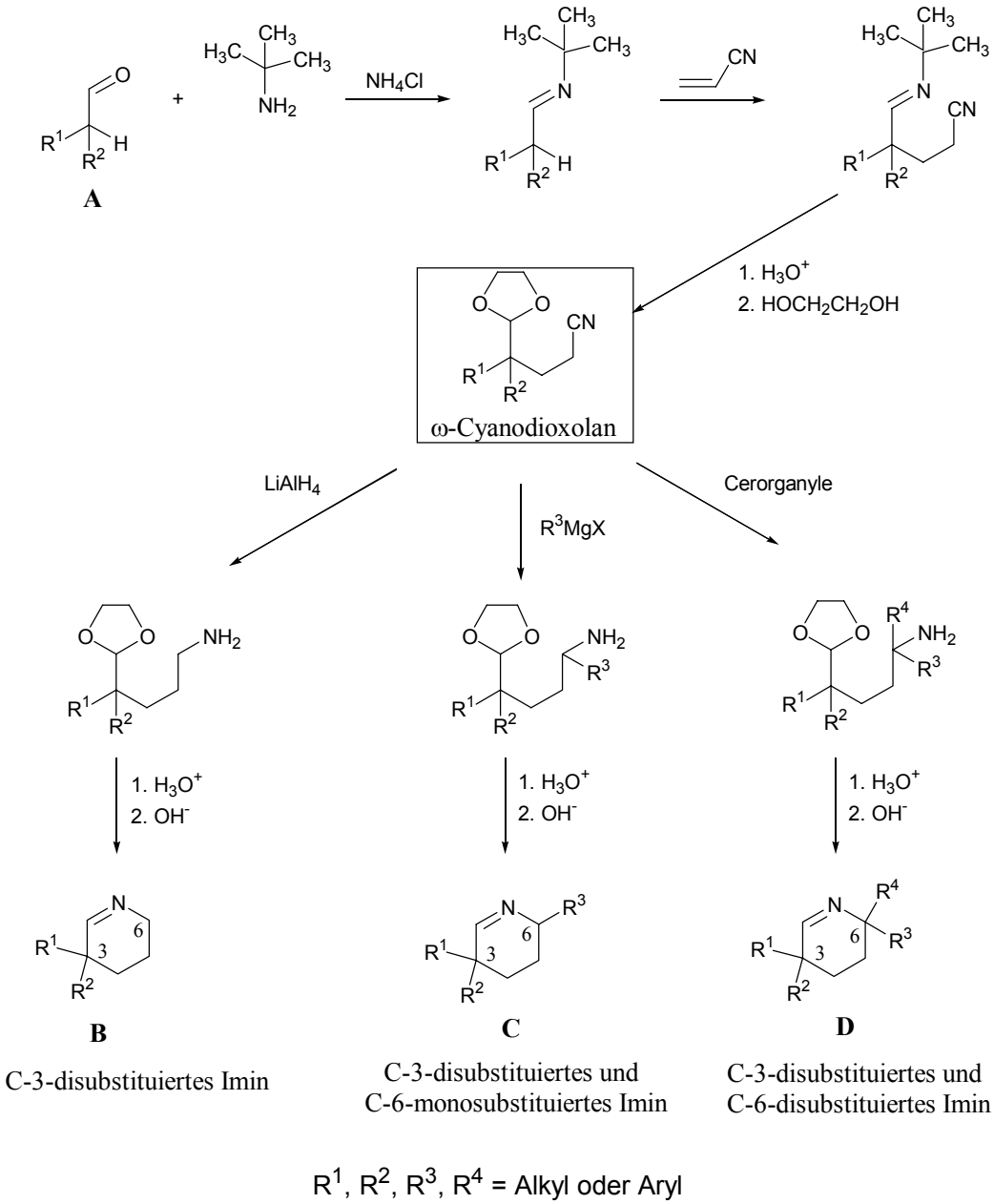


Abb. 3.2 Mehrstufige Synthese 3- und 6-substituierter Tetrahydropyridine nach Maison[96] (**B** und **C**) und Kosten[131] (**D**) in Anlehnung an eine Vorschrift von ZONDLER.[133]

Durch diese einfach durchführbaren Synthesesequenzen stehen eine Vielzahl cyclischer Imine mit Alkyl- oder Arylsubstituenten zur Verfügung. Die Darstellung dieser cyclischen Imine gelingt in wenigen, einfachen Schritten, in guten Ausbeuten und kann auch in größerem Maßstab durchgeführt werden. Damit bieten sie einen idealen Startpunkt für die Entwicklung und Optimierung einer effizienten Synthese von Pipecolinsäureanaloga auf der Basis von nukleophilen Additionsreaktionen.

3.2 Die Ugi-Mehrkomponentenkondensation als universeller Zugang zu Pipecolinsäurederivaten? Die Problematik der selektiven Amidspaltung

Die Ugi`sche Mehrkomponentenkondensation[134] ist als leistungsfähige Methode für die Synthese von Aminosäureanaloga und kurzkettigen Peptiden von zentraler Bedeutung.[135] Auch zur Synthese pharmakologisch bedeutsamer Substanzen wie z. B. Xylocain wurde die Ugi-Reaktion genutzt[134] und die Entwicklung kombinatorischer Methoden verhalf dieser Multikomponentenreaktion, welche durch die Variation der einzelnen Reaktionskomponenten eine riesige Anzahl an Produktkombinationen erlaubt, in den letzten Jahren zu neuer Bedeutung.[136]

Die ursprüngliche Ugi-Reaktion wurde als 4-Komponentenkondensation (Ugi 4CC) durchgeführt. Die Reaktion einer Oxokomponente, eines Amins, einer Carbonsäure und eines Isocyanids führt zu vollgeschützten α-Aminosäuren mit einer großen Variationsbreite.[137]

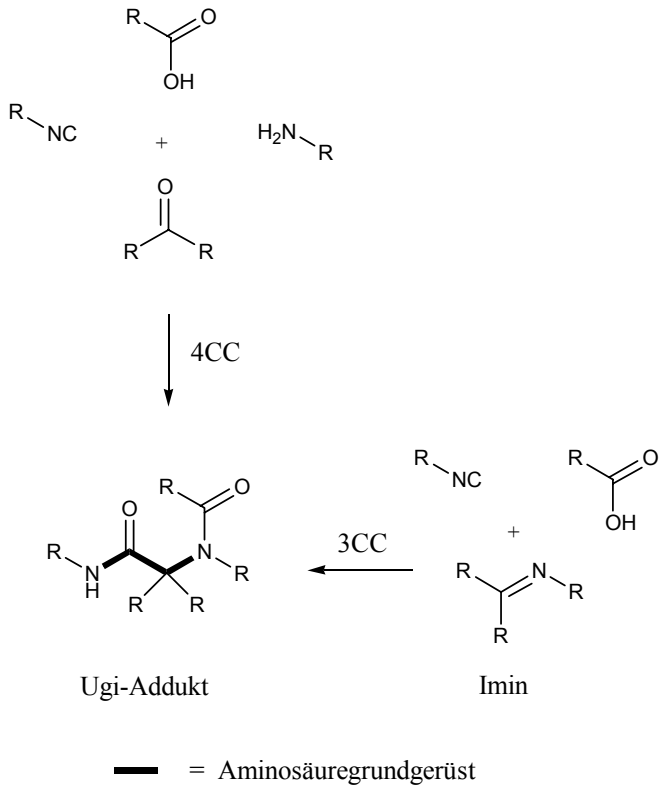


Abb. 3.3 Schema der Ugi 4-Komponentenkondensation (Ugi 4CC) und der entsprechenden Ugi 3CC unter Vorwegnahme der Iminbildung zur Darstellung von α-Aminosäurederivaten.

Zur Vermeidung von Nebenreaktionen ist es in einigen Fällen von Vorteil, die Bildung des Imins vorweg zu nehmen und so die Ugi-Reaktion als 3-Komponentenkondensation (Ugi 3CC) durchzuführen (**Abb. 3.3**).

Das bisamidische Ugi-Addukt besteht aus einem Aminosäuregrundgerüst, dessen *N*-Terminus durch ein tertiäres und dessen *C*-Terminus durch ein sekundäres Amid „geschützt“ ist.

Die Stabilität dieser Schutzgruppen ist jedoch dem synthetischen Nutzen der Ugi-Reaktion zur Darstellung von *C*-terminal ungeschützten α-Aminosäuren, die weiteren Derivatisierungen zugänglich sind, meistens abträglich.

Für eine selektive Spaltung z. B. des sekundären Amids in seine Komponenten, Amin und gewünschte Carbonsäure, sind in der Regel drastische Bedingungen erforderlich,[138] die meistens inkompatibel mit weiteren funktionellen Gruppen innerhalb des Moleküls sind (**Abb. 3.4**).

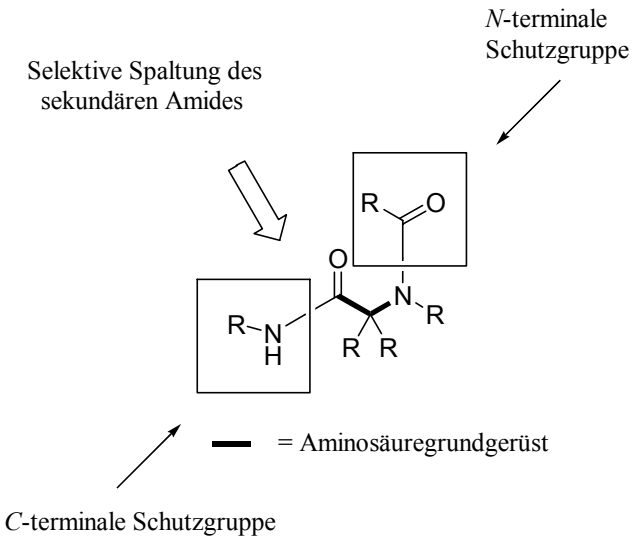


Abb. 3.4 Die Problematik der selektiven Spaltung des sekundären Amids im Ugi-Addukt zur Darstellung *C*-terminal ungeschützter α-Aminosäuren.

Eine interessante Lösung dieser Problematik wurde von der amerikanischen Arbeitsgruppe um Armstrong beschrieben.[139] Sie verwendeten Cyclohexenylisocyanid für die Synthese der Ugi-Addukte und konnten zeigen, daß das so generierte vinylische, sekundäre Amid unter schwach sauren Bedingungen selektiv zur freien Carbonsäure gespalten werden kann.

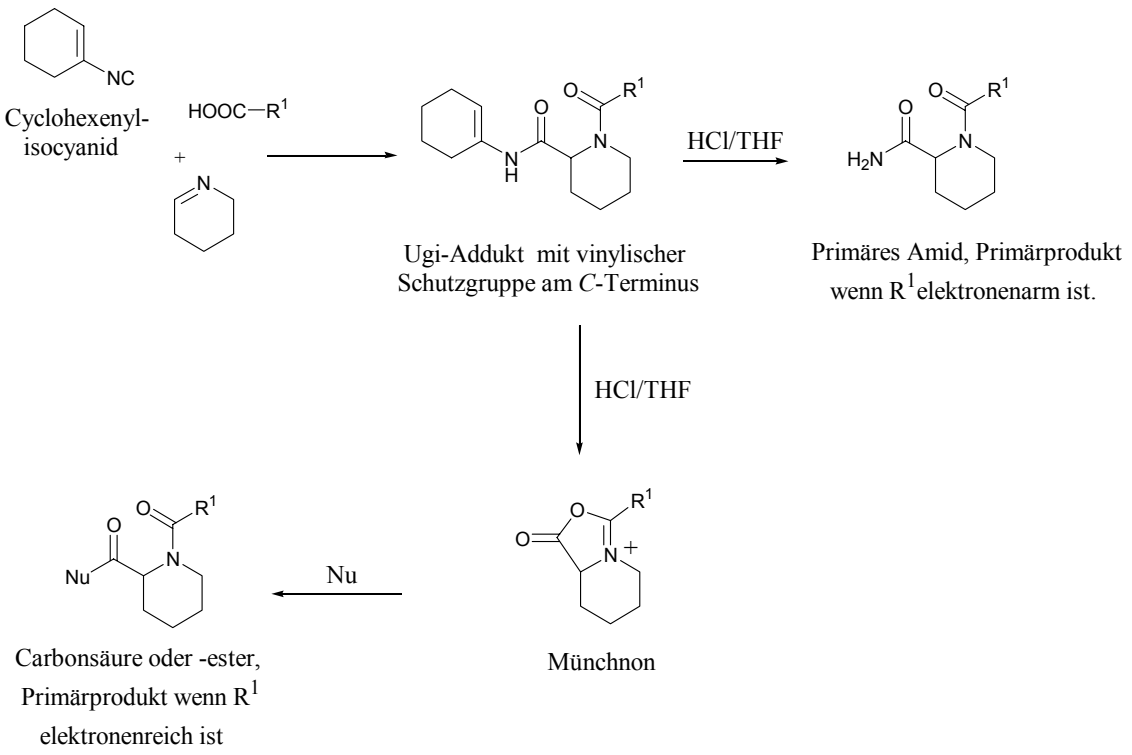


Abb. 3.5 Armstrong`s[139] Mechanismus der regioselektiven Amidspaltung von vinylischen Bisamiden am schematischen Beispiel der Pipecolinsäuresynthese nach Maison.[96]

Diese Methodik wurde von Maison[96] zur Darstellung *C*-terminal ungeschützter Pipecolinsäurederivate *via* Ugi-Reaktion aufgegriffen. Die Reaktion von Cyclohexenylisocyanid, Carbonsäure und unterschiedlichen 3,4,5,6-Tetrahydropyridinen ergab Ugi-Addukte mit einem vinylischen sekundären Amid und einer Pipecolateinheit im Molekülzentrum. Die selektive Spaltung des sekundären Amids dieser vollgeschützten Pipecolinsäurederivate lieferte in Abhängigkeit von dem eingesetzten Nukleophil (Methanol oder Wasser) *N*-geschützte Pipecolinsäure bzw. den entsprechenden Methylester (**Abb 3.5**).

Obwohl sich die 3,4,5,6-Tetrahydropyridine als äußerst reaktiv in der Ugi-Reaktion zeigten und damit vollgeschützte Pipecolinsäurederivate in hohen Ausbeuten und kurzen Reaktionszeiten zugänglich waren, hatte diese Methode einen eklatanten Nachteil bei der Postkondensationsmodifikation[1]:

[1] Der Begriff „Postkondensationsmodifikation“ beschreibt, daß eine weitere Derivatisierung von Ugi-Produkten erst nach der Ugi-Mehrkomponentenkondensation erfolgt.

Die Spaltung des sekundären Amids in Carbonsäure und Amin erfolgt nur dann, wenn der Acylrest R^1 elektronenreich ist, d. h. wenn die zur Ugi-Reaktion eingesetzte Carbonsäure keine elektronenziehenden Substituenten besitzt. Für die Spaltung des sekundären Amids in Carbonsäure (oder Ester) und Amin ist die intermediäre Entstehung des sogenannten „Münchnons“ von zentraler Bedeutung. Durch einen elektronenziehenden Acylrest R^1 wird die Entstehung dieses „Münchnons“ verhindert und die Spaltungsreaktion liefert nur das unerwünschte primäre Amid (**Abb. 3.5**).[139,140]

Diese auf elektronischen Effekten basierende Limitierung in der Auswahl der Carbonsäurekomponenten für die Ugi-Reaktion schränkt die Variabilität und damit die Effektivität dieser Mehrkomponentenreaktion stark ein. So konnte Maison[96] für die Herstellung von Pipecolinsäurederivaten nur elektronenreiche Carbonsäuren wie z. B. Essigsäure oder Isobuttersäure verwenden. Die nach selektiver Amidspaltung resultierenden *N*-Acetyl- oder *N*-Isobutyryl-geschützen Pipecolinsäurederivate sind aufgrund der Stabilität dieser Amidschutzgruppen für einen Einbau in Peptide oder für eine weitere Derivatisierung am *N*-Terminus nicht oder nur wenig geeignet. Pipecolinsäurederivate mit für Peptidsynthesen interessanten,[138] leicht abspaltbaren *N*-terminalen Schutzgruppen wie z. B. Trifluoracetyl sind durch die oben beschriebene Methode nicht zugänglich.

Neben Armstrong`s sogenannten „wandelbaren“ Cyclohexenylisocyanid und die damit verbundene Möglichkeit der *C*-terminalen Derivatisierung von Ugi-Produkten sind in der Literatur weitere „wandelbare“ Isocyanide beschrieben worden (siehe **Kap. 3.2.1**). Einiger dieser Isocyanide sollen in dieser Arbeit auf ihr Potential zur Entwicklung einer Synthese zu Pipoecolinsäurederivaten, einer Synthese ohne elektronische und sterische Limitierung bei der Auswahl der Edukte, untersucht werden

3.2.1 „Wandelbare“ Isocyanide als Schlüsselverbindungen zu *N*-geschützten Pipecolinsäurederivaten *via* Ugi-Reaktion

Schon vor Armstrong`s Entdeckung, daß vinylische sekundäre Amide unter schonenden Bedingungen in andere funktionelle Gruppen umwandelbar sind, wurden bereits einige Anstrengungen unternommen, das sekundäre Amid oder den „Isocyanobeitrag“ der Ugi-

Reaktion in Postkondensationsreaktionen zu modifizieren und damit die Anwendungsbreite der Ugi-Reaktion zu erhöhen.
Einige dieser entwickelten Methoden zur regioselektiven Spaltung der sekundären Amide sind jedoch nicht universell anwendbar, benötigen drastische Bedingungen oder mehrere Reaktionsstufen.
Abb. 3.6 zeigt einen exemplarischen und chronologischen Überblick zu dieser Thematik:

1. Die selektive Amidspaltung eines Bisamids nach Hatanaka mit Phosphorpentachlorid und anschließender Alkoholyse zum Carbonsäureester erwies sich als problematisch und nur für sterisch wenig anspruchsvolle *N*-Methylamide geeignet.[141]

2. Die Postkondensationsmodifikation nach Ugi beinhaltete die Umsetzung von *ortho*-substituierten Phenylisocyaniden in der Ugi-Reaktion und anschließender Umwandlung des Amids über mehrere Stufen zu den korrespondierenden Carbonsäuren.[142]

3. Die nitrosierende Spaltung eines Ugi-Adduktes, bestehend aus *N*-Methyldiphenylamid-[143] oder auch p-Nitrophenylamidderivaten[144] ist in ihrer Anwendungsbreite beschränkt.

4. Die Spaltung nach Kintscher erfordert drastische Reaktionsbedingungen und ist nur für das sterisch anspruchsvolle *tert*.-Butylamid anwendbar. Die Spaltungsreaktion wurde zudem bis jetzt nur zur Darstellung von 4-Thiazolidincarbonsäuren angewendet[137]

5. Armstrong`s Umwandlung von Cyclohexenylamiden ist, wie oben beschrieben, trotz seiner Vielseitigkeit nur bedingt für die Synthese von Pipecolinsäurederivaten anwendbar, da elektronenreichen Acylreste verwendet werden müssen.[145] Als Vorteil ist die Möglichkeit des Recyclings der Isocyanidkomponente nach der Amidspaltung (Cyclohexanon wird zurückgewonnen, welches dann erneut zu dem Isocyanid derivatisiert werden kann) zu nennen.

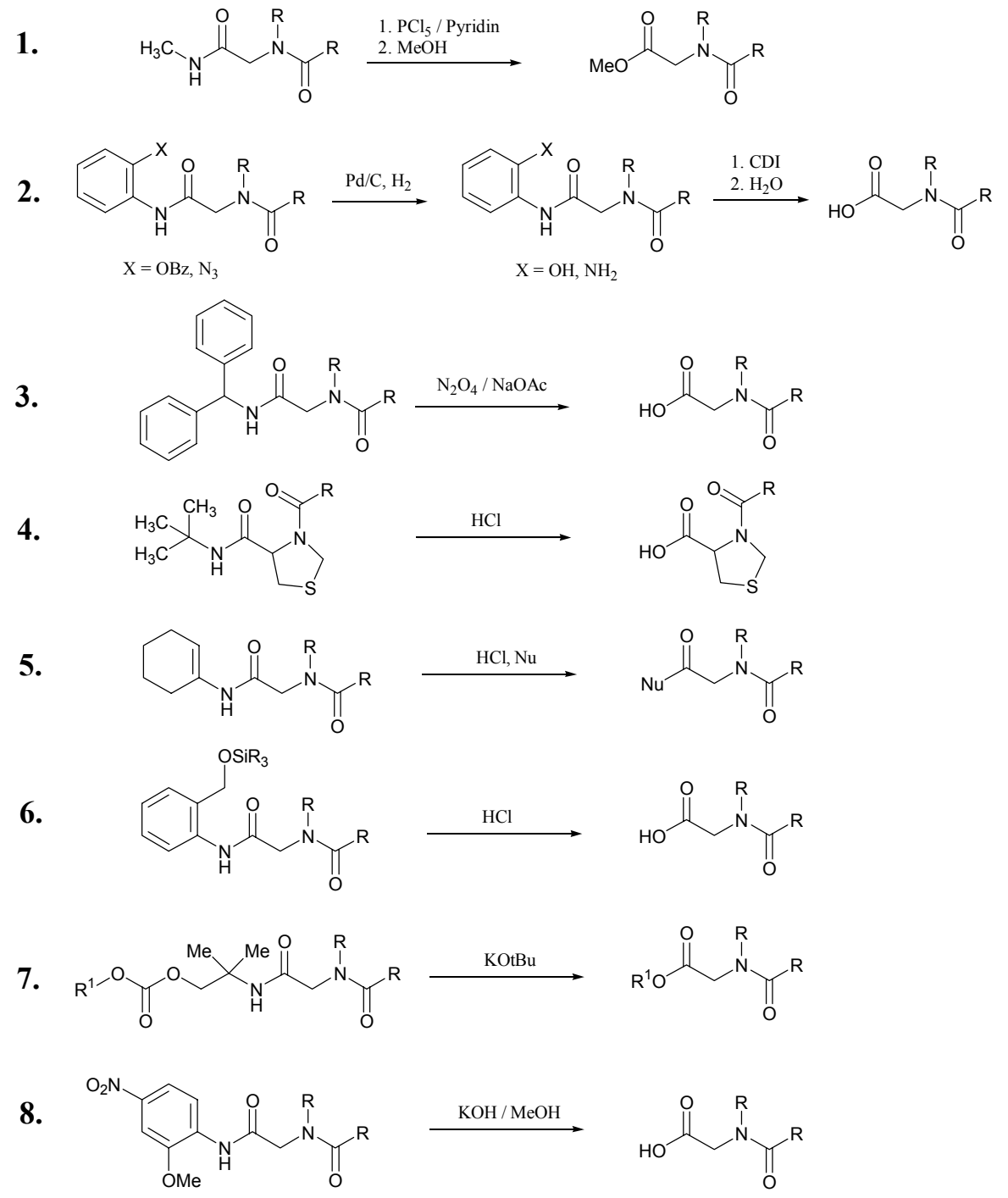


Abb. 3.6 Ausgewählte Beispiele für die regioselektive Amidspaltung.

6. Interessant ist die Amidspaltung eines silyletherhaltigen Ugi-Adduktes nach Linderman mit anschließender Hydrolyse des intermediär entstandenen Carbonsäuresters.[146]

7. Die basenvermittelte Spaltung carbonathaltiger Ugi-Addukte zu den korrespondierenden Carbonsäureestern nach Lindhorst ist aufgrund der Durchführung im nichtwäßrigen Medium und der einfachen Zugänglichkeit der Isocyanidkomponente eine weitere interessante Alternative.[147]

8. Die basische Spaltung von Nitrophenylamiden nach Schlemminger ist aufgrund der hohen erzielten Ausbeuten und der einfachen Reinigung der Endprodukte eine gute Variante für eine effiziente Umwandlung.[148]

Die vielversprechendsten Postkondensationsmodifkationen für eine erfolgreiche Syntheseoptimierung zu *C*-terminal entschützten Pipecolinsäurederivaten sind die Spaltungsvarianten **6.**, **7.** und **8.**, da entweder die regioselektiven Amidspaltungen unter schonenden Bedingungen ablaufen oder die Isocyanokomponenten einfach und aus gut verfügbaren Edukten herzustellen sind.
Für eine erste Orientierung zur Amidstabilität jedoch wurde das zur selektiven Spaltung von KINTSCHER[137] vorgeschlagene kommerziell erhältliche *tert.*-Butylisocyanid **A1** in der Ugi-Reaktion eingesetzt.[2]

*tert.-Butyl-isocyanid **A1** als „wandelbarer" Isocyanoinput*
Zusammen mit dem cyclischen sechsgliedrigen Imin **B1** als Modellsubstanz und Ameisensäure wurde *tert*.-Butylisocyanid (**A1**) in *abs*. Dichlormethan in jeweils äquimolarer Menge in einer Ugi 3CC zu dem vollgeschützten Pipecolinsäurederivat *rac*-**1** kondensiert.[149]

[2] Im Sinne einer verbesserten Übersichtlichkeit wird die Benennung von Verbindungen in dieser Arbeit möglichst einfach gehalten: Neue Verbindungen, die erstmals in dieser Arbeit vorgestellt werden, sind mit arabischen Ziffern fortlaufend (**1**, **2**, **3** etc.) gekennzeichnet. Einzige Ausnahmen bilden die Verbindungen *rac*-**23** und *rac*-**24** sowie *rac*-**72** bis *rac*-**74**, die aber jeweils mit einem Index für die Ersterscheinung in der Literatur versehen sind. Fortlaufende Buchstaben mit folgenden Ziffern (**A1**, **A2**, **A3** etc.) stehen in dieser Arbeit für Verbindungen, die bereits literaturbekannt sind und in dieser Arbeit Verwendung finden. Dabei steht z. B. das Kürzel **A1** für die Isocyanidklasse **A** und für das betreffende Isocyanid **1**.

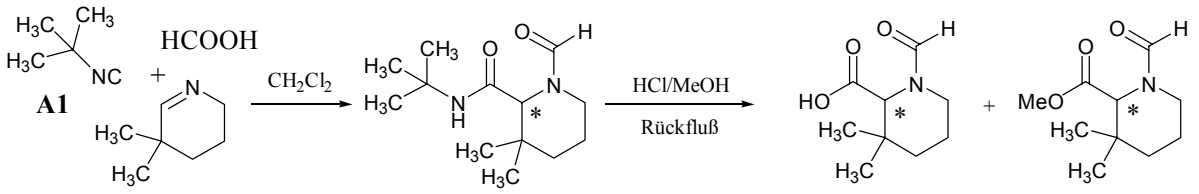


Abb. 3.7 Ugi 3CC mit *tert.*-Butylisocyanid (**A1**) als „wandelbare" Isocyanokomponente: Modellreaktion zur Untersuchung der Postkondensationsmodifikation nach Kintscher.[137]

Die exzellente chemische Ausbeute von 96 %, die enorme Wärmeentwicklung bei Zugabe der Reaktionskomponenten und die nach 30 min. abgeschlossene Reaktion (DC-Kontrolle) zeigten die außergewöhnliche Reaktivität des cyclischen Imins **B1**.

Die Spaltung des *tert.*-Butylamids von *rac*-**1** erfolgte in siedender konzentrierter wäßriger Salzsäure mit Methanol als Löslichkeitsvermittler. Nach 48 h zeigte die DC-Kontrolle keine Veränderung mehr. Nach Abdampfung der Lösungsmittel, erneuter Aufnahme in Methanol und Neutralisation durch Rühren der methanolischen Lösung mit einem schwach basischen Ionenaustauscher (Lewatit®) wurde das Rohprodukt NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch untersucht. Es zeigte sich, daß es sich bei dem Rohprodukt um ein Gemisch aus *N*-formylierter Aminosäure und dem korrespondierenden Methylester im Verhältnis 2:1 handelte (**Abb. 3.7**).

Die selektive Spaltung des sekundären Amids unter Erhalt der *N*-terminalen Formylschutzgruppe ist ein überraschend positives Ergebnis und zeigt an, daß diese Methode nach KINTSCHER eine einfache Alternative für eine Postkondensationsmodifkation sein kann, zumal die Isocyanokomponente kommerziell erhältlich ist.

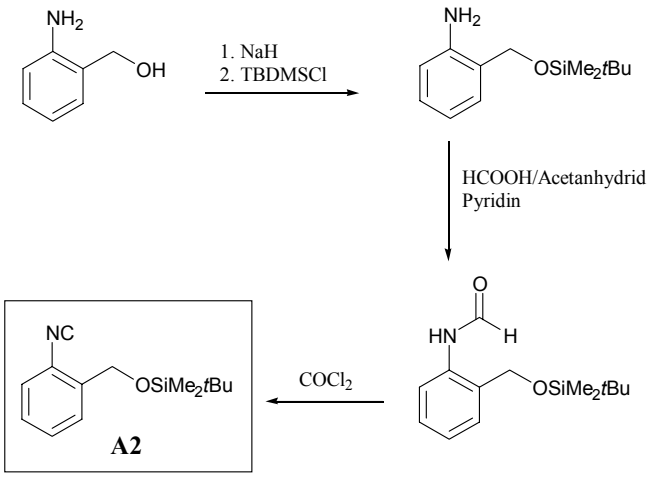
Als eklatante Nachteile dieses Syntheseprotokolls sind jedoch die enorme Geruchsbelästigung durch das *tert.*-Butylisocyanid und die drastischen Reaktionsbedingungen zu nennen. Obwohl die Formylgruppierung unter diesen Bedingungen stabil geblieben ist, erscheint eine Ausweitung dieser Amidspaltung auf andere *N*-terminale Schutzgruppen mehr als fraglich und somit steht sie einer möglichst universellen Anwendung entgegen.[3]

[3] Im Folgenden wird zudem der Einfluß der Substituentengröße in C-3-Position des Heterocyclus auf die selektive Amidspaltung diskutiert. Es ist zu erwarten, daß diese Methode auch aus sterischen Gründen keine allgemeingültige Variante ist.

tert.-Butyl-(2-isocyano-benzyloxy)-dimethylsilan (***A2***) *als „wandelbarer" Isocyanoinput*

Das von Linderman[146] zur Synthese acyclischer α-Aminosäuren *via* Ugi-Reaktion als „wandelbare" Komponente eingesetzte silylgeschützte Benzyloxyisocyanid **A2** verspricht trotz seiner recht aufwendigen Synthese (**Abb. 3.8**) ein großes Potential bei der Darstellung von Pipecolinsäuren *via* Ugi-Reaktion zu besitzen.

Gestützt auf experimentelle Befunde, daß Amide mit einer Hydroxyfunktion in unmittelbarer Nachbarschaft weniger stabil sind als Amide ohne diesen Nachbargruppeneffekt,[138] gelang es Linderman selektiv, die sekundären Amide mehrerer acyclischer Ugi-Produktes unter schwach sauren Bedingungen glatt in ihre Komponenten, Carbonsäuren und Amine, zu spalten. Weitere funktionelle Gruppen innerhalb dieser Ugi-Produkte wurden unter diesen schonenden Bedingungen nicht angegriffen.[146]



TBDMSCl: *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid

Abb. 3.8 Mehrstufige Synthese des „wandelbaren" Isocyanids **A2**.

Der für die Postkondensationsmodifikation vorgeschlagene Mechanismus beruht auf einer säurevermittelten Desilylierung der Hydroxygruppe, gefolgt von einer intramolekularen Umlagerung des sekundären Amids zum korrespondierenden Ester und anschließender saurer Hydrolyse des Carbonsäureesters zu der freien Carbonsäure (**Abb. 3.9**).

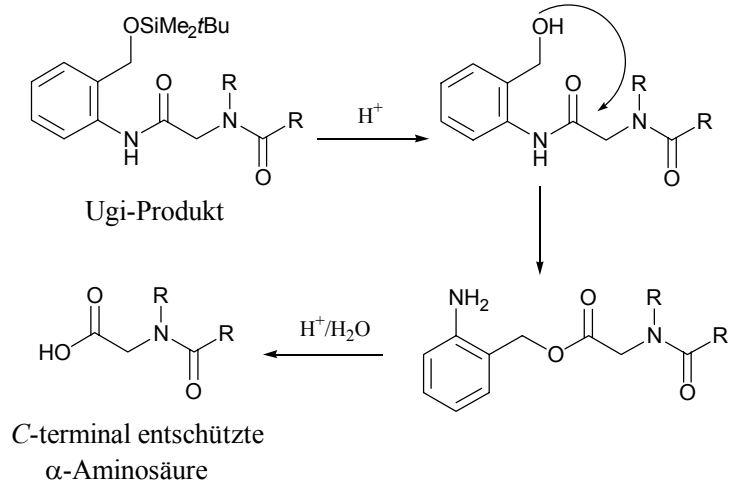


Abb. 3.9 Von Linderman[146] postulierter Mechanismus zur selektiven Amidspaltung mit Hilfe einer Hydroxynachbargruppe.

Für eine Untersuchung des „wandelbaren" Potentials des Isocyanids **A2** anhand der Darstellung von Pipecolinsäurederivaten wurde jeweils **A2** mit den cyclischen Iminen **B1** und **B2** und Essigsäure bzw. Trifluoressigsäure umgesetzt. Die Kondensation zu den vollgeschützten Pipecolinsäurederivaten *rac*-**2** und *rac*-**3** erfolgte mittels einer Ugi 3CC. Nach säulenchromatograpischer Aufarbeitung konnten die vollgeschützten Pipecolinsäurederivate *rac*-**2** und *rac*-**3** in guten Ausbeuten erhalten werden (**Abb. 3.10**).

Die Postkondensationsmodifikation wurde in 4 N wäßriger HCl mit Methanol als Löslichkeitsvermittler durchgeführt. Der Fortgang der Reaktion bei Raumtemperatur wurde mittels DC-Kontrolle verfolgt. Innerhalb von 10 min. waren in beiden Fällen die Ausgangssubstanzflecken zugunsten neuer Flecken von den DC-Platten verschwunden, was die schnelle Entfernung der Silylschutzgruppen indiziert. Während jedoch der Produktfleck bei der Reaktion von *rac*-**2** zugunsten eines neuen Fleckes nach 96 h wieder verschwand, blieb der Produktfleck von *rac*-**3** nach dieser Zeit unverändert.

Die anschließende extraktive und säulenchromatographische Reinigung ergab ein überraschendes Ergebnis: Während das sekundäre Amid von *rac*-**2** innerhalb von 96 h glatt in den korrespondierenden Methylester *rac*-**4** umgewandelt werden konnte, blieb unter gleichen Reaktionsbedingungen das sekundäre Amid von *rac*-**3** intakt und als Primärprodukt wurde nur das von der Silylschutzgruppe befreite Bisamid *rac*-**5** erhalten.

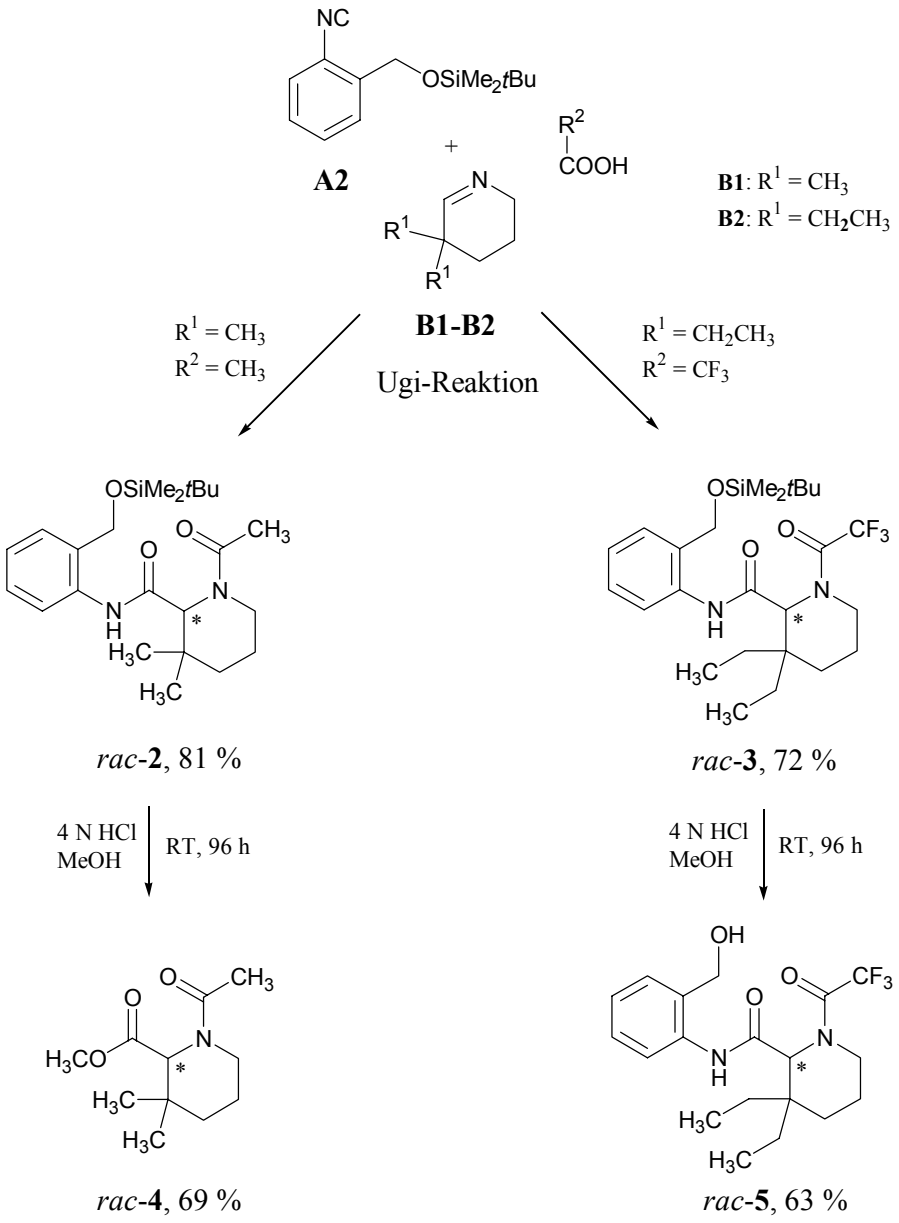


Abb. 3.10 Untersuchung zum Potential der „Wandelbarkeit" des Isocyanids **A2** anhand der vollgeschützten Pipecolinsäurederivate *rac*-**2** und *rac*-**3**.

Der Grund für dieses unterschiedliche Verhalten beider Ugi-Produkte bei der Postkondensationsmodifikation ist entweder auf die unterschiedlichen *N*-terminalen Schutzgruppen (*N*-Acetyl *versus* *N*-Trifluoracetyl) oder auf die unterschiedliche Substituentengröße (Methyl *versus* Ethyl) an C-3-Position des Heteroringes zurückzuführen.

Das unterschiedliche Reaktionsverhalten spiegelt eine Restriktion wider, die einer erfolgreichen Syntheseoptimierung zu Pipecolinsäurederivaten mit hoher Variabilität im Substitutionsmuster widerspricht. Ein zusätzlicher Nachteil ist die aufwendige Synthese der Isocyanidkomponente **A2**. Auf weitere Versuche mit dem Isocyanid **A2** wurde deshalb verzichtet.

*Nitrophenylisocyanide **A3** und **A4** als „wandelbarer" Isocyanoinput*

Die seit langem[150] bekannten aromatischen Isocyanide **A3** und **A4** mit einer Nitro- und einer Methoxygruppe an jeweils *ortho*- oder *para*- Position des Phenylringes wurden erstmals von Schlemminger[148] auf ihre Eignung als „wandelbare" Isocyanide untersucht.

Die Darstellung beider Isocyanide erfolgt aus den jeweiligen Aminen, welche zuerst mittels der „Methode des gemischten Anhydrids"[151] in ihre Formamide überführt und anschließend mit Phosgen und Triethylamin dehydratisiert werden (**Abb. 3.11**).

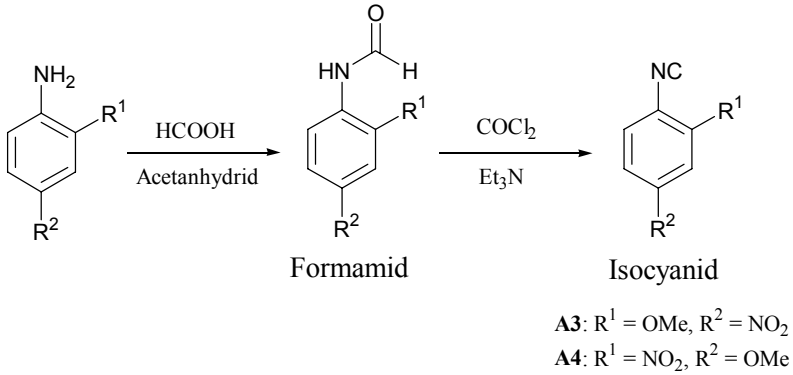


Abb. 3.11 Darstellung von 2-Methoxy-4-nitro-phenylisocyanid (**A3**) und 4-Methoxy-2-nitro-phenylisocyanid (**A4**) nach Ugi.[150]

Die Überlegung, die Schlemminger dazu veranlaßt hat, die Isocyanide **A3** und **A4** auf ihre Eignung als „wandelbare" Komponenten zu untersuchen, ist so einfach wie einleuchtend:

Aus *o*-/*p*-nitro-substituierten Phenylisocyaniden entstehen in den Addukten der Ugi-Reaktion sekundäre Nitroanilide. Der ausgeprägte negative Mesomerie-Effekt der Nitrogruppe sollte dabei wesentliche Teile des für die Resonanzstabilisierung (**X** ↔ **Y**) des Amids verantwortlichen freien Elektronenpaars des Stickstoffs fixieren, wie am Beispiel vom *o*-Nitroanilidin in **Abb. 3.12** gezeigt. Das Gewicht der Resonanzgrenzstruktur **Z** drängt den Doppelbindungscharakter des Amids zurück und positiviert entsprechend den Carbonyl-Kohlenstoff des Amids. Folglich können die *o*-/*p*-Nitroanilide als elektronenarme Amide bezeichnet werden und die Postivierung des Carbonyl-Kohlenstoffatoms sollte eine deutliche Sensibilisierung solcher Amide für eine basische Hydrolyse nach dem Vorbild der Carbonsäureester-Verseifung bewirken.

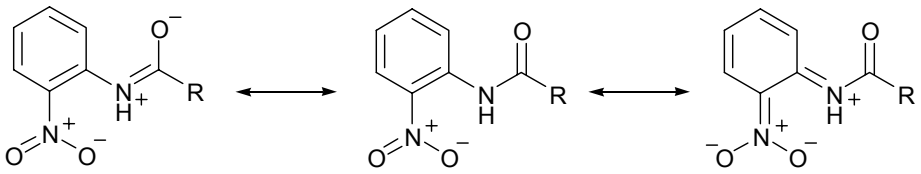


Abb. 3.12 Mesomerie von *ortho*-Nitroaniliden.

In der Tat war die Anwendung der Nitrophenylisocyanide für Postkondensations-modifikationen erfolgreich. In der Regel innerhalb weniger Stunden konnte Schlemminger selektiv sekundäre Nitrophenylamide von Ugi-Produkten durch die Behandlung mit einer methanolischen 6 N Kaliumhydroxidlösung bei Raumtemperatur spalten.[148]

Dieser erfolgversprechende Ansatz bildet die Grundlage für die folgende umfassende Untersuchung, ob die „wandelbaren" Isocyanide **A3** und **A4** für die Synthese *C*-terminal entschützter Pipecolinsäurederivate *via* Ugi-Reaktion ebenfalls anwendbar sind. Zu diesem Zweck wurden wiederum die cyclischen Imine **B1** und **B2** in der Ugi-Reaktion eingesetzt. Zusammen mit dem Isocyanid **A3** oder **A4** und einer Carbonsäure wurden die Imine der Ugi 3CC zugeführt.

Die Auswahl der Carbonsäuren erfolgte mit der Absicht, eine große Varianz am *N*-Terminus der Ugi-Produkte zu erzeugen. Für die Untersuchung, ob oder in welchem Umfang die Beschaffenheit der *N*-terminalen Schutzgruppe (tertiäre Aryl- oder unterschiedlich „lange" Alkylamide) einen Einfluß auf die Spaltung des sekundären Amids besitzt, wurden deshalb als „Modellcarbonsäuren" Ameisen-, Essig-, Benzoe- und Capronsäure (*n*-Hexansäure) für die Ugi-Kondensation verwendet.

Ferner kamen für eine Vergleichbarkeit sowohl das Isocyanid **A3** als auch **A4** zur Verwendung. Entscheidende Fargestellung war dabei, ob das Substitutionsmuster der aromatischen Isocyanide die selektive Spaltung des sekundären Amids beeinflußt?

Die Auswahl der Imine **B1** und **B2** erfolgte mit der Absicht, den Einfluß der Substituentengröße an C-3-Position des Ringsystems auf die Amidspaltung zu untersuchen und ggf. auch zu beurteilen.

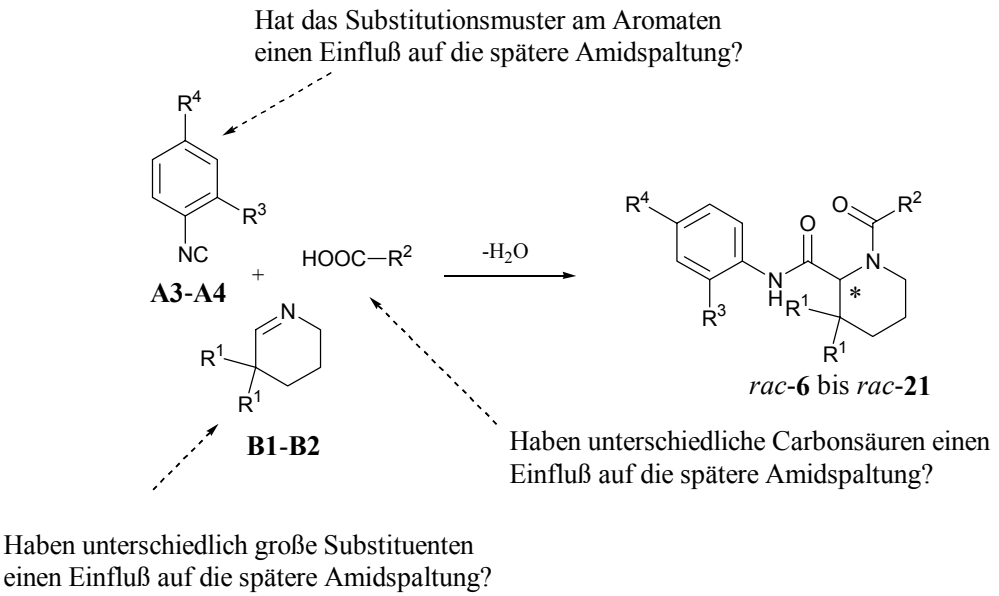


Abb. 3.13 Synthese der vollgeschützten Pipecolinsäurederivate *rac*-**6** bis *rac*-**21** mittels Ugi-Reaktion. Die Auswahl der Reaktionskomponenten erfolgte anhand der Fragestellungen.

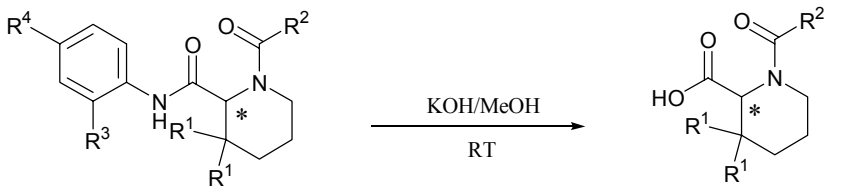
Tab. 3.1 Vollgeschützte Pipecolinsäurederivate *rac*-**6** bis *rac*-**21**.

Isocyanid	Imin	Produkt	R^1	R^2	R^3	R^4	Ausbeute (%)
A3	**B1**	*rac*-**6**	Me	H	OMe	NO_2	94
A3	**B1**	*rac*-**7**	Me	Me	OMe	NO_2	62
A3	**B1**	*rac*-**8**	Me	Ph	OMe	NO_2	97
A3	**B1**	*rac*-**9**	Me	*n*-C_5H_{11}	OMe	NO_2	95
A4	**B1**	*rac*-**10**	Me	H	NO_2	OMe	73
A4	**B1**	*rac*-**11**	Me	Me	NO_2	OMe	85
A4	**B1**	*rac*-**12**	Me	Ph	NO_2	OMe	83
A4	**B1**	*rac*-**13**	Me	*n*-C_5H_{11}	NO_2	OMe	88
A3	**B2**	*rac*-**14**	Et	H	OMe	NO_2	76
A3	**B2**	*rac*-**15**	Et	Me	OMe	NO_2	90
A3	**B2**	*rac*-**16**	Et	Ph	OMe	NO_2	66
A3	**B2**	*rac*-**17**	Et	*n*-C_5H_{11}	OMe	NO_2	89
A4	**B2**	*rac*-**18**	Et	H	NO_2	OMe	80
A4	**B2**	*rac*-**19**	Et	Me	NO_2	OMe	26
A4	**B2**	*rac*-**20**	Et	Ph	NO_2	OMe	91
A4	**B2**	*rac*-**21**	Et	*n*-C_5H_{11}	NO_2	OMe	64

In meist guten bis exzellenten Ausbeuten konnten die vollgeschützten Pipecolinsäurederivate *rac*-**6** bis *rac*-**21** erhalten werden (**Abb. 3.13**). Die Reaktionszeiten bis zum vollständigen Reaktionsablauf unter Ugi-Bedingungen betrugen ca. 4 h (DC-Kontrolle). Im Gegensatz zu den vorherigen Beispielen war bei keiner Kondensation eine signifikante Wärmeentwicklung festzustellen, was vermutlich sowohl auf die verminderte Reaktivität der Nitrophenylisocyanide **A3** und **A4** als auch auf deren unvollständige Löslichkeit in Dichlormethan zurückzuführen ist.

Die Spaltungsreaktionen wurden analog zu dem von Schlemminger vorgeschlagenen Syntheseprotokoll durchgeführt. Dazu wurden die Bisamide in Methanol gelöst und mit 6 Äquivalenten einer 6 N methanolischen KOH-Lösung versetzt und die resultierenden tiefroten Lösungen wurden bei Raumtemperatur gerührt (**Abb. 3.14**). Der Fortgang der Reaktionen wurde mittels DC-Kontrollen verfolgt.
Nach Abschluß bzw. Abbruch der Reaktionen wurden die Reaktionsgemische mit Wasser versetzt, vom Methanol befreit und die resultierenden wäßrigen Lösungen mit Chloroform bis zur Entfärbung des wäßrigen Überstandes extrahiert. Nach Ansäuern der wäßrigen Phase (pH 1) konnten die *N*-geschützten Pipecolinsäuren *rac*-**22** bis *rac*-**28** extraktiv aus der sauren Lösung erhalten werden. **Tab. 3.2** zeigt, daß die selektive Amidspaltung leider nicht in allen Fällen erfolgreich durchgeführt werden konnte.

Dieser Tabelle sind einige Regelmäßigkeiten zu entnehmen. Die basische Hydrolyse der Bisamide *rac*-**6** bis *rac*-**13** gelingt in Reaktionszeiten von 48-216 h in teilweise exzellenten Ausbeuten.
Ein Vergleich der Hydrolyse der Bisamide *rac*-**6** bis *rac*-**9** (dargestellt mit dem Isocyanid **A3**), die die Nitrogruppe an *para*-Position des aromatischen sekundären Amids haben, mit der Hydrolyse von *rac*-**10** bis *rac*-**13** (dargestellt mit dem Isocyanid **A4**, Nitrogruppe an *ortho*-Position), zeigt weder bei den erreichten Ausbeuten noch bei den Reaktionszeiten signifikante Unterschiede. Die unterschiedlichen Substitutionsmuster der eingesetzten Isocyanide haben demnach keinen nennenswerten Einfluß auf die Spaltung des sekundären Amids.



rac-**6** bis *rac*-**21** → *rac*-**22** bis *rac*-**28**

Abb. 3.14 Regioselektive Amidspaltung der Ugi-Produkte *rac*-**6** bis *rac*-**21** zu den *N*-geschützten Pipecolinsäuren *rac*-**22** bis *rac*-**28**.

Tab. 3.2 Selektive Spaltung von sekundären Nitrophenylamiden zur Darstellung *N*-geschützter Pipecolinsäuren *rac*-**22** bis *rac*-**28**.

Bisamid	Selektive Amidspaltung	Reaktions-zeit	Produkt	R^1	R^2	Ausbeute (%)
rac-**6**	Ja	48 h	*rac*-**22**	Me	H	48
rac-**7**	Ja	96 h	*rac*-**23**[96]	Me	Me	70
rac-**8**	Ja	216 h	*rac*-**24**[96]	Me	Ph	99
rac-**9**	Ja	168 h	*rac*-**25**	Me	*n*-C_5H_{11}	93
rac-**10**	Ja	168 h	*rac*-**22**	Me	H	64
rac-**11**	Ja	216 h	*rac*-**23**[96]	Me	Me	61
rac-**12**	Ja	216 h	*rac*-**24**[96]	Me	Ph	89
rac-**13**	Ja	168 h	*rac*-**25**	Me	*n*-C_5H_{11}	60
rac-**14**	Nein	700 h[a]	—	Et	H	—
rac-**15**	Nein	700 h[a]	—	Et	Me	—
rac-**16**	Nein	700 h[a]	—	Et	Ph	—
rac-**17**	Ja	700 h	*rac*-**26**	Et	*n*-C_5H_{11}	86
rac-**18**	Ja	528 h[a]	*rac*-**27**	Et	H	46
rac-**19**	Ja	864 h	*rac*-**28**	Et	Me	100
rac-**20**	Nein	96 h[a]	—	Et	Ph	—
rac-**21**	Nein	500 h	—	Et	*n*-C_5H_{11}	—

[a]Reaktion abgebrochen

Ein Vergleich des Einflusses der in der Ugi-Reaktion eingesetzten Carbonsäure, d. h. der Einfluß der *N*-terminalen Schutzgruppe R^2 auf die Spaltung des sekundären Amids zeigt, daß bei ähnlichen Reaktionszeiten die Ausbeuten bei der Hydrolyse sowohl der Bisamide *rac*-**6**

und *rac*-**10** mit einer Formylschutzgruppe als auch der Bisamide *rac*-**7** und *rac*-**11** mit einer Acetylschutzgruppe geringer sind als bei den Hydrolysen von *rac*-**8** und *rac*-**12** (Benzoylschutzgruppe) sowie *rac*-**9** und *rac*-**13** (*n*-Hexanoylschutzgruppe). Die Ursache hierfür ist vermutlich aber nicht auf elektronische (wie bei den Cyclohexenylisocyaniden) oder sterische Einflüsse zurückzuführen, sondern eher eine Folge der geringeren Stabilität der Formyl- und Acetylgruppe im Vergleich zur Benzoyl- und *n*-Hexanoylgruppe. So sind die geringen Ausbeuten an *N*-geschützter Aminosäure vermutlich als Folge der teilweisen Totalhydrolyse der Bisamide zu sehen.

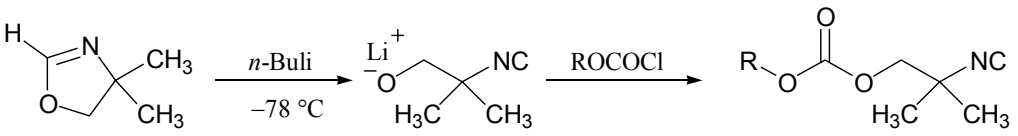
Am deutlichsten jedoch ist der Einfluß der Substituentengröße an 3-Position (R^1) des Ringsystems auf die Spaltung des sekundären Amids. Während bei Vorhandensein von Methylgruppen (*rac*-**6** bis *rac*-**13**) die selektive basische Spaltung in allen Fällen gelingt, so erfolgt sie bei Anwesenheit größerer Ethylgruppen (*rac*-**14** bis *rac*-**21**) in nur drei von acht Fällen. Zudem haben sich die Reaktionszeiten bei der Darstellung der *N*-geschützten Pipecolinsäuren *rac*-**26** bis *rac*-**28** im Vergleich zu den 3,3-Dimethyl-pipecolinsäurederivaten *rac*-**22** bis *rac*-**25** drastisch erhöht (528-864 h (!)).
Durch die lange Behandlung der Bisamide *rac*-**14** bis *rac*-**16** und *rac*-**20** bis *rac*-**21** mit Kaliumhydroxid kam es in den meisten Fällen zur unerwünschten Spaltung des tertiären Amids,[152] während die sekundären Amide aufgrund der guten Abschirmung durch die Ethylgruppen nicht angegriffen worden sind.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, daß die Postkondensationsmodifikation nach Schlemminger ebenfalls keine allgemeingültige Methode zur Synthese *N*-geschützter substituierter Pipecolinsäuren *via* Ugi-Reaktion ist. Obwohl bei Anwesenheit kleinerer Substituenten in unmittelbarer Nachbarschaft zum Carbonyl-Kohlenstoff die Spaltung des sekundären Amids in der Regel problemlos verläuft, so verhindern bzw. erschweren größere Substituenten diese.
Durch die teilweise sehr langen Reaktionszeiten verliert diese Methode, auch wenn sich die Aufarbeitung der Rohprodukte als sehr einfach erwiesen hat, zudem ihre Praktikabilität und ist, wie die teilweise Abspaltung der *N*-terminalen Schutzgruppen zeigt, keine schonende Variante der Amidspaltung.

*Carbonathaltige Isocyanide **A5-A7** als „wandelbarer" Isocyanoinput*

Eine für die „Isocyanidchemie" ungewöhnliche und innovative Methodik wurde von Lindhorst[147] vorgestellt. Ungewöhnlich, weil die Synthese des Isocyanids nicht wie gewöhnlich über die Darstellung eines Formamids aus einem Amin erfolgt und anschließend mit beispielsweise Phosgen[153] dehydratisiert wird. Innovativ, weil die von Lindhorst vorgestellten Isocyanide ein großes Potential für Postkondensationsmodifikationen besitzen. Diese Modifikationen wurden von Lindhorst mit carbonathaltigen Isocyaniden durchgeführt. Die Synthese dieser Isocyanide ist denkbar einfach:

Kommerziell erhältliches 4,4-Dimethyl-2-oxazolin wird mit Hilfe von *n*-Butyllithium in THF unter Ringöffnung deprotoniert und das resultierende Lithiumalkoholat *in situ* mit Benzyl-, Methyl- oder Ethyl-Chloroformat zu den entsprechenden Isocyaniden **A5**, **A6** oder **A7** umgesetzt (**Abb. 3.15**).



n-Buli = *n*-Butyllithium

A5: R = $PhCH_2$
A6: R = CH_3
A7: R = CH_3CH_2

Abb. 3.15 Eintopfsynthese carbonathaltiger, „wandelbarer" Isocyanide **A5**, **A6** und **A7**.

Diese carbonathaltigen Isocyanide wurden erstmals von Lindhorst einer Ugi-Reaktion zugeführt und die Spaltung des sekundären Amids der Ugi-Produkte zu den korrespondierenden Carbonsäureestern, wurde mittels Kalium-*tert.*-butylat durchgeführt.
Der von Lindhorst dafür vorgeschlagene Mechanismus der basischen Spaltung der Ugi-Produkte beinhaltet in erster Linie eine Abstraktion des Amidprotons durch die organische Base, gefolgt von einer intramolekularen Cyclisierung durch den Angriff des negativen Stickstoffs auf das Carbonat-Kohlenstoffatom, bei dem ein Alkoholation freigestetzt wird. Dieses Ion wiederum greift dann das Carbonylkohlenstoffatom des neu entstandenen Amids an. Unter Abspaltung des 4,4-Dimethyl-2-oxazolidin-2-on-ions wird der Ester freigesetzt (**Abb. 3.16**). In der Summe wird also die Alkoholatgruppe des für die Ugi-Reaktion eingesetzten Isocyanids auf das sekundäre Amid übertragen, d. h. wenn z. B. für die

Isocyaniddarstellung Benzylchlorkohlensäureester eingesetzt wird, so erhält man durch die Postkondensationsmodifikation auch den Benzylester.

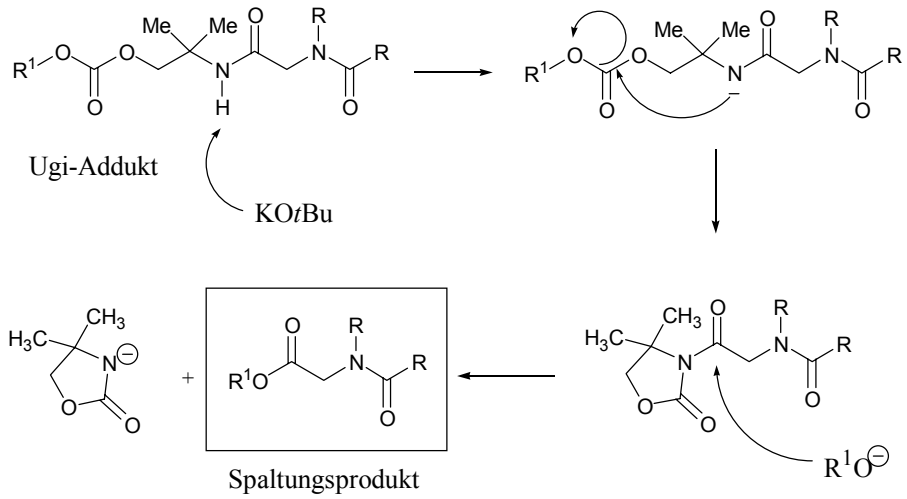


Abb. 3.16 Mechanismus der Spaltung carbonathaltiger Amide mittels Kalium-*tert.*-butylat nach Lindhorst.[147]

Dieser vielversprechende Ansatz für die schonende selektive Spaltung des sekundären Amids eines Ugi-Produktes soll im Folgenden auf die Problematik der Darstellung von Pipecolinsäurederivaten *via* Ugi-Reaktion übertragen werden.
Zu diesem Zweck und für eine der zuvor beschriebenen analogen Untersuchung, ob die Spaltung des sekundären Amids von sterischen Faktoren oder von der Beschaffenheit der *N*-terminalen Schutzgruppe abhängig ist, wurde das sterisch anspruchsvolle Imin **B2** wiederum mit Ameisen-, Essig-, Benzoe- oder *n*-Hexansäure (Capronsäure) und dem Isocyanid **A5** einer Ugi 3CC zugeführt.

Die vollgeschützten Pipecolinsäurederivate *rac*-**29** bis *rac*-**32** konnten in moderaten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Die durch DC-Kontrollen ermittelten Reaktionszeiten betrugen bis zu 5 h bei Raumtemperatur, und ähnlich wie bei dem Einsatz der Nitrophenylisocyanide war kaum eine Wärmeentwicklung beim Zusammengeben der Komponenten in Dichlormethan festzustellen. Die Ugi-Produkte wurden als farblose Öle (*rac*-**29** bis *rac*-**31**) oder als farbloser Feststoff (*rac*-**32**) nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten.

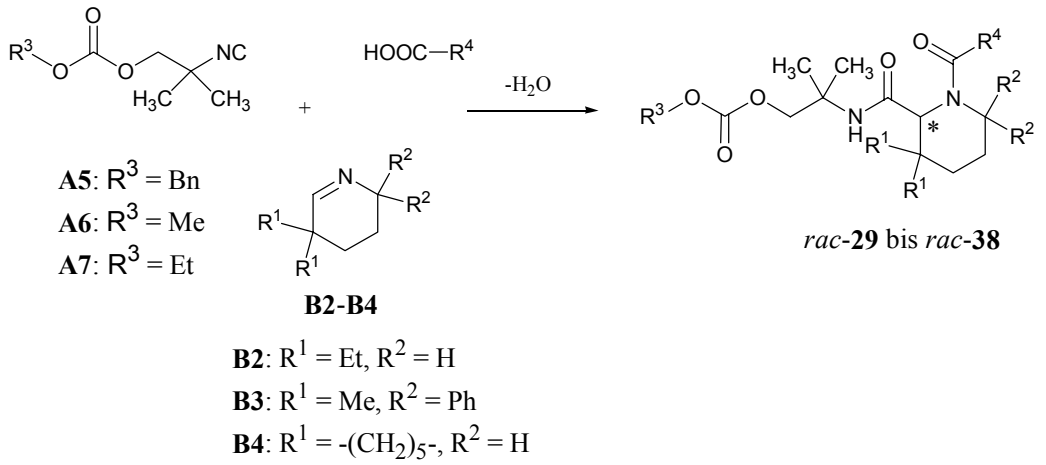


Abb. 3.17 Synthese der vollgeschützten Pipecolinsäurederivate *rac*-**29** bis *rac*-**38** mittels Ugi-Reaktion unter Verwendung der „wandelbaren" Isocyanide **A5**-**A7**.

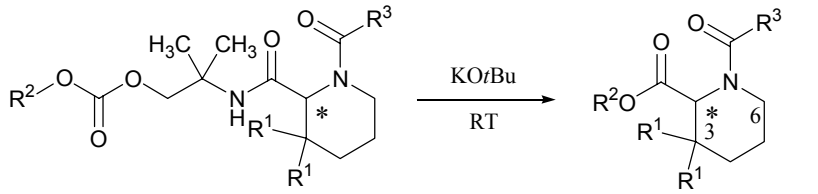
Tab. 3.3 Vollgeschützte Pipecolinsäurederivate *rac*-**29** bis *rac*-**38**.

Isocyanid	Imin	Produkt	R^1	R^2	R^3	R^4	Ausbeute (%)
A5	**B2**	*rac*-**29**	Et	H	Bn	H	74
A5	**B2**	*rac*-**30**	Et	H	Bn	Me	85
A5	**B2**	*rac*-**31**	Et	H	Bn	Ph	98
A5	**B2**	*rac*-**32**	Et	H	Bn	*n*-C_5H_{11}	99
A5	**B2**	*rac*-**33**	Et	H	Bn	CF_3	64
A5	**B3**	*rac*-**34**	Me	Ph	Bn	CF_3	67
A5	**B2**	*rac*-**35**	Et	H	Bn	4-Br-Ph[a]	78
A7	**B2**	*rac*-**36**	Et	H	Et	4-Br-Ph[a]	95
A6	**B4**	*rac*-**37**	-$(CH_2)_5$-	H	Me	4-Br-Ph[a]	95
A5	**B4**	*rac*-**38**	-$(CH_2)_5$-	H	Bn	4-Br-Ph[a]	97

[a] 4-Br-Ph = 4-Brom-phenyl

Ferner wurden sowohl das Imin **B2** als auch das tetrasubstituierte Imin **B3** mit jeweils Trifluoressigsäure und dem Isocyanid **A5** zu den Bisamiden *rac*-**33** und *rac*-**34** kondensiert. Mit 4-Brom-benzoesäure[154] wurde jeweils das Imin **B2** und das Isocyanid **A5** zu *rac*-**35**, und mit dem Isocyanid **A7** zu *rac*-**36** als auch das bicyclische Imin **B4** mit dem Isocyanid **A6** zu *rac*-**37** und mit dem Isocyanid **A5** zu *rac*-**38** kondensiert (**Tab. 3.3**).

Die Spaltung des sekundären Amids der carbonathaltigen Ugi-Produkte wurde mit Kalium-*tert.*-butylat in trockenem THF oder Diethylether bei Raumtemperatur durchgeführt:



rac-**29** bis *rac*-**33**
rac-**35** bis *rac*-**36**
rac-**38**

rac-**39** bis *rac*-**46**

Abb. 3.18 Selektive Amidspaltung der Ugi-Produkte *rac*-**29** bis *rac*-**33**, *rac*-**35,** *rac*-**36** und *rac*-**38** zu den *N*-geschützten Pipecolinsäureester *rac*-**39** bis *rac*-**46**.

Tab. 3.4 Selektive Spaltung von carbonathaltigen Amiden zur Darstellung *N*-geschützter Pipecolinsäureester *rac*-**39** bis *rac*-**46**.

Edukt	Produkt	R^1	R^2	R^3	Ausbeute (%)
rac-**29**	*rac*-**39**	Et	Bn	H	55
rac-**30**	*rac*-**40**	Et	Bn	Me	54
rac-**31**	*rac*-**41**	Et	Bn	Ph	71
rac-**32**	*rac*-**42**	Et	Bn	*n*-C_5H_{11}	74
rac-**33**	*rac*-**43**	Et	Bn	CF_3	66
rac-**35**	*rac*-**44**	Et	Bn	4-Br-Ph[a]	69
rac-**36**	*rac*-**45**	Et	Et	4-Br-Ph[a]	65
rac-**38**	*rac*-**46**	-$(CH_2)_5$-	Bn	4-Br-Ph[a]	74

[a]4-Br-Ph = 4-Brom-phenyl

Bei Zugabe des Butylates färbten sich die Lösung tiefgelb und trübten ein. Die Suspensionen wurden 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 4 N wäßriger Salzsäure hydrolisiert. Nach extraktiver und säulenchromatographischer Reinigung der Rohprodukte konnten die *N*-geschützten Pipecolinsäureester *rac*-**39** bis *rac*-**46** in mäßigen bis guten Ausbeuten erhalten werden (**Tab. 3.4**). Alle Ester wurden als farblose bis gelbliche Flüssigkeiten mit intensiv süßlichem Geruch isoliert.

Die Umwandlung der sekundären Amide in die korrespondierenden Carbonsäureester war in allen Fällen erfolgreich. Weder die sterisch anspruchsvollen Ethylsubstituenten an 3-Position der vollgeschützten Pipecolinsäuren *rac*-**29** bis *rac*-**33** sowie *rac*-**35** und *rac*-**36** noch eine starre Spirosituation (*rac*-**38**) behindern die Amidspaltung. Auch haben die unterschiedlichen *N*-terminalen Schutzgruppen keinen negativen Einfluß auf eine erfolgreiche Umwandlung. Sowohl Ugi-Produkte mit einer aliphatischen als auch mit einer aromatischen *N*-terminalen Schutzgruppe konnten in die *N*-geschützten Carbonsäureester überführt werden.
Die problemlose Darstellung des Pipecolinsäureesters *rac*-**43** mit einer für die Peptidchemie interessanten *N*-terminalen Trifluoracetylschutzgruppe zeigt, daß die Umwandlung von carbonathaltigen sekundären Amiden nicht durch elektronenziehende Substituenten verhindert wird.

Die Verwendung der carbonathaltigen, „wandelbaren" Isocyanide **A5**-**A7** in der Ugi-Reaktion ist damit eine synthetisch wertvolle Erweiterung für die Darstellung von Pipecolinsäurederivaten. Frei von sterischen oder elektronischen Restriktionen können somit die hohe Variabilität und die damit verbundenen Möglichkeiten der Ugi-Reaktion gewährleistet werden.
Im Zusammenspiel mit der von Maison[96] vorgestellten Methode zur Darstellung substituierter Pipecolinsäureanaloga *via* Ugi-Reaktion und anschließender saurer Hydrolyse des vinylischen sekundären Amids und der oben beschriebenen Methode, der basischen Umwandlung von carbonathaltigen sekundären Amiden, können *C*-terminal entschützte Pipecolinsäureanaloga mit sowohl einer basenlabilen als auch einer säurenlabilen Schutzgruppe am *N*-Terminus dargestellt werden. Somit steht der synthetische Weg zu Pipecolinsäurederivaten mit einer großen Vielfalt im Ringsystem und in den *N*-terminalen, mild abspaltbaren Schutzgruppen offen.

In diesem Zusammenhang wurde in der neueren Literatur von einer äußerst interessanten Variante der Ugi-Reaktion berichtet. Die für die Ugi-Reaktion benötigte Carbonsäure wurde dabei durch CO_2 und einen Alkohol (Ugi 5CC) ersetzt. Auf diese Weise konnten vollgeschützte α-Aminosäuren mit einer *N*-terminalen Carbamatschutzgruppe (Boc, Cbz, etc.) dargestellt werden.[155] Eine Übertragung dieser Ugi 5CC mit den „wandelbaren" Isocyaniden **A5**-**A7** und den 3,4,5,6-Tetrahydropyridinen zur Darstellung von Pipecolinsäurederivaten mit einer für die automatisierte Peptidsynthese äußerst nützlichen *N*-Carbamatschutzgruppe sollte

somit möglich sein und damit den Weg für eine weitere Anwendung dieser substituierten Pipecolinsäuren als konformativ fixierte Aminosäureanaloga oder als Edukte in der Naturstoffsynthese offen halten.

Eine Verwendung dieser substituierten Pipecolinsäuren als *cis*-Prolinmimetika bedingt jedoch das Vorhandensein eines Substituenten an C-6-Position des Ringsystems (siehe **Abb. 2.2**, **Kap. 2.1**).[98] Mit Ausnahme vom 6-diphenylsubstituierten Pipecolinsäurederivat *rac*-**34** wurden in diesem Abschnitt ausschließlich 6-unsubstituierte Pipecolinsäureanaloga beschrieben. Im Folgenden soll deshalb die Anwendung des carbonathaltigen Isocyanids **A5** für die Synthese C-6-monosubstituierter oder disubstituierter Pipecolinsäuren beschrieben werden.

3.2.2 Diastereoselektive Synthese von Pipecolinsäureanaloga *via* Ugi-Reaktion

Additionsreaktionen an prochirale Imine erzeugen ein neues stereogenes Zentrum am Iminkohlenstoffatom. Ebenso erzeugt die Darstellung von Pipecolinsäurederivaten durch die Addition eines Isocyanids und einer Carbonsäure an prochirale 3,4,5,6-Tetrahydropyridine ein stereogenes Zentrum in α-Position des Ringstickstoffs (**Abb. 3.19**).

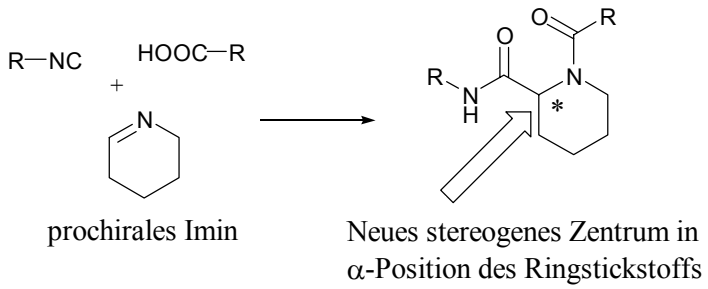


Abb. 3.19 Die Erzeugung eines stereogenen Zentrums durch Additionsreaktionen an prochirale Imine am schematischen Beispiel der Pipecolinsäurederivatsynthese

Bei der Ugi-Reaktion mit vier Reaktionskomponenten (Ugi 4CC) gibt es, bei der Verwendung eines unsymmetrischen Ketons oder eines Aldehyds als Oxokomponente, vier Möglichkeiten, die Bildung des neuen Stereozentrums an α-Position diastereoselektiv zu beeinflussen. Die zur Stereoselektion benötigte Chiralitätsquelle kann ein chirales Isocyanid, eine chirale Carbonsäure, eine chirale Oxokomponente oder ein chirales Amin sein.
Jedoch hat sich die Ugi-Reaktion in der Vergangenheit als wenig diastereoselektiv erwiesen.[15] Der Einfluß chiraler Isocyanide, Carbonsäuren und Oxokomponenten auf einen stereoselektiven Verlauf der Reaktion ist, bis auf wenige Ausnahmen, gering. Die besten Induktionswirkungen wurden erzeugt, wenn ein α-chirales Amin verwendet wurde. So führte die Verwendung von α-Amino-O-acyl-kohlenhydratderivaten als Aminkomponenten in der Ugi 4CC zu einer diastereoselektiven Synthese von α-Aminocarbonsäureamiden[156] und auch der stereoselektive Einfluß von chiralen Ferrocenylaminen in der Ugi 4CC wurde demonstriert.[157]
Ähnlich sind die Verhältnisse bei der Durchführung einer Ugi 3CC mit cyclischen Iminen. Auch hier sind keine befriedigenden Diastereoselektivitäten bei der Verwendung von chiralen Isocyaniden oder Carbonsäuren erreicht worden, wie z. B. die unselektiv verlaufende Ugi 3CC mit β-Carbolinen gezeigt hat.[158]

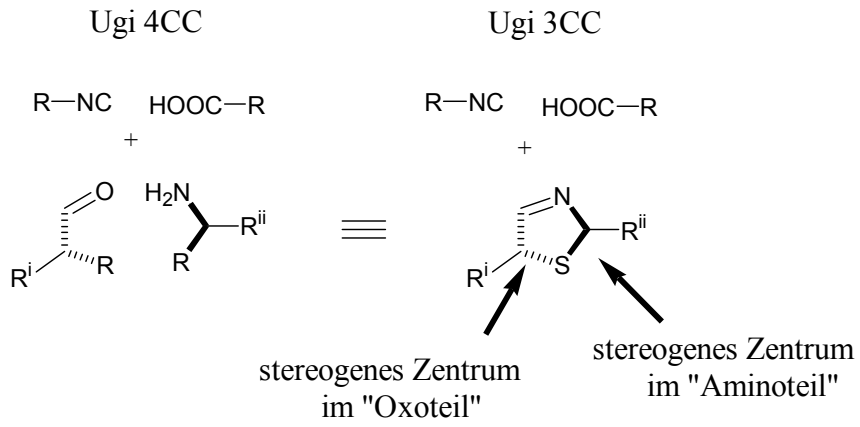


Abb. 3.20 Diastereoselektive Ugi 3CC und Ugi 4CC am Beispiel von chiralen 3-Thiazolinen.

Am Beispiel von chiralen 3-Thiazolinen konnte Kintscher[137] zeigen, daß die Ugi 3CC nur stereoselektiv verläuft, wenn sich ein stereogenes Zentrum in direkter Nachbarschaft zum Ringstickstoffatom befindet, d. h. wenn das stereogene Zentrum aus dem „Aminoteil“ des

cyclischen Imins stammt. Die Reaktion verläuft dagegen unselektiv, wenn das stereogene Zentrum aus dem „Oxoteil“ des Imins stammt (**Abb. 3.20**).

Analog hierzu verhält sich die Ugi 3CC mit 3,4,5,6-Tetrahydropyridinen.[96] Die Reaktion mit Tetrahydropyridinen, die ein stereogenes Zentrum in 3-Position des Heterocyclus aufweisen (stereogenes Zentrum im „Oxoteil“), verlief unselektiv. Wohingegen sich Tetrahydropyridine mit einem stereogenen Zentrum in 6-Position (stereogenes Zentrum im „Aminoteil“) hochdiastereoselektiv umsetzen liessen (**Abb. 3.21**).[4]

stereogenes Zentrum aus dem "Oxoteil"

stereogenes Zentrum aus dem "Aminoteil"

Abb. 3.21 3,4,5,6-Tetrahydropyridine mit unterschiedlich positionierten stereogenen Zentren.

So konnte Maison[96] unter Verwendung von in 6-Stellung monosubstituierten (R^{ii} = H), chiralen Tetrahydropyridinen vollgeschützte Pipecolinsäurederivate in für Ugi-Reaktionen zum Teil überraschend hohen Diastereoselektivitäten darstellen.
Die Höhe der diastereoselektiven Beeinflussung war dabei abhängig von der Größe des Substituenten R^i des Imins (**Abb. 3.21**). So konnten für raumbeanspruchende Reste R^i wie Isopropyl oder Phenyl vollständige diastereoselektive Induktionen beobachtet werden. Bei Verwendung kleinerer Substituenten wie z. B. eines Methylrestes wurden hingegen geringere Stereoselektivitäten beobachtet. Alle Reaktionen hatten jedoch die Gemeinsamkeit, daß bei vollständiger Chiralitätsinduktion selektiv nur das *trans*-Produkt bzw. bei unvollständiger Induktion das *trans*-Produkt im Überschuß entstand.[95]

Die oben beschriebenen erfreulich guten Ergebnisse hinsichtlich des Potentials der „Wandelbarkeit“ des carbonathaltigen Isocyanids **A5** lassen es sinnvoll erscheinen, dieses Isocyanid für eine diastereoselektive Synthese von Pipecolinsäureanaloga, ausgehend von 3,4,5,6-Tetrahydropyridinen mit einem stereogenen Zentrum an 6-Position, *via* Ugi-Reaktion

[4] 3,4,5,6-Tetrahydropyridine mit einem stereogenen Zentrum in 3- und in 6-Position zeigten ebenfalls eine hervorragende Diastereoselektivität in der Ugi-Reaktion.

einzusetzen. Die Beobachtung, daß die Ugi-Reaktion mit diesen 3,4,5,6-Tetrahydropyridinen und Cyclohexenylisocyaniden in der Regel innerhalb einer Stunde abgeschlossen ist, während die Reaktion mit den carbonathaltigen Isocyaniden **A5**-**A7** in der Regel fünf Stunden benötigt, können im Sinne einer Reaktivitäts-Selektivitäts-Beziehung als zusätzlicher positiver Anreiz für diese Untersuchung gelten.

Das Imin *rac*-**B5** mit einem Phenylrest in 6-Position und zwei Methylgruppen in 3-Stellung sowie das Isocyanid **A5** wurden jeweils mit den oben bereits verwendeten „Modellcarbonsäuren“ Ameisen-, Essig-; Benzoe- oder Capronsäure in der Ugi-Reaktion eingesetzt.

Die vollgeschützten Pipecolinsäureananloga *trans*-**47** bis *trans*-**50** wurden nach chromatographischer Reinigung in guten bis sehr guten Ausbeuten als Öle oder Feststoffe isoliert. NMR-spektroskopische Untersuchungen der jeweiligen Rohprodukte zeigten eine vollständige diastereoselektive Induktion (*dv* ≥ 95:5), wie sie auch schon von Maison bei der Verwendung von Tetrahydropyridinen mit einem Phenylring an C-6 festgestellt worden ist.

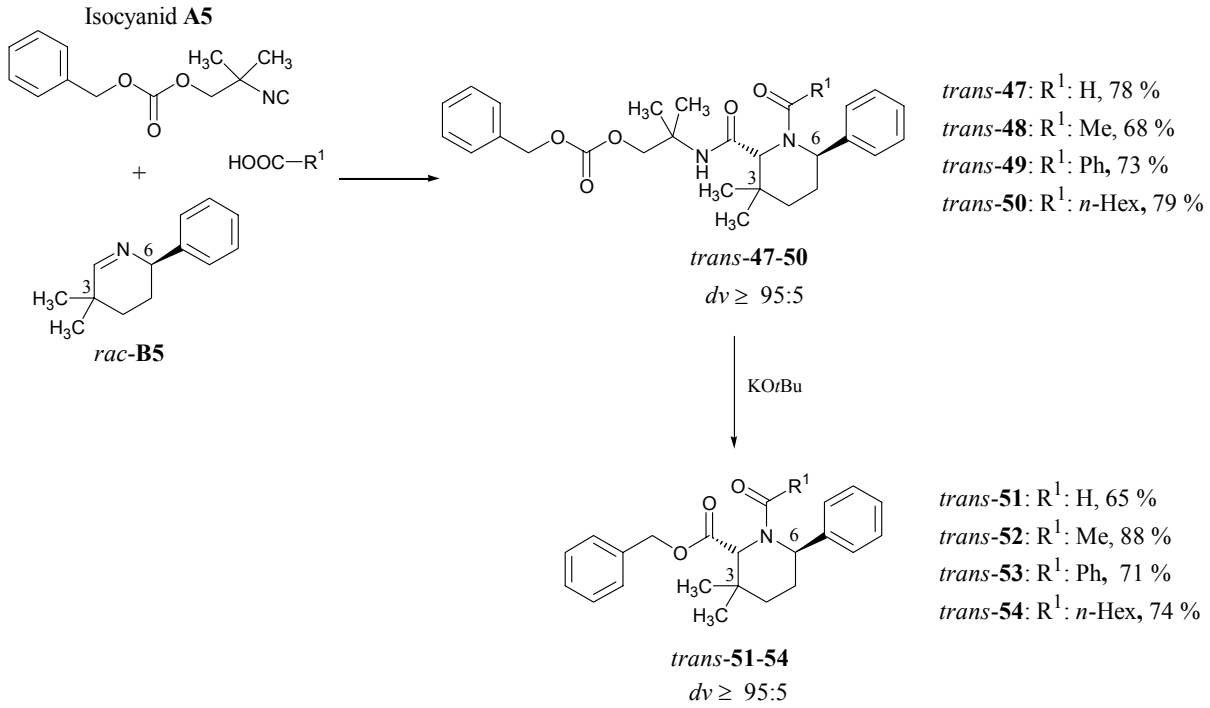


Abb. 3.22 Diastereoselektive Synthese der *trans*-konfigurierten Pipecolinsäureanaloga *trans*-**47** bis *trans*-**50** und deren Postkondensationsmodifikation zu den *trans*-konfigurierten Benzylestern *trans*-**51** bis *trans*-**54**. Nur ein Enantiomer der racemischen Verbindungen ist hier jeweils dargestellt.

Für eine Untersuchung, ob die Postkondensationsmodifikation mit einer Veränderung der Diastereoselektivitäten durch eventuelle Epimerisierungsreaktionen einher geht, wurden die Bisamide *trans*-**47** bis *trans*-**50** mit Kalium-*tert*.-butylat versetzt. Doch auch die korrespondierenden Benzylester *trans*-**51** bis *trans*-**54** konnten jeweils mit Diastereomerenverhältnissen (NMR-spektroskopisch aus den Rohprodukten bestimmt) von *dv* ≥ 95:5 erhalten werden. Die Behandlung der Bisamide mit Kalium-*tert*.-butylat verursacht demnach vermutlich keine Epimerisierung und das Ringsystem bleibt stabil unter diesen Bedingungen. Obwohl an dieser Stelle keine weitergehenden NMR-spektroskopischen Untersuchungen der Bisamide *trans*-**47** bis *trans*-**50** und ihrer korrespondierenden Ester *trans*-**51** bis *trans*-**54** durchgeführt worden sind, wird, in Analogie zu den von Maison vorgestellten Ergebnissen, die *trans*-Konfiguration für diese Verbindungen angenommen (**Abb. 3.22**).[5]

Die Bildung der *trans*-konfigurierten Bisamide kann durch den in **Abb. 3.23** dargestellten Reaktionsmechanismus erklärt werden.

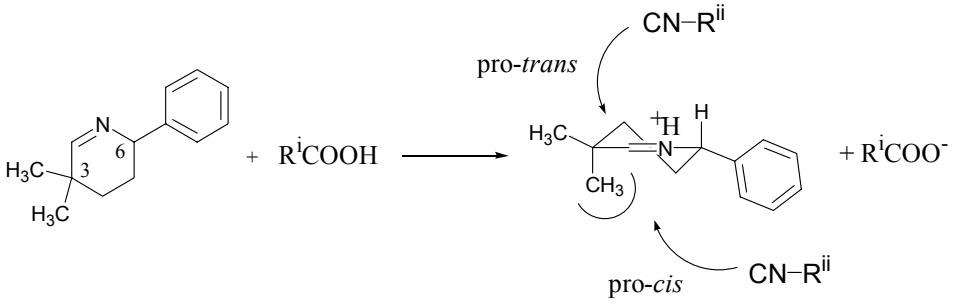


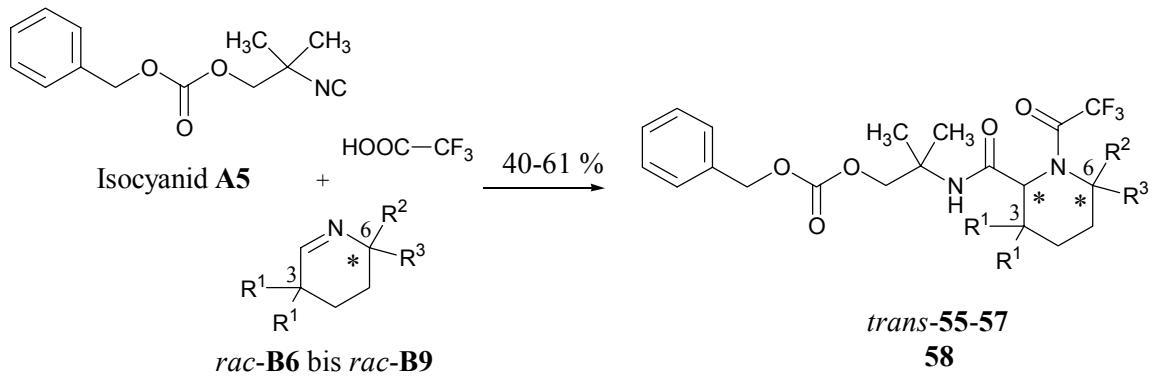
Abb. 3.23 Stereochemische Betrachtung der *trans*-selektiven Addition an C-6-monosubsituierte, chirale 3,4,5,6-Tetrahydropyridine am schematischen Beispiel von *rac*-**B5**.

Im ersten Schritt wird das cyclische Imin durch die Carbonsäure protoniert. Unter der Voraussetzung, daß sich der Phenylring an C-6-Position in äquatorialer Stellung befindet, erfolgt im zweiten Schritt der Angriff des Isocyanides auf den Heterocyclus von der weniger abgeschirmten *trans*-Seite, da die *cis*-Seite durch den in axialer Stellung liegenden Methylsubstituenten effektiv abgeschirmt wird.

[5] In **Kap. 3.3.1** wird gezeigt, daß die Addition von TMSCN an Tetrahydropyridine mit einem stereogenen Zentrum in 6-Position ebenfalls selektiv das *trans*-Produkt ergibt.

Die hohe Reaktivität der 3,4,5,6-Tetrahydropyridine mit einem stereogenen Zentrum in 6-Stellung mit Cyclohexenylisocyaniden führt, wie oben beschrieben, zu einem Verlust an Selektivität je kleiner der Substituent in 6-Stellung wird. So wurde z. B. bei der Ugi-Reaktion von Cyclohexenylisocyanid mit dem Imin *rac*-**B6**, das an C-6 einen kleinen Methylsubstituenten trägt, ein Diastereomerenverhältnis von *dv* = 78:22 festgestellt.[96]
Die geringere Reaktivität bei der Behandlung dieses Tetrahydropyridins mit dem carbonathaltigen Isocyanid **A5** stellt eine Verbesserung der Selektivitäten in Aussicht.

Für eine Untersuchung des Einflusses der Substituentengröße in 6-Position wurden die chiralen Tetrahydopyridine *rac*-**B6** bis *rac*-**B9** jeweils mit dem Isocyanid **A5** und Trifluoressigsäure zu den vollgeschützten Pipecolinsäurederivaten *trans*-**55** bis *trans*-**57** und **58** kondensiert (**Abb. 3.24**).



rac-**B6**, *trans*-**55**: R^1: Me, R^2 = Me, R^3 = H
rac-**B7**, *trans*-**56**: R^1: Me, R^2 = Et, R^3 = H
rac-**B8**, *trans*-**57**: R^1: Et, R^2 = *i*Pr, R^3 = H
rac-**B9**, **58**: R^1: Me, R^2 = Ph, R^3 = Me

Abb. 3.24 Darstellung der Bisamide *trans*-**55** bis *trans*-**57** und **58** zur Untersuchung des stereochemischen Induktionspotentials von Iminen mit einem stereogenen Zentrum in 6-Position.

Während es sich bei den Iminen *rac*-**B6** bis *rac*-**B8** um an C-6-Position monosubstituierte Verbindungen mit unterschiedlichen Substituentengrößen (Methyl bis Isopropyl) handelt, wird in dieser Arbeit erstmals das stereochemische Induktionspotential des an C-6-Position disubstituierten, chiralen (Methyl- und Phenylsubstituent) Imins *rac*-**B9**[159] untersucht.

Tab. 3.5 Vollgeschützte Pipecolinsäurederivate *trans*-**55** bis *trans*-**57** und **58**.

Imin	Produkt	R^1	R^2	R^3	Ausbeute (%)	*dv*[a]
rac-**B6**	*trans*-**55**	Me	Me	H	52	≥ 95:5
rac-**B7**	*trans*-**56**	Me	Et	H	78	≥ 95:5
rac-**B8**	*trans*-**57**	Et	*i*-Pr	H	61	≥ 95:5
rac-**B9**	**58**	Me	Ph	Me	40	50:50

[a] *dv* = Diastereomerenverhältnis, bestimmt durch NMR-spektroskopische Untersuchungen der Rohprodukte.

Tab. 3.5 zeigt, daß erfreulicherweise die diastereoselektive Induktion bei den monosubstitutierten Iminderivaten *rac*-**B6** bis *rac*-**B8** unabhängig von dem Substitutionsmuster bzw. der Größe des 6-Substituenten am Heterocyclus ist.

Die vollgeschützten Pipecolinsäureanaloga *trans*-**55** bis *trans*-**57** konnten mit exzellenten Diastereoselektivitäten (*dv* ≥ 95:5) isoliert werden. Sogar die Verwendung des Imines *rac*-**B6** mit dem relativ kleinen Methylsubstituenten in 6-Position führt selektiv zum *trans*-Produkt **55**. *Trans*-konfigurierte Pipecolinsäurederivate mit einem Alkylsubstituenten in 6-Position sind wichtige Precursor für die Synthese von Antibiotika wie beispielsweise Solenopsin A.[160]

Die Verwendung des carbonathaltigen, „wandelbaren“ Isocyanids **A5** in der Ugi-Reaktion zur Darstellung von Pipecolinsäureanaloga kann demnach nicht nur, wie oben beschrieben, die hohe Variabilität der Ugi-Reaktion gewährleisten, sondern zeigt sich auch in Bezug auf die Stereoselektivität den von Maison verwendeten Cyclohexenylisocyaniden überlegen.

Überraschenderweise ist bei der Ugi-Reaktion des tetrasubstituierten C-6-chiralen Imins *rac*-**B9** keine stereochemische Beeinflussung festzustellen. Das Produkt **58** wurde als 50:50-Gemisch zweier racemischer Diastereomere erhalten.

Eine Erklärung für diese Beobachtung, daß das tetrasubstituierte Imin *rac*-**B9** sich im Vergleich zu den trisubstituierten Iminen *rac*-**B5** bis *rac*-**B8** stereochemisch unselektiver verhält, kann das in **Abb. 3.25** dargestellte Modell des vorkomplexierten Imins liefern.

Wie in **Abb. 3.23** (S. 48) dargestellt, ist der Angriff des Isocyanids auf das trisubstituierte Imin *rac*-**B5** aufgrund der sterischen Behinderung durch die axiale Methylgruppe von der *trans*-Seite bevorzugt.

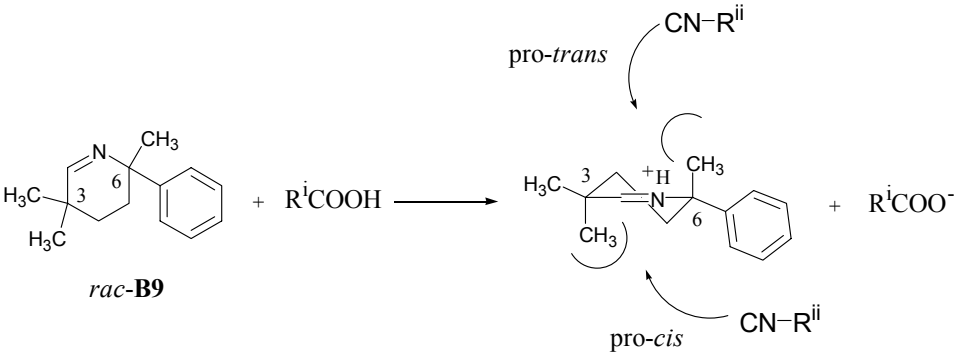


Abb. 3.25 Stereochemische Betrachtung der Isocyanidaddition an das tetrasubstituierte, Imin *rac*-**B9** (stereogenes Zentrum in 6-Position).

Das tetrasubstituierte Imin *rac*-**B9** jedoch besitzt an C-3 und an C-6 jeweils eine axiale Methylgruppe, da der Phenylring an C-6 wiederum die geräumigere äquatoriale Stellung bevorzugen sollte und so den Methylrest an C-6 in die axiale Stellung zwingt. Während nun der *cis*-Angriff des Isocyanids von der axialen Methylgruppe an C-3 behindert wird, behindert die axiale Methylgruppe an C-6 ihrerseits den *trans*-Angriff. Die Entstehung von *cis*- und *trans*-Produkt im Verhältnis 50:50 indiziert, daß die Behinderungen durch die Methylgruppen ungefähr gleich groß sind.

Für eine abschließende stereochemische Betrachtung soll im Folgenden das Induktionspotential cyclischer Imine mit einem stereogenen Zentrum im „Oxoteil“ (siehe **Abb. 3.21**), untersucht werden.
Zu diesem Zweck wurden die chiralen Imine *rac*-**B10** und *rac*-**B11** (stereogene Zentren in 3-Position) jeweils mit Trifluoressigsäure und dem Isocyanid **A5** zu den vollgeschützten Pipecolinsäurederivaten **59** und **60** in guten Ausbeuten kondensiert.
NMR-spektroskopische Untersuchungen der Rohprodukte zeigten, daß die Reaktionen erwartungsgemäß unselektiv verlaufen. Das Pipecolinsäureanalogon **59** mit einem Methyl- und einem *n*-Propyl-Substituenten an C-3-Position wurde in einem Diastereomerenverhältnis von *dv* = 50:50 erhalten, während bei **60** (Methyl- und Phenylsubstituent) das Diastereomerenverhältnis durch das Auftreten zusätzlicher Rotationsisomere nicht eindeutig bestimmt werden konnte.[161]

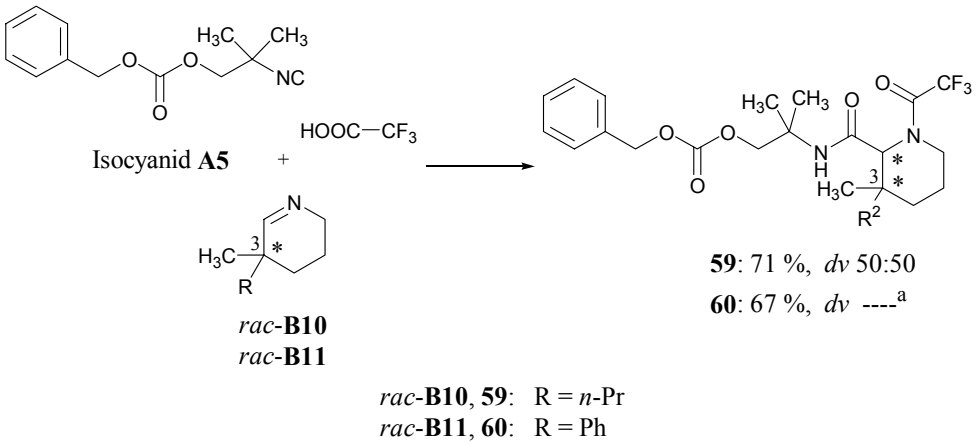


Abb. 3.26 Unselektive Ugi-Reaktion mit den Iminen *rac*-**B10** und *rac*-**B11** (stereogene Zentren in 3-Stellung) zu den vollgeschützten Pipecolinsäureanaloga **59** und **60**. [a]NMR-spektroskopisch nicht bestimmbar.

Unabhängig von den literaturbekannten Beobachtungen, daß Ugi-Reaktionen in der Regel stereochemisch unselektiv verlaufen, wenn die Chiralitätsquelle aus der Oxokomponente stammt, ist es doch überraschend, daß ein Stereozentrum in 3-Position, also in direkter Nachbarschaft zum neu gebildeten Stereozentrum in 2-Stellung, keinen oder wenig Einfluß auf die Konfiguration des benachbarten Stereozentrums haben soll. Eine Erklärung hierfür kann wiederum die Betrachtung des vorkomplexierten Imins liefern (**Abb. 3.27**).

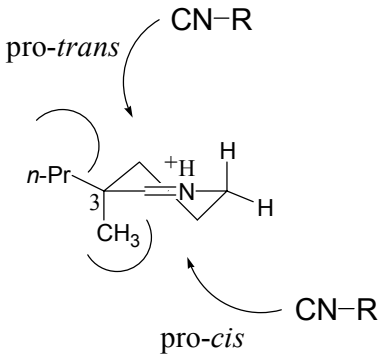


Abb. 3.27 Stereochemische Betrachtung der Isocyanidaddition an das vorkomplexierte Imin *rac*-**B10** mit einem stereogenen Zentrum in 3-Stellung.

Eine stereoindifferenzierende Wirkung durch die unterschiedliche Größe der Substituenten in 3-Position des Rings wird vermutlich durch die unterschiedliche Stellung dieser Substituenten am Ring aufgehoben. Während der größere Rest (hier die *n*-Propylgruppe) die geräumigere äquatoriale Stellung in 3-Position bevorzugt, besetzt die kleinere Methylgruppe die axiale

Stellung. Als Konsequenz wird die *cis*-Seite des Imins *rac*-**B10** durch den benachbarten *n*-Propylrest ungefähr genauso stark wie die *trans*-Seite durch den benachbarten Methylrest abgeschirmt. Der Angriff des Isocyanids auf die C=N-Funktion des cyclischen Imins *rac*-**B10** erfolgt also von beiden Seiten etwa mit der gleichen Wahrscheinlichkeit.

3.2.3 Synthese *C*-terminal entschützter Pipecolinsäurederivate: Spaltung der Carbonsäureester

Die Verwendung carbonathaltiger, „wandelbarer" Isocyanide **A5**-**A7** in der Ugi-Reaktion zur Darstellung von bisamidischen Pipecolinsäurederivaten und die anschließende Umwandlung des sekundären Amids der Bisamide führt zu den korrespondierenden Pipecolinsäureestern, deren Esterschutzgruppen für eine weitere *C*-terminale Derivatisierung entfernt werden müssen.

Für eine Esterspaltung wurden deshalb der Ethylester *rac*-**45** und die Benzylester *rac*-**39**, *rac*-**44** und *trans*-**54** als Modellbeispiele ausgewählt.

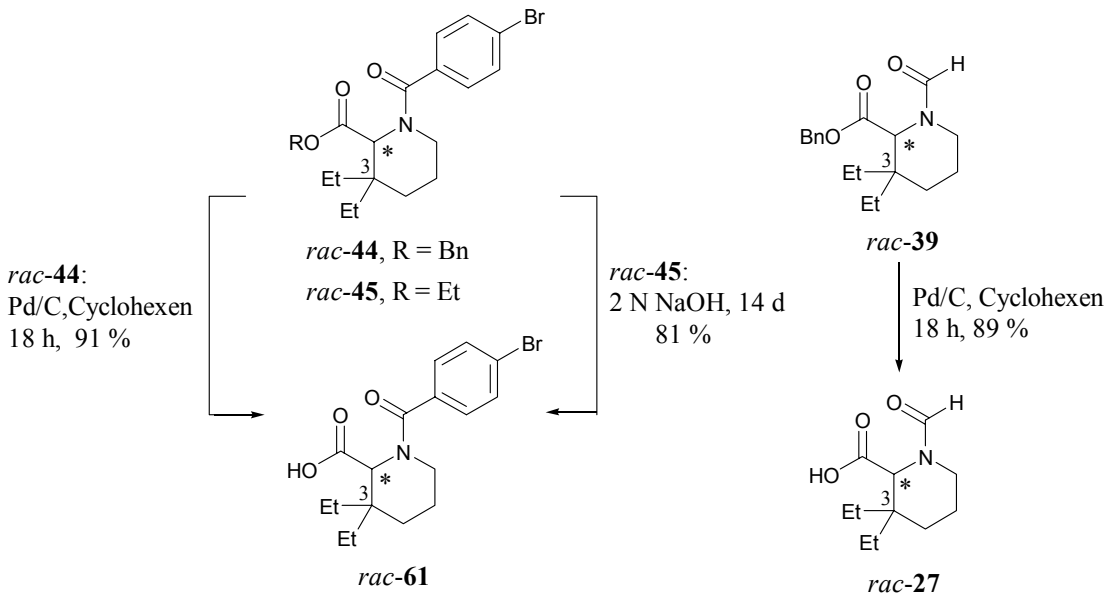


Abb. 3.28 Hydrogenolytische Spaltung der Benzylesters *rac*-**39** und *rac*-**44** und die basische Esterverseifung des Ethylesters *rac*-**45** in die freien Carbonsäuren *rac*-**27** und *rac*-**61**.

Die Spaltung des Ethylesters *rac*-**45** erfolgte in 2 N wäßriger NaOH und wenig Methanol zur Löslichkeitsverbesserung bei Raumtemperatur. Es zeigte sich jedoch, daß die Esterspaltung sehr langsam verlief (DC-Kontrolle). Erst nach 14-tägigem Rühren bei Raumtemperatur war auf der DC-Platte eine ausreichende Menge Produkt entstanden. Nach Säure-Base-Wäsche und extraktiver Aufarbeitung konnte die freie Carbonsäure *rac*-**61** mit einer Ausbeute von 81 % isoliert werden. Die für die Spaltung eines Ethylesters ungewöhnlich lange Reaktionszeit ist ein weiteres Indiz dafür, daß größere Substituenten, wie die Ethylgruppen an 3-Position des Rings, die Carboxylgruppe effektiv abschirmen und damit den Angriff eines Nukleophils erschweren.

Die Spaltung des zu *rac*-**45** analogen Benzylesters *rac*-**44** dagegen verläuft problemlos. Katalytische Mengen an Pd/C in Methanol und Cyclohexen als Wasserstoffquelle führen nach sechsstündigem Erhitzen und anschließendem zwölfstündigen Rühren bei Raumtemperatur in exzellenter Ausbeute ebenfalls zu der Carbonsäure *rac*-**61** (**Abb. 3.28**). Eine Behinderung der Benzylesterspaltung durch die sterisch anspruchsvollen Ethylgruppen findet nicht statt, wie auch die problemlose hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters *rac*-**39** in die Carbonsäure *rac*-**27** indiziert. Da der Angriff des Wasserstoffs auf die von den Ethylgruppen weiter entfernte Benzylgruppe erfolgt, ist vermutlich der Einfluß der Ethylgruppen auf die Esterspaltung geringer als auf die Spaltung des Ethylesters, welche die Folge eines nukleophilen Angriffs eines Hydroxidions auf das, durch die Ethylsubstituenten besser abgeschirmte, Carboxylkohlenstoffatom ist.

Der trisubstituierte Pipecolinsäureester *trans*-**54** besitzt zwei benzylische Gruppen. Es besteht deshalb die Möglichkeit, daß durch die Behandlung des Esters *trans*-**54** mit Pd/C und Wasserstoff sowohl die benzylische Estergruppierung als auch die Benzylgruppe in 6-Position des Ringsystems angegriffen wird. Damit wäre die Verwendung des carbonathaltigen, „wandelbaren“ Isocyanids **A5** in der Ugi-Reaktion zur Darstellung *C*-terminal entschützter Pipecolinsäurederivate mit einem Phenylsubstituenten am Ringsystem kontraindiziert.
Erfreulicherweise jedoch wurde, in einer zur Spaltung des Benzylester *rac*-**44** analogen Vorgehensweise, nur die Benzylestergruppe gespalten, während die benzylische Gruppe am Ringsystem nicht angegriffen wurde. Die α-Aminocarbonsäure *trans*-**62** wurde in sehr guter Ausbeute isoliert (**Abb. 3.29**). Das mittels NMR-spektroskopischer Untersuchung des

Rohproduktes ermittelte Diastereomerenverhältnis (*dv*) betrug ≥ 95:5, es kam demnach vermutlich zu keiner Epimerisierungsreaktion während der hydrogenolytischen Esterspaltung.

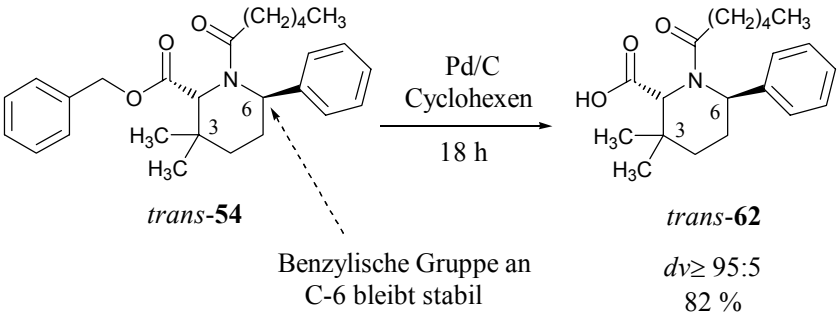


Abb. 3.29 Regioselektive Spaltung der Benzylestergruppe von *trans*-**54**. Nur ein Enantiomer der racemischen Verbindungen ist jeweils abgebildet.

Unter allen in dieser Arbeit verwendeten Isocyaniden erweist sich das „wandelbare" Isocyanid **A5** als das Geeignetste. Die „Wandelbarkeit" aller anderen Isocyanide, als Grundvoraussetzung für die Darstellung *C*-terminal entschützter Pipecolinsäureanaloga *via* Ugi-Reaktion, wird entweder durch elektronische oder sterische Restriktionen erschwert oder behindert. Die lange Reaktionszeit bei der Verseifung des Ethylesters *rac*-**45** im Vergleich zu der problemlosen Spaltung des korrespondierenden Benzylesters *rac*-**44** unterstreichen zudem die Vielseitigkeit des Isocyanids **A5**.

3.2.4 Enantiomerentrennung *N*-acylierter Pipecolinsäuren durch fraktionierende Kristallisation diastereomerer Salze

Die in dieser Arbeit vorgestellten Derivate der Pipecolinsäure wurden als racemische Gemische erhalten. Für den Einsatz dieser cyclischen α-Aminosäuren, beispielsweise in der Peptid- oder Naturstoffsynthese, sind jedoch enantiomerenreine Aminosäurederivate wesentlich attraktiver.

Die Racemattrennung mittels fraktionierender Kristallisation diastereomerer Salze aus entweder *N*-geschützten Aminosäuren mit chiralen Aminen oder *C*-geschützten Aminosäuren mit chiralen Carbonsäuren[162] bietet einen vielversprechenden Ansatz, um enantiomerenreine α-Aminosäuren zu erhalten. Beide Methoden wurden in der Vergangenheit bereits erfolgreich

in der Racemattrennung von Heterocyclen eingesetzt.[163] So erbrachte beispielsweise die fraktionierende Kristallisation der diastereomeren Salze einer *N*-acylierten racemischen Thiazolidincarbonsäure mit (−)-Norephedrin die beiden Enantiomere dieser heterocyclischen Aminosäure in reiner Form.[164] Die Trennung von racemischen *N*-acylierten Pipecolinsäurederivaten mit (−)-Norephedrin in ihre optischen Antipoden wurde ebenfalls beschrieben, allerdings ohne eine anschließende Bestimmung der absoluten Konfigurationen dieser enantiomerenreinen α-Aminosäuren.[95]

Mit den in dieser Arbeit vorgestellten racemischen *N*-acylierten Pipecolinsäurederivaten stehen für diese Methode geeignete Ausgangsverbindungen zur Verfügung, so daß der Versuch einer Racematspaltung mit Norephedrin unternommen werden soll. Als Modellsubstanz soll das Pipecolinsäurederivat *rac*-**61** eingesetzt werden.

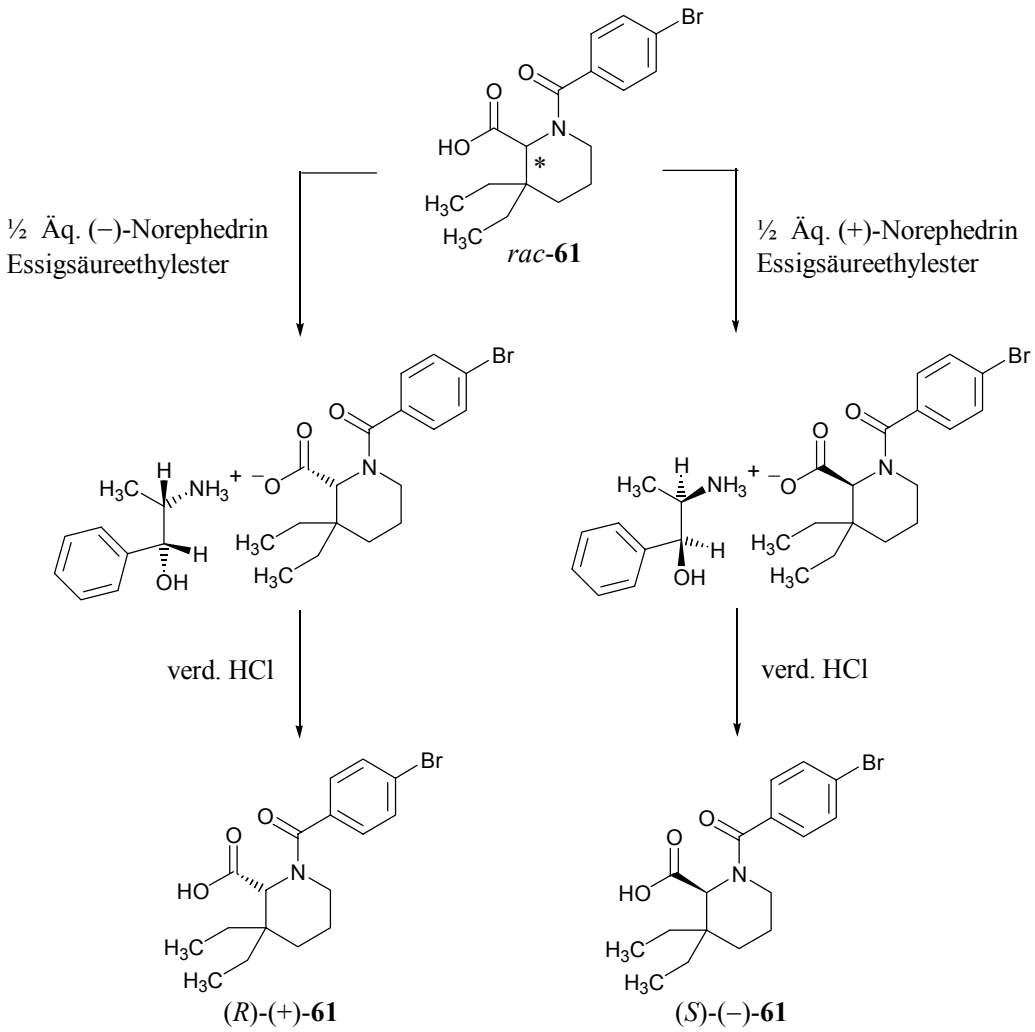


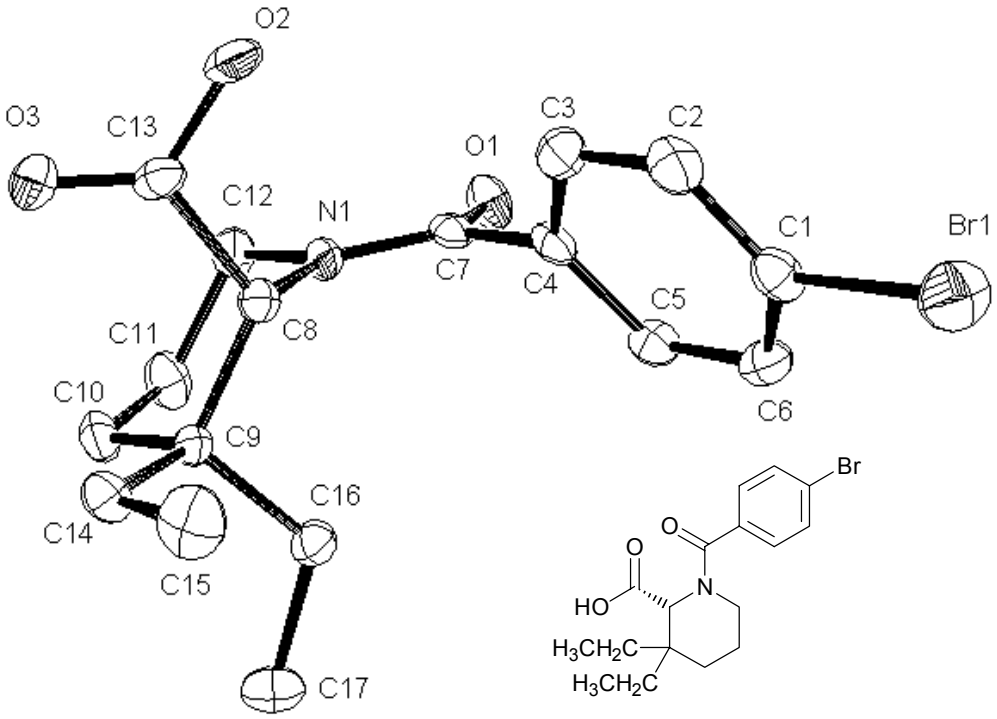
Abb. 3.30 Enantiomerentrennung von *rac*-**61** mittels fraktionierender Kristallisation diastereomerer Norephedriniumsalze. Die absoluten Konfigurationen wurden anhand der Röntgenstrukturanalyse von (*R*)-(+)-**61** bestimmt (siehe **Abb. 3.31**).

Die mit Brom als Schweratom versehene *N*-benzoylierte α-Aminosäure *rac*-**61** wurde in siedendem Essigsäureethylester gelöst und in der Siedehitze wurde ½ Äquivalent (−)-Norephedrin zugefügt. Nach fünfzehnminütigem Erhitzen wurde die Lösung langsam auf Raumtemperatur abgekühlt und 24 h bei −18°C verwahrt. Das ausgefallene farblose Norephedriniumsalz von (*R*)-(+)-**61** wurde abfiltriert und bis zur Drehwertkonstanz umkristallisiert. Die Freisetzung des enantiomerenreinen Pipecolinsäurederivats (*R*)-(+)-**61** aus seinem Norephedriniumsalz erfolgte durch Behandlung mit verdünnter Salzsäure (**Abb. 3.30**).

Das Filtrat der (−)-Norephedriniumsalzfällung wurde eingedampft und zur Entfernung von überschüssigem (−)-Norephedrin mit verdünnter Salzsäure versetzt. Nach dreimaliger Extraktion mit Essigsäureethylester und anschließender Trocknung wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der mit dem zweiten Enantiomer (*S*)-(−)-**61** angereicherte Feststoff wurde mit gerade soviel Essigsäureethylester versetzt, daß er sich in der Siedehitze löst. In der Siedehitze wurde ½ Äquivalent (+)-Norephedrin zugefügt, ebenfalls fünfzehn Minuten erhitzt und nach Abkühlung auf Raumtemperatur 24 h bei −18°C verwahrt. Das (+)-Norephedriniumsalz von (*S*)-(−)-**61** wurde abfiltriert und ebenfalls bis zur Drehwertkonstanz umkristallisiert. Die Freisetzung des enantiomerenreinen Pipecolinsäurederivats (*S*)-(−)-**61** aus seinem Norephedriniumsalz erfolgte ebenfalls durch Behandlung mit verdünnter Salzsäure.

Die Verwendung beider Enantiomere des Norephedrins für die Racematspaltung ist von Vorteil, da die entstandenen Norephedriniumsalze von (*R*)-(+)-**61** und (*S*)-(−)-**61** sich spiegelbildlich zueinander verhalten und dementsprechend identisches Kristallisationsverhalten besitzen. Auch die NMR-Spektren beider Norephedriniumsalze sind erwartungsgemäß identisch. Das Auftreten doppelter Signalsätze in den Spektren ist nicht auf das Vorhandensein zweier Diastereomere zurückzuführen, sondern sind die Folge des Auftretens zweier Rotamere bei Raumtemperatur in Dimethylsulfoxid-[D_6].[165]

Mit Hilfe eines Dichlormethan/*n*-Hexan-Gemischs konnten geeignete Einkristalle von der mit Brom als Schweratom versehenden Aminosäure (*R*)-(+)-**61** für die Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden, mit der es gelungen ist, die absolute Konfiguration von (*R*)-(+)-**61** zu ermitteln (**Abb. 3.31**).



(*R*)-(+)-**61**

Abb. 3.31 Röntgenstrukturanalyse von (*R*)-(+)-**61**. Die Nummerierung der Kohlenstoffatome ist nicht systematisch.

Die Kristallstruktur von (*R*)-(+)-**61** offenbart neben der Bestimmung der absoluten Konfiguration einige weitere interessante Informationen. So ist z. B. zu erkennen, daß sich die relativ große und damit raumbeanspruchende Carboxylgruppe in der energetisch ungünstigeren axialen Stellung befindet. Über ähnliche Beobachtungen in *N*-acylierten Prolin- und Pipecolinsäureanaloga ist bereits mehrfach in der Literatur berichtet worden.[166] Der Grund für die ungewöhnliche axiale Stellung der Carboxylgruppe ist in sterischen Wechselwirkungen mit der *N*-Acylgruppierung zu suchen. Durch diese pseudoallylischen 1,3-Wechselwirkungen wird der große Carboxylrest in die axiale Position und damit aus der Ebene der Amidbindung gedrängt.[167]

Die Bindungswinkel C(7)-N(1)-C(8): 124.7°, C(7)-N(1)-C(12): 121.2° and C(8)-N(1)-C(12): 114.11° indizieren eine planare Koordination des Sickstoffatoms. Zusätzlich besitzt (*R*)-(+)-**61** eine ungestörte Amidbindung, was durch die Bindungslänge N(1)-C(7): 1.34 Å indiziert wird.

Der durch die Röntgenstrukturanalyse ermittelte Torsionswinkel ω = 2.5° (C(8)-N(1)-C(7)-C(4) zeigt, daß die Amidbindung von (*R*)-(+)-**61** im Kristall ausschließlich in der *cis*-Form vorliegt und bestätigt damit die bereits literaturbekannten Kristalleigenschaften von analogen *N*-acylierten Pipecolinsäurederivaten.[98]

Im Gegensatz dazu liegen bei Raumtemperatur in Lösung sowohl das *trans*- als auch das *cis*-Rotamer im Verhältnis von 76:24 vor, wie das NMR-Spektrum von (*R*)-(+)-**61** in $CDCl_3$ zeigt. Die Zuordnung der Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum zu den entsprechenden Rotationsisomeren erfolgte dabei anhand eines Vergleiches mit den literaturbekannten NMR-Daten ähnlicher Pipecolinsäurederivate.[96] So ist das Singulett im ^{1}H-NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von 5.06 ppm (bezogen auf Tetramethylsilan als internen Standard) und einer Intensität von 0.76 auf das Proton des Stereozentrums C-2 des *trans*-Rotamers zurückzuführen, während das Singulett bei 3.96 ppm in einer Intensität von 0.24 dem *cis*-Rotamer zuzuordnen ist.

3.3 Entwicklung einer Alternativsynthese von Pipecolinsäurederivaten ausgehend von 3,4,5,6-Tetrahydropyridinen

Die Mehrkomponentenkondensation nach Ugi besticht durch ihre Vielseitigkeit, die in der hohen Variabilität bei der Auswahl der Reaktionskomponenten begründet ist. Die Durchführung der Reaktion als Eintopfsynthese ohne großen präparativen Aufwand und die in der Regel einfache Reinigung der Produkte machen die Ugi-Reaktion zu einer wertvollen und effizienten Synthesemethode von α-Aminosäurederivaten.

Die Entwicklung „wandelbarer“ Isocyanide geht mit einer signifikanten Erhöhung des synthetischen Potentials der Ugi-Reaktion einher. Die Anwendung „wandelbarer“ Isocyanide in der Ugi-Reaktion jedoch hat aus „atomökonomischer“ Sicht den Nachteil, daß nach der Durchführung der Amidspaltung nur ein C-Atom, das Carboxylkohlenstoffatom, im Produktmolekül vom Isocyanid stammt.

So ist die Darstellung größerer Mengen von Derivaten der Pipecolinsäure mittels Ugi-Reaktion und anschließender Postkondensationsmodifikation trotz teilweiser hervorragender Ausbeuten mit einem großen Verlust an Molekülmasse (fast der gesamte „Isocyanobeitrag“ der Ugi-Reaktion geht verloren) verbunden und erweist sich so als weniger „ressourceneffizient“ und im Sinne einer Abfallvermeidung weniger umweltfreundlich.

Aus diesem Grund soll im Folgenden eine Alternativsynthese von Pipecolinsäurederivaten ausgehend von 3,4,5,6-Tetrahydropyridinen beschrieben werden.

3.3.1 Die Addition von Trimethylsilylcyanid an 3,4,5,6-Tetrahydropyridine

Die Strecker-Synthese von α-Aminosäuren über α-Aminocyanide wurde erstmals 1850 publiziert[168] und gilt allgemein als die erste Mehrkomponentenreaktion.[134] Dabei wird ein Aldehyd, Ammoniumchlorid (oder Ammoniak) und Blausäure in einer Stufe zu einem α-Aminocyanid umgesetzt. Die Hydrolyse des Cyanids liefert dann die gewünschte α-Aminosäure (**Abb. 3.32**).
Die Verwendung der hochgiftigen Blausäure oder deren Natrium- und Kaliumsalze sind als großer präparativer Nachteil dieser Synthese anzusehen. Eine wertvolle Variante ist die Addition von dem weniger giftigem, in organischen Solventien löslichem, Trimethylsilylcyanid (TMSCN) an Imine, anschließender Hydrolyse zu α-Aminocyaniden, gefolgt von einer meist sauren Cyanidverseifung zu den gewünschten α-Aminocarbonsäuren.[169]

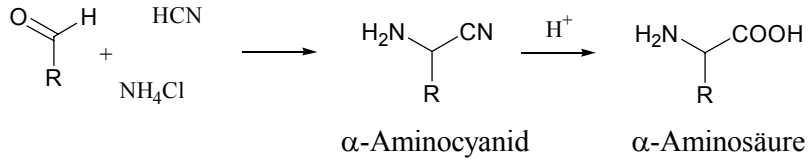
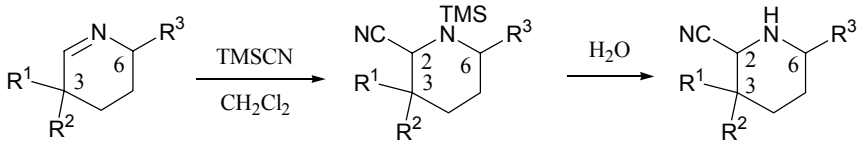


Abb. 3.32 Die Strecker-Synthese-die erste Mehrkomponentenreaktion.

Mit den in dieser Arbeit vorgestellten 3,4,5,6-Tetrahydropyridinen stehen geeignete Precursor für die Synthese von Pipecolinsäurederivaten mittels modifizierter Strecker-Reaktion zur Verfügung.
Typisch für die Addition von TMSCN an cyclische Imine ist die vorherige Aktivierung der C=N-Doppelbindung durch die Zugabe einer Lewis-Säure. Mit Hilfe von ZnI_2 konnte z. B. Lindner so TMSCN an 3-Thiazoline zu den entsprechenden Cyanothiazolidinen in guten Ausbeuten addieren.[170]

Es zeigte sich jedoch, daß die Addition von TMSCN an 3,4,5,6-Tetrahydropyridine keine Aktivierung durch die Zugabe einer Lewis-Säure benötigt. In zwei Vergleichsversuchen wurde jeweils das Imin **B1** in trockenem Dichlormethan gelöst und einem wurde zusätzlich eine katalytische Menge ZnI_2 beigefügt. In beiden Fällen war die Zugabe einer äquimolaren Menge an TMSCN bei Raumtemperatur mit einer erheblichen Wärmeentwicklung verbunden. Beide Reaktionen waren innerhalb von 10 min. bei Raumtemperatur abgeschlossen (DC-Kontrolle) und ergaben das α-Aminocyanid *rac*-**63** nach extraktiver Aufarbeitung in exzellenten Ausbeuten.



B1-**B3**
rac-**B5**-**B7**
rac-**B10**
rac-**B12**
rac-**B13**

rac-**63**-**71**
trans-**68**

TMSCN = Trimethylsilylcyanid

Abb. 3.33 TMSCN-Addition an 3,4,5,6-Tetrahydropyridine.

Tab. 3.6 Synthese der α-Aminocyanide *rac*-**63** bis **71** sowie *trans*-**68**.

Imin	α-Aminocyanid	R^1	R^2	R^3	Ausbeute (%)	*dv*[a]
B1	*rac*-**63**	Me	Me	H	92	—
B2	*rac*-**64**	Et	Et	H	97	—
B3	*rac*-**65**	-$(CH_2)_5$-		H	96	—
rac-**B6**	**66**	Me	Me	Me	100	58:42
rac-**B7**	**67**	Me	Me	Et	100	63:37
rac-**B5**	**68**[b]	Me	Me	Ph	92	85:15[b]
	trans-**68**[c]				94	≥ 95:5[c]
rac-**B12**	**69**	-$(CH_2)_5$-		Me	100	76:24
rac-**B13**	**70**	-$(CH_2)_5$-		Ph	93	—[d]
rac-**B10**	**71**	Me	*n*-Pr	H	95	53:47

[a] *dv* = Diastereomerenverhältnis (bestimmt aus den NMR-Spektren der Rohprodukte);
[b] Raumtemperatur; [c] 0°C; [d] nicht eindeutig bestimmbar.

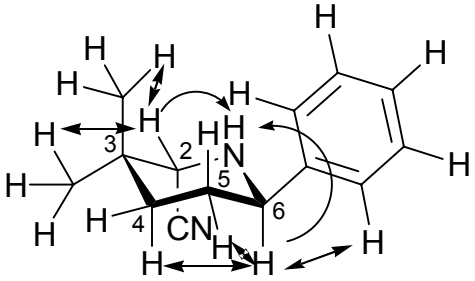
Dieses äußerst positive Ergebnis bietet eine gute Perspektive für eine Ausweitung dieser Synthese auf weitere 3,4,5,6-Tetrahydropyridine. So wurden die cyclischen achiralen Imine **B2** und **B3**, die Imine *rac*-**B5** bis *rac*-**B7**, *rac*-**B9** und *rac*-**B13** (stereogenes Zentrum in 6-Position) als auch das Imin rac-**B10** (stereogenes Zentrum in 3-Position) in Analogie zu dem oben beschriebenen Vorgehen ohne Zusatz eines Katalysators bei Raumtemperatur zu den α-Aminocyaniden *rac*-**64** bis **71** umgesetzt, welche als gelbe Öle oder Feststoffe isoliert wurden. In allen Fällen wurden hervorragende Ausbeuten erreicht. Durch die nahezu quantitativen Umsetzungen war in keinem Fall eine weitere Reinigung der α-Aminocyanide *rac*-**64** bis **71** notwendig. Ferner konnte dadurch auf die Verwendung von Sicherheitswaschflaschen zum Auffang überschüssiger Blausäure bei der Hydrolyse der Reaktionsgemische verzichtet werden.

Wie in **Kap. 3.2.2** bereits beschrieben, wird durch die Additionsreaktion an die prochiralen Tetrahydropyridine ein neues Stereozentrum an C-2-Position erzeugt. **Tab. 3.6** bietet einen Überblick über die erreichten Diastereoselektivitäten, wenn TMSCN an die chiralen Imine *rac*-**B5** bis *rac*-**B7**, *rac*-**B9**, *rac*-**B10** und *rac*-**B13** addiert wurde. Die Addition an die C=N-Doppelbindung des Imins *rac*-**B10** (stereogenes Zentrum in 3-Stellung) verläuft, ähnlich wie die Ugi-Reaktion, ohne nennenswerte Diastereoselektivität. So konnte das α-Aminocyanid **71** mit einem Diastereomerenverhältnis von nur 53:47 erhalten werden.
Während aber bei der oben beschriebenen Ugi-Reaktion mit Iminen, die ein stereogenes Zentrum in 6-Position besitzen, in den meisten Fällen unabhängig von den Substituenten in 6-Position vollständige diastereoselektive Induktion beobachtet wurde, verläuft die Addition von TMSCN erheblich unselektiver.
Bei Vorhandensein eines relativ großen Phenylrestes an C-6-Position wurde mit einem Diastereomerenverhältnis im α-Aminocyanid **68** von *dv* = 85:15 noch das beste Ergebnis erreicht, während eine stereodifferenzierende Wirkung des kleineren Methylrestes an C-6 des Imins *rac*-**B6** kaum noch vorhanden war. Das Verhältnis der Diastereomere im Produkt **66** lag dementsprechend bei nur *dv* = 52:48.
Die außergewöhnliche Reaktivität der cyclischen Imine bei der Addition von TMSCN ist demnach mit einem erheblichen Verlust an Stereoselektivität verbunden. Allerdings läßt sich die Stereoselektivität signifikant verbessern, wenn die Reaktionstemperatur herabgesenkt wird. So wird das Diastereomerenverhältnis bei der Bildung des α-Aminocyanids **68** bei

Raumtemperatur von *dv* = 85:15 auf *dv* ≥ 95:5 gesteigert, wenn die Reaktion bei 0°C durchgeführt wird.

^{1}H-NMR			
	n[a]	M[b]	δ[c]
H-2	1	dd	3.758
H-4$_{ax}$	1	ddd	1.819
H-4$_{äq}$	1	m	1.554
H-5$_{ax}$	1	m	1.77
H-5$_{äq}$	1	m	1.71
H-6	1	dd	4.024

[a]Anzahl H-Atome, [b]Multiplizität, [c] in ppm



starke NOESY-crosspeaks

^{13}C-NMR	
	δ[c]
C-2	57.63
C-3	32.17
C-4	34.66
C-5	30.70
C-6	57.47
$CH_{3,ax}$	24.15
$CH_{3,äq}$	28.64

Abb. 3.34 Ausgewählte NMR-spektroskopische Daten des α-Aminocyanids *trans*-**68**. Die NMR-Spektren wurden bei 300 K in $CDCl_3$ mit 500 MHz (^{1}H-NMR) bzw. 125.8 MHz (^{13}C-NMR) Meßfrequenz aufgenommen.[171]

Die Addition des Cyanids bei 0°C an das Imin *rac*-**B5** verläuft hochselektiv zum *trans*-Produkt, wie das 1D-NOESY-NMR-Spektrum von *trans*-**68** zeigt (**Abb. 3.34**) und ist ein weiteres Beispiel für die ausgeprägte Präferenz der substituierten 3,4,5,6-Tetrahydropyridine mit einem stereogenen Zentrum in 6-Stellung, bei Additionsreaktionen die *trans*-Addukte zu bilden. **Abb. 3.34** zeigt ferner, daß sich die relativ große Cyanidgruppe in axialer Stellung befindet, welche auch die bevorzugte Stellung der Cyanidgruppe in unsubstituierten 2-Cyanopiperidinen ist.[172]

In Analogie zu der in **Kap. 3.2.2** vorgestellten stereochemischen Betrachtung bei der Ugi-Reaktion mit Tetrahydropyridinen, die ein stereogenes Zenrum in 6-Position besitzen, läßt sich auch hier die *trans*-Präferenz anhand eines Modelles erklären: Die axiale Methylgruppe an C-3-Position schirmt die *cis*-Seite effektiver ab als die äquatoriale Methylgruppe die *trans*-Seite. Infolgedessen erfolgt der Angriff des Cyanidions bevorzugt von der *trans*-Seite (**Abb. 3.35**).

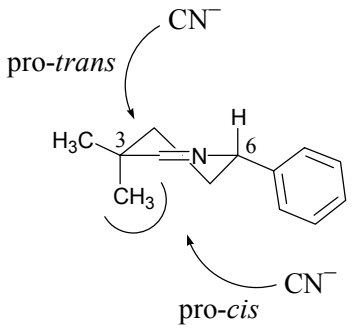


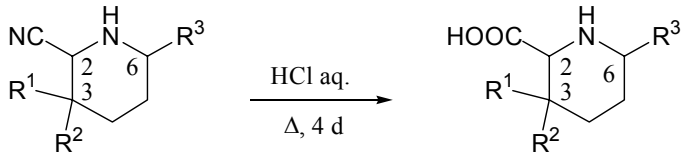
Abb. 3.35 Stereochemische Betrachtung der Cyanidaddition an 3,4,5,6-Tetrahydropyridine am Beispiel von *rac*-**B5** (stereogenes Zentrum in 6-Position).

3.3.2 Darstellung ungeschützter Pipecolinsäurederivate: saure Verseifung der 2-Cyanopiperidine

Obwohl die basische Hydrolyse mit Bariumhydroxid zur Darstellung unsubstituierter Pipecolinsäure aus dem entsprechenden unsubstituierten 2-Cyanopiperidin bereits erfolgreich durchgeführt worden ist,[173] führte eine Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf das substituierte 2-Cyanopiperdinanalogon *rac*-**63** zu dessen unspezifischen Zersetzung.

Die Hydrolyse der α-Aminocyanide *rac*-**63** bis **71** und *trans*-**68** wurde deshalb in siedender konzentrierter wäßriger Salzsäure durchgeführt. Erstaunlicherweise erwiesen sich die Cyanidgruppen unter diesen Bedingungen als recht stabil, so musste mindestens 4 d erhitzt werden, bis die vollständige Hydrolyse der Cyanide in die korrespondierenden Carbonsäuren erfolgt war (Nach eintägigem Erhitzen konnten nur die korrespondierenden primären Amide isoliert werden, wie die massenspektrometrischen Untersuchungen der Rohprodukte zeigten.). Nach Einengung der Reaktionslösungen, anschließender Aufnahme des zurückbleibenden Feststoffes in Methanol und Neutralisation durch die Zugabe des schwach basischen Ionentauschers Lewatit® konnten die Pipecolinsäureanaloga *rac*-**72** bis **78** als Rohprodukte isoliert werden (**Abb. 3.36**).

Die Reinigung dieser Rohprodukte erwies sich als erstaunlich einfach: durch Rühren der Rohprodukte in Aceton oder in Dichlormethan konnten die ungelösten Aminosäuren *rac*-**72** bis **78** von den gelösten Verunreinigungen durch Filtration als farblose Feststoffe in guten bis exzellenten Ausbeuten isoliert werden.



rac-**63**-**67**
69, 71

rac-**72**-**78**

Abb. 3.36 Saure Hydrolyse der Cyanidgruppen zur Darstellung der Pipecolinsäureanaloga *rac*-**72** bis **78**.

Der **Tab. 3.7** ist ein Überblick über die Cyanidverseifung zu den Pipecolinsäureanaloga *rac*-**72** bis **78** zu entnehmen.

Tab. 3.7 Darstellung der Pipecolinsäureanaloga *rac*-**72** bis **78** durch die saure Hydrolyse der korrespondierenden α-Aminocyanide.

α-Amino-cyanid	α-Amino-säure	R^1	R^2	R^3	Ausbeute (%)	*dv*[a]
rac-**63**	*rac*-**72**[95]	Me	Me	H	100	—
rac-**64**	*rac*-**73**[95]	Et	Et	H	92	—
rac-**65**	*rac*-**74**[95]	-$(CH_2)_5$-		H	99	—
66	**75**	Me	Me	Me	91	58:42
67	**76**	Me	Me	Et	80	65:35
trans-**68**	—	Me	Me	Ph	—	—
69	**77**	-$(CH_2)_5$-		Me	61	81:19
70	—	-$(CH_2)_5$-		Ph	—	—
71	**78**	Me	*n*-Pr	H	82	53:47

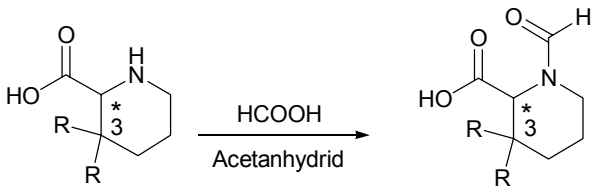
[a] *dv* = Diastereomerenverhältnis (bestimmt aus den NMR-Spektren der Rohprodukte)

Ein Vergleich der erreichten Ausbeuten zeigt, daß die Darstellung der Pipecolinsäurederivate *rac*-**72** bis **75** aus den α-Aminocyaniden nahezu quantitativ verläuft, wohingegen die Ausbeuten bei der Synthese von **76** bis **78** etwas schlechter sind. Addiert man die hervorragenden Ausbeuten zur Darstellung der 2-Cyanopiperidine dazu (siehe **Tab. 3.6**), ergeben sich jedoch im Durchschnitt exzellente Gesamtausbeuten für die zweistufige modifizierte Strecker-Synthese zu ungeschützten Pipecolinsäureanaloga.

Als „Wermutstropfen“ dieses äußerst erfreulichen Ergebnisses ist jedoch die nicht gelungene Verseifung der α-Aminocyanide *trans*-**68** und **70** zu den korrespondierenden Carbonsäuren zu nennen. Die harschen Reaktionsbedingungen führten wahrscheinlich zur Zersetzung der α-Aminocyanide. Pipecolinsäurederivate mit einem Phenylring am Ringsystem sind somit vorteilhafter über die in **Kap. 3.2** vorgestellte Mehrkomponentenreaktion darstellbar. Die α-Aminocyanide mit einem Alkylsubstituenten an C-6 wie **66**, **67** und **69** zeigten dagegen unter diesen Reaktionsbedingungen keine Neigung zur Zersetzung.
Ein Vergleich der fast identischen Diastereomerenverhältnisse der α-Aminocyanide **66**, **67** und **69** (**Tab. 3.6**) mit den Diastereomerenverhältnissen ihrer α-Aminosäurederivate **75** bis **77** (**Tab. 3.7**) zeigt, daß es unter den stark sauren Reaktionsbedingungen vermutlich[174] zu keinen Epimerisierungen gekommen ist. Ebenso verhält es sich bei der Verseifung des Aminocyanids **71**.

3.3.3 Nachträgliche Einführung einer *N*-terminalen Schutzgruppe und anschließende Enantiomerentrennung

Die Einführung einer *N*-terminalen Schutzgruppe an das in 3-Stellung dimethylsubstituierte Pipecolinsäurederivat *rac*-**72**, welches als Modellaminosäure für eine Enantiomerentrennung in Analogie zu **Kap. 3.2.4** ausgesucht worden ist, gestaltete sich schwieriger als erwartet.
So wurde nach literaturbekannten Verfahren[138] für den Einbau einer Schutzgruppe an Aminosäuren versucht, durch die Zugabe eines Säurechlorides, wie z. B. Acetyl- oder Benzoylchlorid, zu einer Lösung der Aminosäure *rac*-**72** in Pyridin, schwach basischen Wasser oder auch in einem Triethylamin/Dichlormethan-Gemisch, eine *N*-Acylschutzgruppe zu generieren. In allen Fällen wurde jedoch nur komplexe Produktgemische erhalten.
Die Anwendung der „Methode des gemischten Anhydrids“[151] unter Verwendung von Ameisensäure und Acetanhydrid führte dann aber zum Erfolg. Das *N*-Formyl-geschützte Pipecolinsäurederivat *rac*-**22** konnte durch die Zugabe von Acetanhydrid zu einer Lösung der ungeschützten α-Aminosäure *rac*-**72** in Ameisensäure bei 0°C, anschließendes Rühren für 12 h bei Raumtemperatur, folgende Hydrolyse des Reaktionsgemisches mit Wasser und abschließendes Einengen erhalten werden.



rac-**72**
rac-**73**

rac-**22**
rac-**27**

rac-**22**: R = Me, 61 %
rac-**27**: R = Et, 61 %

Abb. 3.37 *N*-Formylierung der Pipecolinsäureanaloga *rac*-**72**[95] und *rac*-**73**[95] unter Anwendung der Methode des gemischten Anhydrids. Die Produkte *rac*-**22** und *rac*-**27** wurden bereits in dieser Arbeit in **Kap. 3.2.1** im Zusammenhang der Postkondensationsmodifikation von Ugi-Produkten vorgestellt.

Der resultierende Feststoff erwies sich als Gemisch der ungeschützten Aminosäure *rac*-**72** und der *N*-formylierten *rac*-**22**. Eine Trennung dieses Gemisches war unter Ausnutzung des unterschiedlichen Löslichkeitsverhalten beider Komponenten möglich. Durch die Zugabe von Essigsäureethylester zu dem Gemisch und anschließenden zehnminütigem Rühren konnte die nicht gelöste ungeschützte Aminosäure *rac*-**72** durch Filtration abgetrennt werden. Aus dem Filtrat konnte nach Einengung das *N*-formylierte Pipecolinsäurederivat *rac*-**22** isoliert werden.

Analog zu diesem Vorgehen gelang es ebenfalls, aus *rac*-**73** die in 3-Stellung diethylsubstituierte *N*-formylierte Pipecolinsäure *rac*-**27** darzustellen (**Abb. 3.37**).
In beiden Fällen wurden für die Einführung einer Schutzgruppe eher moderate chemische Ausbeuten von 61 % beobachtet. Eine signifikante Steigerung der Ausbeute gelingt jedoch durch das Recycling der ungeschützen Aminosäure nach Abtrennung vom Produkt mit Hilfe von Essigsäureethylester und erneuter Verwendung bei der *N*-Formylierung.

Für die Racemattrennung wurde *rac*-**22** ausgesucht und einem zu der Trennung von *rac*-**61** ähnlichen Verfahren unterworfen. Die Durchführung erfolgte ebenfalls in Essigsäureethylester. Durch die Zugabe eines ½ Äquivalents (–)-Norephedrin in der Siedehitze konnte das Norephedriniumsalz von (–)-**22** nach Abkühlung auf Raumtemperatur und anschließendem Stehenlassen für 24 h im Eisfach durch Filtration erhalten werden. Nach Umkristallisation bis zur Drehwertkonstanz wurde die enantiomerenreine *N*-formylierte α-Aminosäure (–)-**22** durch Behandlung ihres Norephedriniumsalzes mit verdünnter Salzsäure freigesetzt. Das Enantiomer (+)-**22** wurde aus dem Filtrat der Norephedriniumsalzfällung von

(–)-**22** mit Hilfe eines ½-Äquivalents (+)-Norephedrin isoliert. Das Vorgehen entspricht dabei dem in **Kap. 3.2.4** beschriebenen.

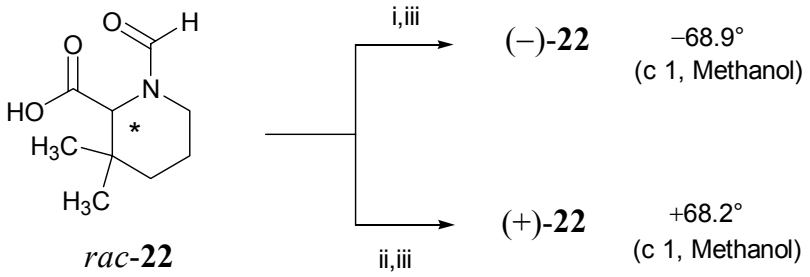


Abb. 3.38 Enantiomerentrennung von *rac*-**22** mittels fraktionierender Kristallisation diastereomerer Norephedriniumsalze. *Reaktionsbedingungen*: i, ½ Äq. (–)-Norephedrin, Essigsäureethylester; ii, ½ Äq. (+)-Norephedrin, Essigsäureethylester; iii, aq. HCl.

Die Bestimmung der absoluten Konfigurationen der beiden Enantiomere (–)-**22** und (+)-**22** mußte in diesem Fall unterbleiben. Die gut kristallisierenden Formamide enthalten kein Schweratom und sind daher nicht für eine direkte Bestimmung der absoluten Konfiguration über die Röntgenstrukturanalyse geeignet. Die beiden Norephedriniumsalze von (–)-**22** und (+)-**22** sind voluminöse, flockige, farblose Feststoffe, von denen es nicht gelungen ist, geeignete Einkristalle für eine Röntgenstrukturanalyse zu gewinnen. Deshalb kann bezüglich der absoluten Konfiguration der beiden enantiomeren *N*-formylierten Aminosäuren (–)-**22** und (+)-**22** an dieser Stelle keine Aussage getroffen werden.

Kapitel 4

Ein vielseitiger Zugang zu PNA-Monomeren: die Ugi-Reaktion mit acyclischen Iminen

4.1 PNA und Analoga: Eigenschaften und Darstellung

Die Entdeckung, daß PNA-Oligonukleotide effizienter mit komplementärer DNA oder RNA hybridisieren als andere Oligonukleotide, die sich in ihrer chemischen Struktur nicht so drastisch vom DNA- (und RNA-) Vorbild unterscheiden, hat das große fachöffentliche Interesse an PNA als potentielle Antisense- und Antigenwirkstoffe in der medizinischen Therapeutik geweckt.[175]

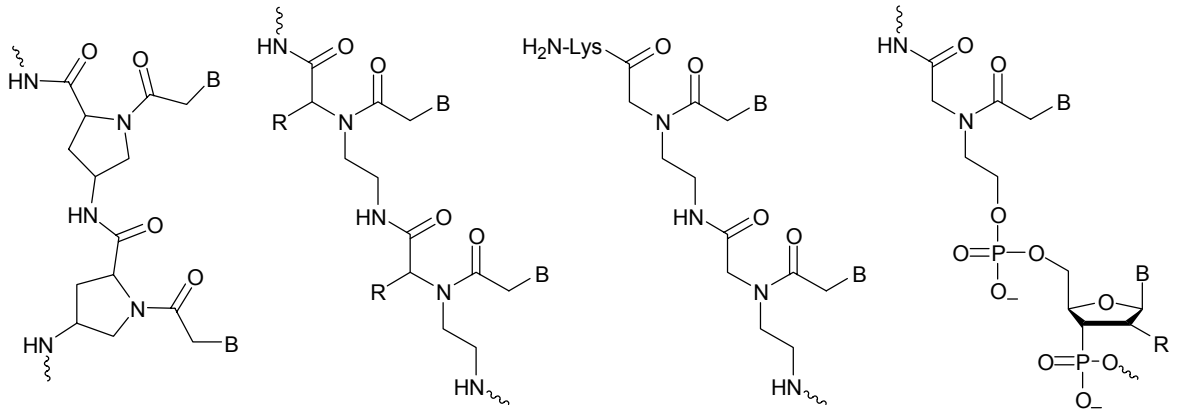


Abb. 4.1 Beispiele für die Strukturoptimierungsmöglichkeiten der PNA.

Doch obwohl die auf einem Aminoethylglycin-(aeg-)-Rückgrat aufgebauten PNAs so hochaffin und hochspezifisch an komplementäre Zielstrukturen binden, gibt es doch einige Einschränkungen, die den medizinischen Einsatz erschweren. So ist zum Beispiel aufgrund der nichtionischen Struktur ihre niedrige Wasserlöslichkeit und ihre ausgeprägte Tendenz zur Selbstaggregation in purinreichen Sequenzen ein großer Nachteil.[176] Weiterhin sind sie nicht

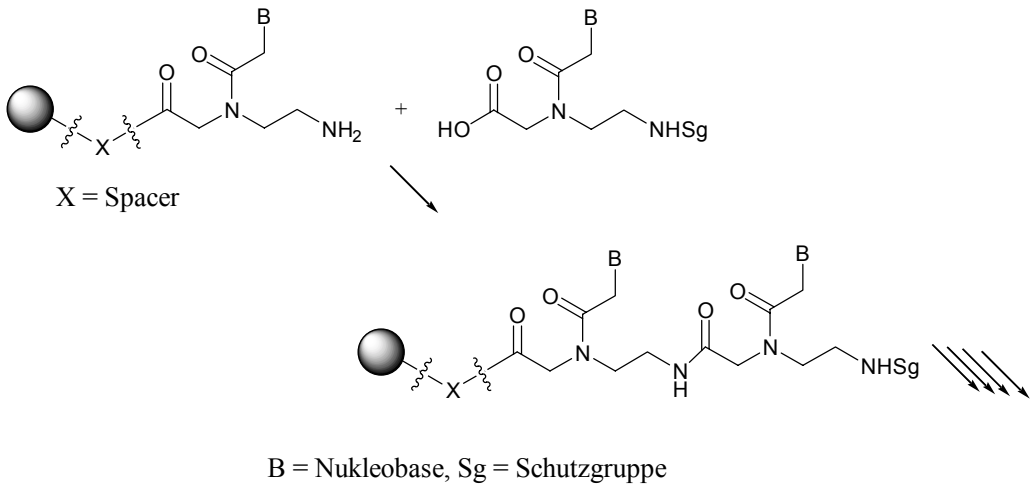
fähig, die RNase H zu stimulieren.[177] Aufgrund des achiralen Rückgrates kann aeg-PNA sowohl in paralleler als auch in antiparalleler Orientierung an komplementäre Oligonukleotide binden. Daraus ergeben sich Einschränkungen hinsichtlich der Selektivität. Daher wurden in der Vergangenheit zahlreiche Anstrengungen unternommen, die ursprüngliche Aminoethylglycin-Struktur der PNA hinsichtlich ihrer Wirkung zu optimieren.[178]

Eine Optimierung der Bindungseigenschaften versprach man sich von der Einführung konformativ eingeschränkter Rückgratbausteine,[179] wie beispielsweise die cyclische Aminosäure Prolin als Glycinersatz (**Abb. 4.1**).[110]

Für eine Erhöhung der Spezifität bei der Anlagerung an komplementäre Oligonukleotide wurde ferner versucht, Chiralität in PNA-Oligomere einzuführen, welche zur selektiven Ausbildung von Oligonukleotid/PNA-Hybriden entweder in paralleler oder in antiparalleler Anordnung führt.[180]

Hinsichtlich der Löslichkeitseigenschaften wurden bereits Verbesserungen durch den Einbau löslichkeitsvermittelnder Gruppen an das Rückgrat der PNA an den *N*- bzw. *C*-Terminus erzielt.[181]

Beachtenswert sind auch sogenannte Chimäre aus PNA und DNA (**Abb. 4.1**). Diese chimären Oligonukleotide bestehen aus einem PNA- und DNA-Strang, die durch ein spezielles Linkermolekül miteinander verbunden sind. Sie erwiesen sich als sehr gut wasserlöslich und besitzen die Fähigkeit, die RNase H zu stimulieren.[182]



B = Nukleobase, Sg = Schutzgruppe

Abb. 4.2 Schema der Oligomerisierung von PNA-Monomeren.

Der Aufbau eines PNA-Oligomers erfolgt in der Regel[183] durch Kupplung der Carbonsäurefunktion eines *N*-terminal geschützten PNA-Monomers mit der entschützten terminalen Aminofunktion der Oligonukleotid-Kette. Dann wird die Schutzgruppe (Sg) des neuen *N*-Terminus abgespalten und erneut gekuppelt. So wird PNA sukzessiv nach den Regeln der Peptidoligomerisierung aus monomeren Einheiten aufgebaut (**Abb. 4.2**).
Ein effizienter Zugang zu PNA-Oligomeren aus monomeren Bausteinen ist somit unter Anwendung unterschiedlicher Schutzgruppenstrategien[102] mittels automatisierter Festphasensynthese[65] vorhanden.
Der Weg für eine erfolgreiche Strukturoptimierung von PNA-Oligomeren kann damit über eine Modifikation der für die Oligomerisierung verwendeten Monomere führen. Für eine solche Modifikation ist es jedoch vorteilhaft, eine allgemeingültige Synthese zu besitzen, mit der man eine höchstmögliche Strukturvielfalt in den PNA-Monomeren erzeugen kann. Zudem sollte sie möglichst die mehrstufigen, klassischen Methoden der Monomersynthese signifikant verkürzen und in der Durchführung einfach zu handhaben sein.

4.2 Die „ideale Synthese“ von PNA-Monomeren: Die Ugi-Reaktion?

Eine erfolgreiche Syntheseoptimierung ist eng mit der Suche nach der „idealen Synthese“ verbunden. Die „ideale Synthese“ soll das gewünschte Produkt in möglichst wenigen Schritten, in guter Gesamtausbeute und unter Verwendung von umweltverträglichen Reagentien liefern (**Abb. 4.3**).[184]

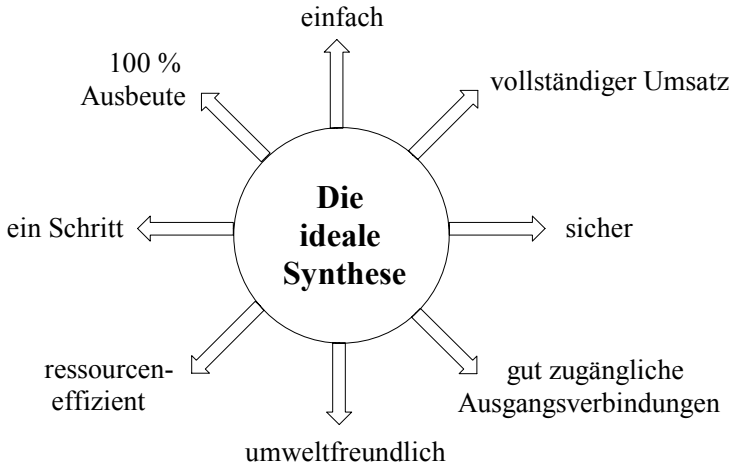


Abb. 4.3 Die ideale chemische Synthese (verändert nach Wender[184]).

Die zu optimierenden Synthesevariablen sind Zeit, Kosten, Gesamtausbeute, Einfachheit der Durchführung, Sicherheit und Umweltverträglichkeit. Bei mehrstufigen Synthesen steigt der zeitliche und präparative Aufwand in erster Näherung proportional mit der Zahl der Stufen. Er spiegelt sich in vielfältigen Operationen zur Isolierung und Reinigung wider, wie Kristallisation, Extraktion, Destillation oder Chromatographie.[134]

Obwohl die organische Chemie (und damit die organischen Chemiker) oft noch weit von diesem Idealbild einer Synthese entfernt ist, bieten beispielsweise Mehrkomponentenreaktionen, wie die in dieser Arbeit vorgestellte Ugi-Reaktion, die Möglichkeit auch komplexere Molekülstrukturen in einer Eintopfsynthese darzustellen, um so zumindest einige der Eigenschaften einer idealen Synthese zu erfüllen.

In **Abb. 4.4** ist die bisamidische Struktur eines Ugi-Adduktes einem Monomer der aeg-PNA gegenübergestellt.

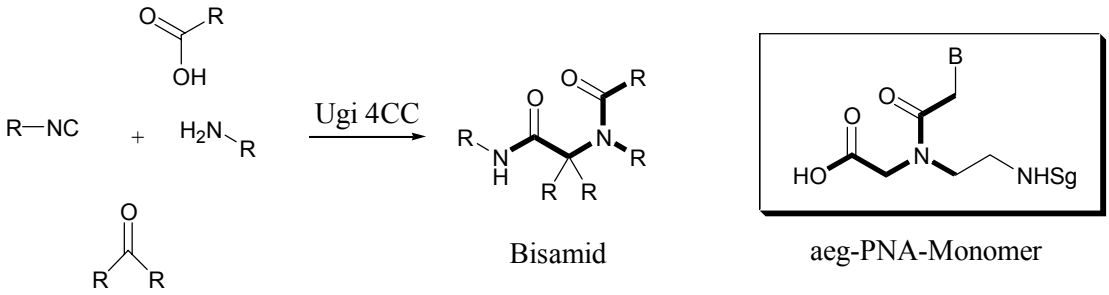


Abb. 4.4 Die bisamidische Struktur eines Ugi-Adduktes und deren Strukturverwandschaft mit einem aeg-PNA-Monomer (B = Nukleobase, Sg = Schutzgruppe).

Es fällt auf, daß zwischen dem PNA-Monomer und dem Ugi-Bisamid eine enge Strukturverwandschaft besteht. Es sollte somit möglich sein, bei Wahl geeigneter Edukte, PNA-Monomere *via* Ugi 4CC darzustellen. Damit könnten im Sinne einer „idealen Synthese" die literaturbekannten (siehe **Kap. 2.2**), mehrstufigen Synthesen zu PNA-Monomeren umgangen werden, und auch auf teure Kupplungsreagenzien, die zur Kupplung der Nukleobase-Essigsäuren auf das Rückgrat des Monomers benötigt werden, könnte verzichtet werden.[185]

Für die Darstellung von PNA-Oligomeren werden in der Regel *C*-terminal entschützte PNA-Monomere benötigt. Die Ugi-Reaktion liefert aber nur Bisamide, deren *C*-Terminus für eine Anwendung der PNA-Monomere in der Oligomerisierung noch entschützt werden muß.
In **Kap. 3** wurde die Problematik der regioselektiven Spaltung des sekundären Amids von Ugi-Produkten unter milden Bedingungen ausführlichst beschrieben. Für die Entwicklung einer effizienten, auf der Ugi-Reaktion basierenden Synthese von PNA-Monomeren ist damit wiederum die „Wandelbarkeit" der Isocyanokomponente Grundvoraussetzung.

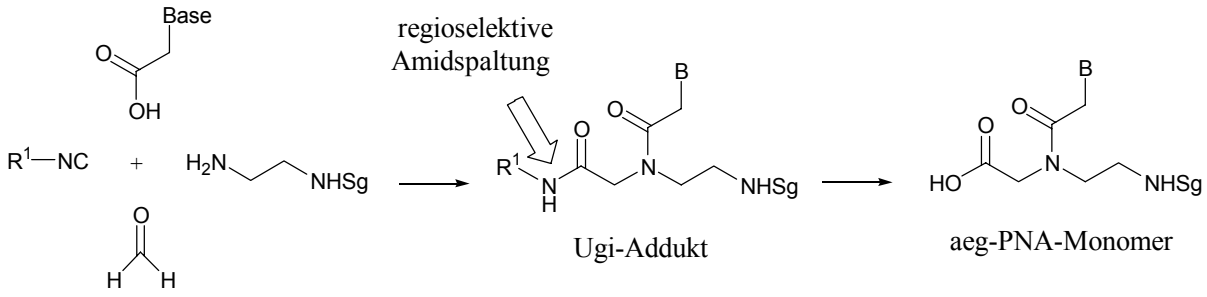


Abb. 4.5 Schematisierte Synthese eines aeg-PNA-Monomers *via* Ugi-Reaktion.

Um die Ugi-Reaktion für die Darstellung von PNA-Monomeren nutzbar zu machen, wurden in Zusammenarbeit mit Schlemminger[148] und Maison[96] zwei verschiedene Strategien für die selektive Spaltung der Ugi-Addukte entwickelt.
Schlemminger untersuchte u. a. die Eignung der in **Kap. 3.2.1** vorgestellten Nitrophenylisocyanide **A3** und **A4** als „wandelbare" Isocyanokomponenten. Es gelang ihm, die aus der Ugi-Reaktion resultierenden elektronenarmen Nitrophenylanilide basisch zu spalten und er konnte so mehrere unterschiedliche *C*-terminal entschützte PNA-Monomere generieren.[148]
Maison untersuchte die Eignung von Cyclohexenylisocyanid-Derivaten als „wandelbare" Komponente in der Ugi-Reaktion. Durch die milde, saure Hydrolyse der entstandenen vinylischen Amide konnte er ebenfalls einen effizienten Weg zu PNA-Monomeren aufzeigen.
Zusammengenommen sind somit zwei unterschiedliche Varianten zur Synthese von PNA-Monomeren vorhanden, die je nach favorisierter Schutzgruppenstrategie zur Anwendung kommen könnten (**Abb. 4.6**).

Vordergründig kommt in dieser Arbeit der von Maison vorgeschlagene Weg **B**, also die Verwendung vinylischer Isocyanide als „wandelbare“ Komponenten, zur Anwendung. Die vinylischen Isocyanide wiesen, im Vergleich zu dem von Schlemminger favorisierten Weg **A**, eine höhere Variationsbreite in der Auswahl der restlichen drei Komponenten auf, da die Verwendung sterisch anspruchsvoller Oxokomponenten die basische Spaltung der Nitrophenylanilide erschwerte oder verhinderte.[186]

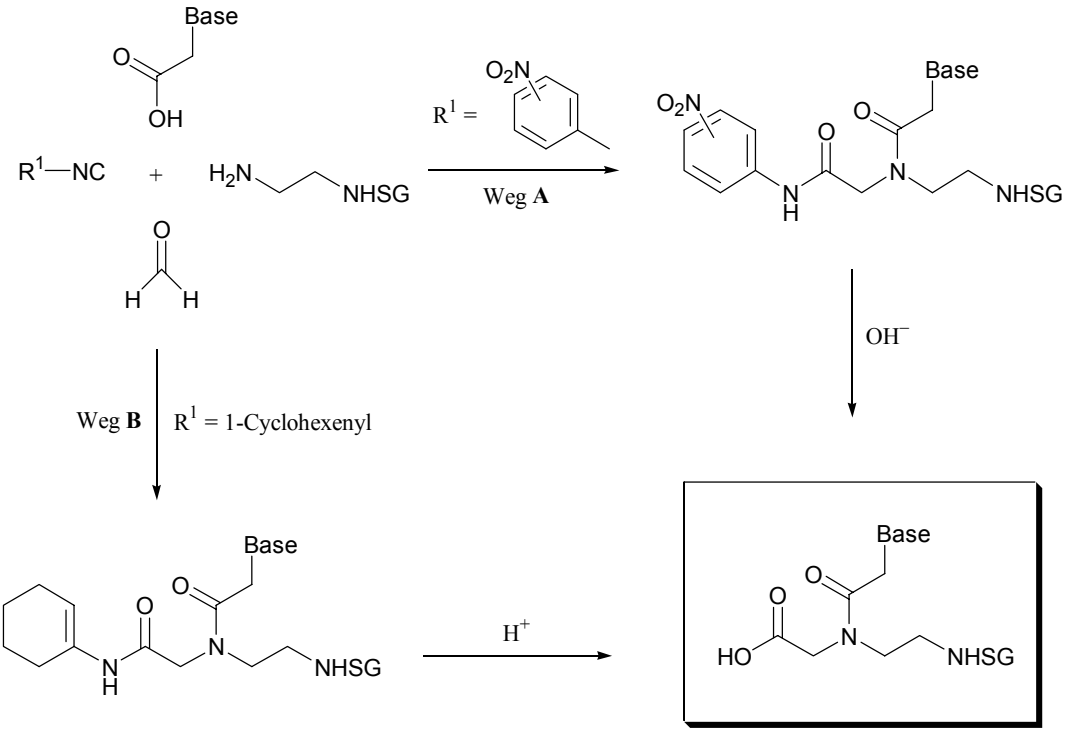


Abb. 4.6 Syntheseschema für PNA-Monomere *via* Ugi-Reaktion und folgender Postkondensationsmodifikation: Weg **A** (über Nitrophenylisocyanide) nach Schlemminger,[148] Weg **B** (über vinylische Isocyanide) nach Maison.[96]

Die synthetische Überlegenheit der Ugi-Reaktion bei der Synthese von PNA-Monomeren im Vergleich zu den klassichen Monomersynthesen besteht aber nicht nur aus ihrer in der Regel einfachen Durchführung, sondern sie ermöglicht auch durch die Variation der vier eingesetzten Komponenten (Oxokomponente, Amin, Carbonsäure und Isocyanid) eine hohe Strukturvielfalt in den Zielmolekülen (**Abb. 4.7**).

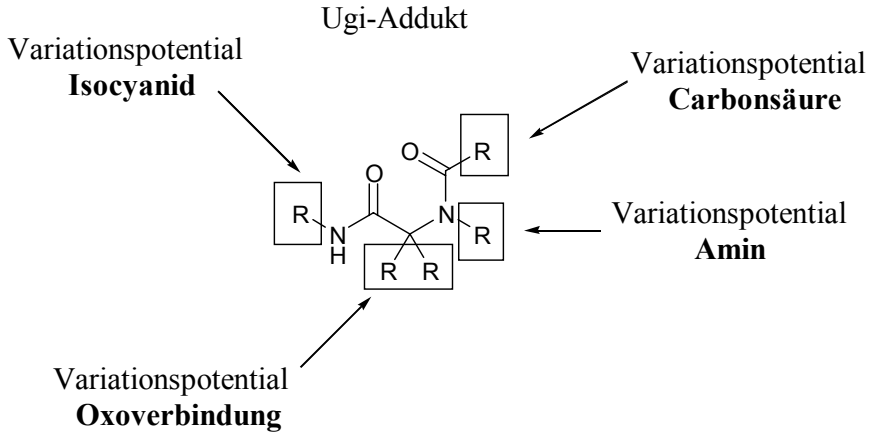


Abb. 4.7 Das hohe Variationspotential der Ugi-Reaktion.

Diese Kombination unterschiedlichster Edukte in der Ugi 4CC kann neben einer hohen Variabilität des Substitutionsmusters im Linker und im Rückgrat auch eine Variation der Metrik der Basen-Anordnung der PNA-Oligmere, also die Abweichung von der [6+3-Bindungen]-Geometrie der DNA, ermöglichen (**Abb. 4.8**). Eine solche Abweichung wurde ebenfalls als mögliches Mittel der Strukturoptimierung von PNA-Oligomeren diskutiert.[187]

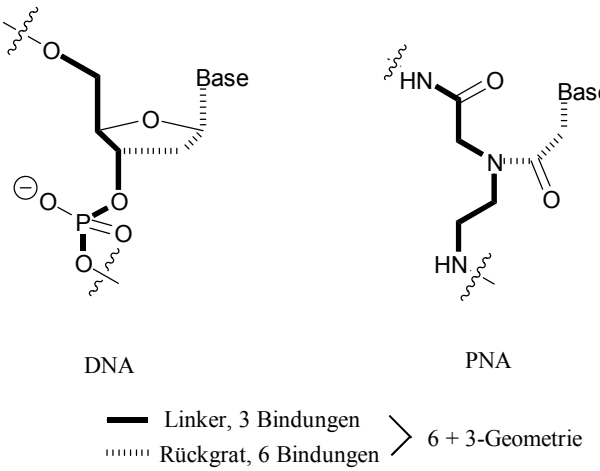


Abb. 4.8 Die Geometrie der DNA und der aeg-PNA.

Diese Abweichung von der [6+3]-Geometrie wurde bereits von Maison durch die Verwendung von *mono*-geschützten 1,3-Diaminen anstelle von 1,2-Diaminen in der Ugi-Reaktion verwirklicht. Damit wurde das Rückgrat um eine Bindung [7+3] verlängert.[96]

Im Folgenden soll gezeigt werden, daß eine auf der Ugi-Reaktion basierende Synthese von PNA-Monomeren verglichen mit den klassischen Monomersynthesen eine hoch konvergente, kurze und sehr variable Alternative ist, und so dem Vorbild der „idealen Synthese“ näher kommt. Zu diesem Zweck werden neben literaturbekannten einige neuartige Ausgangssubstanzen benötigt, deren Darstellung zusammenfassend im nächsten Kapitel vorweggenommen wird.

4.2.1 Die Variabilität der Ugi-Reaktion: Synthese von Ausgangssubstanzen

Variation der Carbonsäurekomponente

Durch die Verwendung chiraler Carbonsäuren werden PNA-Monomere mit einem stereogenen Zentrum im „Linker“[6] erzeugt. Eine Abkehr von der [6+3-Bindungen]-Geometrie der PNA-Monomere (siehe **Abb. 4.8**) wäre durch den Ersatz von Nukleobasen-Essigsäuren mit anderen Nukleobasencarbonsäure-Derivaten möglich und es kann somit eine weitere Strukturvielfalt im Zielmolekül erzeugt werden.

Die Darstellung von Nukleobase-Essigsäurederivaten erfolgt in der Regel mittels nukleophiler Substitution eines Halogenessigsäureesters durch eine freie NH-Gruppierung an der Nukleobase in DMF und K_2CO_3 und anschließender Verseifung des resultierenden Nukleobase-Essigsäureesters.[188]

Durch die Übertragung dieses Syntheseweges auf andere Halogencarbonsäurederivate konnten die Nukleobase-Carbonsäurederivate *rac*-**79**, *rac*-**80**, **81** und **82** dargestellt werden, die neben den literaturbekannten[96] Thymin- (*rac*-**C1**, **C2** und **C4**) und dem Uracil-Carbonsäurederivat **C3** in dieser Arbeit Verwendung finden sollen (**Abb. 4.9**).

Der Einbau eines stereogenen Zentrums in den Linker unter Einhaltung der [6+3-Bindungen]-Geometrie eines PNA-Monomers sollte nun durch die Anwendung der chiralen Carbonsäuren *rac*-**C1**, *rac*-**79** und *rac*-**80** in der Ugi-Reaktion möglich sein. Die Verwendung der achiralen Carbonsäuren **C2**-**C4** und **81**-**82** bedeutet dagegen eine Abkehr von dieser Geometrie, **81**-**82**

[6] Als „Linker“ wird der Molekülteil bezeichnet, der die Nukleobase mit dem Rückgrat des PNA-Monomers verbindet (**siehe Abb. 4.8**).

könnten zudem eine Rigidität im Linker erzeugen, da der Linker Teil eines aromatischen Ringsystems ist.

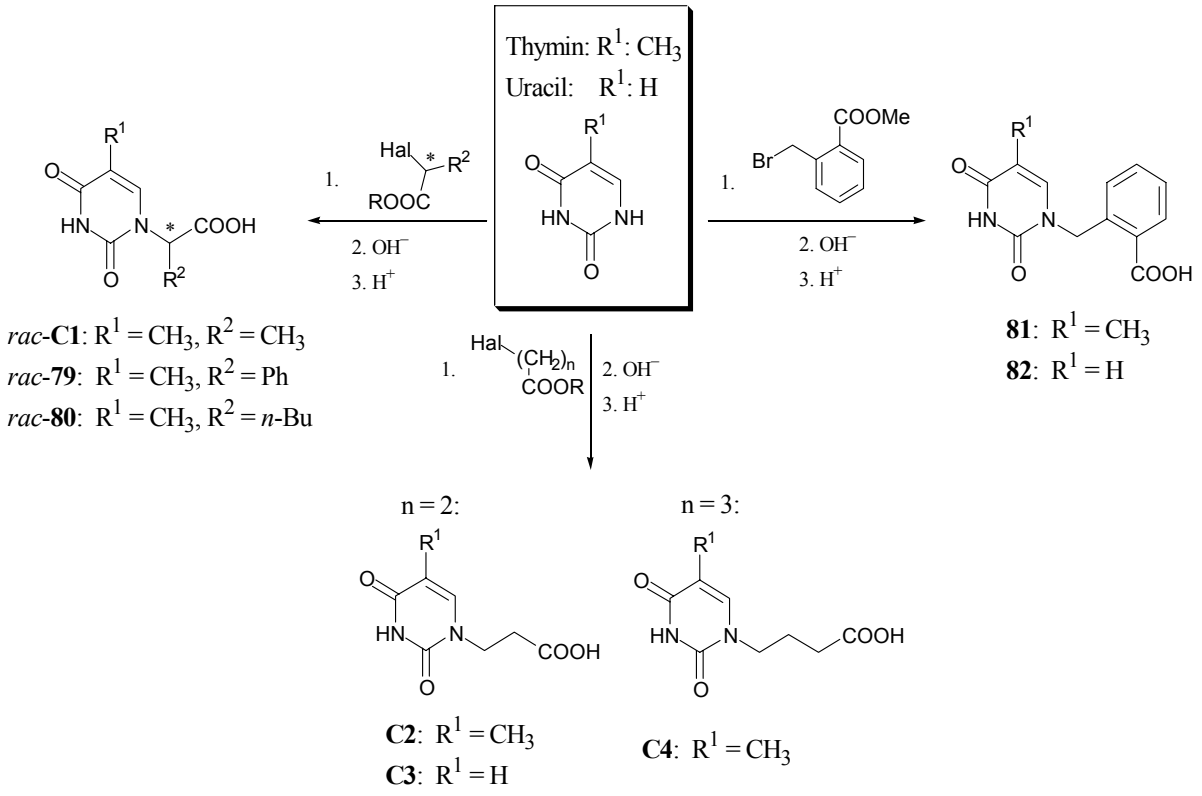


Abb. 4.9 Synthese von Thymin- und Uracil-Carbonsäurederivaten (Hal = Cl, Br).

Variation der Aminokomponente

Die Verwendung chiraler Amine in der Ugi-Reaktion ist in der Regel die einzige Möglichkeit, gute Diastereoselektivitäten bei der ansonsten sehr unselektiv verlaufenden Mehrkomponentenreaktion zur erreichen (siehe **Kap. 3.2.2**).

Zur Untersuchung, ob die Synthese von PNA-Monomeren *via* Ugi-Reaktion einen diastereoselektiven Verlauf einnimmt, und sie somit für die Darstellung von PNA-Monomeren mit einem (oder mehreren) stereogenen Zentrum im Rückgrat geeignet ist, sollen deshalb chirale *mono*-geschützte Diamine Verwendung finden.

Die Darstellung des racemischen *mono*-Boc-geschützten-1,2-Propylendiamins *rac*-**83** gelingt durch die Übertragung des Syntheseprotokolls von *mono*-Boc-Cyclohexylendiamin *trans*-**D1** (**Abb. 4.10**).[179]

Das racemische[7] *mono*-Boc-geschützte Cyclohexylidendiamin *trans*-**D1** vereint zwei interessante Eigenschaften. Zum Einen ist es ebenfalls chiral, zum Anderen handelt es sich durch das Ringsystem um eine in seiner konformativen Freiheit eingeschränkte Verbindung. Eine Untersuchung einer auf einem Aminocyclohexylglycingerüst basierenden PNA ergab bereits interessante Bindungseigenschaften.[179] Zudem könnte eine erhöhte Rigidität der PNA den Entropieverlust vermindern, der die Folge der Hybridisierung mit komplementären Zielstrukturen ist.[189]

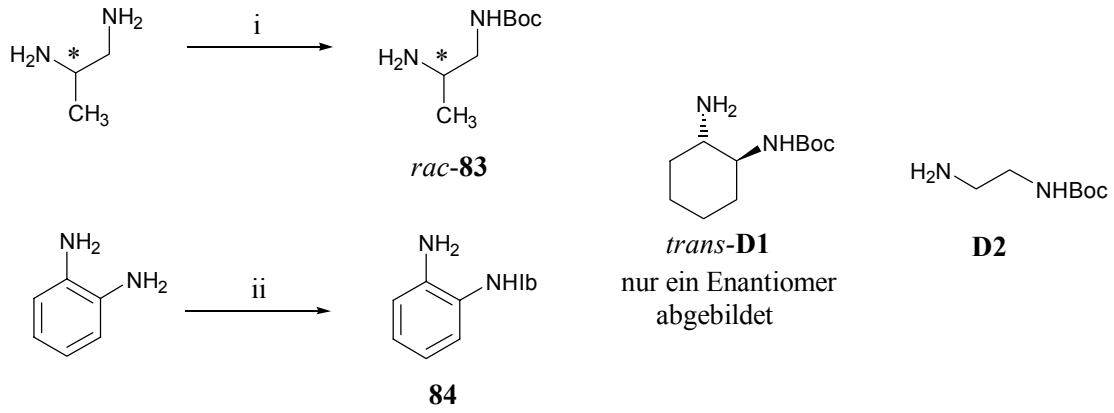


Abb. 4.10 Synthese *mono*-geschützter-1,2-Diamine *rac*-**83** und **84**. Die Amine *trans*-**D1**[179] und **D2**[190] wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert. *Reaktionsbedingungen*: i, *tert*.-Butyl-4-nitrophenyl-carbonat, DMF, RT; ii, Isobuttersäurechlorid, Triethylamin, Dichlormethan, RT.

Vielversprechend kann in diesem Zusammenhang auch die Anwendung von 1,2-Phenylendiamin für die PNA-Monomer-Synthese sein. Grundlegende Strukturuntersuchungen von einer auf einem Aminophenylglycingerüst basierenden PNA könnte aufgrund der Nichtchiralität dieses aromatischen Diamins vereinfacht sein. Einseitig Isobutyryl-geschütztes 1,2-Phenylendiamin **84** kann in hoher Ausbeute aus Isobuttersäurechlorid und dem Diamin unter modifizierten Schotten-Baumann-Bedingungen[191] dargestellt werden. Zur Vermeidung von *di*acyliertem Nebenprodukt muß jedoch unter hoher Verdünnung gearbeitet werden.

[7] Auf die Verwendung von enantiomerenreinen *trans*-*mono*-Boc-1,2-cyclohexylidendiamin wurde in dieser Arbeit aus Kostengründen verzichtet.

Das für die Darstellung von Aminoethylglycin-PNA nach klassischen Methoden verwendete *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190] wird ebenfalls in dieser Arbeit eingesetzt.

Variation der Oxokomponente

Die Verwendung eines Aldehydes (mit Ausnahme von Formaldehyd) als Oxokomponente in der Ugi-Reaktion gibt die Möglichkeit zur Synthese von an α-Position *mono*-substituierten Aminosäurederivaten. Damit wird gleichzeitig ein stereogenes Zentrum an dieser Stelle erzeugt. Ein Keton generiert in Analogie hierzu *di*substituierte Derivate, ein asymmetrisches Keton ebenfalls ein neues stereogenes Zentrum.

Die Ugi-Reaktion verdankt ihre große Flexibilität zu einem großen Teil der Eigenschaft, daß sie einer Vielzahl unterschiedlicher Ketone und Aldehyde zugänglich ist. Für die Einschätzung etwaiger Grenzen bei der Synthese von PNA-Monomeren *via* Ugi-Reaktion sollen deshalb in dieser Arbeit Ketone und Aldehyde mit unterschiedlichen sterischen Ansprüchen und chemischen Eigenschaften eingesetzt werden. Die Variationsbreite soll dabei sowohl sehr stark sterisch gehinderte Ketone wie z. B. *Di*-(*n*-hexyl)-keton als auch das „kleine" Aceton umfassen. Ferner sollen aromatische und nichtaromatische Oxokomponenten eingesetzt werden. Glücklicherweise sind eine Vielzahl von Oxokomponenten kommerziell erhältlich, so daß für diese Untersuchung keine Oxokomponenten synthetisiert werden müssen.

Variation der Isocyanokomponente

Die Variation der Isocyanokomponente in der Ugi-Reaktion zur Darstellung *C*-terminal entschützter PNA-Monomere ist auf „wandelbare" Isocyanide beschränkt, mit denen sekundäre Amide erzeugt werden, die einer schonenden Postkondensationsmodifikation zugänglich sind.

Im Vordergrund steht dabei die Anwendung des „wandelbaren" vinylischen Cyclohexenylisocyanids **A8**.[139,140] Leider ist dieses Isocyanid sehr schwer zugänglich. Über mehrere Stufen wird das Isocyanid in unbefriedigenden Gesamtausbeuten ausgehend vom korrespondierenden Keton dargestellt (Weg **A**, **Abb. 4.11**). Für eine erfolgreiche Optimierung der PNA-Monomer-Synthese im Sinne einer „idealen Synthese", die sich u. a. durch eine leichte Zugänglichkeit von Edukten auszeichnet, muß jedoch dieser Weg vereinfacht werden. Zudem geht von dem relativ flüchtigen Isocyanid **A8** eine enorme Geruchsbelästigung aus. Maison[96] hat deshalb einige am Cyclohexenylgrundgerüst substituierte Isocyanidderivate

dargestellt, die aufgrund ihrer höheren Molekülmasse weniger flüchtig und sich damit als weniger geruchsbelästigend erwiesen.

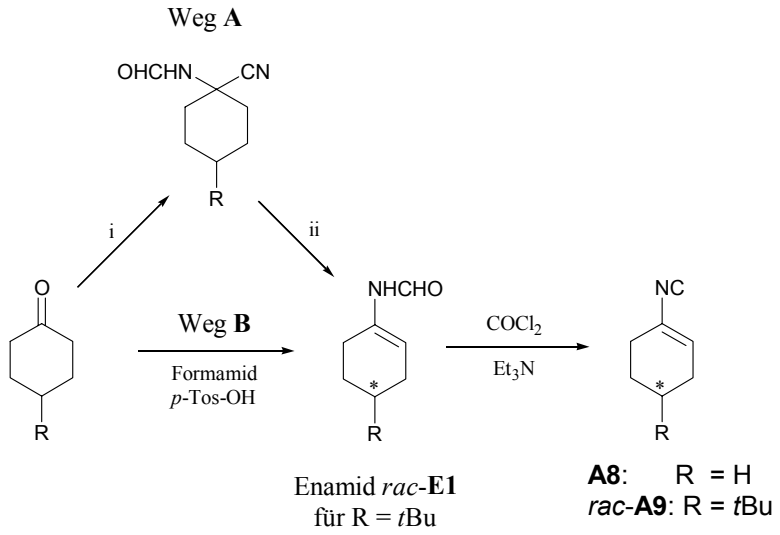
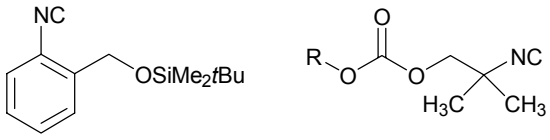


Abb. 4.11 Synthese der vinylischen Isocyanide **A8**[139,140] und *rac*-**A9**[96] über den vereinfachten Weg **B**[186] im Vergleich mit Weg **A**[139]: *Reaktionsbedingungen*: i, 1. NH_4Cl, KCN, 2. HCOOH, Acetanhydrid; ii, Kalium-*tert*.-Butylat, THF, 12 h Rückfluß.

Von diesen modifizierten Isocyaniden soll in dieser Arbeit zusätzlich das 4-*tert*.-Butylcyclohexenylisocyanid *rac*-**A9** zur Anwendung kommen. In Zusammenarbeit[186] mit Maison wurde u. a. für dieses Isocyanid eine deutlich einfachere Synthese ausgehend von dem entsprechenden 4-*tert*.-Butylcyclohexanon entwickelt. Die einfache Behandlung dieses Ketons mit Formamid und *p*-Toluolsulfonsäure in katalytischer Menge unter Dean-Stark-Bedingungen in Toluol liefert nach Umkristallisation das korrespondierende Enamid *rac*-**E1** und kann auch in größeren Maßstäben durchgeführt werden. Das Enamid *rac*-**E1** wird anschließend mit Hilfe von Phosgen in guten Gesamtausbeuten zu dem Isocyanid *rac*-**A9** dehydratisiert. (Weg **B**, **Abb. 4.11**).[8]

[8] Die Synthese des Cyclohexenylisocyanids **A8** nach Weg **B** wurde bereits an anderer Stelle publiziert (siehe [186]).



A2 **A5**, R = Bn
A7, R = Et

Abb. 4.12 „Wandelbare“ Isocyanide **A2**, **A5** und **A7**. Eignung für die PNA-Monomer-Synthese?

Ergänzend sollen auch die in **Kap. 3** beschriebenen Isocyanide **A2**, **A5** und **A7** (**Abb. 4.12**) auf ihr Potential zur Darstellung von *C*-terminal entschützten PNA-Monomeren *via* Ugi-Reaktion untersucht werden.

4.2.2 Die Variabilität der Ugi-Reaktion: Synthese vollgeschützter PNA-Monomere

Die im vorherigen Kapitel vorgestellten Edukte sollen nun in der Ugi-Reaktion zu vollgeschützten PNA-Monomeren umgesetzt werden.
Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind diese vollgeschützten PNA-Monomere in zwei Gruppen unterteilt. Im ersten Teil werden Ugi-Produkte beschrieben, deren Rückgrate aus Aminoethylglycin-Einheiten bestehen, d. h. die Ugi-Reaktionen wurden mit *mono*-Boc-ethylendiamin **D2** als Aminokomponente durchgeführt. Im zweiten Teil werden PNA-Monomere beschrieben, die mit anderen Diaminokomoneneten synthetisiert worden sind.

Darstellung von vollgeschützten PNA-Monomeren mit aeg-Rückgrat:
Die Synthese der vollgeschützten PNA-Monomeren **85-96** erfolgte durch eine 4-Komponenten-Kondensation (4CC), im Fall von **97** wurde die Bildung des Imins vorweggenommen (Ugi 3CC). Dabei wurde das *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin mit 2-Chlor-benzaldehyd in Toluol gelöst und das korrespondierende Imin wurde durch dreimaliges azeotropes Eindampfen erzeugt und direkt eingesetzt.
Alle Reaktionen erfolgten üblicherweise im Maßstab von 2 mmol mit äquimolaren[192] Mengen an Reaktionskomponenten in jeweils 7 ml trockenem Methanol. In einigen Fällen wurde das Reaktionsgemisch für ca. 5 min. erhitzt, um eine vollständige Lösung der Nukleobase-

Carbonsäure zu erreichen[9] (siehe Experimenteller Teil). Die Reinigung der Produkte gestaltete sich in der Regel sehr einfach. Alle Produkte waren in Dichlormethan löslich, während sie in Diethylether unlöslich waren. Durch Rühren in Diethylether konnten die Produkte somit gereinigt werden. In einigen Fällen war jedoch eine chromatographische Reinigung erforderlich, um schlecht lösliche Rückstände der nicht abreagierten Nukleobase-Carbonsäuren zu entfernen.

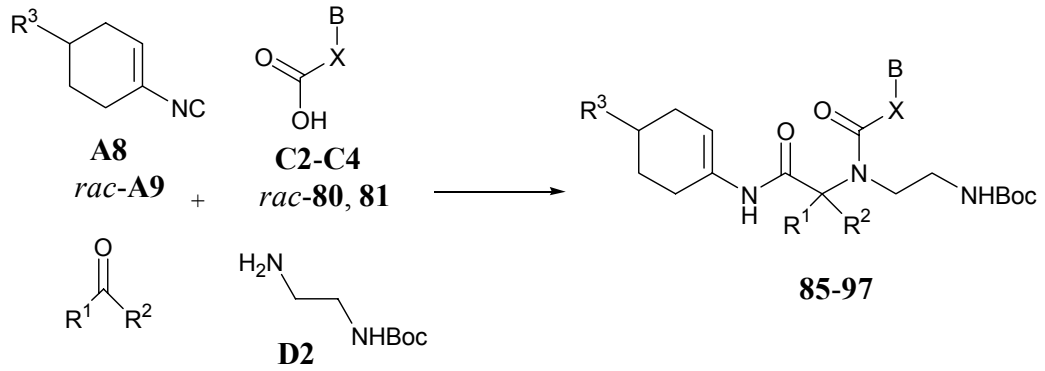


Abb. 4.13 Synthese der vollgeschützten PNA-Monomere **85-97** *via* Ugi-Reaktion mit *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2** als Aminokomponente.

Sowohl die Verwendung von Aldehyden in der Ugi-Reaktion als auch die von Ketonen verläuft unproblematisch. Somit sind unter Verwendung von Formaldehyd sowohl an α-Position der Aminosäureeinheit unsubstitiuerte Monomere (**90**, **91**, *rac*-**92**) als auch unter Verwendung anderer Aldehyde monosubstituierte, chirale (*rac*-**93** bis **97**) und schließlich disubstitutierte vollgeschützte PNA-Monomere **85-89** durch die Verwendung von Ketonen als Oxokomponente zugänglich.

Ein Zusammenhang der verwendeten Oxokomponenten mit den erreichten Ausbeuten ist nicht zu erkennen. Wie erwartet, erweist sich die Ugi-Reaktion zu vollgeschützten PNA-Monomeren damit als hochvariabel.

[9] Es stellte sich aber dabei heraus, daß die Ausbeuten durch dieses Vorgehen nicht signifikant erhöht werden konnten.

Tab. 4.1 bietet einen Überblick über die *via* Ugi-Reaktion dargestellten vollgeschützten PNA-Monomere **85-97** mit einem auf einer Aminoethylglycin-Einheit basierenden Rückgrat.

Tab. 4.1 Synthese vollgeschützter PNA-Monomere mit einem Aminoethylglycin-Rückgrat

Produkt	Edukte	R^1	R^2	R^3	X (Linker)	B	Ausbeute (%)
85[a]	**A8**, **C3**	Me	Me	H	-$(CH_2)_2$-	U	57
86[a]	**A8**, **C2**	1,4-DOSD[c]		H	-$(CH_2)_2$-	T	59
87[a]	**A8**, **81**	4-*t*Bu-$(CH_2)_5$		H	2-CH_2-Ph	T	53[d]
88[a]	**A8**, **81**	4-Ph-$(CH_2)_5$		H	2-CH_2-Ph	T	80[d]
89[a]	**A8**, **81**	Me	Me	H	2-CH_2-Ph	T	72
90[a]	**A8**, **C3**	H	H	H	-$(CH_2)_2$-	U	63
91[a]	**A8**, **81**	H	H	H	2-CH_2-Ph	T	54
rac-**92**[a]	*rac*-**A9**, **81**	H	H	*t*Bu	2-CH_2-Ph	T	71
rac-**93**[a]	**A8**, **C4**	H	Ph	H	-$(CH_2)_3$-	T	48
rac-**94**[a]	**A8**, **81**	H	Ph	H	2-CH_2-Ph	T	71
rac-**95**[a]	**A8**, **C2**	H	*i*Pr	H	-$(CH_2)_2$-	T	72
rac-**96**[a]	**A8**, **81**	H	*t*Bu	H	2-CH_2-Ph	T	32
97[b]	**A8**, *rac*-**80**	H	2-Cl-Ph	H	CH(C_4H_9)	T	39[e]

[a]Ugi 4CC, [b]Ugi 3CC, [c]1,4-DOSD = 1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl, [d]Gesamtausbeute von *cis*- und *trans*-Isomer, [e]Diastereomerengemisch.

Eine Limitierung dieser Reaktion ist aber dennoch vorhanden. So gelang es nicht, sterisch sehr anspruchsvolle Ketone wie Di-(*n*-hexyl)-keton zur Reaktion zu bringen. Entweder wird hier das, bei der Ugi-Reaktion intermediär entstehende, Imin nicht gebildet oder das Imin ist durch die anspruchsvollen Reste räumlich sehr gut abgeschirmt, wodurch der Angriff des Isocyanids erschwert bzw. verhindert wird.

Die Darstellung des Adduktes **86** zeigt, daß auch funktionalisierte Ketone wie das *mono*-acetalisierte Cyclohexan-1,4-dion in der Ugi-Reaktion eingesetzt werden können, wodurch die resultierenden vollgeschützten PNA-Monomere weiteren Derivatisierungsmöglichkeiten zugänglich sind.

Die vollgeschützten PNA-Monomere **85-96** weichen von der [6+3-Bindungen]-Geometrie ab, da „längere“ Carbonsäurederivate als die sonst üblichen Nukleobase-Essigsäuren zur

Erzeugung des Linker X in der Ugi-Reaktion eingesetzt worden sind. Somit werden hier Ugi-Addukte beschrieben, die vollgeschützte PNA-Monomere mit einer [6+4-Bindungen]-Geometrie[193] (**85**, **86**, **90**, *rac*-**95**) und erstmals mit einer [6+5-Bindungen]-Geometrie (**87**-**89**, **91**, *rac*-**92**-*rac*-**94**, *rac*-**96**) repräsentieren. Auch hier sind keine Tendenzen hinsichtlich einer Abhängigkeit zwischen den erreichten Ausbeuten der Ugi-Reaktion und den eingesetzten Carbonsäurederivaten zu erkennen.

Das mittels einer Ugi 3CC, also unter Vorwegnahme der Iminbildung, dargestellte vollgeschützte PNA-Monomer **97** erfüllt dagegen die [6+3-Bindungen]-Geometrie. Allerdings wurde hier durch die Verwendung der racemischen Carbonsäure *rac*-**80** erstmals ein vollgeschütztes PNA-Monomer mit einem stereogenen Zentrum im Linker dargestellt. Die Einführung eines zweiten Stereozentrums an α-Position des Aminosäuregrundgerüsts wurde in diesem Fall durch Verwendung von 2-Chlorbenzaldehyd realisiert. Ob es jedoch bei dieser Bildung des Stereozentrums zu einer diastereoselektiven Induktion durch die chirale Carbonsäure gekommen ist, konnte leider nicht geklärt werden, da die NMR-Spektren durch das Auftreten von Rotationsisomeren (eingeschränkte Drehbarkeit der Amidbindungen) bei Raumtemperatur sehr unübersichtlich waren und so die Auswertung erschwerten.

Darstellung von vollgeschützten PNA-Monomeren mit vom aeg-Rückgrat abweichender Struktur:

Mit *mono*-Boc-*trans*-1,2-cyclohexylidendiamin (*trans*-**D1**) steht eine chirale Diaminokomponente zur Verfügung, mit der ein diastereoselektiver Zugang zu vollgeschützten PNA-Monomeren *via* Ugi-Reaktion möglich sein könnte.

Die auf einem Aminocyclohexylidenglycin-Grundgerüst basierenden Bisamide **98**, **99** wurden mittels Ugi 3CC und **100** mittels Ugi 4CC dargestellt. Die Vorwegnahme der Iminbildung scheint hier vorteilhaft zu sein, wie die signifikant schlechtere Ausbeute bei der Darstellung von **100** indiziert.

Es stellte sich jedoch auch hier heraus, daß die NMR-Spektren dieser Bisamide **98** bis **100** durch das Auftreten von Rotationsisomeren (eingeschränkte Drehbarkeit der Amidbindungen) sich als unübersichtlich erwiesen und die Auswertungen stark verkomplizierten. Deshalb kann an dieser Stelle leider keine eindeutige Aussage über einen stereoselektiven Verlauf gemacht werden.[194]

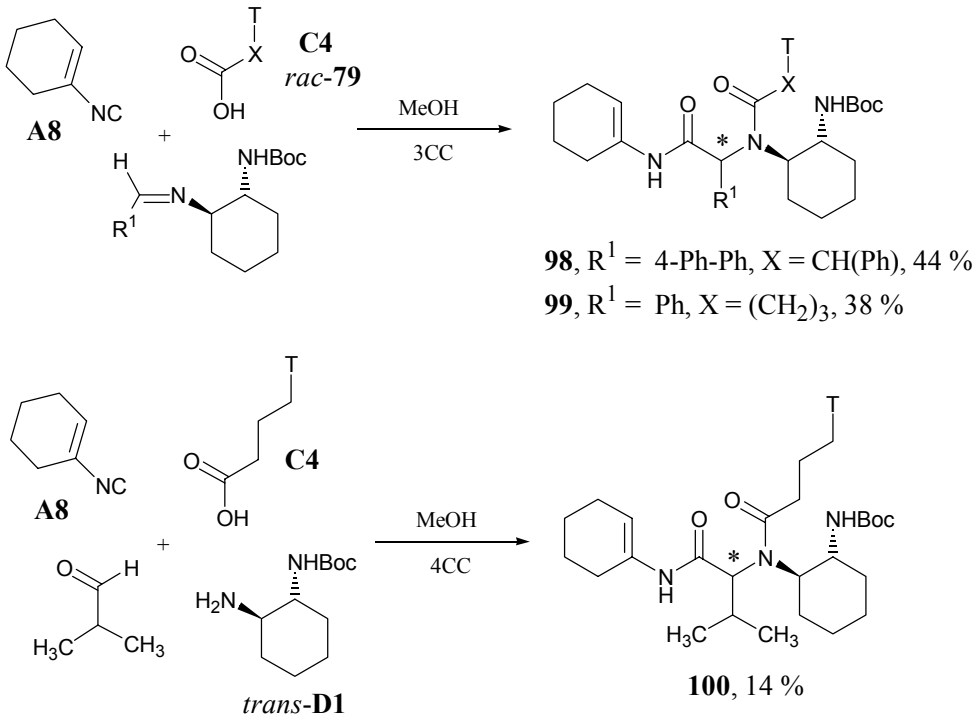
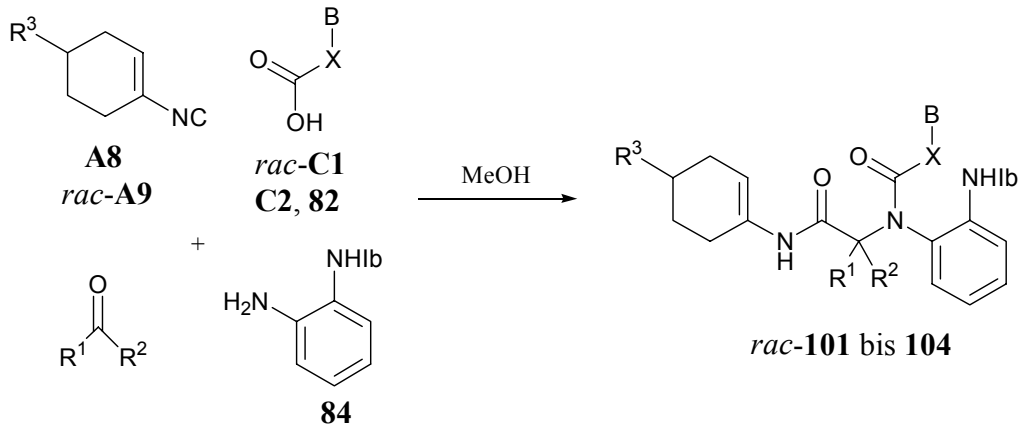


Abb. 4.14 Synthese vollgeschützter PNA-Monomere **98** bis **100** mit einem Aminocyclohexyl-Aminosäure-Rückgrat. Nur ein Enantiomer der racemischen Verbindungen ist jeweils gezeigt.

Trotzdem sind die PNA-Monomer-Derivate **98** bis **100** aufgrund ihres in der konformativen Freiheit eingeschränkten Rückgrats interessante PNA-Precursor und ihre Synthese stellt wiederum das hohe synthetische Potential der Ugi-Reaktion heraus.

Mit der Verwendung von einseitig Isobutyryl-geschützten 1,2-Phenylendiamin **84** konnte eine weitere Variation erzeugt werden. So wurden die vollgeschützten PNA-Monomere *rac*-**101** bis **104** mit einem Aminophenylglycin-Rückgrat dargestellt. Hierbei könnte der in das Rückgrat eingeführte aromatische Ring einen interessanten Einfluß auf die Bindungseigenschaften der resultierenden PNA haben. So besitzen einige aromatische Polyamide wie der Naturstoff Netropsin oder Distamycin A, die ihre Wirkung durch Wasserstoffbrückenbindungen mit bestimmten DNA-Sequenzen entfalten, ein antivirales Aktionspotential.[195] Vor diesem Hintergrund wurde bereits eine Distamicyn-Nukleinsäure entworfen, der interessante Bindungseigenschaften zu DNA nachgewiesen werden konnten.[196]



B = Base, X = Linker, Ib = Isobutyryl

Abb. 4.15 Aminophenylglycin als PNA-Rückgrat in den vollgeschützten Monomeren *rac*-**101** bis **104**.

Tab. 4.2 Darstellung vollgeschützter PNA-Monomere *rac*-**101** bis **104** mit einem Aminophenyl-Aminosäurerückgrat.

Produkt	Edukte	R^1	R^2	R^3	X	Base	Ausbeute (%)
rac-**101**[a]	*rac*-**A9**, **84**, **C2**	Me	Me	*t*Bu	-$(CH_2)_2$-	T	25
102[a]	*rac*-**A9**, **84**, **C2**	H	*i*Pr	*t*Bu	-$(CH_2)_2$-	T	27[c]
103[a]	*rac*-**A9**, **84**, **82**	H	Ph	*t*Bu	2-CH_2-Ph	U	44[c]
104[b]	**A8**, **84**, *rac*-**C1**	H	Citr.[d]	H	$CH(CH_3)$	T	29[c]

[a]Ugi 4CC, [b]Ugi 3CC,[c]Diastereomerengemisch,[d]Citr.: Citronellyl = CH_2-$CH(CH_3)$-$(CH_2)_2$-CH=$C(CH_3)_2$

Durch die Verwendung des racemischen, einseitig Boc-geschützten 1,2-Propylendiamins *rac*-**83** konnten weitere vollgeschützte PNA-Monomere *rac*-**105** und **106** mit einem stereogenen Zentrum im Aminoteil des Ugi-Addukts erzeugt werden (siehe **Abb. 4.16**).

Die NMR-Spektren von **106** erwiesen sich wiederum als sehr unübersichtlich. Neben den üblichen Rotameren sind weitere diastereomere Signale vorhanden. Bei drei Stereozentren im Molekül ist somit ein vierfacher Signalsatz allein durch die unterschiedlichen Diastereomere verursacht. Eine eindeutige Aussage zu erreichten Diastereomerenverhältnissen war deshalb unmöglich.

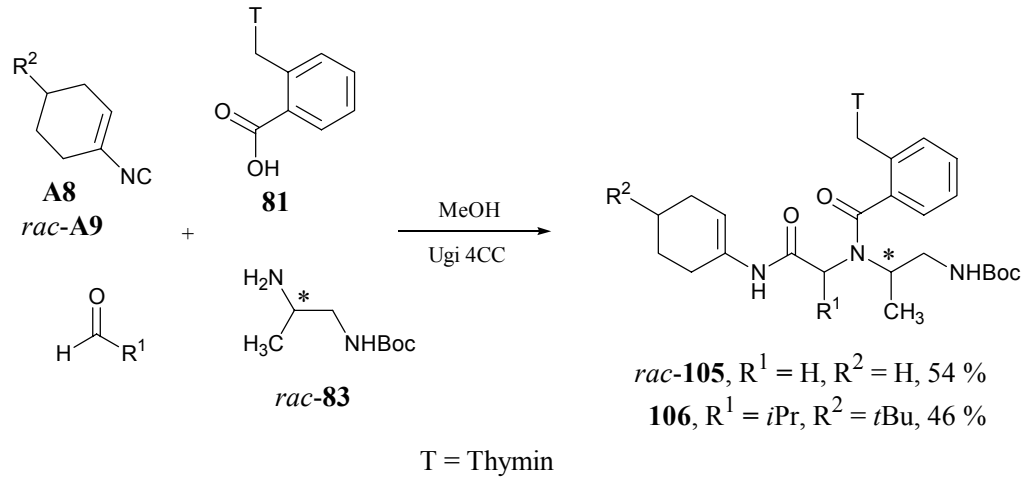


Abb. 4.16 *Mono*-Boc-1,2-propylendiamin als chirale Aminokomponente in der Ugi-Reaktion zur Darstellung vollgeschützter PNA-Monomere *rac*-**105** und **106**.

Variation der Nukleobase:

Die oben beschriebenen vollgeschützten PNA-Monomere wurden mit Thymin und mit Uracil als Nukleobasen dargestellt. Beide Basen benötigen keine Schutzgruppen für ihre endocyclischen NH-Funktionen. Die Nukleobasen Adenin und Cytosin und Guanin besitzen dagegen jeweils eine exocyclische NH_2-Funktion, die Schutzgruppen benötigen. Eine populäre Vorgehensweise bei der Oligomerisierung von PNA-Monomeren ist dabei Boc/Cbz-Schutzgruppenstrategie (mit einer *N*-terminalen Boc-Schutzgruppe und einer Cbz-Schutzgruppe an der Nukleobase).[44,65]

Maison[96] und Schlemminger[148] konnten zeigen, daß sowohl Essigsäurederivate der Cbz-geschützten Nukleobasen Adenin und Cytosin als auch Essigsäurederivate des ungeschützten Guanins in der Ugi-Reaktion zu vollgeschützten PNA-Monomeren umgesetzt werden können.[186] Deshalb wurde in dieser Arbeit aus Kostengründen auf die Anwendung von Adenin- und Guaninderivaten in der Ugi-Reaktion verzichtet. In einer Modellreaktion für die Anwendung von Cbz-geschützten Nukleobasen soll in dieser Arbeit daher nur das aromatische Cytosinderivat **107**, das in einer zur Darstellung von **81** und **82** analogen Vorgehensweise ausgehend von Cbz-geschütztem Cytosin **C6**[188] synthetisiert wurde, Verwendung finden.

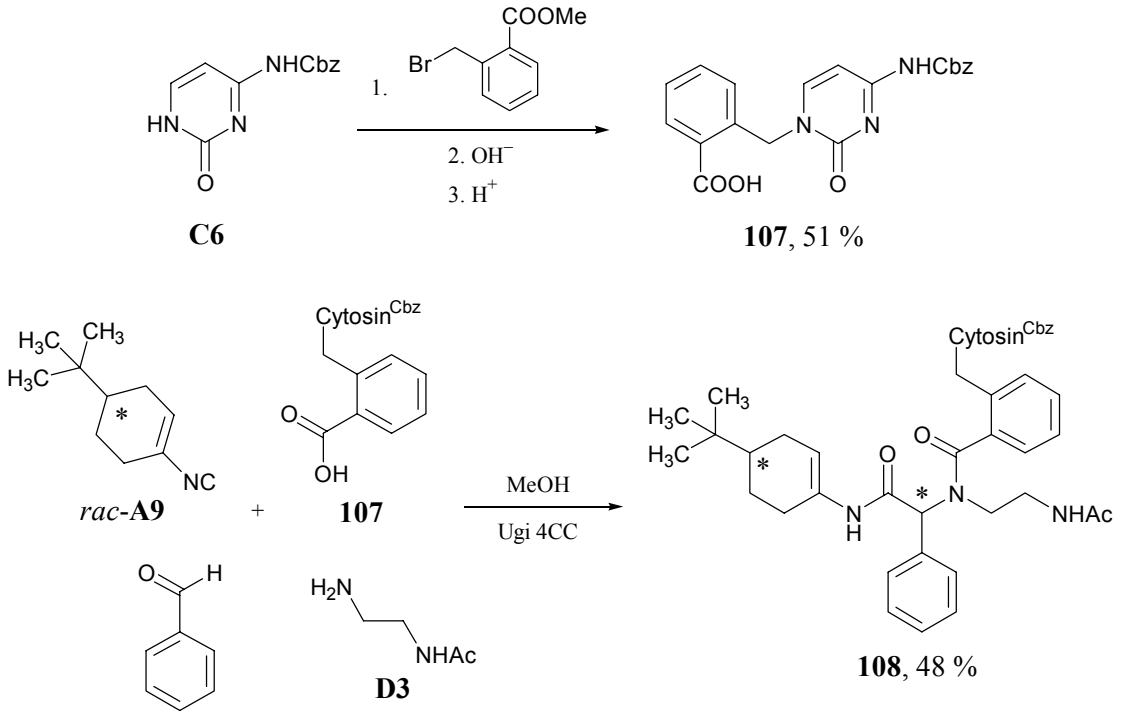


Abb. 4.17 Synthese des Cbz-geschützten Cytosinderivats **107** mit einem aromatischen Carbonsäurelinker und dessen Umsetzung zu dem vollgeschützten PNA-Monomer **108**.

Die Umsetzung von **107** mit *mono*-Acetyl-1,2-ethylendiamin (**D3**),[197] Benzaldehyd und 4-*tert*.-Butyl-cyclohexen-1-yl-isocyanid (*rac*-**A9**) generiert das vollgeschützte PNA-Monomer **108** mit einer [6+5-Bindungen]-Geometrie.

Variation der Isocyanidkomponente:

In **Kap. 3** wurde bereits das „wandelbare" Potential anderer Isocyanokomponenten beschrieben. So stellte vor allem die Anwendung des carbonathaltigen Isocyanids **A5** eine große Verbesserung und Vereinfachung bei der *C*-terminalen Entschützung vollgeschützter Pipecolinsäurederivate dar. Im Folgenden sollen als „wandelbare" Isocyanide das silyletherhaltige Isocyanid **A2** und die carbonathaltigen Isocyanide **A5** bzw. **A7** ebenfalls auf ihre Eignung zur Darstellung von PNA-Monomeren *via* Ugi-Reaktion überprüft werden.

Für erste orientierende Versuche wurde das Isocyanid **A2** als „wandelbare" Komponente ausgewählt. Die Spaltung des aromatischen sekundären Amids soll, wie in **Kap. 3** beschrieben, in 4 N wäßriger Salzsäure durchgeführt werden. Diese stark sauren Bedingungen sind jedoch nicht mit dem Vorhandensein einer säurelabilen *N*-terminalen Boc-Schutzgruppe vereinbar.

Aus diesem Grund wurde für eine Untersuchung *O*-Benzyl-ethanolamin[198] **D4** als Aminokomponente in der Ugi-Reaktion eingesetzt. *O*-geschütztes Ethanolamin spielte bereits eine zentrale Rolle bei der Darstellung von PNA-DNA-Chimären.[70]

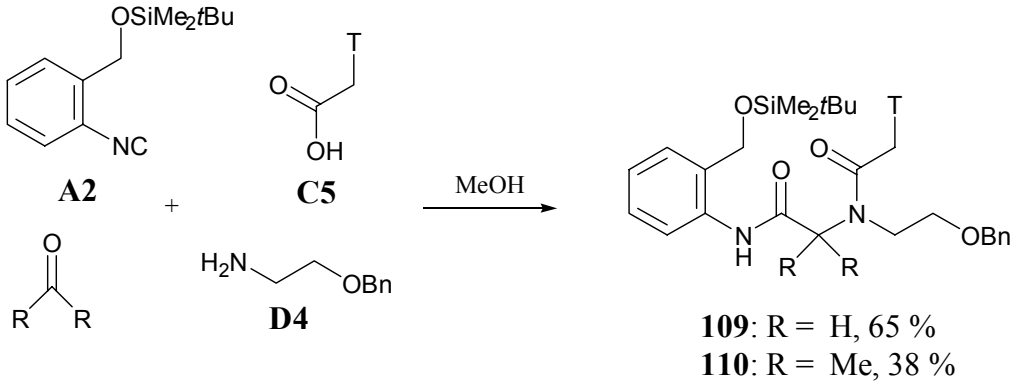


Abb. 4.18 Darstellung der Bisamide **109** und **110** *via* Ugi 4CC mit dem Isocyanid **A2** als „wandelbare" Komponente. Die Darstellung von **109** erfolgte mit dem trimeren Paraformaldehyd, aus Gründen der Übersichtlichkeit ist hier nur das monomere Formaldehyd (R^1 = H) dargestellt.

Die Ugi 4CC mit dem „wandelbaren" Isocyanid **A2**, dem Amin **D4**, Thymin-Essigsäure **C5**[96] und Aceton bzw. Paraformaldeyd in äquimolarer Menge liefert die vollgeschützten Bisamide **109** und **110** nach chromatographischer Reinigung der Rohprodukte in guter bzw. moderater Ausbeute (**Abb. 4.18**).

Zur Untersuchung des „wandelbaren" Potentials der carbonathaltigen Isocyanide **A5** und **A7** wurden die Bisamide **111-114** mittels einer Ugi 4CC jeweils mit Thymin-Essigsäure[96] **C5** dargestellt. Neben *O*-Benzyl-ethanolamin **D4** (**111-112**) wurden ebenfalls *mono*-Boc-ethylendiamin **D2** (**113**) und das nicht funktionalisierte *n*-Butylamin (**114**) als Aminokomponenten eingesetzt, um mögliche Nebenreaktionen bei der mit KO*t*Bu durchgeführten Spaltung des sekundären Amides der Ugi-Addukte auszuschließen. Als Oxokompontenten wurden neben Cyclohexanon auch wiederum Paraformaldehyd und Aceton eingesetzt (**Abb. 4.19**).

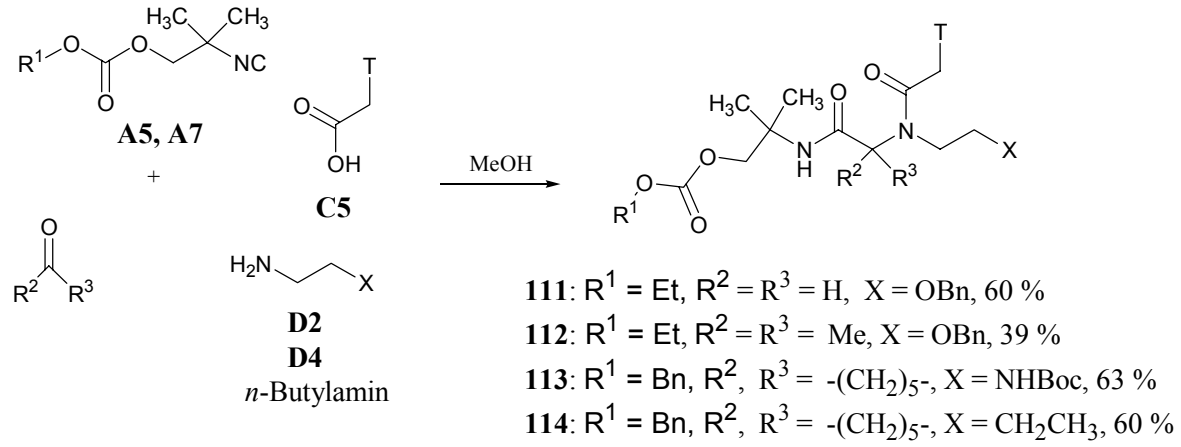


Abb. 4.19 Darstellung der Bisamide **111-114** *via* Ugi 4CC mit **A5** und **A7** als „wandelbare" Isocyanokomponente.

4.2.3 Synthese *C*-terminal entschützter PNA-Monomere durch Postkondensationsmodifikation von Ugi-Bisamiden

Wie bereits erwähnt sind die im vorherigen Abschnitt vorgestellten Ugi-Addukte **85-114** *per se* nicht zur Darstellung von PNA-Oligomeren geeignet, sondern stellen lediglich Precursor für *C*-terminal entschützte, monomere Bausteine dar, die durch eine Postkondensations-modifikation dargestellt werden sollen.

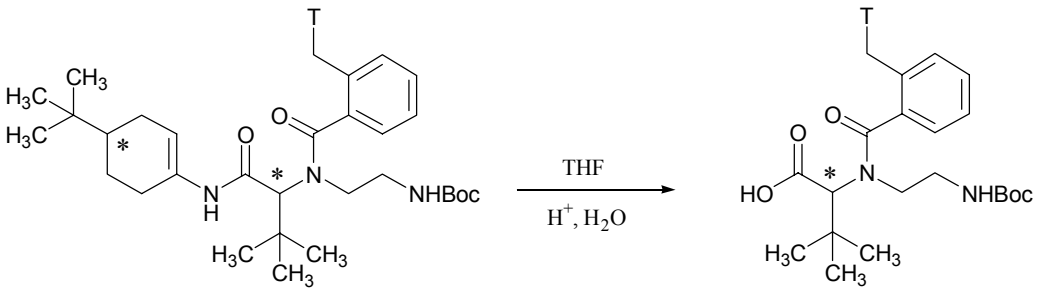
Hydrolyse vinylischer Bisamide zur freien Carbonsäure

Die Hydrolyse der vinylischen, sekundären Amide der Ugi-Addukte wurde bereits eingehend von Maison[96] vorgestellt, und sie zeigte sich unabhängig von der Struktur des eingesetzten vinylischen Isocyanids. Sowohl Ugi-Addukte, die mit dem Isocyanid **A8** als auch die, die mit *rac*-**A9** dargestellt worden sind, ermöglichten eine Hydrolyse zu den korrespondierenden freien Carbonsäuren.[186]

Exemplarisch für die in dieser Arbeit vorgestellten vollgeschützten PNA-Monomere mit einer vinylischen Schutzgruppe am *C*-Terminus soll an dieser Stelle die Postkondensations-modifikation des Ugi-Addukts *rac*-**96** vorgestellt werden.

Zu diesem Zweck wurde das Bisamid *rac*-**96** in THF gelöst und bei 0°C wurde konz. wäßrige Salzsäure zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h gerührt, wobei es sich langsam bis auf Raumtemperatur erwärmte. Nach Neutralisation mit festem Na_2CO_3 wurde abfiltriert und das

C-terminal entschützte PNA-Monomer *rac*-**115** konnte aus Diethylether in 47 % Ausbeute als farbloser Feststoff kristallisiert werden.



rac-**96** *rac*-**115**, 47 %

Abb. 4.20 Saure Hydrolyse des vinylischen Bisamides *rac*-**96** zu dem *C*-terminal entschützten PNA-Monomer *rac*-**115**.

Die bei der sauren Hydrolyse erreichte Ausbeute von 47 % ist deutlich geringer als die, die Maison in der Regel für analoge Amidspaltungen unter gleichen Reaktionsbedingungen beobachtet hat (ca. 80 %).[186] Die im Vergleich zu Maison schlechtere Ausbeute kann durch den aromatischen Charakter der *N*-Acylgruppierung erklärt werden.

Für die Spaltung eines vinylischen sekundären Amides in die korrespondierende Carbonsäure und ein primäres Amin ist nach Keating und Armstrong die Bildung eines intermediären Münchnons unabdingbar (siehe **Kap. 3**).[139]
Wird dieses Münchnon nicht gebildet, so ist das primäre Amid das Hauptprodukt. Die Entstehung des Münchnons ist jedoch eng mit den elektronischen Verhältnissen der *N*-Acylgruppe, also von der in der Ugi-Reaktion eingesetzten Carbonsäure, verknüpft. So setzte Maison fast ausschließlich Nukleobase-Essigsäuren in der Ugi-Reaktion ein, wodurch *N*-Acetylgruppen in den Produkten entstanden. Dagegen besitzt *rac*-**96** eine *N*-Benzoylgruppierung. Eine aromatische *N*-Acylgruppierung erschwert die Hydrolyse der vinylischen Amide, welche durch eine signifikante Ausbeuteverminderung indiziert wird.[199]

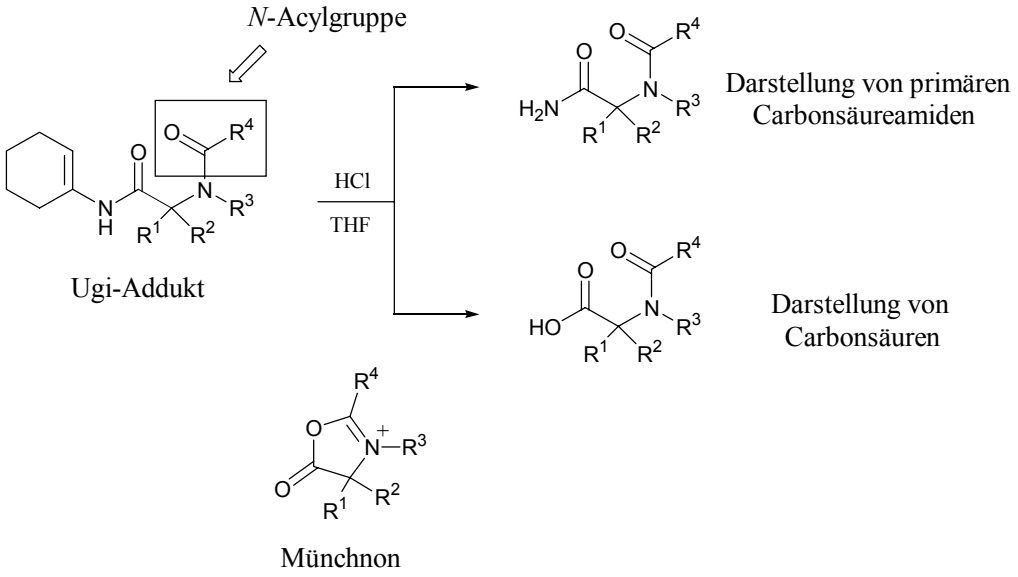


Abb. 4.21 Saure Hydrolyse von vinylischen Bisamiden. Die elektronische Beschaffenheit der *N*-Acylgruppe ist für die Entstehung des Münchnons und damit für die Darstellung der Carbonsäure von zentraler Bedeutung.

Diese ausgeprägte Sensibilität der vinylischen Isocyanide gegenüber der strukturellen und elektronischen Beschaffenheit des Ugi-Addukts bei der Amidspaltung ist ein erheblicher Nachteil für die Entwicklung einer „idealen Synthese“ von PNA-Monomeren *via* Ugi-Reaktion. Durch die sorgfältige Auswahl der in der Ugi-Reaktion eingesetzten Carbonsäurekomponente kann dieses Problem allerdings gut umgangen werden. Damit geht jedoch ein Teil der Allgemeingültigkeit dieser Reaktion verloren.

Hydrolyse vinylischer Bisamide zum primären Carbonsäureamid-Precursor für retro-inverso-PNA-Monomere

Es stellt sich die Frage, ob die Entstehung des Münchnons nur von der elektronischen Beschaffenheit der *N*-Acylgruppe abhängt, oder ob man auch durch die Variation der Hydrolysebedingungen die Entstehung des Münchnons verhindern kann. Damit könnte man selektiv das ansonsten unerwünschte primäre Carbonsäureamid generieren.

Primäre Carbonsäureamide mit einer Nukleobase in der Seitenkette werden als Schlüsselverbindungen bei der Synthese von sogenannten Retro-Inverso-PNAs[200] benötigt. Bei dieser Variante der aeg-PNA ist das Aminoethyl-Aminosäure-Rückgrat *quasi* umgedreht worden (**Abb. 4.22**).

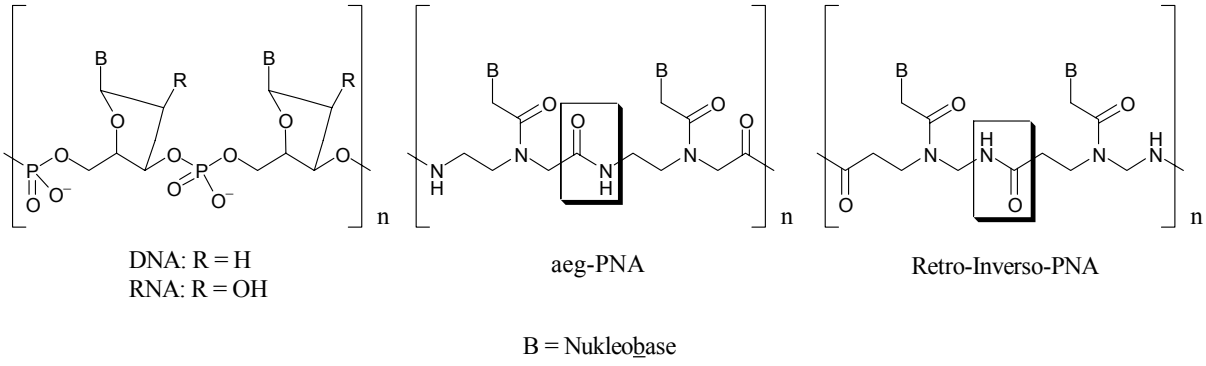


Abb. 4.22 Strukturvergleich der aeg-PNA und der Retro-Inverso-PNA mit den natürlichen Vorbildern DNA und RNA.

Die Retro-Inverso-PNA wird wie die aeg-PNA durch Oligomerisierung von monomeren Einheiten nach den Regeln der Peptidchemie aufgebaut. Die dafür benötigten monomeren Einheiten werden mehrstufig erzeugt.[201] Im ersten Schritt wird das Rückgrat durch eine *N*-Alkylierung von β-Alaninethylester-Hydrochlorid mit 2-Chloracetamid erzeugt. Im zweiten Schritt erfolgt dann die Kupplung der Nukleobase-Essigsäure auf das Rückgrat. Das primäre Carbonsäureamid wird dann einem modifizierten Hofmann-Abbau mit *I*,*I*-Bis-(trifluoracetoxy)-iodbenzol[202] unterworfen und zur Stabilisierung des resultierenden primären Amins *in situ* mit Boc-Anhydrid „gecappt“ (**Abb. 4.23**). Der Aufbau des Oligomers erfolgt schließlich *N*-seitig nach Entfernung der Boc-Schutzgruppe.

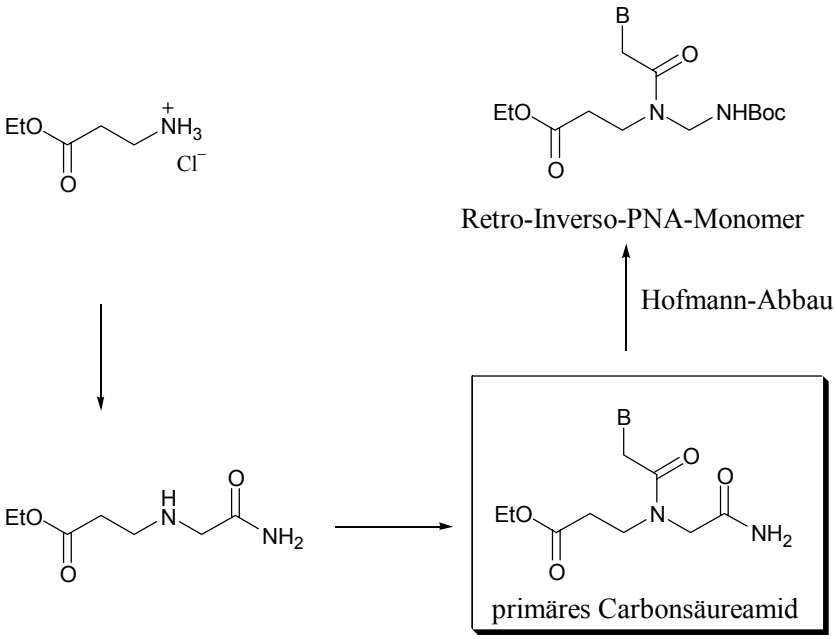


Abb. 4.23 Schematisierte Synthese von Retro-inverso-PNA-Monomeren.

Bei geeigneter Auswahl der Edukte sollte es möglich sein, die Schlüsselkomponente für die Darstellung des Retro-Inverso-PNA-Monomers, d. h. ein primäres Amid, *via* Ugi-Reaktion zu synthetisieren.

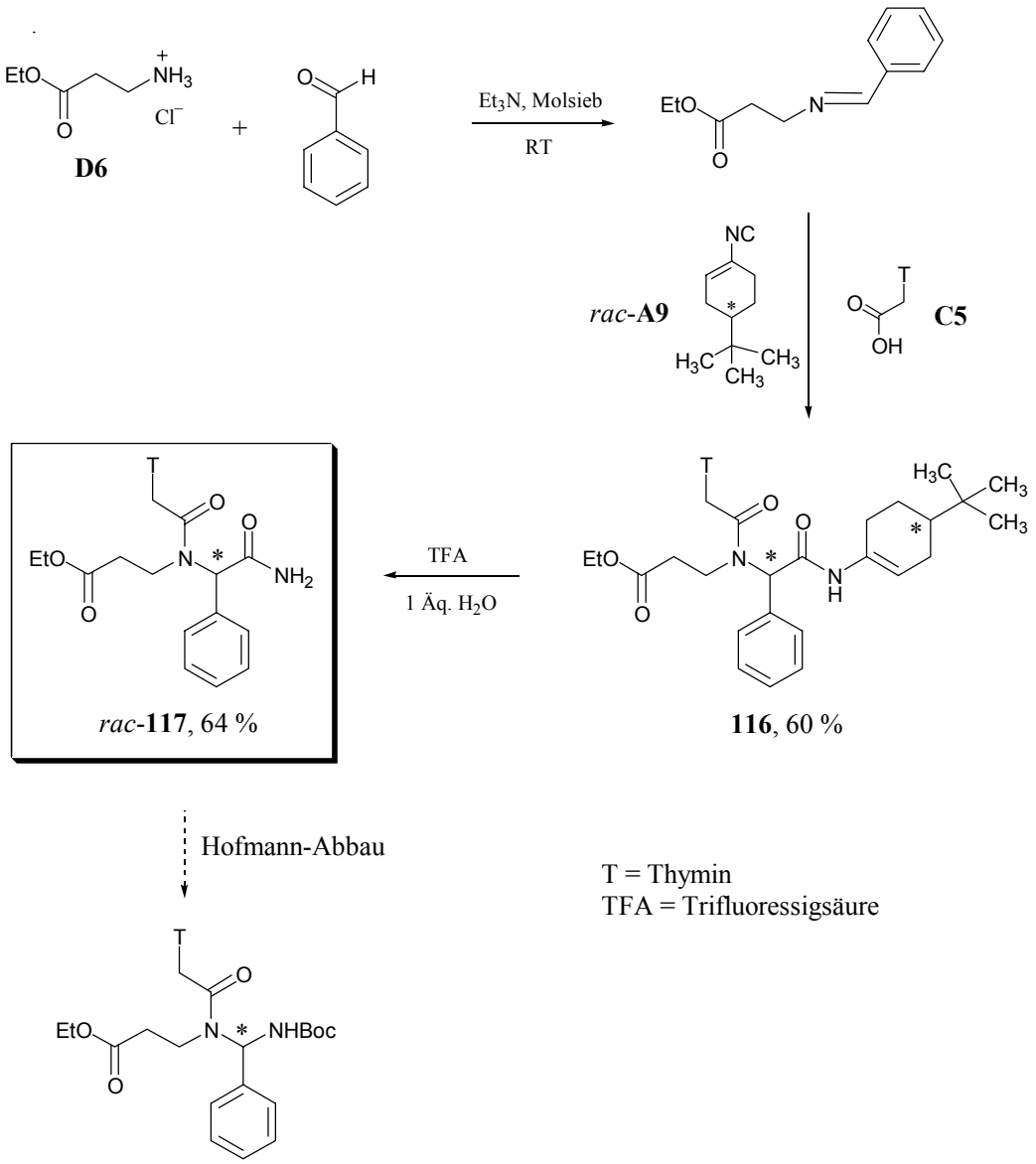


Abb. 4.24 Darstellung des Ugi-Bisamids **116** *via* Ugi 4CC und anschließender selektiver Hydrolyse zum primären Carbonsäureamid *rac*-**117**.

Die mittels Molsieb unterstützte Kondensation von β-Alaninethylester-Hydrochlorid (**D6**) mit Benzaldehyd und einer äquimolaren Menge an Triethylamin als Chlorwasserstofffänger in Toluol lieferte das korrespondierende Imin. Nach Filtration und Einengung folgte die Zugabe von *tert*.-Butyl-cyclohexen-1-yl-isocyanid (*rac*-**A9**) und Thymin-Essigsäure[96] **C5** in Methanol

(Ugi 3CC). Nach 48 h Rühren bei Raumtemperatur konnte nach Abdampfen des Lösungsmittels und anschließender Chromatographie an Kieselgel das Bisamid **116** als racemisches Diastereomerengemisch in guter Ausbeute isoliert werden (**Abb. 4.24**).
Die selektive Darstellung des primären Amides aus diesem vinylischen Bisamid **116** gelingt durch die Modifikation des Hydrolyseprotokolls. Durch Behandlung von **116** mit exakt einem Äquivalent Wasser (anstelle von Wasser im Überschuß) und Trifluoressigsäure in THF konnte nach Chromatographie das primäre Carbonsäureamid *rac*-**117** in guter Ausbeute isoliert werden.
Das primäre Amid *rac*-**117** sollte nun dem modifizierten Hofmann-Abbau nach der oben beschriebenen, literaturbekannten Methode[200] zugänglich (gestrichelter Pfeil) und ein so generiertes Amin ein interessanter Precursor für die Synthese von Retro-Inverso-PNA-Oligonukleotiden sein. Erfolg verspricht man sich vor allem in der Anwendung von Chimären aus PNA und Retro-Inverso-PNA[203] als Antisense- oder Antigen-Oligonukleotide.
Die einfache Synthese von *rac*-**117** ist wiederum ein Beispiel für das hohe synthetische Potential der Ugi-Reaktion.

Hydrolyse benzyloxyhaltiger Bisamide

Die Hydrolyse der sekundären Amide von **109** und **110** erfolgte in Analogie zu dem in **Kap. 3** beschriebenen Vorgehen. Dabei wurden die Bisamide **109** und **110** jeweils in Methanol gelöst und mit 4 n wäßriger Salzsäure versetzt. Die Reaktion bei Raumtemperatur wurde mittels DC-Kontrolle verfolgt. In beiden Fällen war nach der Zugabe der Säure eine signifikante Wärmeentwicklung zu beobachten, gefolgt von einer Eintrübung der Reaktionslösung nach ca. 30 Minuten. Nach 72 h klarten die Suspensionen wieder auf. Im Fall der Hydrolyse des α-unsubstituierten Bisamids **109** indizierte die DC-Platte ein komplexes Produktgemisch, wohingegen bei der Hydrolyse des α-dimethylsubstituierten Bisamids **110** nur ein Produktfleck zu erkennen war. Demzufolge scheiterte der Versuch einer chromatographischen Trennung der Hydrolyseprodukte von **109** nach Neutralisation. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts ergab jedoch, daß zu einem nicht unbeträchtlichen Teil das sekundäre Amid von **109** in den korrespondierenden Methylester überführt werden konnte. Im Massenspektrum ist weiterhin ein Molekülmassen-Peak bei m/z = 390 mit einer Intensität von 100 % zu erkennen. Leider führte auch eine kristallisatorische Reinigung des Rohproduktes nicht zum Erfolg, so daß eine erfolgreiche Hydrolyse nur vermutet werden kann.

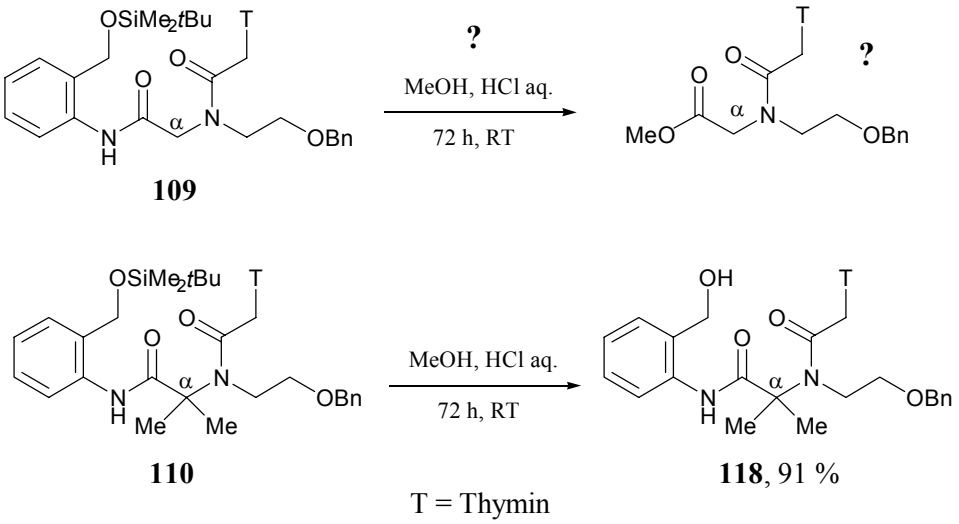


Abb. 4.25 Versuch der sauren Hydrolyse der Bisamide **109** und **110**.

Als Hauptprodukt der Hydrolyse von **110** konnte, nach chromatographischer Reinigung, das am aromatischen Ring *O*-entschützte Bisamid **118** mit einer Ausbeute von 91 % identifiziert werden. Diese hohe Ausbeute indiziert, daß es in der gleichen Reaktionszeit wie bei der Hydrolyse von **109** zu keiner nennenswerten Umwandlung des Amides in Methylester gekommen ist. Offensichtlich kommen auch hier, ähnlich wie in **Kap. 3** bereits beschrieben, sterische Behinderungen durch die größeren Methylsubstituenten bei **110** (anstelle der H-Atome bei **109**) in α-Position des Aminosäuregrundgerüstes zur Geltung. Die Hydrolyse von **110** wird dadurch offensichtlich verhindert bzw. erschwert.

Spaltung carbonathaltiger Bisamide

Die KO*t*Bu -vermittelte Spaltung der sekundären Amide der Ugi Addukte **111-114** in THF verlief leider nicht erfolgreich. In allen Fällen wurden nur komplexe Produktgemische erhalten. Da der Mechanismus der KO*t*Bu-vermittelten Umwandlung des sekundären Amides auf einer Abstraktion des Protons der sekundären NH-Funktion basiert, ist es im Fall von **113** nicht allzu verwunderlich, daß die selektive Spaltung nicht erfolgreich ist, da **113** am *N*-Terminus ein weitere carbamatgeschützte NH-Funktion besitzt, die ebenfalls einer Protonenabspaltung zugänglich sein könnte.

Auf den ersten Blick ist es umso überraschender, daß **111**, **112** und **114**, die keine zweite NH-Funktion im Rückgrat aufweisen, ebensowenig einer selektiven Spaltung zugänglich sind.

Betrachtet man aber die Struktur von beispielsweise **113** genauer, so sind an weiteren Stellen im Molekül Möglichkeiten einer Protonabstraktion gegeben (**Abb. 4.26**). So könnte eine Abstraktion neben der Boc-geschützten NH-Funktion auch an der bisamidischen NH-Funktion des Thymins erfolgen. Auch eine Abstraktion an der CH-aciden Methylengruppe des Thyminacetyl-Linkers könnte möglich sein. So berichtete Schlemminger[148] von einer intramolekularen Dieckmann-Kondensation als Nebenreaktion bei der basenvermittelten Spaltung von nitrophenylhaltigen Ugi-Addukten aufgrund einer solchen H-Abstraktion am Methylenlinker.

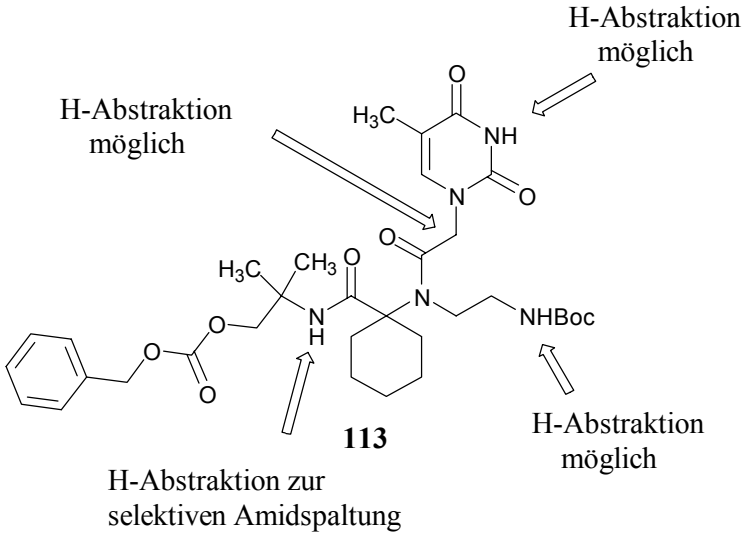


Abb. 4.26 Mögliche Angriffsmöglichkeiten bei der Behandlung vollgeschützter PNA-Monomere mit Kalium-*tert*.-butylat am Beispiel des Ugi-Addukts **113**.

Hier wird die Grenze für die Anwendbarkeit der carbonathaltigen Isocyanide **A5** und **A7** deutlich. Während sich **A5** bei der Darstellung von *C*-terminal entschützten Pipecolinsäurederivaten noch als hervorragende, „wandelbare“ Komponente präsentierte, so scheitert leider die Erweiterung dieser Anwendung auf komplexere Moleküle. Die Behandlung der vollgeschützten PNA-Derivate **111-114** mit Kalium-*tert*.-butylat erweist sich als zu aggressiv, um eine selektive Spaltung des sekundären Amids zu erlauben.

Am Beispiel der PNA-Monomer-Synthese *via* Ugi-Reaktion wurde vor kurzem ein möglicher Weg beschrieben, carbonathaltige Ugi-Addukte mittels Kalium-*tert*.-butylat selektiv *C*-terminal zu entschützen.[204]

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, daß bei der Suche nach einer „idealen Synthese“ von PNA-Monomeren in der Ugi-Reaktion eine effiziente Synthesealternative gefunden worden ist. Die Durchführung der Ugi-Reaktion als Eintopfsynthese erlaubt die einfache Darstellung vollgeschützter PNA-Monomere in der Regel in guten Ausbeuten und mit hochvariablen Substitutionsmustern am Rückgrat oder am Linker.

Aufgrund ihrer Vielseitigkeit eignet sich die Ugi-Reaktion insbesondere für die kombinatorische Chemie. Eine kombinatorische Methodik könnte auch ein leistungsfähiger Ansatz für eine Strukturoptimierung von PNA-Oligonukleotiden auf der Basis von Strukturmodifikationen in den Monomeren sein.[205]

Einer Postkondensationsmodifikation sind die Ugi-Bisamide zugänglich, wenn vinylische Isocyanide als Isocyanokomponenten eingesetzt werden. Um das Potential der Ugi-Reaktion zur Darstellung oligomerisierbarer PNA-Monomere vollständig nutzen zu können, muß jedoch die in der Ugi-Reaktion verwendete Carbonsäure sorgfältig ausgesucht werden. Um die Entstehung des sogenannten Münchnons zu unterstützen, muß auf die Verwendung elektronenarmer Carbonsäuren verzichtet werden.

Der Einsatz anderer „wandelbarer“ Isocyanide für die Darstellung *C*-terminal entschützter PNA-Monomere *via* Ugi-Reaktion war bisher nicht erfolgreich. Durch die Entwicklung neuartiger „wandelbarer“ Isocyanide wird hier jedoch ein großes Potential für eine Weiterführung dieser Arbeiten geboten.

Kapitel 5

Addition von Säurechloriden an acyclische, funktionalisierte Imine: Synthese von monomeren Precursorn für die Darstellung von PNA-DNA-Chimären und PHONAs

5.1 *N*-Acyliminiumionen: wertvolle Synthesebausteine für α-substituierte Aminosäurederivate

Imine sind hervorragende Ausgangssubstanzen, um α-funktionalisierte Amine bzw. Aminosäurederivate darzustellen. So sind sie, wie in dieser Arbeit am Beispiel der Ugi-Reaktion beschrieben, einer Reihe von Additionsreaktionen an ihrer polarisierten C=N-Doppelbindung zugänglich.[76]

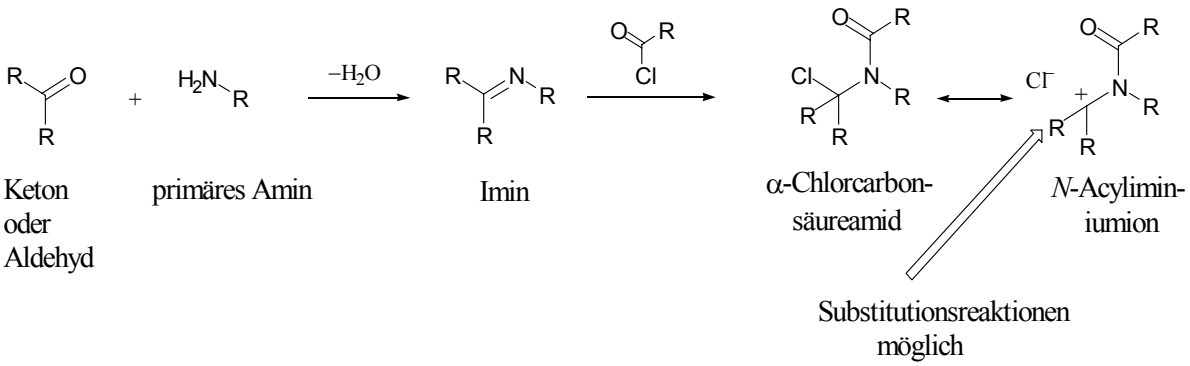


Abb. 5.1 „Imin-Säurechlorid-Methode“[206] zur Darstellung von *N*-Acyliminiumionen.

Unter diesen Additionsreaktionen ist die „Imin-Säurechlorid-Methode“[206] zu α-substituierten *N*-acylierten Aminen aufgrund ihrer in der Regel einfachen Durchführung von besonderem Interesse. Dabei wird ein Säurechlorid an ein frisch dargestelltes Imin addiert. Die so generierten α-Chlorcarbonsäureamide entsprechen in ihrer ionischen Grenzform den Strukturmerkmalen der sogenannten *N*-Acyliminiumionen.[207]

N-Acyliminiumionen sind z. B. einer Vielzahl anschließender, aus synthesetaktischen[10] Gründen meist *in situ* durchgeführten, Substitutionsreaktionen[208] sowohl intramolekular[207] als auch intermolekular,[209] zugänglich.

Ein interessantes Beispiel für eine intramolekulare Substitution wurde vor kurzem von Maison[96] vorgestellt. Durch die Addition von Thymin-Essigsäurechlorid **C7**[96] an ein funktionalisiertes acyclisches Imin, welches durch die Kondensation von Glyoxylsäureethylester und *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin dargestellt wurde, konnte Maison intermediär ein *N*-Acyliminiumion generieren, welches an α-Position intramolekular durch die carbamatgeschützte NH-Funktion substituiert worden ist (Weg **A**, **Abb. 5.2**).

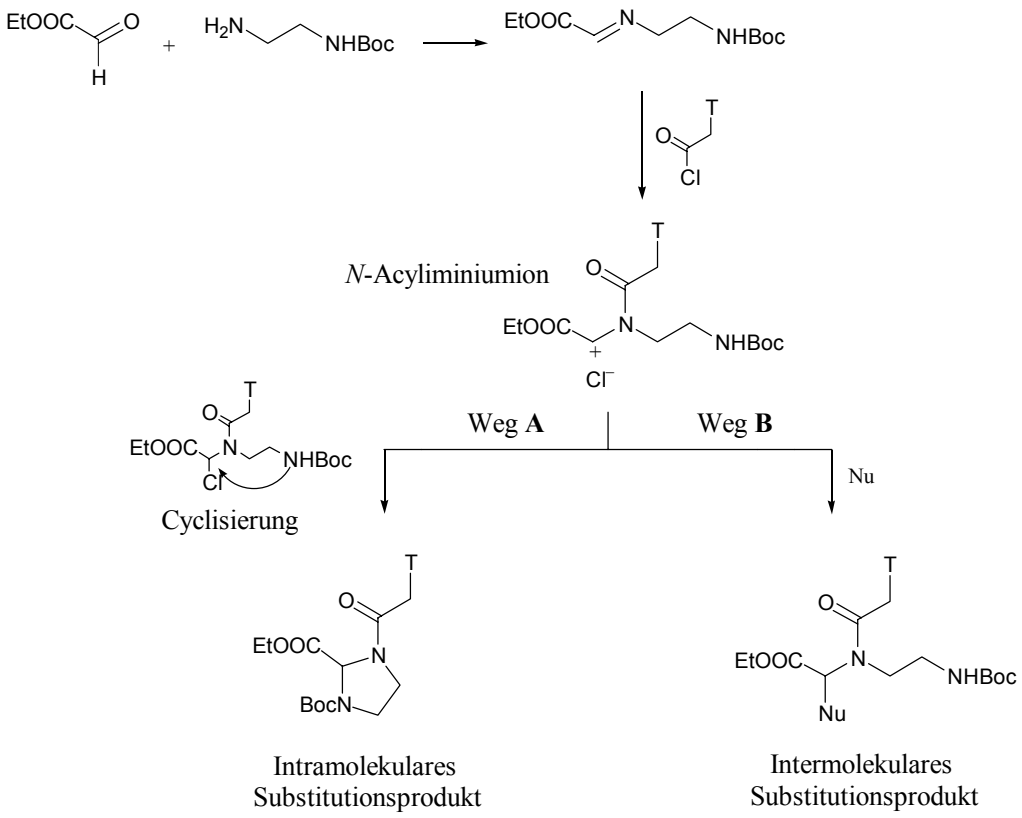


Abb. 5.2 Intramolekulare Substitution zur Darstellung cyclischer Nuklobase-Aminosäure-Chimäre (Weg **A**) im Vergleich zur intermolekularen (Weg **B**). Nu = Nukleophil

[10] Die Reaktivität der *N*-Acyliminiumionen spiegelt sich häufig in einer ausgeprägten Hydrolyselabilität wider, die zu unerwünschten Nebenreaktionen führt.

Durch einen Vergleich des resultierenden intramolekularen Substitutionsprodukts, ein unsymmetrisch *N*-acyliertes Imidazolidinderivat, mit bekannten Strukturelementen verschiedener PNA-Monomere verdeutlichte Maison deren mögliche Funktion als turninduzierende Bestandteile in Oligonukleotidanaloga.[96]
Durch die Variation der einseitig carbamatgeschützten Diamine und der Oxokomponenten konnte Maison diverse cyclische Nukleobase-Aminosäure-Chimäre generieren. Der Einsatz von *mono*-carbamatgeschützten 1,2-Diaminen in der oben beschriebenen Synthesesequenz liefert Imidazolidinringsysteme,[210] 1,3-Diamine Hexahydropyrimidinringe und durch die Verwendung von einseitig geschütztem *o*-Phenylendiamin konnte sogar ein cyclisches PNA-Monomer mit einer zentralen Benzoimidazolidineinheit aufgebaut werden.[96]

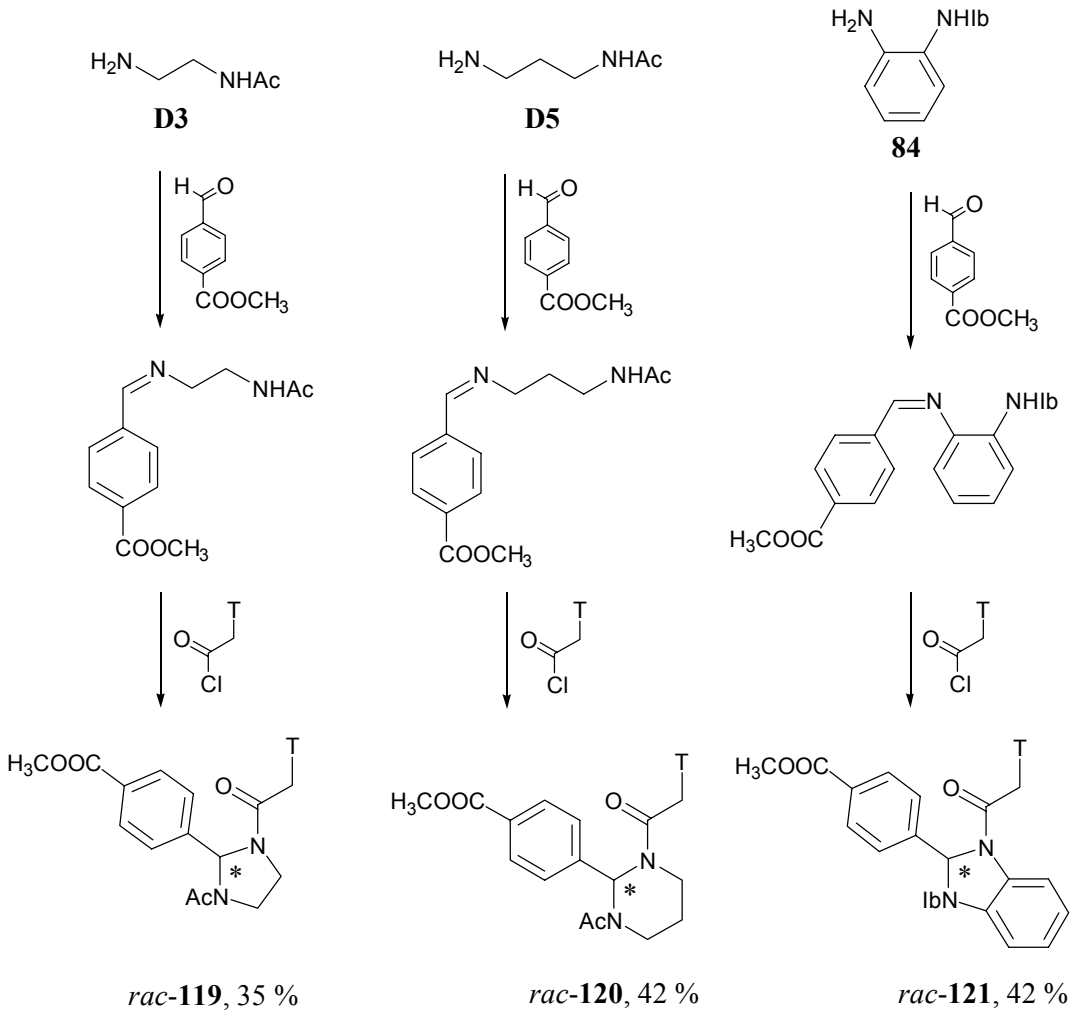
Der Schlüsselschritt zur Darstellung dieser Nukleobase-Aminosäure-Chimäre ist die intramolekulare Cyclisierung des *N*-Acyliminiumion-Intermediats.
Eine Unterdrückung dieser Cyclisierung allerdings würde den Weg zu acyclischen PNA-Monomeren eröffnen. Dieser Syntheseweg von PNA-Monomeren über *N*-Acyliminiumionen wäre eine neuartige Variante, die, ebenso wie die Mehrkomponentenkondensation nach Ugi in **Kap. 4**, als Eintopfreaktion durchgeführt werden könnte. Auf teure Kupplungsreagenzien könnte ebenfalls verzichtet werden. Anstelle der Cylisierung sollte eine intermolekulare Substitution des Chlorids durch unterschiedliche Nukleophile (Nu) treten (Weg **B**, **Abb. 5.2**). Durch die Variation der Nukleophile könnten unterschiedliche Substituenten und Funktionalitäten an α-Position des Aminosäuregrundgerüsts eingebaut werden und damit der Strukturvielfalt dieser PNA-Monomere neue Wege eröffnen.

5.2 Addition von Säurechloriden an funktionalisierte Imine: Synthese cyclischer Aminosäure-Nukleobase-Chimäre

Die oben beschriebene intramolekulare Cyclisierung wird durch einen nukleophilen Angriff der carbamatgeschützten NH-Funktion verursacht. Maison verwendete eine Vielzahl an Carbamatschutzgruppen für diese Cyclisierungsreaktion, so z. B. Boc, Cbz oder auch Etoc und konnte nachweisen, daß die Nukleophilie des Stickstoffs in allen Fällen für eine intramolekulare Substitution ausreicht.[96]

Ein Weg, die Nukleophilie der NH-Funktion zu senken und somit eine Cyclisierung zu vermeiden, ist der Austausch der einseitig carbamatgeschützten Diaminokomponente durch Diamine mit einer einseitigen Amidschutzgruppe.

Entsprechende Diaminokomponenten wurden bereits in **Kap. 4** vorgestellt. So bietet sich für diese Untersuchung die Verwendung von *mono*-Acetyl-1,2-ethylendiamin[197] **D3** und *mono*-Isobutyryl-1,2-phenylendiamin **84** an. Ferner wurde zu diesem Zweck *mono*-Acetyl-1,3-propylendiamin **D5**[211] synthetisiert.



rac-**119**, 35 % *rac*-**120**, 42 % *rac*-**121**, 42 %

Ac = Acetyl, Ib = Isobutyryl, T = Thymin

Abb. 5.3 Synthese cyclischer Aminale *rac*-**119** bis *rac*-**121** ausgehend von einseitig amidgeschützten Diaminen.

Die drei Diamine wurden jeweils mit 4-Carboxymethyl-benzaldehyd als Modellcarbonyl-verbindung zu den korrespondierenden Iminen kondensiert. Die Bildung der Imine erfolgte entweder am Rotationsverdampfer mittels dreimaliger Koevaporation mit Toloul oder durch Rühren in Dichlormethan mit Molsieb 4 Å bei Raumtemperatur. Nach Aufnahme der Imine in absolutem Dichlormethan (bzw. Filtration vom Molsieb) wurde jeweils eine äquimolare Menge Thymin-Essigsäurechlorid[96] **C7** zugefügt und die Reaktionsgemische wurden 18 h unter Schutzgasatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Als Nukleophil wurde den Reaktionsgemischen jeweils Wasser angeboten.

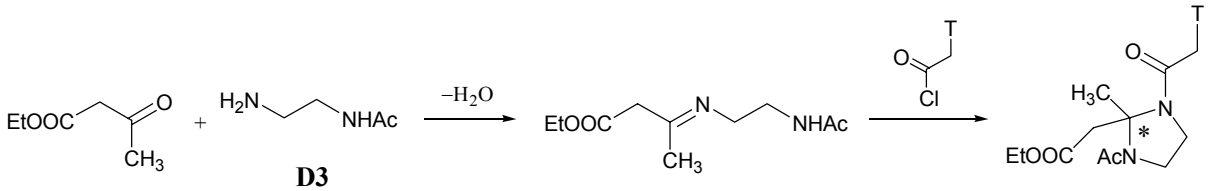
In allen Fällen wurde nach chromatographischer Aufreinigung jedoch nur das intramolekulare Substitutionsprodukt isoliert. So konnten das Imidazolidinderivat *rac*-**119**, das Hexahydropyrimidinderivat *rac*-**120** und schließlich das Benzoimidazolidinderivat *rac*-**121** in jeweils nur moderaten Ausbeuten als farblose Feststoffe erhalten werden (**Abb. 5.3**).

Die erreichten Ausbeuten sind deutlich geringer als die Ausbeuten, die Maison für die carbamatgeschützten cyclischen Aminale berichtet hat (bis zu 91 %).[96] Dies kann zum Einen die Folge erheblicher Schwierigkeiten bei der chromatograpischen Reinigung der Rohprodukte sein, da die aminalischen Bisamide *rac*-**119** bis *rac*-**121** sehr schlechte Löslichkeitseigenschaften in organischen Solventien aufwiesen.[11] Zum Anderen kann es die Folge einer reduzierten Nukleophilie der amidischen NH-Funktion sein, wodurch die Cyclisierung erschwert wird.

Das Ziel, acyclische Nukleobase-Aminosäurederivate durch die Verwendung von Diaminen mit einseitiger Amidschutzgruppe zu erzeugen, wurde somit verfehlt.

Auch die Verwendung einer aliphatischen Ketokomponente anstelle von 4-Carboxymethyl-benzaldehyd zur Iminbildung führt zum Cyclisierungsprodukt. So konnte unter Kondensation des β-Ketocarbonsäureesters Acetessigsäureethylester mit *mono*-Acetyl-1,2-ethylendiamin **D3** und anschließender Addition von Thyminessigsäurechlorid **C7** nur das am Aminalkohlenstoffatom disubstituierte cyclische Imidazolidinderivat *rac*-**122** erhalten werden (**Abb. 5.4**).

[11] Eine Reinigung der Rohprodukte mittels Kristallisation erwies sich als schwierig, da die Rohprodukte erheblich mit ebenfalls schlecht löslicher Thymin-Essigsäure verunreinigt waren, die immer in den Kristallisaten als Verunreinigung auftrat.



rac-**122**, 13 %

Ac = Acetyl, T = Thymin

Abb. 5.4 Darstellung von *rac*-**122**.

Die äußerst moderate Ausbeute von 13 % bei der Darstellung des cyclischen Aminals *rac*-**122** und die Beobachtung, daß kein anderes Primärprodukt aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden konnte, indiziert, daß der Weg zu acyclischen Nukleobase-Aminosäure-Chimären nicht alleine durch die Herabsetzung der NH-Nukleophilie zu bewerkstelligen ist.

Eine Bestätigung dieser Vermutung ergab die Synthese und die Anwendung von *mono*-Trifluoracetyl-1,2-ethylendiamin.[212] Die Elektronendichte und damit die Nukleophilie des Stickstoffatoms ist durch den Trifluorsubstituenten in unmittelbarer Nachbarschaft stark herabgesenkt. Jedoch führt die Anwendung dieses Diamins mit 4-Carboxymethyl-benzaldehyd und Thymin-Essigsäurechlorid nach dem oben beschriebenen Syntheseprotokoll nicht zum Erfolg. Eine DC-Kontrolle der Reaktionslösung zeigte ein komplexes Reaktionsgemisch, das sich nicht als trennbar erwies

Eine weitere Möglichkeit, eine Diaminokomponente in der obigen Synthesesequenz einzusetzen, ist die Anwendung von Diaminen, deren *N*-Valenz einseitig abgesättigt ist. Doch auch hier ergab die Anwendung von kommerziell erhältlichem *N*,*N*-Dibenzyl-1,2-ethylendiamin nur ein komplexes, nicht trennbares Reaktionsgemisch.

Auf die Anwendung weiterer literaturbekannter *N*,*N*-digeschützter Diamine wurde verzichtet, da deren Synthesen z. T. sehr aufwendig sind oder deren „Schutzgruppen“ nur unter drastischeren Bedingungen zu entfernen sind.[138]

5.3 Addition von Säurechloriden an funktionalisierte Imine: Synthese acyclischer Aminosäure-Nukleobase-Chimäre

Die Anwendung einer *mono*-geschützten Diaminokomponente zur Darstellung acyclischer PNA-Monomere *via N*-Acyliminiumionen ist nicht ohne weiteres möglich. Das Ausweichen auf andere Aminokomponenten für die Darstellung acyclischer, funktionalisierter Imine ist demnach unumgänglich.

So wurde bereits die Anwendung von ungeschütztem Ethanolamin in der Synthese von Iminen beschrieben, an denen anschließend Säurechloride addiert worden sind. Auch hier kam es zu einer intramolekularen Substitution des Chlorids durch die freie Hydroxygruppe, wodurch einige Oxazolidinderivate dargestellt werden konnten.[213] Diese Cyclisierung könnte durch die Verwendung von *O*-seitig geschütztem Ethanolamin unterbunden werden. Ein zu diesem Zweck möglicherweise geeignetes Derivat ist *O*-Benzyl-ethanolamin **D4**,[198] welches im Folgenden als Iminprecursor angewendet werden soll.

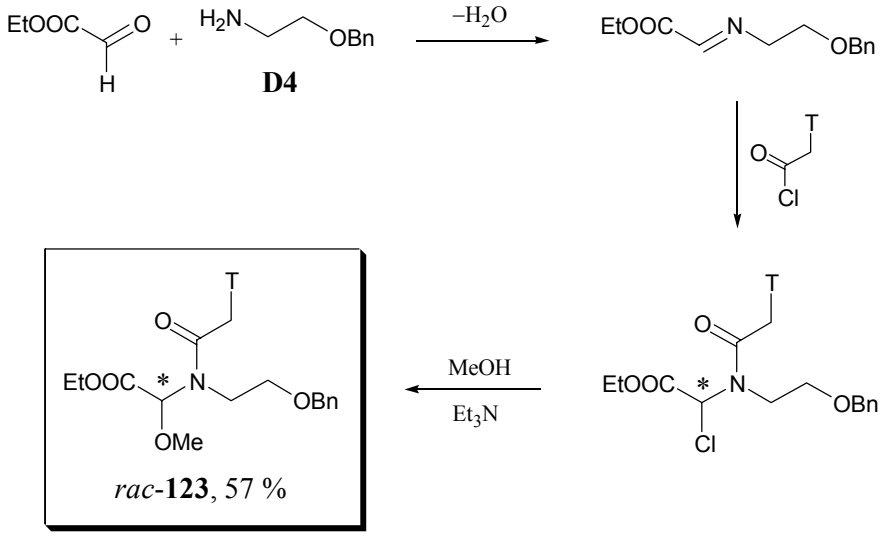


Abb. 5.5 Durch die Verwendung von *O*-Benzyl-ethanolamin wird die intramolekulare Cyclisierung unterbunden: Darstellung des acyclischen Nukleobase-Aminosäure-Chimärs *rac*-**123**.

Die Kondensation von *O*-Benzyl-ethanolamin **D4**[198] mit Glyoxylsäureethylester durch einstündiges Rühren in *abs*. Dichlormethan über Molsieb 3 Å bei Raumtemperatur lieferte das korrespondierende Imin, welches nach Trennung vom Molsieb mit Thymin-Essigsäurechlorid

versetzt wurde. Nach fünfstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde ein Gemisch aus Triethylamin und Methanol als Nukleophil hinzugefügt und über Nacht nachgerührt. Hydrolyse, extraktive Aufarbeitung und anschließende Chromatographie lieferte das acyclische Nukleobase-Aminosäure-Chimär *rac*-**123** in guter Ausbeute (**Abb. 5.5**).

Die Struktur des Aminosäurederivats *rac*-**123** weist interessante Strukturmerkmale auf. Ähnliche Strukturen wurden in der Vergangenheit auch als Linkermoleküle der beiden unterschiedlichen Molekülteile in den sogenannten PNA-DNA-Chimären eingesetzt.[70,182,214] Der *C*-terminale Teil des Linkermoleküls wird dabei mit einem PNA-Oligomer verknüpft, während *O*-terminal das DNA-Oligonukleotid angebunden wird (**Abb. 5.6**).

Chimäre Moleküle aus PNA und DNA werden bessere Aussichten für eine Anwendung in der Antisense- oder Antigentherapeutik zugesprochen als der reinen PNA, da sie eine bessere Bioverfügbarkeit aufweisen, weniger Tendenz zur Selbstaggregation zeigen und zudem in der Lage sind, die RNase H zu stimulieren.[70]

PNA-DNA-Chimär

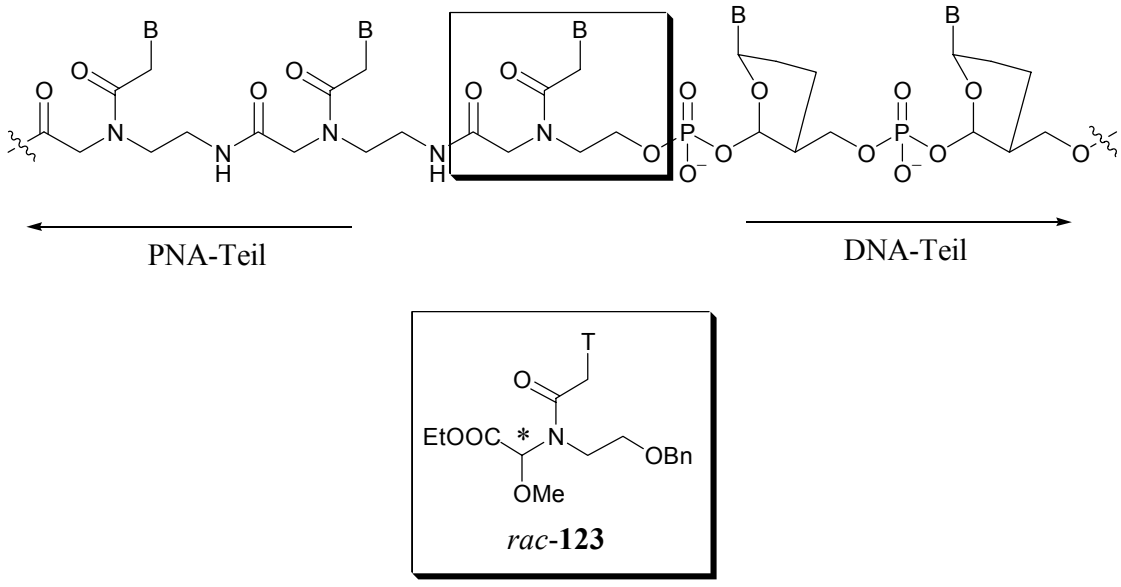
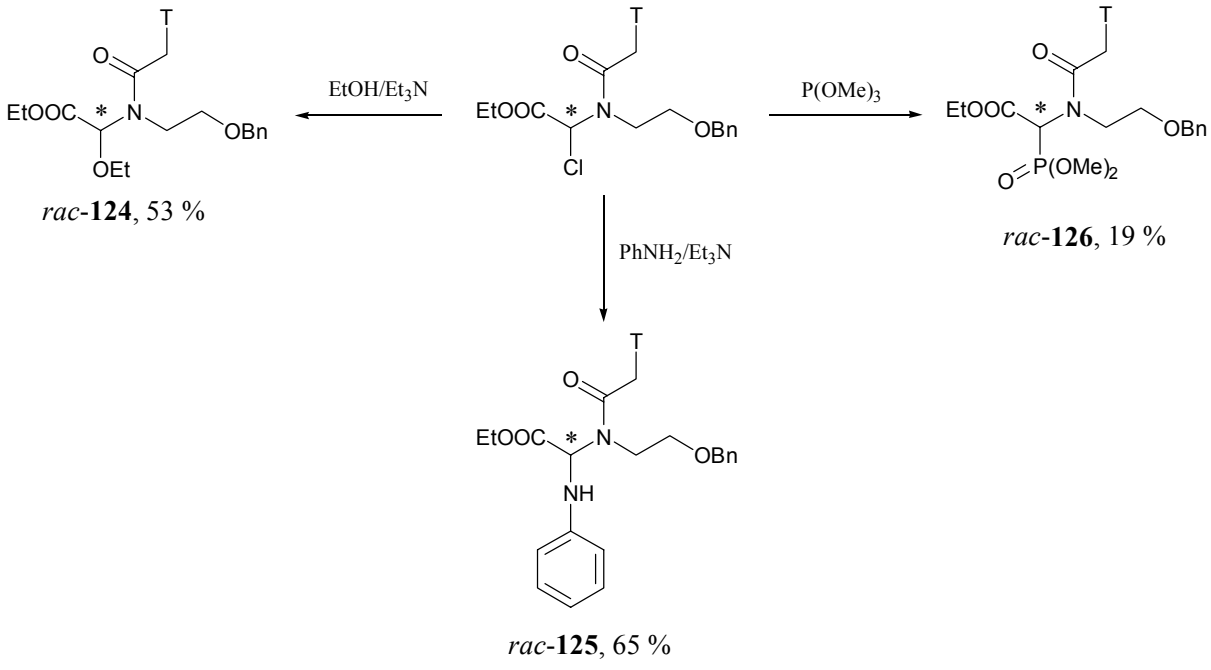


Abb. 5.6 Strukturvergleich von *rac*-**123** mit dem Linkermolekül eines PNA/DNA-Chimärs (Dargestellt ist ein PNA-(pseudo-3´)/5´-DNA-Chimär[215]).

Der Aufbau von PNA-DNA-Chimären erfolgt am besten aus monomeren Einheiten über eine Festphasensynthese.[182] Dies macht die Synthese monomerer Linkermoleküle *via* Säurechloridaddition an funktionalisierte Imine interessant, da durch die Verwendung verschiedener Nukleophile eine Vielzahl neuartiger, an α-Position unterschiedlich substituierter, oligomerisierbarer Monomere zugänglich sind.

Eine Erweiterung des oben beschriebenen Syntheseprotokolls zur Darstellung von *rac*-**123** auf andere Nukleophile gelingt problemlos. So konnten das α-Ethoxy- *rac*-**124**, das α-Aminophenylderivat *rac*-**125** und das α-Phosphono-Derivat *rac*-**126** dargestellt werden. Als Nukleophile wurden Ethanol (*rac*-**124**), Anilin (*rac*-**125**) und Trimethylphosphit (*rac*-**126**) verwendet (**Abb. 5.7**).

Die Synthese der Verbindungen *rac*-**123** bis *rac*-**126** spiegelt die Variabilität dieser Additionsreaktion wider. Eine weitere Ausweitung dieser Reaktion auf andere Nukleophile ist denkbar und somit wären eine Fülle neuer α-substituierte monomerer PNA-Analoga mit einem Benzyloxyethylenglycin-Grundgerüst möglich.



rac-**124**, 53 %

rac-**126**, 19 %

rac-**125**, 65 %

Abb. 5.7 Darstellung von *rac*-**124** bis *rac*-**126**.

Dadurch bedingt, daß in dieser Synthesesequenz ausschließlich Thymin als Nukleobase verwendet wird, besitzt diese Reaktion nur Modellcharakter. Eine Ausweitung auf andere Nukleobasen ist deshalb wünschenswert.

Die literaturbekannte, Oxalylchlorid-vermittelte Darstellung von Essigsäurechloriden der Cbz-geschützten Nukleobasen gelang nicht.[216]

Die Behandlung der Cbz-geschützten Nukleobasen Adenin und Cytosin mit Thionylchlorid und katalytischen Mengen an Dimethylformamid,[217] führte ausschließlich zur Zersetzung der Nukleobase-Derivate.

Auf weitere Versuche, eine Synthese von Säurechloriden der Nukleobasen zu entwickeln, wurde verzichtet, da z. B. bei der Synthese von *rac*-**124** ein weiteres Problem auftrat: Das Produkt war mit Thyminessigsäureethylester, dem Produkt aus Thyminessigsäurechlorid und dem Nukleophil Ethanol, verunreinigt. Unglücklicherweise besaß dieser Ethylester ähnliches Retentionsverhalten an Kieselgel wie das Aminosäurederivat *rac*-**124**. Die chromatographische Reinigung war damit stark erschwert. Ähnliche Probleme waren bei der Anwendung anderer Säurechloride der Nukleobasen zu erwarten.

Die Lösung dieses Problems liefern die Arbeiten von Meltzer[218] und van der Laan.[42,219] Meltzer beschrieb die Synthese von PNA-Monomeren, bei denen zuerst das Rückgrat aufgebaut wurde, auf das anschließend Chloressigsäure gekuppelt wurde. Dieser Chloracetyllinker war einem nukleophilen Angriff der Nukleobasen zugänglich. Die nukleophile Substitution des Chlorids durch die endocyclischen NH-Funktionen der Nukleobasen wurde von MELTZER mit ungeschützten Nukleobasen durchgeführt, während van der Laan geschützte Nukleobasen verwendete.

Um diese Möglichkeit der nachträglichen Kupplung der Nukleobasen auch für die Darstellung von Aminosäure-Nukleobase-Chimäre *via* Säurechloridaddition an acyclische Imine nutzen zu können, wurde, in Analogie zu dem bei der Synthese von *rac*-**123** beschriebenen Vorgehen, Chloracetylclorid anstelle von Thymin-Essigsäurechlorid auf das frisch dargestellte Imin addiert und im Anschluß mit Methanol als Nukleophil versetzt. Das Nicht-Nukleobase-Aminosäurederivat *rac*-**127** konnte nach chromatographischer Reinigung in guter Ausbeute erhalten werden.

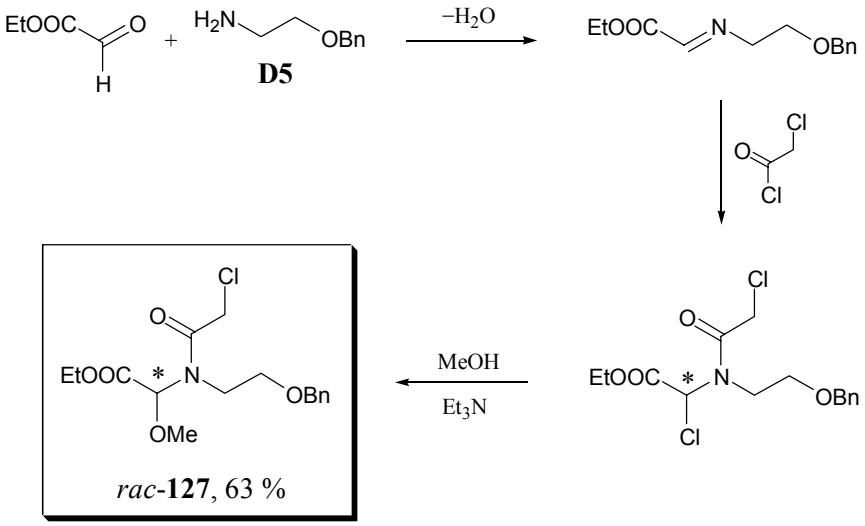


Abb. 5.8 Darstellung von *rac*-**127**, das Nicht-Nukleobase-Analogon von *rac*-**123**.

Für eine mögliche Applikation dieser Linkermoleküle in der Oligomerisierung zu PNA/DNA-Chimären müssen die für die Kupplung auf *rac*-**127** eingesetzten Nukleobasen an der exocyclischen NH-Gruppe geschützt sein. Während bei der Darstellung von PNA-Oligomeren die Boc/Cbz-Schutzgruppenstrategie, mit Boc am *N*-terminalen Ende des Rückgrates und Cbz an der Nukleobase, angewendet wird,[70] kann diese Schutzgruppenstrategie nicht bei der Darstellung von PNA/DNA-Chimären eingesetzt werden. Die für die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe benötigten stark sauren Bedingungen können zur Depurinierung des DNA-Teils führen.[70]

Deswegen wird in der Literatur eine MMT(DMT)/Acyl-Schutzgruppenstrategie für die Darstellung von PNA/DNA-Chimären favorisiert. Die Monomethoxytrityl- (MMT)[220] oder Dimethoxytritylschutzgruppe (DMT)[214] am Rückgrat läßt sich unter schwach sauren Bedingungen spalten und verbessert zusätzlich die Löslichkeit der Oligonukleotide. Die exocyclischen NH-Gruppen der Nukleobasen werden mit basenlabilen Acyl-Gruppen geschützt, dabei finden meistens 4-*tert*.-Butyl-benzoyl und 4-Methoxy-benzoyl, ebenfalls wegen der verbesserten Löslichkeitseigenschaften des resultierenden Oligonukleotids, Verwendung.[70]

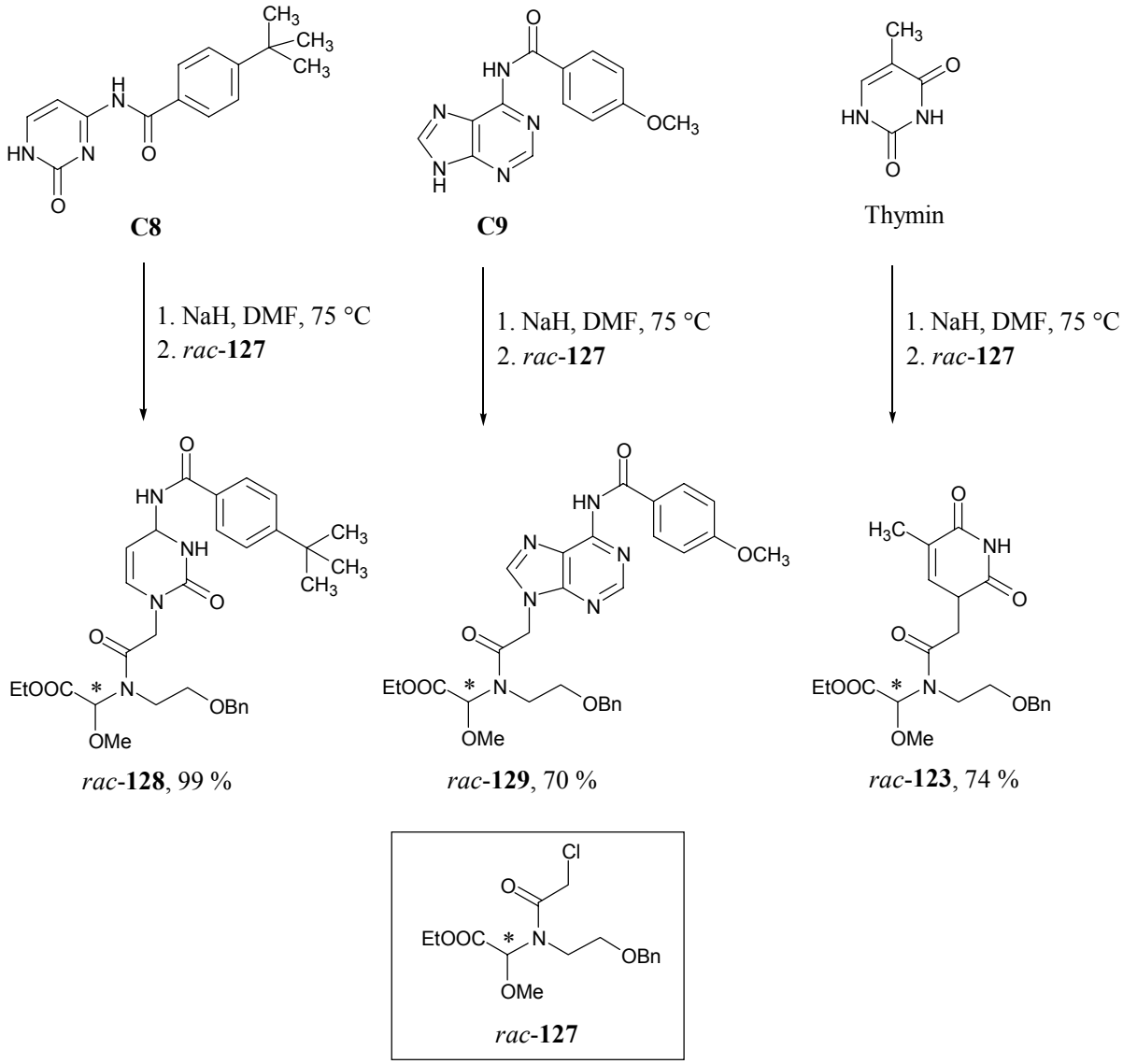


Abb. 5.9 Kupplung der acylgeschützten Nukleobasen Cytosin und Adenin sowie des ungeschützten Thymins an den Chloracetyllinker von *rac*-**127**.

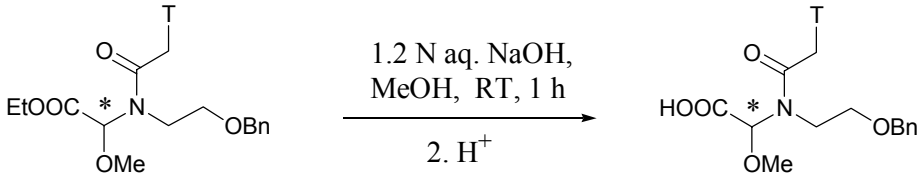
Die Kupplung von N^4-(4-*tert*.-Butyl-benzoyl)-Cytosin **C8**[221] und N^6-(4-Methoxybenzoyl)-Adenin **C9**[220] an den Chloracetyllinker von *rac*-**127** gelang in Analogie zum Vorgehen von Meltzer.[218] In Gegenwart von Natriumhydrid wurden beide Nukleobasen in Dimethylformamid bei 75 °C an *rac*-**127** gekuppelt und nach chromatographischer Reinigung konnten die Nukleobase-Aminosäure-Chimäre *rac*-**128** und *rac*-**129** in guter bis exzellenter Ausbeute als farblose Feststoffe erhalten werden (**Abb. 5.9**).

Die Kupplung von Thymin an *rac*-**127** gelingt ebenso problemlos unter Anwendung dieses Syntheseprotokolls. Damit stehen für die Darstellung von *rac*-**123** zwei unterschiedliche Synthesevarianten zur Verfügung.

Der Austausch der *O*-terminalen Benzylschutzgruppe gegen MMT oder DMT sollte anhand eines literaturbekannten Verfahrens problemlos möglich sein. So beschrieb Petersen die hydrogenolytische Spaltung des Benzylethers eines an α-Position unsubstitutieren, thyminhaltigen PNA/DNA-Linker-Moleküls mit Pd/C und anschließender Umsetzung *in situ* mit Dimethoxytritylchlorid.[222]

Um oligomerisierbare PNA/DNA-Linkermoleküle zu erhalten, muß ferner die *C*-terminale Esterschutzgruppe entfernt werden. Dabei stellt sich die Frage, ob der *N*,*O*-acetalische Kohlenstoff an α-Position des Aminosäuregrundgerüstes unter basischen Verseifungsbedingungen stabil ist.

Die Ethylesterschutzgruppe von *rac*-**123**, das als Modellverbindung[223] ausgesucht worden ist, kann durch die Behandlung mit 2 N wäßriger NaOH-Lösung und Methanol als Löslichkeitsvermittler innerhalb einer Stunde bei Raumtemperatur problemlos entfernt werden und so konnte das *C*-terminal entschützte Aminosäurederivat *rac*-**130** in sehr guter Ausbeute erhalten werden (**Abb. 5.10**).



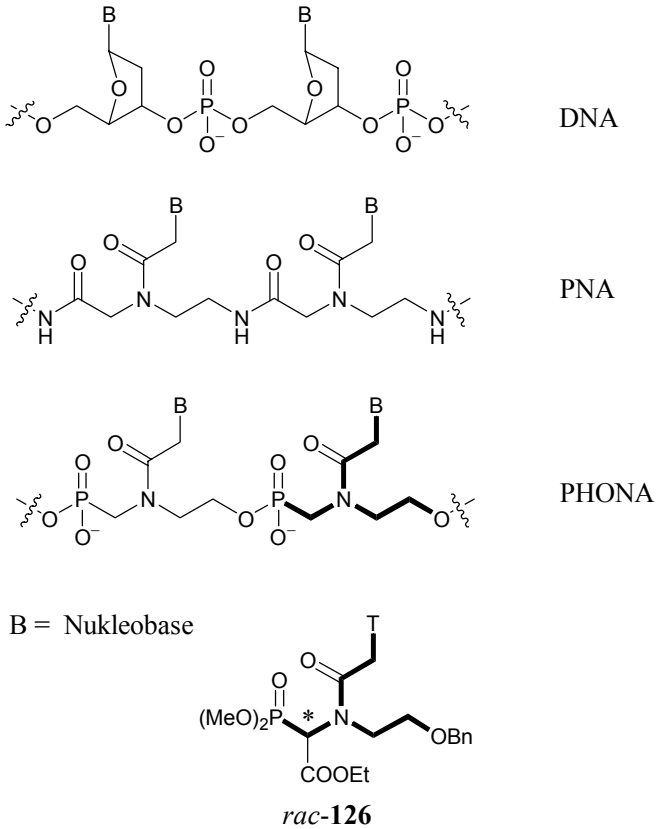
rac-**123** *rac*-**130**, 80 %

Abb. 5.10 Basische Esterspaltung zur Darstellung des *C*-terminal entschützten PNA/DNA-Linkermolekülanalogons *rac*-**130**.

Die Darstellung der monomeren PNA-Precursor *rac*-**123** bis *rac*-**130** mit einem Benzyloxyethylenglycin-Grundgerüst durch die Addition eines Säurechlorides an die C=N-Doppelbindung funktionaliserter acyclischer Imine erweist sich als deutlich vereinfachte Synthesealternative gegenüber den klassischen Methoden. Während der Aufbau des Aminosäuregrundgerüstes und dessen Verknüpfung mit einem Acetyl-Linker in einer

Eintopfsynthese durch die Säurechloridaddition durchgeführt werden kann, erfolgt diese Darstellung klassischerweise mehrstufig.[70]
Die Möglichkeit, unterschiedliche Nukleophile für die Substitution des Additionsprodukts aus Imin und Säurechlorid einzusetzen, macht diese Synthese zusätzlich zu einen hochvariablen Zugang zu α-substituierten Glycinanaloga.

Das α-Phosphonoderivat *rac*-**126** besitzt Merkmale von zwei unterschiedlichen Strukturen. Zum Einen stellt sie ein α-substituiertes PNA-Monomer mit einem Benzyloxyethylenglycin-Grundgerüst dar, zum Anderen besitzt *rac*-**126** die Strukturmerkmale eines α-substitutierten PHONA-Monomers. PHONAs (Phosphorsäureester-Nukleinsäuren/phosphonoester nucleic acid) leiten sich formal von der PNA ab, indem man die Peptidbindung durch eine Phosphonsäureesterbindung ersetzt (**Abb. 5.11**).[224]



rac-**126**

Abb. 5.11 Strukturvergleich von DNA, PNA und PHONA. Die Grundstruktur von *rac*-**126** entspricht der einer monomeren Einheit der PHONA.

Ähnlich wie die Oligonukleotidanaloga aus PNA/DNA-Chimären sind PHONAs durch die Einführung einer negativen Ladung sehr gut wasserlöslich und neigen nicht zur Selbstaggregation wie die neutralen PNA-Vorbilder.[42] PHONA-Oligonukleotide[225] und PHONA/PNA-Cooligomere[224] besitzen interessante Bindungseigenschaften zu komplementären Zielstrukturen.[226] Und obwohl z. B. die Nukleasestabilität der PHONAs noch weitgehend ungeklärt ist,[224] sind sie doch, auf der Suche nach einem Oligonukleotid mit maßgeschneiderten Eigenschaften, eine interessante Weiterentwicklung der PNA.

PHONAs werden, in Analogie zur PNA, mit Hilfe einer automatisierten Festphasensynthese sukzessiv aus monomeren Einheiten[42] oder aus trimeren Einheiten,[225] die zuvor in Lösung aus monomeren Einheiten dargestellt worden sind, aufgebaut.

Die mehrstufige Darstellung der Monomere gelingt durch die Kondensation von *O*-geschützten Ethanolamin mit Formaldehyd und anschließender Hydrophosphonylierung des resultierenden Imins. Der Nukleobase-Essigsäure-Linker wird, wie bei der Darstellung von PNA-Monomeren, schließlich unter Verwendung von Kupplungsunterstützern wie DCC/DhbtOH[227] oder PyBroP/DIEA[228] auf das PHONA-Rückgrat kondensiert (**Abb. 5.12**).[229]

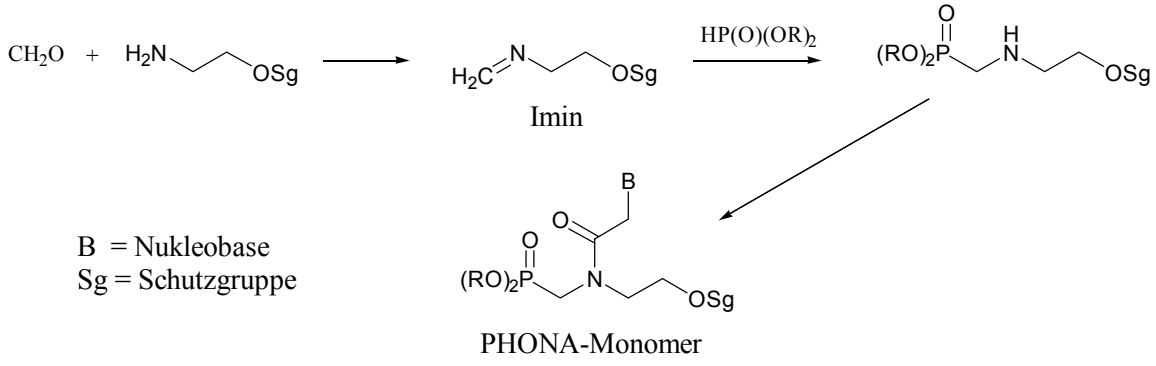
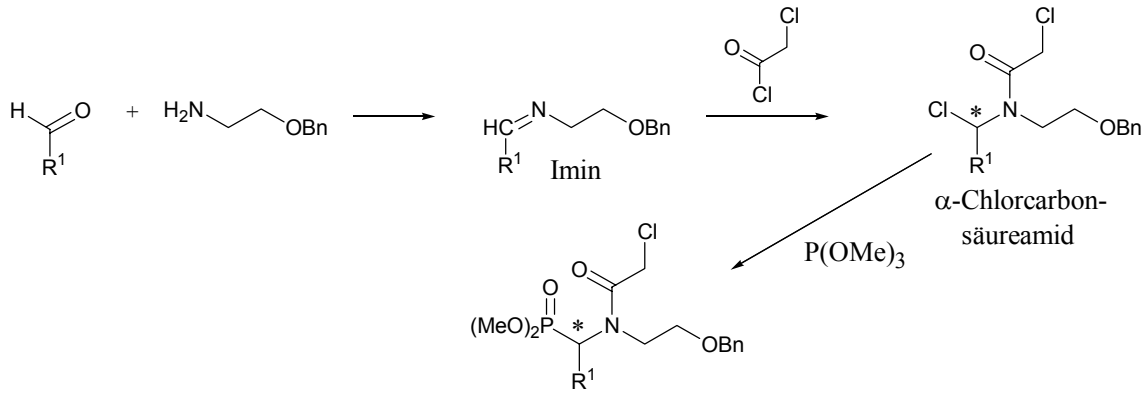


Abb. 5.12 Darstellung von PHONA-Monomeren (Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist das eigentlich als Trimer vorliegende Imin in seiner monomeren Form abgebildet).

Obwohl die Darstellung des PHONA-Monomer-Analogon *rac*-**126** problemlos gelingt, besitzt diese Reaktion nur Modellcharakter, da neben dem Carbonsäureethylester auch die Phosphorsäuremethylester als Schutzgruppen in *rac*-**126** fungieren und die für eine Anwendung in der PHONA-Oligomerisierung benötigte selektive Entschützung des Phosphats vermutlich fehlschlagen würde.

Um das Potential der Säurechloridadditon zur Darstellung von monomeren PHONA-Analoga zu nutzen, muß die zur Iminbildung eingesetzte Oxokomponente variiert werden. So wurden Benzaldehyd, Pivalaldehyd, und Ferrocenylaldehyd als Modellsubstanzen mit je einer äquimolaren Menge *O*-Benzylethanolamin zu den korrespondierenden Iminen kondensiert. Die Iminbildung erfolgte in allen Fällen in *abs*. Dichlormethan mit Molsieb bei Raumtemperatur innerhalb 1 h. Anschließend wurde Chloracetylchlorid auf die Imine addiert und nach Rühren über Nacht erfolgte die Zugabe von Trimethylphosphit. Die resultierenden α-substituierten PHONA-Monomer-Analoga *rac*-**131** bis *rac*-**133** konnten nach chromatographischer Reinigung als farblose Öle erhalten werden (**Abb. 5.13**).



rac-**131**: R^1 = Ph, 55 %
rac-**132**: R^1 = *t*Bu, 43 %
rac-**133**: R^1 = $C_5H_4FeC_5H_5$, 20 %

Abb. 5.13 Michaelis-Arbuzov-Reaktion zu den nicht-nukleobasehaltigen monomeren PHONA-Analoga *rac*-**131** bis *rac*-**133**.

Obwohl die Ausbeuten dieser Reaktion nur im moderaten bis guten Bereich liegen, stellt diese Reaktion, als Eintopfsynthese durchgeführt, eine deutliche Vereinfachung gegenüber der klassischen Methode dar.

Die Kupplung der Nukleobasen auf die Nicht-Nukleobase-PHONA-Analoga *rac*-**131** bis *rac*-**133** sollte, analog zu dem oben beschriebenen Vorgehen (**Abb. 5.9**), möglich sein. In diesem Zusammenhang wurde schon die nachträgliche Einführung von benzoylgeschützten Nukleobasen auf einen Bromacetyllinker beschrieben, der an das Rückgrat eines unsubstituierten PHONA-Monomers gebunden war.[42,219]

Das von Phenylglycin abgeleitete Aminophophonsäurederivat *rac*-**131** könnte, neben *rac*-**132** mit einer sperrigen *tert*.-Butylgruppe als *tert*.-Leucin-Analogon, aufgrund des sterischen

Anspruchs des Phenylrestes als konformativ eingeschränktes Analogon zu den unsubstituierten PHONA-Monomeren dienen. Zusätzlich könnte das neu formierte Stereozentrum an α-Position einen positiven Einfluß auf die Bindungseigenschaften haben. Ein ähnliches Vorgehen wurde schon bei der Strukturoptimierung von PNA-Oligoukleotiden beschrieben.[66c]

Das ferrocenylhaltige Nicht-Nukleobase-PHONA-Analogon *rac*-**133** ist ein interessantes Beispiel für ein markiertes Aminophosphonsäurederivat. So wurde erst vor kurzem der Einbau von Ferrocenylkomplexen in PNA-Monomere beschrieben, um die spektroskopische Analytik von PNA-Oligomeren zu verbessern.[230] *Rac*-**133** könnte in diesem Zusammenhang als markiertes Monomer für die PHONA-Synthese und deren Analytik von Interesse sein.

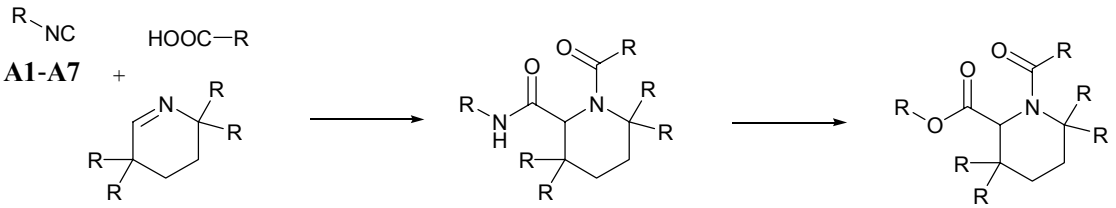
Neben diesem „exotischen" Aldehyd sollte jedoch auch eine Ausweitung dieser Michaelis-Arbuzov-Synthese von monomeren PHONA-Analoga auf andere Oxokomponenten möglich sein. Der Einsatz von Formaldehyd z. B. sollte das bereits oben erwähnte, nach klassischen Methoden dargestellte, unsubstituierte PHONA-Monomer generieren.

Für die Darstellung von PHONA-Oligonukleotiden wird in der Regel eine DMT/Acyl/2-(4-Nitrophenyl)ethyl-Schutzgruppenstrategie favorisiert.[224] Die Aminophosphonsäurederivate *rac*-**131** bis *rac*-**133** sind in der oben beschriebenen Form nicht oligomerisierbar, deshalb sollte bei einer Weiterführung dieser Arbeit die eingesetzten Schutzgruppen der einzelnen Komponenten angepaßt werden.[231]

Zusammenfassung und Ausblick[12]

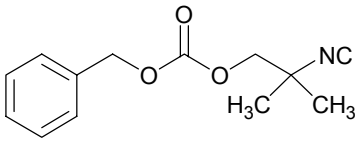
Thema der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung nukleophiler Additionsreaktionen an die C=N-Doppelbindung von cyclischen und acyclischen Iminen mit dem Ziel der Synthese neuartiger unnatürlicher Aminosäuren und deren Derivate.

Im ersten Abschnitt dieser Arbeit wurden optimierte Synthesen von Pipecolinsäurederivaten vorgestellt. Ausgehend von 3,4,5,6-Tetrahydropyridinen **Z1** wurde ein effizienter Zugang zu vollgeschützten Pipecolinsäurederivaten **Z2** *via* Ugi 3-Komponenten-Kondensation vorgestellt.



Z1 **Z2** **Z3**

Die Anwendung unterschiedlicher „wandelbarer" Isocyanide **A1**-**A7** in dieser Reaktion eröffnet die Möglichkeit, schonende Postkondensationsmodifikationen am *C*-Terminus der bisamidischen Ugi-Addukte durchzuführen. So konnten die *N*-geschützten Pipecolinsäuren und Pipecolinsäureester **Z3** unter Anwendung unterschiedlicher Methoden der Amidspaltung generiert werden.

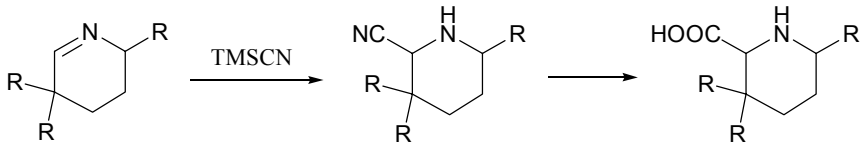


A5

[12] Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in diesem Kapitel „Zusammenfassung und Ausblick" eine neue Nummerierung für die unterschiedlichen Verbindungsklassen eingeführt, die nur hier angewendet wird. Einzige Ausnahmen sind die Benennung der „wandelbaren" Isocyanide **A** und die des Pipecolinsäurederivats **61**.

Das carbonathaltige Isocyanid **A5** erwies sich dabei als vielseitigster „Isocyanoinput“ in der Ugi 3CC. Weder sterische noch elektronische Limitierungen bei den Postkondensations-modifikation der vollgeschützten Pipecolinsäurederivate wurden bei der Verwendung dieses Isocyanids als „wandelbarer“ Komponente beobachtet.
Ferner ergab die Anwendung von **A5** in der Ugi 3CC die hochdiastereoselektive Bildung vollgeschützter Pipecolinsäurederivate, wenn C-6-monosubstituierte, chirale Tetrahydro-pyridine eingesetzt wurden. Unabhängig von der Größe des Substituenten in 6-Position der Heterocyclen wurden Diastereoselektivitäten von *dv* ≥ 95:5 beobachtet.
Die Racematspaltung von *rac*-**61** *via* fraktionierender Kristallisation diastereomerer Norephedriniumsalze wurde beschrieben und die absolute Konfiguration von (*R*)-(+)-**61** mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmt.

Eine alternative Synthese von ungeschützten Pipecolinsäurederivaten **Z5** durch die Addition von Trimethylsilylcyanid an die C=N-Doppelbindung der Tetrahydropyridine **Z1** und anschließender saurer Verseifung der resultierenden α-Aminocyanide **Z4** wurde entwickelt. Dabei wurden z. T. hervorragende Gesamtausbeuten beobachtet, so daß dieser Syntheseweg zu Pipecolinsäurederivaten auch für einen größeren Maßstab geeignet ist.

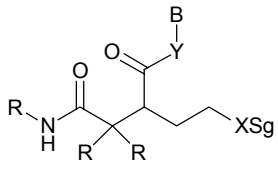


Z1 **Z4** **Z5**

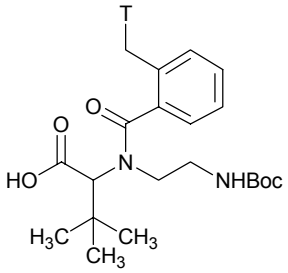
Die Entwicklung dieser unterschiedlichen Synthesewege ermöglicht die Darstellung von substituierten Pipecolinsäurederivaten mit einer hohen Variabilität im Substitutionsmuster. In Abhängigkeit von der Synthesevariante sind sowohl ungeschützte als auch geschützte Pipecolinsäureanaloga zugänglich. Die Anwendung dieser Derivate in der Naturstoffsynthese oder in der Peptidchemie dürfte von Interesse sein. Eine Weiterführung dieser Arbeit zu *N*-carbamatgeschützten Pipecolinsäurederivaten *via* Ugi 5CC könnte zusätzlich das Interesse steigern.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde mit der Ugi-Reaktion eine vielseitige und effiziente Eintopfsynthese zu vollgeschützten PNA-Monomeren vorgestellt. Diese Syntheseoptimierung

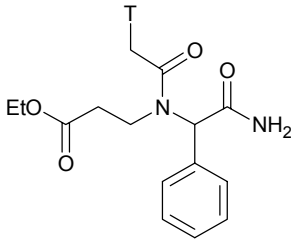
besticht nicht nur durch ihre einfache Durchführung sondern sie ermöglicht auch die Synthese von PNA-Monomeren mit einer sehr hohen Variabiltät im Substitutionsmuster. So konnte durch die Kombination unterschiedlichster Edukte in der Ugi-Reaktion eine Vielzahl α-unsubstituierter, *mono*-substituierter und *di*-substituierter Precursor (**Z6**) für PNA-Monomere unter Abweichung ebenso wie unter Einhaltung einer [6+3-Bindungen]-Geometrie erzeugt werden.



Z6



Z7



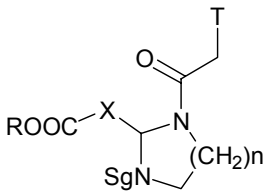
Z8

Durch die saure Hydrolyse der vinylischen sekundären Amide, generiert durch die Ugi-Reaktion mit vinylischen Isocyaniden, sind oligomerisierbare *N*-geschützte PNA-Monomere wie **Z7** zugänglich. Die regioselektive Überführung eines vinylischen sekundären Amids in das korrespondierende primäre Amid, wie am Beispiel der Synthese von **Z8** gezeigt, eröffnet einen einfachen Zugang zu Retro-Inverso-PNA-Monomeren.
Die Synthese von PNA-Monomeren mit einer hohen strukturellen Vielfalt *via* Ugi-Reaktion könnte einen wichtigen Beitrag für die Strukturoptimierung von PNA-Oligonukleotiden und deren Anwendung als Antisense- oder Antigentherapeutika liefern.

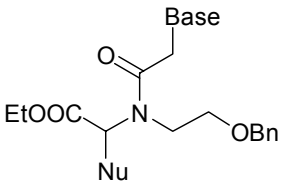
Die Anwendung der „wandelbaren" Isocyanide **A2**, **A5** und **A7** anstelle von Cyclohexenylisocyanidderivaten in der Ugi-Reaktion konnte zu keiner Verbesserung der Postkondensationsmodifkation dieser vollgeschützten PNA-Monomere beitragen. Die Entwicklung neuartiger, „wandelbarer" Isocyanide bietet hier noch viel Potential für eine Weiterführung dieser Arbeit.

Im dritten und letzten Teil dieser Arbeit wurde die Darstellung von PNA-Monomeren und deren Derivate mittels der Addition von Säurechloriden an acyclische, funktionalisierte Imine beschrieben. Die Verwendung *mono*-geschützter Diamine für die Darstellung des intermediären Imins resultierte in einer intramolekularen Cyclisierung nach der Zugabe des

Säurechlorids. Die so generierten cyclischen Aminale **Z9** könnten Verwendung als konformativ fixierte PNA-Monomere finden.
Eine Unterbindung dieser Cyclisierung nach der Addition eines Säurechlorids gelang durch die Anwendung von *O*-Benzyl-geschützten Ethanolamin als Iminprecursor. Eine nachfolgende intermolekulare Substitution mit unterschiedlichen Nukleophilen ergab eine Reihe neuartiger α-subsituierter PNA-Monomere mit einem Benzyloxyethylenglycin-Rückgrat und Thymin als Nukleobase (**Z10**). Die Ausweitung dieser Synthesevariante auf weitere Nukleobasen wurde durch die nachträgliche Einführung der Nukleobasen Adenin und Cytosin realisiert (**Z11**).



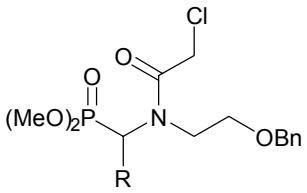
Z9



Z10
Z11

Diese Monomere könnten nützliche Bausteine für die Verbindung von PNA- und DNA-Fragmenten in PNA/DNA-Chimären sein.
Die Aminosäurederivate **Z10-Z11** wurden als racemische Verbindungen erhalten. Die Durchführung der Säurechloridaddition mit chiralen Säurechloriden als Nukleobasesynthon könnte hier einen stereoselektiven Zugang zu dieser Verbindungsklasse ermöglichen.

Abschließend wurde in dieser Arbeit das Potential der Säurechlorid-Addition für die Darstellung von PHONA-Monomeren untersucht.



Z12

Im Gegensatz zu den herkömmlichen, mehrstufigen Synthesen dieser PHONA-Monomere konnten die α-Aminophosphonsäurederivate **Z12** in einer einfachen Eintopfsynthese generiert

werden. Die nachträgliche Einführung der Nukleobasen auf den Chloracetyllinker sollte problemlos möglich sein.

Diese neue Synthesevariante erlaubt enorme Variationsmöglichkeiten, da eine Vielzahl von Aldehyden in diese Synthesesequenz eingesetzt werden können. Somit könnten PHONA-Monomere generiert werden, die über andere Methoden nicht zugänglich sind.

Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Verfahren

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden an einem C,H,N-Analysator EA 1108 der Firma FISONS Instruments ausgeführt.

Kernresonanz-Spektroskopie (^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, ^{31}P-NMR)

Die ^{1}H-, ^{13}C- und ^{31}P-NMR-Spektren wurden mit einem Spektrometer AM 300 der Firma BRUKER (300 MHz) bzw. mit einem Spektrometer AMX R 500 der Firma BRUKER (500 MHz) aufgenommen. Gemessen wurde in $CDCl_3$, Dimethylsulfoxid-[D_6], Methanol-[D_4] oder D_2O. Als interner Standard diente Tetramethylsilan (TMS) oder Restsignale undeuterierten Lösungsmittels. Als externer Standard für die ^{31}P-Messungen wurde 85 %ige H_3PO_4 verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind als δ-Werte in ppm und die Kopplungskonstanten *J* in Hertz angegeben. Die Zuordnung der Resonanzfrequenzen bei Isomerengemischen wird mit ÜI (Überschußisomer) und UI (Unterschußisomer) gekennzeichnet.

Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden an einem FINNIGAN MAT 212 Spektrometer mit Datasystem SS 300 vermessen. Bei chemischer Ionisation diente Isobutan oder Ammoniak als Reaktionsgas.

Kristallstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturanalyse wurde auf einem STOE IPDS Diffraktometer durchgeführt.

Polarimetrie

Zur Bestimmung der Drehwerte diente ein PERKIN ELMER Polarimeter (241 MC).

Kapitel 7

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach DR. LINDSTRÖM gemessen und sind unkorrigiert.

Lösungsmittel

Lösungsmittel mit der Bezeichnung '*abs*.' wurden vor Gebrauch nach den üblichen Methoden getrocknet.[232]

Reagenzien

Folgende Reagenzien wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert: *tert*.-Butyl-(2-isocyano-benzyloxy)-dimethylsilan **A2**[146], 2-Methoxy-4-nitrophenylisocyanid **A3**[150], 4-Methoxy-2-nitrophenylisocyanid **A4**[150], Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147], Carbonsäure-2-isocyano-2-methyl-propylester-methylester **A6**[147], Carbonsäureethylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A7**[147], Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139], *rac*-4-*tert*.-Butyl-cyclohexen-1-yl-isocyanid *rac*-**A9**[96], 3,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B1**[96], 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 3,3-Dimethyl-6,6-diphenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B3**[131], 2-Aza-spiro[5.5]undec-1-en **B4**[96], *rac*-3,3-Dimethyl-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B5**[96], *rac*-3,3,6-Trimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B6**[96], *rac*-3,3-Dimethyl-6-ethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B7**[130], *rac*-3,3-Dimethyl-6-isopropyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B8**[96], *rac*-3-Phenyl-2-aza-spiro[5.5]undec-1-en *rac*-**B9**[96], *rac*-3,3,6-Trimethyl-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B9**[131], *rac*-3-Methyl-3-propyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B11**[96], *rac*-3-Methyl-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B12**[96], *rac*-3-Methyl-2-aza-spiro[5.5]undec-1-en *rac*-**B13**[96], *rac*-2-(Thymin-1-yl)-propionsäure *rac*-**C1**[96], 3-(Thymin-1-yl)-propionsäure **C2**[96], 3-(Uracil-1-yl)-propionsäure **C3**[96], 4-(Thymin-1-yl)-buttersäure **C4**[96], Thymin-1-yl-essigsäure **C5**[96], N^4-Cbz-Cytosin **C6**[188], Thymin-1-yl-acetylchlorid **C7**[96], N^4-(4-*tert*.-Butyl-benzoyl)-Cytosin **C8**[221], N^6-(4-Methoxybenzoyl)-Adenin **C9**[220], *rac-trans-mono*-Boc-1,2-cyclohexylendiamin *trans*-**D1**[179], *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], *mono*-Acetyl-1,2-ethylendiamin **D3**[197], *O*-Benzyl-1,2-ethanolamin **D4**[198]; *mono*-Acetyl-1,3-propylendiamin **D5**[211], *tert*.-Butylisocyanid **A1** und β-Alaninethylester-Hydrochlorid **D6** wurden von der FLUKA AG bezogen.

Dünnschichtchromatographie

Der Verlauf der Reaktionen und der säulenchromatographischen Trennungen wurde dünnschichtchromatographisch mit DC-Folien (Kieselgel 60 F_{254}) der Firma MERCK verfolgt. Die Entwicklung der Chromatogramme erfolgte in einem Iod/Kieselgel-Gemisch.

Säulenchromatographie

Produktgemische wurden säulenchromatographisch an Kieselgel 60 verschiedener Anbieter oder an neutralem Aluminiumoxid der Firma Merck getrennt. Die verwendeten Lösungsmittelgemische sind den jeweiligen Versuchsvorschriften zu entnehmen.

Abkürzungen

T = Thymin, U = Uracil, A = Adenin, C = Cytosin, G = Guanin, Cbz = Benzyloxycarbonyl, Boc = *tert*.-Butyloxycarbonyl, Ib = Isobutyryl, Ac = Acetyl.

7.2 Synthese von Pipecolinsäurederivaten *via* Ugi 3CC und Postkondensationsmodifikation

*Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 1**) zur Darstellung vollgeschützter Pipecolinsäurederivate*

Das Imin (2 mmol) und die entsprechende Carbonsäure (2 mmol) werden in 15 ml CH_2Cl_2 (*abs*.) gelöst. Unter Rühren wird das Isocyanid (2 mmol) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis die DC-Kontrolle keine Veränderung mehr anzeigt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 2**) zur basischen Hydrolyse vollgeschützter Pipecolinsäurederivate*

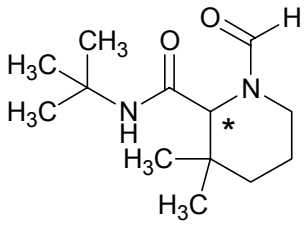
Das Bisamid wird in 15 ml Methanol gelöst und mit 6 Moläquivalenten einer 2 N methanolischen Kaliumhydroxidlösung versetzt. Dadurch verfärben sich die gelb-roten Lösungen tiefrot. Man rührt das Reaktionsgemisch solange bei Raumtemperatur, bis im DC kein Edukt mehr vorhanden ist. Das Reaktionsgemisch wird im Anschluß mit 20 ml Wasser versetzt, das Methanol abgedampft und die basische Lösung mit 3 x 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die wäßrige Phase wird anschließend mit 4 N wäßriger HCl auf pH 1 eingestellt und wiederum mit 3 x 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 3**) zur KOtBu-vermittelten Spaltung der vollgeschützten Pipecolinsäurederivate*

1 mmol des Bisamids werden in 20 ml Diethylether (*abs*.) gelöst und 1.2 mmol Kalium-*tert*.-butylat werden zugefügt. Die resultierende gelbe Suspension wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1 ml 4 N wäßriger HCl hydrolisiert. Im Anschluß wird bis zur

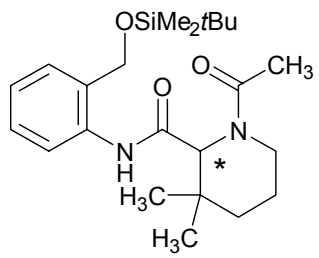
Trockne abgedampft und der Rückstand mit 50 ml Dichlormethan versetzt. Man wäscht die organische Lösung mit 20 ml Wasser, trocknet über $MgSO_4$ und dampft das Lösungsmittel ab. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert.

*rac-1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure-tert.-butylamid, rac-***1**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.56 g (5 mmol) 3,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B1**[96], 0.23 g (5 mmol) Ameisensäure und 0.42 g (5 mmol) *tert*.-Butyl-isocyanid **A1** (Reaktionszeit: 30 min.). Das Produkt ist ein farbloses, teilweise auskristallisiertes Öl. — Ausbeute: 1.17 g (96 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.61.— ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 73:27 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.94, 1.06 [2 s, 6 H, CH_3]; 1.31 [s, 9 H, -C(CH_3)$_3$]; 1.64 [m, 3 H, H-4, H-5]; 2.33 [m, 1 H, H-5]; 2.96 [m, 0.27 H, H-6]; 3.39 [m, 1 H, H-6]; 3.42 [s, 0.27 H, H-2]; 3.76 [m, 0.73 H, H-6]; 4.23 [s, 0.73 H, H-2]; 6.11 [bs, 1 H, NH]; 8.11 [s, 0.73 H, COH]; 8.59 [s, 0.27 H, COH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 19.29 (UI), 20.18 (UI), 21.65 (ÜI); 25.98 (ÜI) [CH_3]; 26.35 (UI) [C(*C*H$_3$)$_3$]; 27.00 (ÜI) [C-4]; 28.50 (ÜI) [C(*C*H$_3$)$_3$]; 29.42 (UI) [C-4]; 31.99 (ÜI) [C-3]; 32.88 (ÜI) [C-5]; 35.78 (UI) [C-5]; 36.99 (UI) [C-3]; 43.27 (ÜI), 43.44 (UI) [C-6]; 50.41 (UI), 51.27 (ÜI) [*C*(CH$_3$)$_3$]; 60.02 (ÜI), 67.01 (UI) [C-2]; 162.10 [COH]; 168.68 [NH-C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 241 (85) [MH^+]; 168 (100) [MH^+-(*t*Bu-NH)-H]. — $C_{13}H_{24}N_2O_2$ (240.3): Ber. C 64.97, H 10.06, N 11.66; Gef. C 65.25, H 9.96, N 11.57.

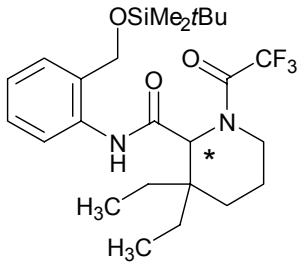
*rac-1-Acetyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure-[2-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-amid, rac-***2**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 1.12 g (10 mmol) 3,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B1**[96], 0.60 g (10 mmol) Essigsäure und 2.48 g (10 mmol) *tert*.-Butyl-(2-isocyano-benzyloxy)-dimethylsilan **A2**[146]. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt. Das Produkt ist ein farbloses Öl, welches über Nacht bei Raumtemperatur zu kristallisieren beginnt. — Ausbeute: 3.41 g (81 %). — Schmelzpunkt: 90 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.72. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.00, 0.09 [2s, 6 H, OSi-((CH_3)$_2$)-C(CH$_3$)$_3$]; 0.87 [s, 9 H, OSi-((CH$_3$)$_2$)-C(CH_3)$_3$]; 0.93,

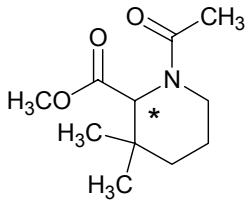
1.05 [2s, 6 H, CH_3]; 1.19 1.63 [2 m, 3 H, H-4, H-5]; 2.06 [s, 3 H, $COCH_3$]; 2.19 [m, 1 H, H-5]; 3.61 [m, 2 H, H-6]; 4.54 [d, 1 H (^2J 12.69), $PhCH_2$]; 4.65 [s, 1 H, H-2]; 4.73 [d, 1 H (^2J 12.69), $PhCH_2$]; 6.96-7.18 [m, 3 H, arH]; 7.96 [d, 1 H (^3J 8.07), arH]; 8.80 [s, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = -5.38, -5.33 [OSi-((CH_3)$_2$)-C(CH_3)$_3$]; 18.16 [OSi-((CH_3)$_2$)-C(CH_3)$_3$]; 21.43 [CH_3]; 21.91 [CH_3]; 25.83 [OSi-((CH_3)$_2$)-C(CH_3)$_3$]; 26.27, 27.46, 32.07, 32.12 [C-4, C-5, COCH_3, C-3]; 42.91 [C-6]; 61.21 [C-2]; 64.38 [Ph-CH_2]; 121.93, 123.95, 127.68, 128.07, 130.21, 136.70 [arC]; 168.36 [NH-C=O]; 170.61 [$COCH_3$]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 419 (15) [MH^+]; 182 (100) [MH^+-(*t*Bu(Me_2)-$SiOCH_2$-Ph-NH)-H]. — $C_{23}H_{38}N_2O_3Si$ (418.7): Ber. C 65.99, H 9.15, N 6.69; Gef. C 65.95, H 9.16, N 6.88.

*rac-3,3-Diethyl-1-(2,2,2-trifluor-acetyl)-piperidin-2-carbonsäure-[2-(tert.-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-phenyl]-amid, rac-***3**



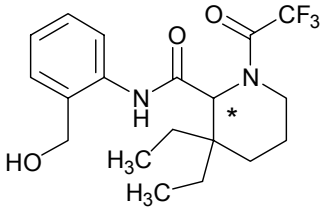
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.70 g (5 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 0.57 g (5 mmol) Trifluoressigsäure und 1.24 g (5 mmol) *tert*.-Butyl-(2-isocyano)-benzyloxy)-dimethylsilan **A2**[146]. Das Produkt ist ein schwach gelbes Öl, welches nach ca. 24 h bei Raumtemperatur langsam zu kristallisieren beginnt. — Ausbeute: 1.77 g (72%). — Schmelzpunkt: 59 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.82. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = -0.06, 0.00 [2s, 6 H, OSi-((CH_3)$_2$)-C(CH_3)$_3$]; 0.64-0.81 [m, 15 H, -CH_2-CH_3, OSi-((CH_3)$_2$)-C(CH_3)$_3$]; 1.28-1.51 [m, 7 H, H-4, H-5, -CH_2-CH_3]; 2.07 [dt, 1 H, H-5]; 3.72 [m, 2 H, H-6]; 4.54 [m, 3 H, H-2, Ph-CH_2]; 6.89-7.17 [m, 3 H, arH]; 7.90 [d, 1 H (J = 8.13 Hz), arH]; 8.82 [s, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = -5.40, -5.28 [OSi-((CH_3)$_2$)-C(CH_3)$_3$]; 7.14, 7.21 [-CH_2-CH_3]; 14.16 [OSi-((CH_3)$_2$)-C(CH_3)$_3$]; 20.50, 23.64 [-CH_2-CH_3]; 25.87 [OSi-((CH_3)$_2$)-C(CH_3)$_3$]; 27.28, 27.67 [C-4, C-5]; 38.08 [C-3]; 42.54 [C-6]; 60.31 [C-2]; 64.80 [Ph-CH_2]; 114.74, 118.55 [COCF_3]; 122.33, 124.44, 127.99, 130.39, 136.74 [arC]; 156.96, 157.43 [$COCF_3$]; 166.56 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 501 (100) [MH^+]. — $C_{25}H_{39}F_3N_2O_3Si$ (500.7): Ber. C 59.97, H 7.85, N 5.60; Gef. C 60.02, H 7.79, N 5.54.

*rac-1-Acetyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäuremethylester, rac-***4**



2.50 g (5.97 mmol) *rac*-**2** werden in 20 ml Methanol gelöst und 20 ml 4 N wäßrige Salzsäure werden zugefügt. Man läßt 96 h bei Raumtemperatur unter regelmäßiger DC-Kontrolle rühren. 100 ml Dichlormethan werden zugefügt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mit 3 x 30 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das zurückbleibende orange Öl (1.40 g) wird an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Essigsäureethylester (1/1)) chromatographiert. Nach Abdampfen der Lösungsmittel verbleibt das Produkt als gelbe Flüssigkeit. — Ausbeute: 0.87 g (69 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.32. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 65:35 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.94 [s, 6 H, CH_3]; 1.19-1.26, 1.54-1.72 [2 m, 4 H, H-4, H-5]; 2.04 [s, 1.05 H, $COCH_3$]; 2.06 [s, 1.95 H, $COCH_3$]; 2.90 [m, 0.35 H, H-6]; 3.60 [m, 4.3 H, $COOCH_3$, H-6]; 3.95 [s, 0.35 H, H-2]; 4.47 [m, 0.35 H, H-6]; 4.88 [s, 0.65 H, H-2]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 20.39 (UI), 21.17 (ÜI) [$COCH_3$]; 21.73 (UI); 22.01 (ÜI), 25.79 (UI) [CH_3]; 27.39 (UI) [C-4]; 27.77 (UI) [C-4]; 32.25 (UI), 32.73 (ÜI) [C-5]; 37.32 [C-3]; 42.77 [C-6]; 51.23 (ÜI), 51.59 (UI) [COO*C*H_3]; 59.52 (ÜI), 65.46 (UI) [C-2]; 170.05 (UI), 170.36 (UI), 170.82 (ÜI), 171.76 (ÜI) [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 214 (100) [MH^+]. — $C_{11}H_{19}NO_3$ (213.3): Ber. C 61.95, H 8.98, N 6.57; Gef. C 61.85, H 8.96, N 6.51.

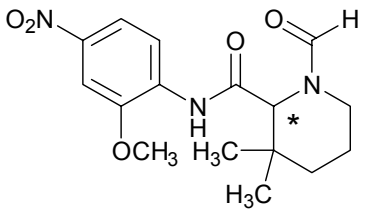
*rac-3,3-Diethyl-1-(2,2,2-trifluoracetyl)-piperidin-2-carbonsäure-(2-hydroxymethylphenyl)-amid, rac-***5**



1.00 g (2.05 mmol) *rac*-**3** werden in 20 ml Methanol gelöst und 10 ml 4 N wäßrige Salzsäure werden zugefügt. Man läßt 96 h bei Raumtemperatur unter regelmäßiger DC-Kontrolle rühren. 100 ml Dichlormethan werden zugefügt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mit 3 x 30 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Die zurückbleibende gelbe Flüssigkeit wird an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Essigsäureethylester (7/3)) chromatographiert. Nach Abdampfen der Lösungsmittel verbleibt das Produkt als gelbe Flüssigkeit. — Ausbeute: 0.49 g (63 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.47. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.72 [t, 3 H (^3J 7.40), -CH_2-CH_3]; 0.82 [t, 3 H (^3J 7.44), -CH_2-CH_3]; 1.32-1.64 [m, 7 H, H-4, H-5, -CH_2-CH_3]; 2.12

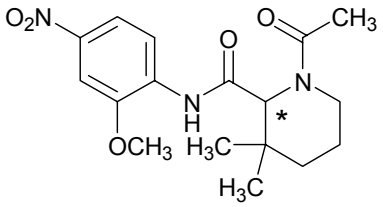
[m, 1 H, H-5]; 2.59 [bs, 1 H, OH]; 3.62, 3.72 [2m, 2 H, H-6]; 4.51 [dd, 2 H (^2J 14.28), $PhCH_2$]; 4.65 [s, 1 H, H-2]; 6.99-7.25 [m, 3 H. arH]; 7.81 [d, 1 H (^3J 8.07), arH]; 8.94 [bs, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.99, 7.14 [-CH_2-*C*H_3]; 20.48, 23.52, 27.05, 27.45 [C-4, C-5, -*C*H_2-CH_3]; 38.03 [C-3]; 42.90 [C-6]; 60.68 [C-2]; 63.83 [$PhCH_2$]; 116.67 [q, ^1J 287.54, CO*C*F_3]; 122.95, 125.06, 128.77, 129.09, 130.55, 136.52 [arC]; 157.60 [q, ^2J 35.77, *C*OCF_3]; 166.50 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 369 (100) [MH^+-H_2O]. — $C_{19}H_{25}F_3N_2O_3$ (386.4): Ber. C 59.06, H 6.52, N 7.25; Gef. C 59.01, H 6.56, N 7.21.

rac-1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-amid, rac-**6**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.22 g (2 mmol) 3,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B1**[96], 0.09 g (2 mmol) Ameisensäure und 0.36 g (2 mmol) 2-Methoxy-4-nitrophenyl-isocyanid **A3**[150] (Reaktionszeit: 4 h). Das Produkt ist ein gelber Feststoff. — Ausbeute: 0.63 g (94 %). — Schmelzpunkt: 172 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.15. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.04 [s, 3 H, CH_3]; 1.15 [s, 3 H, CH_3]; 1.56, 1.76, 2.34 [3 m, 4 H, H-4, H-5]; 3.57 [m, 2 H, H-6]; 3.97 [s, 3 H, OCH_3]; 4.65 [s, 1 H, H-2]; 7.70 [d, 1 H, arH]; 7.86 [dd, 1 H, arH]; 8.19 [s, 1 H, COH]; 8.51 [d, 1 H, arH]; 8.57 [bs, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 21.35 [CH_3]; 25.95 [CH_3]; 26.93, [C-4]; 32.03 [C-3]; 32.88 [C-5]; 43.08 [C-6]; 56.33 [OCH_3]; 60.25 [C-2]; 105.15, 117.21, 118.41, 133.43, 143.23, 147.70 [arC]; 162.44 [COH]; 167.80 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 336 (15) [MH^+]; 168 (100) [MH^+-(O_2NPh(OCH_3)NH)-H]. — $C_{16}H_{21}N_3O_5$ (335.4): Ber. C 57.30, H 6.31, N 12.53; Gef. C 57.29, H 6.35, N 12.50.

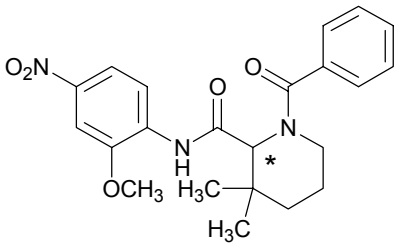
rac-1-Acetyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-amid, rac-**7**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.28 g (2.5 mmol) 3,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B1**[96], 0.15 g (2.5 mmol) Essigsäure und 0.44 g (2.5 mmol) 2-Methoxy-4-nitrophenylisocyanid **A3**[150] (Reaktionszeit: 4 h). Das Produkt ist ein gelber Feststoff. — Ausbeute: 0.54 g (62 %). — Schmelzpunkt: 129-132 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.24. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.94 [s, 3 H, CH_3]; 1.05 [s, 3 H, CH_3]; 1.16-1.28, 1.56-1.60 [2 m, 3 H, H-4, H-5]; 2.10 [s, 3 H, $COCH_3$]; 2.22 [m, 1 H, H-5], 3.63 [m, 1 H, H-6]; 3.91 [s, 3 H, OCH_3];

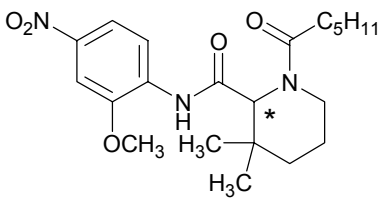
4.75 [s, 1 H, H-2]; 7.63 [d, 1 H, arH]; 7.79 [dd, 1 H, arH]; 8.44 [d, 1 H, arH]; 8.63 [bs, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 21.36, 21.68 [CH_3]; 26.31 27.14 [CO*C*H_3, C-4]; 31.96 [C-5]; 32.19 [C-3]; 43.03 [C-6]; 56.40 [OCH_3]; 60.93 [C-2]; 105.18, 117.29, 118.35, 133.80, 143.11, 158.96 [arC]; 168.46 [C=O], 171.13 [*C*OCH_3]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 350 (15) [MH^+]; 182 (100) [MH^+-(HN-Ph(NO_2)(OMe)-H]. — $C_{17}H_{23}N_3O_5$ (349.4): Ber. C 58.44, H 6.63, N 12.03; Gef. C 58.47, H 6.66, N 12.08.

rac-1-Benzoyl-3,3-dimethylpiperidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-amid, rac-**8**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.22 g (2 mmol) 3,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B1**[96], 0.24 g (2 mmol) Benzoesäure und 0.36 g (2 mmol) 2-Methoxy-4-nitrophenylisocyanid **A3**[150] (Reaktionszeit: 4 h). Das Produkt ist ein gelber Feststoff. — Ausbeute: 0.80 g (97 %). — Schmelzpunkt: 134-136 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.54. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.17 [s, 3 H, CH_3]; 1.22 [s, 3 H, CH_3]; 1.41, 1.57, 1.86, 2.24 [4 m, 4 H, H-4, H-5]; 3.27 [m, 1 H, H-6]; 3.71 [m, 1 H, H-6]; 4.08 [s, 3 H, OCH_3]; 4.92 [s, 1 H, H-2]; 7.44 [m, 5 H, arH]; 7.75 [d, 1 H, arH]; 7.89 [dd, 1 H, arH]; 8.56 [d, 1 H (J = 8.97 Hz), arH]; 9.15 [s, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 21.37 [CH_3]; 26.52 [CH_3]; 27.11 [C-4]; 32.30 [C-5]; 32.70 [C-3]; 44.69 [C-6]; 56.35 [OCH_3]; 61.81 [C-2]; 105.22, 117.25, 118.45, 127.02, 128.48, 130.20, 133.90, 135.12, 143.11, 147.85 [arC]; 168.33 [C=O]; 172.42 [O=*C*-Ph]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 412 (5) [MH^+]; 244 (100) [MH^+-(O_2NPh(OCH_3)NH)-H]. — $C_{22}H_{25}N_3O_5$ (411.5): Ber. C 64.22, H 6.12, N 10.21; Gef. C 64.30, H 6.16, N 10.24.

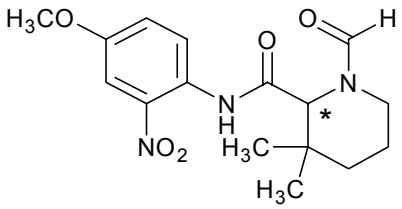
rac-1-Hexanoyl-3,3-dimethylpiperidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-amid, rac-**9**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.22 g (2 mmol) 3,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B1**[96], 0.23 g (2 mmol) Capronsäure und 0.36 g (2 mmol) 2-Methoxy-4-nitrophenylisocyanid **A3**[150] (Reaktionszeit: 4 h). Das Produkt ist ein gelbes Öl, welches nach ca. 24 h bei Raumtemperatur zu kristallisieren beginnt. — Ausbeute: 0.74 g (95 %). — Schmelzpunkt: 84-87 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.34. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.79 [t, 3 H, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-C*H*$_3$]; 0.93 [s, 3 H,

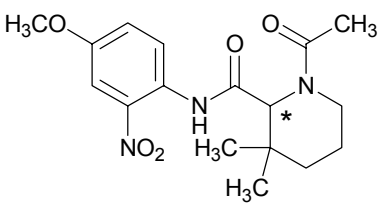
CH_3]; 1.06 [s, 3 H, CH_3]; 1.23 [m, 6 H, H-4, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 1.67 [m, 3 H, H-5, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 2.32 [m, 3 H, H-5, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 3.28 [dt, 1 H, H-6]; 3.67 [m, 1 H, H-6]; 3.89 [s, 3 H, OCH_3]; 4.79 [s, 1 H, H-2]; 7.62 [d, 1 H, arH]; 7.78 [dd, 1 H, arH]; 8.44 [d, 1 H, arH]; 8.73 [s, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.81 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 21.43 [CH_3]; 22.34 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 25.03 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 26.27 [CH_3]; 27.12 [C-4]; 31.39[O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3], 32.06 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 32.18 [C-3]; 33.63 [C-5]; 42.41 [C-6]; 56.29 [OCH_3]; 60.88 [C-2]; 105.12, 117.24, 118.32, 133.87, 143.03, 147.75 [arC]; 168.64 [C=O]; 174.02 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 238 (100) [MH^+-(O_2NPh(OCH_3)NH)-H]. — $C_{21}H_{31}N_3O_5$ (405.5): Ber. C 62.20, H 7.71, N 10.36; Gef. C 62.22, H 7.74, N 10.40.

rac-1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-amid, rac-**10**



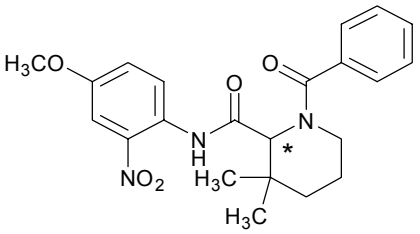
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.22 g (2 mmol) 3,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B1**[96], 0.09 g (2 mmol) Ameisensäure und 0.36 g (2 mmol) 4-Methoxy-2-nitrophenylisocyanid **A4**[150] (Reaktionszeit: 4 h). Das Produkt ist ein gelber Feststoff. — Ausbeute: 0.47 g (73 %). — Schmelzpunkt: 109 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.26. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 88:12 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 1.05 [s, 2.64 H, CH_3]; 1.09 [s, 0.36 H, CH_3]; 1.14 [s, 3 H, CH_3]; 1.38, 1.67, 1.76, 2.25 [4 m, 4 H, H-4, H-5]; 3.35 [m, 0.12 H, H-6]; 3.60 [m, 1.76 H, H-6]; 3.85 [s, 2.64 H, OCH_3]; 3.86 [s, 0.36 H, OCH_3]; 4.37 [m, 0.12 H, H-6]; 4.64 [s, 1 H, H-2]; 7.19 [dd, 1 H, arH]; 7.30 [d, 1 H, arH]; 8.17 [s, 0.12 H, COH]; 8.20 [s, 0.88 H, COH]; 8.18 [d, 1 H, arH]; 10.10 [bs, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 19.86 (UI), 21.35 (ÜI) [CH_3]; 25.80 (UI), 26.00 (ÜI) [CH_3]; 27.13 (UI), 27.30 (ÜI) [C-4]; 32.23 [C-3]; 33.02 [C-5]; 37.00 (UI), 43.08 (ÜI) [C-6]; 55.84 [OCH_3]; 60.64 (ÜI), 67.96 (UI) [C-2]; 108.72 (ÜI), 122.45 (ÜI), 122.86 (UI), 124.34 (UI), 124.50 (ÜI), 127.03 (ÜI), 138.27 (ÜI), 155.43 (ÜI), 155.58 (UI) [arC]; 161.94 (UI), 162.28 (ÜI) [COH]; 168.09 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 336 (5) [MH^+]; 168 (100) [MH^+-(O_2NPh(OCH_3)NH)-H]. — $C_{16}H_{21}N_3O_5$ (335.4): Ber. C 57.30, H 6.31, N 12.53; Gef. C 57.42, H 6.39 N 12.52.

rac-1-Acetyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-amid, rac-**11**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.56 g (5 mmol) 3,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B1**[96], 0.30 g (5 mmol) Essigsäure und 0.89 g (5 mmol) 4-Methoxy-2-nitrophenylisocyanid **A4**[150] (Reaktionszeit: 4 h). Das Produkt ist ein rotes Öl. — Ausbeute: 1.49 g (85 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.33. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 85: 15 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.93 [s, 0.45 H, CH_3]; 0.95 [s, 2.55 H, CH_3]; 1.03 [s, 0.45 H, CH_3]; 1.06 [s, 2.55 H, CH_3]; 1.20, 1.63, 2.16 [3 m, 4 H, H-4, H-5]; 1.99 [s, 0.45 H, $COCH_3$]; 2.12 [s, 2.55 H, $COCH_3$]; 2.94 [dt, 0.15 H, H-6]; 3.42 [dt, 0.85 H, H-6]; 3.68 [m, 0.85 H, H-6]; 3.71 [s, 0.45 H, OCH_3]; 3.77 [s, 2.55 H, OCH_3]; 3.91 [s, 0.15 H, H-2]; 4.47 [m, 0.15 H, H-6]; 4.82 [s, 0.85 H, H-2]; 6.71 [d, 0.15 H, arH]; 6.98 [dd, 0.15 H, arH]; 7.10 [dd, 0.85 H, arH]; 7.45 [d, 0.15 H, arH]; 7.55 [d, 0.85 H, arH]; 8.31 [d, 0.85 H, arH]; 10.00 [bs, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 20.94 (UI), 21.08 (UI), 21.38 (ÜI), 21.66 (ÜI) [CH_3, $COCH_3$]; 26.04, 26.36, 32.12 [C-4, C-5, CH_3]; 32.44 [C-3]; 42.82 (UI), 43.08 (ÜI) [C-6]; 55.86 [OCH_3]; 59.78 (UI), 61.26 (ÜI) [C-2]; 106.19 (UI), 108.72 (ÜI), 120.15 (UI), 122.41 (ÜI), 124.72 (ÜI), 126.61 (UI), 127.23, 138.48, 155.40 [arC]; 168.86 [C=O]; 171.12 [$COCH_3$]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 174 (100) [MH^+-(HN-Ph(NO_2)(OMe)-H]. — $C_{17}H_{23}N_3O_5$ (349.4): Ber. C 58.44, H 6.63, N 12.03; Gef. C 58.56, H 6.55, N 12.24.

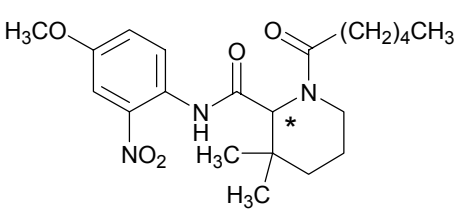
rac-1-Benzoyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-amid, rac-**12**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.22 g (2 mmol) 3,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B1**[96], 0.24 g (2 mmol) Benzoesäure und 0.36 g (2 mmol) 4-Methoxy-2-nitrophenylisocyanid **A4**[150] (Reaktionszeit: 4 h). Das Produkt ist ein oranges Öl. — Ausbeute: 0.68 g (83 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.46. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.09 [s, 3 H, CH_3]; 1.13 [s, 3 H, CH_3]; 1.27, 1.45, 1.75, 2.18 [4 m, 4 H, H-4, H-5]; 3.31 [m, 1 H, H-6]; 3.63 [m, 1 H, H-6]; 3.77 [s, 3 H, OCH_3]; 4.89 [s, 1 H, H-2]; 7.11 [dd, 1 H, arH]; 7.36 [m, 5 H, arH]; 7.55 [d, 1 H, arH]; 8.30 [d, 1 H, arH]; 10.18 [s, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 21.35 [CH_3]; 26.50 [CH_3]; 27.27 [C-4]; 32.36 [C-5]; 32.88 [C-3]; 44.57 [C-6]; 55.81 [OCH_3]; 61.86 [C-2]; 108.62, 122.22, 125.05, 127.02, 128.39, 129.94, 135.31, 138.77, 155.43 [arC];

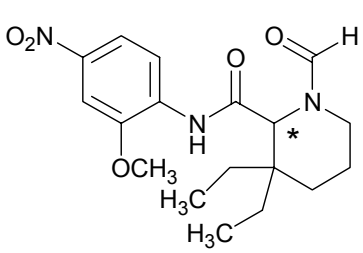
168.64 [C=O]; 172.13 [O=*C*-Ph]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 412 (5) [MH^+]; 244 (100) [MH^+-($O_2NPh(OCH_3)NH$)-H]. — $C_{22}H_{25}N_3O_5$ (411.5): Ber. C 64.22, H 6.12, N 10.21; Gef. C 64.22, H 6.10, N 10.20.

*rac-1-Hexanoyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-amid, rac-***13**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.22 g (2 mmol) 3,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B1**[96], 0.23 g (2 mmol) Capronsäure und 0.36 g (2 mmol) 4-Methoxy-2-nitrophenylisocyanid **A4**[150] (Reaktionszeit: 4 h). Das Produkt ist ein oranges Öl. — Ausbeute: 0.71 g (88 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.70. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.88 [t, 3 H, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 1.02 [s, 3 H, CH_3]; 1.14 [s, 3 H, CH_3]; 1.32 [m, 6 H, H-4, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 1.73 [m, 3 H, H-5, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 2.43 [m, 3 H, H-5, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 3.41 [dt, 1 H, H-6]; 3.80 [m, 1 H, H-6]; 3.85 [s, 3 H, OCH_3]; 4.91 [s, 1 H, H-2]; 7.17 [dd, 1 H, arH]; 7.62 [d, 1 H, arH]; 8.34 [d, 1H, arH]; 10.08 [s, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.78 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-*C*H_3]; 21.42 [CH_3]; 22.29 [O=C-CH_2-(*C*H_2)$_3$-CH_3]; 24.88 [O=C-CH_2-(*C*H_2)$_3$-CH_3]; 26.29 [CH_3]; 27.24 [C-4]; 31.43 [O=C-CH_2-(*C*H_2)$_3$-CH_3], 32.16 [O=C-*C*H_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 32.38 [C-3]; 33.63 [C-5]; 42.31 [C-6]; 55.77 [OCH_3]; 61.19 [C-2]; 108.61, 122.21, 124.67, 127.12, 138.48, 155.29 [arC]; 168.93 [C=O]; 173.71 [O=*C*-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 406 (5) [MH^+]; 238 (100) [MH^+-($O_2NPh(OCH_3)NH$)-H]. — $C_{21}H_{31}N_3O_5$ (405.5): Ber. C 62.20, H 7.71, N 10.36; Gef. C 62.09, H 7.74, N 10.39.

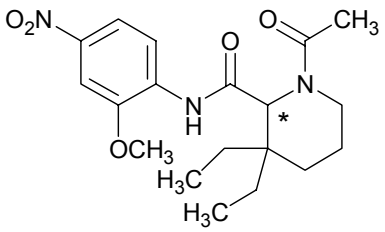
*rac-3,3-Diethyl-1-formyl-piperidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-amid, rac-***14**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.28 g (2 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 0.09 g (2 mmol) Ameisensäure und 0.36 g (2 mmol) 2-Methoxy-4-nitrophenylisocyanid **A3**[150] (Reaktionszeit 4 h). Das Produkt ist ein gelber Feststoff. — Ausbeute: 0.55 g (76 %). — Schmelzpunkt: 155 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.23. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.75 [m, 6 H, -CH_2-CH_3]; 1.18-1.62 [m, 7 H, H-4, H-5, -CH_2-CH_3]; 2.12 [m, 1 H, H-5]; 3.44 [m, 2 H, H-6]; 3.92 [s, 3 H, OCH_3]; 4.61 [s, 1 H, H-2]; 7.64 [d, 1 H, arH]; 7.80

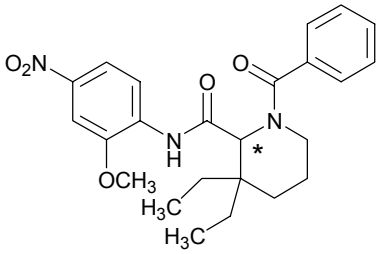
[dd, 1 H, arH]; 8.09 [s, 1 H, COH]; 8.44 [d, 1 H, arH]; 8.50 [bs, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.82 [-CH_2-*C*H_3]; 7.21 [-CH_2-*C*H_3]; 20.58, 23.19 [-*C*H_2-CH_3]; 26.51, 28.40 [C-4, C-5]; 37.16 [C-3]; 43.33 [C-6]; 56.35 [OCH_3]; 57.96 [C-2]; 105.10, 117.21, 118.35, 133.50, 143.14, 147.64 [arC]; 162.51 [COH]; 167.32 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 364 (10) [MH^+]; 196 (100) [MH^+-(O_2NPh(OCH_3)NH)-H]. — $C_{18}H_{25}N_3O_5$ (363.4): Ber. C 59.49, H 6.93, N 11.56; Gef. C 59.30, H 7.12, N 11.60.

rac-1-Acetyl-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-amid, rac-**15**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.28 g (2 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 0.12 g (2 mmol) Essigsäure und 0.36 g (2 mmol) 2-Methoxy-4-nitrophenyl-isocyanid **A3**[150] (Reaktionszeit 4 h). Das Produkt ist ein gelbes Öl. — Ausbeute: 0.68 g (90 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.19. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.73 [m, 6 H, -CH_2-C*H*$_3$]; 1.31-1.61 [m, 7 H, H-4, H-5, -C*H*$_2$-CH_3]; 2.07 [m, 4 H, H-5, $COCH_3$]; 3.32 [dt, 1 H, H-6]; 3.65 [m, 1 H, H-6]; 3.92 [s, 3 H, OCH_3]; 4.85 [s, 1 H, H-2]; 7.63 [d, 1 H , arH]; 7.79 [dd, 1 H, arH]; 8.44 [d, 1 H, arH]; 8.70 [bs, 1 H, NH. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.88 [-CH_2-*C*H_3]; 7.15 [-CH_2-*C*H_3]; 20.57 [-*C*H_2-CH_3]; 21.68 [CO*C*H_3]; 23.36 [-*C*H_2-CH_3]; 26.65, 27.52 [C-4, C-5]; 37.25 [C-3]; 43.23 [C-6]; 56.33 [OCH_3]; 58.40 [C-2]; 105.05, 117.18, 118.26, 133.81, 142.95, 147.70 [arC]; 168.11 [C=O]; 171.19 [*C*OCH_3]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 378 (5) [MH^+]; 210 (100) [MH^+-(O_2NPh(OCH_3)NH)-H]. — $C_{19}H_{27}N_3O_5$ (377.4): Ber. C 60.46, H 7.21, N 11.13; Gef. C 60.44, H 7.23, N 11.11.

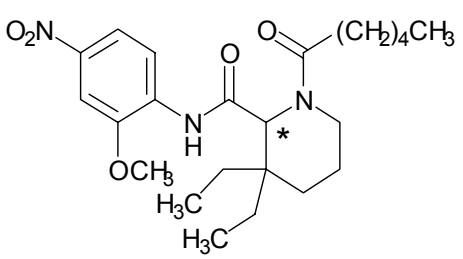
rac-1-Benzoyl-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-amid, rac-**16**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.70 g (5 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 0.61 g (5 mmol) Benzoesäure und 0.89 g (5 mmol) 2-Methoxy-4-nitrophenyl-isocyanid **A3**[150] (Reaktionszeit 4 h). Das Produkt ist ein gelber Feststoff. — Ausbeute: 1.36 g (66 %). — Schmelzpunkt: 196 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.74. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.88 [m, 6 H, -CH_2-C*H*$_3$]; 1.53-1.81 [m, 7 H, H-4, H-5, -C*H*$_2$-CH_3]; 2.22 [dt, 1 H, H-5]; 3.29 [dt, 1 H, H-6]; 3.71 [dd, 1 H, H-6]; 4.02 [s, 3 H, OCH_3]; 5.03 [s, 1 H, H-2];

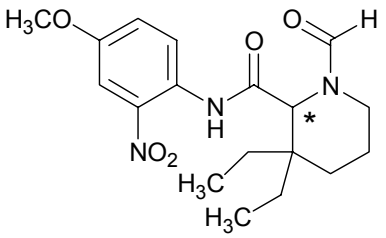
7.43-8.08 [m, 8 H, arH]; 9.23 [s, 1H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.96, 7.16 [-CH_2-CH_3]; 20.73, 23.77, 26.63, 27.99 [-CH_2-CH_3, C-4, C-5]; 37.90 [C-3]; 45.02 [C-6]; 56.35 [OCH_3]; 59.43 [C-2]; 105.25, 117.23, 118.56, 127.05, 128.29, 128.47, 129.95, 130.24, 133.30, 134.00, 135.07, 143.13, 147.96, [arC]; 168.14 [C=O], 172.48 [COPh]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 440 (5) [MH^+]; 272 (100); [MH^+-(O_2NPh(OCH_3)NH)-H]. — $C_{24}H_{29}N_3O_5$ (439.5): Ber. C 65.59, H 6.65, N 9.56; Gef. C 65.60, H 6.60, N 9.51.

rac-3,3-Diethyl-1-hexanoyl-piperidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-amid, rac-**17**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.28 g (2 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 0.23 g (2 mmol) Capronsäure und 0.36 g (2 mmol) 2-Methoxy-4-nitrophenylisocyanid **A3**[150] (Reaktionszeit 4 h). Das Produkt ist ein gelber Feststoff. — Ausbeute: 0.77 g (89 %). — Schmelzpunkt: 81 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.61. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.73 [m, 9 H, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3, -CH_2-CH_3]; 1.17-1.54 [m, 13 H, H-4, H-5, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3, -CH_2-CH_3]; 1.97-2.33 [m, 3 H, H-5, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 3.24 [dt, 1 H, H-6]; 3.70 [m, 1 H, H-6]; 3.91 [s, 3 H, OCH_3]; 4.88 [s, 1 H, H-2]; 7.62 [d, 1 H, arH]; 7.77 [m, 1 H arH]; 8.43 [d, 1 H, arH]; 8.80 [bs, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.81 [-CH_2-CH_3]; 7.06 [-CH_2-CH_3]; 13.76 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 20.68 [-CH_2-CH_3]; 22.29 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 23.30 [-CH_2-CH_3]; 24.94 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 26.54, 27.61 [C-4, C-5]; 31.27 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3], 33.53 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 37.20 [C-3]; 42.57 [C-6]; 56.21 [OCH_3]; 60.22 [C-2]; 105.00, 117.13, 118.22, 133.89, 142.86, 147.67 [arC]; 168.27 [C=O]; 173.96 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 434 (5) [MH^+]; 266 (100) [MH^+-(O_2NPh(OCH_3)NH)-H]. — $C_{23}H_{35}N_3O_5$ (433.6): Ber. C 63.72, H 8.14, N 9.69; Gef. C 63.80, H 8.19, N 9.70.

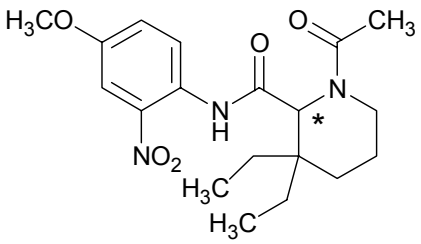
rac-3,3-Diethyl-1-formyl-piperidin-2-carbonsäure-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-amid, rac-**18**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.70 g (5 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 0.23 g (5 mmol) Ameisensäure und 0.89 g (5 mmol) 4-Methoxy-2-nitrophenylisocyanid **A4**[150] (Reaktionszeit 4 h). Das Produkt ist ein roter Feststoff. — Ausbeute: 1.46 g (80 %). —

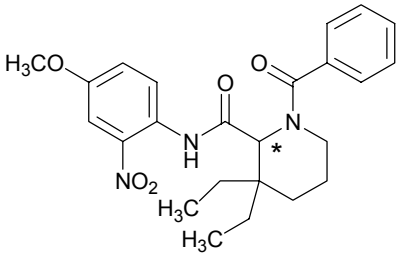
Schmelzpunkt: 104-105 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.39. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 88:12 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.83 [m, 6 H, -CH_2-CH_3]; 1.29-1.71 [m, 7 H, H-4, H-5, -CH_2-CH_3]; 2.18 [m, 1 H, H-5]; 3.36 [m, 0.12 H, H-6]; 3.59 [m, 1.76 H, H-6]; 3.87 [s, 3 H, OCH_3]; 4.31 [m, 0.12 H, H-6]; 4.76 [s, 1 H, H-2]; 7.18 [dd, 1 H, arH]; 7.59 [d, 1 H, arH]; 8.13 [s, 0.12 H, COH]; 8.15 [s, 0.88 H, COH]; 8.41 [d, 0.88 H, arH]; 8.45 [d, 0.12 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.76 (UI), 6.93 (ÜI), 7.23 (ÜI) [-CH_2-*C*H_3]; 20.74 (ÜI), 20.95 (UI), 23.30 (ÜI) [-*C*H_2-CH_3]; 26.86 (ÜI), 27.19 (UI), 28.48 (UI), 28.62 (ÜI) [C-4, C-5]; 37.19 (UI), 37.47 (ÜI) [C-3]; 43.28 [C-6]; 55.88 [OCH_3]; 58.25 (ÜI), 65.61 (UI) [C-2]; 108.77 (ÜI), 122.50 (ÜI), 123.08 (UI), 124.12 (UI), 124.56 (ÜI), 127.15 (ÜI), 138.37 (ÜI), 155.50 (ÜI) [arC]; 161.93 (UI), 162.28 (ÜI) [COH]; 167.82 (ÜI); 171.04 (UI) [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 364 (5) [MH^+]; 196 (100) [MH^+-(O_2NPh(OCH_3)NH)-H]. — $C_{18}H_{25}N_3O_5$ (363.4): Ber. C 59.49, H 6.93, N 11.56; Gef. C 59.52, H 7.02, N 11.60.

rac-1-Acetyl-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonsäure-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-amid, rac-**19**



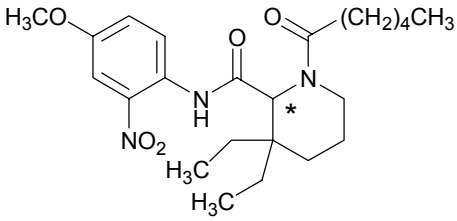
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.70 g (5 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 0.30 g (5 mmol) Essigsäure und 0.89 g (5 mmol) 4-Methoxy-2-nitrophenylisocyanid **A4**[150] (Reaktionszeit 4 h). Das Produkt ist ein rotes Öl. — Ausbeute: 0.49 g (26 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.37. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.82 [m, 6 H, -CH_2-CH_3]; 1.38-1.65 [m, 7 H, H-4, H-5, -CH_2-CH_3]; 2.13 [m, 1 H, H-5]; 2.19 [s, 3 H, $COCH_3$]; 3.45 [m, 1 H, H-6]; 3.74 [m, 1 H, H-6]; 3.85 [s, 3 H, OCH_3]; 5.02 [s, 1 H, H-2]; 7.18 [dd, 1 H, arH]; 7.63 [d, 1 H, arH]; 8.37 [d, 1 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.95, 7.19 [-CH_2-*C*H_3]; 20.67 [-*C*H_2-CH_3]; 21.68 [CO*C*H_3]; 23.50 [-*C*H_2-CH_3]; 26.88, 27.72 [C-4, C-5]; 37.56 [C-3]; 43.25 [C-6]; 55.85 [OCH_3]; 58.59 [C-2]; 108.70, 122.30, 124.84, 127.17, 138.66, 155.42 [arC]; 168.55 [C=O]; 170.96 [*C*OCH_3]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 210 (100) [MH^+-(O_2NPh(OCH_3)NH)-H]. — $C_{19}H_{27}N_3O_5$ (377.4): Ber. C 60.46, H 7.21, N 11.13; Gef. C 60.47, 7.00, N 11.31.

*rac-1-Benzoyl-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonsäure-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-amid, rac-***20**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.70 g (5 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 0.61 g (5 mmol) Benzoesäure und 0.89 g (5 mmol) 4-Methoxy-2-nitrophenylisocyanid **A4**[150] (Reaktionszeit 4 h). Als Lösungsmittel wurden 30 ml Diethylether (*abs*.) verwendet. Das Produkt ist ein roter Feststoff. — Ausbeute: 2.00 g (91 %). — Schmelzpunkt: 93-95 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.44. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.81 [m, 6 H, -CH_2-CH_3]; 1.39-1.70, 2.08 [2 m, 8 H, H-4, H-5, -CH_2-CH_3]; 3.29 [m, 1 H, H-6]; 3.63 [m, 1 H, H-6]; 3.78 [s, 3 H, OCH_3], 5.01 [s, 1 H, H-2]; 7.10-8.26 [m, 9 H, arH, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.05, 7.22 [-CH_2-CH_3]; 20.79, 23.78, 26.86, 28.09 [-CH_2-CH_3, C-4, C-5]; 38.10 [C-3]; 44.86 [C-6]; 55.88 [OCH_3]; 59.37 [C-2]; 108.78, 122.10, 125.40, 126.83, 127.10, 128.42, 129.95, 133.27, 135.45, 139.28, 155.65 [arC]; 168.46 [C=O]; 172.13 [$COCH_3$]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 272.7 (100) [MH^+-(HN-Ph(NO_2)(OMe)-H]. — $C_{24}H_{29}N_3O_5$ (439.5): Ber. C 65.59, H 6.65, N 9.56; Gef. C 65.56, H 6.65, N 9.43.

*rac-3,3-Diethyl-1-hexanoyl-piperidin-2-carbonsäure-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-amid, rac-***21**

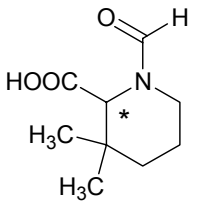


Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.70 g (5 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 0.58 g (5 mmol) Capronsäure und 0.89 g (5 mmol) 4-Methoxy-2-nitrophenylisocyanid **A4**[150] (Reaktionszeit 4 h). Das Produkt ist ein rotes Öl. — Ausbeute: 1.38 g (64 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.56. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 81:19 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.76-0.90 [m, 9 H, O=C-CH_2-$(CH_2)_3$-CH_3, -CH_2-CH_3]; 1.26-1.67 [m, 13 H, H-4, H-5, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3, -CH_2-CH_3]; 2.06 [m, 1 H, H-5], 2.43 [m, 2 H, O=C-CH_2-$(CH_2)_3$-CH_3]; 3.11 [m, 0.19 H, H-6]; 3.42 [m, 0.81 H, H-6]; 3.75 [m, 0.81 H, H-6]; 3.79 [s, 0.57 H, OCH_3]; 3.85 [s, 2.43 H, OCH_3]; 4.43 [m, 0.19 H, H-6]; 5.03 [s, 0.81 H, H-2]; 5.09 [s, 0.19 H, H-2]; 6.79 [d, 0.19 H, arH]; 7.06 [dd, 0.19 H, arH]; 7.17 [dd, 0.81 H, arH]; 7.54 [d, 0.19 H, arH]; 7.62 [d, 0.19 H, arH]; 8.34 [d, 0.81 H, arH]; 10.04 [bs, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.95 [-CH_2-CH_3]; 7.18 [-CH_2-CH_3]; 13.85 (ÜI), 14.20 (UI) [O=C-CH_2-$(CH_2)_3$-CH_3]; 20.46 (UI), 20.82 (ÜI) [-CH_2-CH_3]; 22.36 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 23.48 [-CH_2-CH_3]; 24.95 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 26.89, 27.59 (UI), 27.82 (ÜI) [C-4, C-5]; 31.49 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3], 33.69

[O=C-*C*H_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 37.29 (UI), 37.57 (ÜI) [C-3]; 42.19 (UI), 42.57 (ÜI) [C-6]; 55.85 (ÜI), 57.32 (UI) [OCH_3]; 58.59 (ÜI), 60.29 (UI) [C-2]; 106.17 (UI), 108.69 (ÜI), 114.09 (UI), 120.19 (UI), 122.21 (ÜI), 123.18 (UI), 124.91 (ÜI), 126.56 (UI), 127.14 (ÜI), 138.78 (ÜI), 155.42 (ÜI) [arC]; 168.70 [C=O]; 173.68 [O=*C*-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 266 (100) [MH^+-(O_2NPh(OCH_3)NH)-H]. — $C_{23}H_{35}N_3O_5$ (433.6): Ber. C 63.72, H 8.14, N 9.69; Gef. C 63.70, H 8.03, N 9.71.

*rac-1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure, rac-***22**

a.) aus *rac*-**6**:



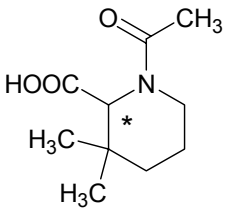
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 2** mit 0.53 g (1.58 mmol) *rac*-**6** und 4.74 ml (9.48 mmol) 2 N methanolischer Kaliumhydroxidlösung. Nach 48 h ist im DC kein Edukt mehr vorhanden. — Ausbeute: 0.14 g (48 %). — Schmelzpunkt: 155 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = (Das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 68:32 in $CDCl_3$/ Dimethylsulfoxid-[D_6] bei Raumtemperatur vor.) 0.98, 1.02, 1.08 [3 s, 6 H, CH_3]; 1.30-2.12 [m, 4 H, H-4, H-5]; 3.18 [m, 0.32 H, H-6]; 3.48 [m, 0.68 H, H-6]; 3.71 [s, 0.32 H, H-2]; 3.73 [m, 0.68 H, H-6]; 4.17 [m, 0.32 H, H-6]; 4.53 [s, 0.68 H, H-2]; 7.98 [s, 0.32 H, COH]; 8.11 [s, 0.68 H, COH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6],): δ = 18.55 (UI), 19.91 (ÜI) [CH_3]; 24.13 (UI), 24.38 (ÜI) [CH_3]; 26.07 (UI), 26.42 (ÜI) [C-4]; 30.35 (UI) [C-5]; 30.54 (UI) [C-3]; 31.69 (ÜI) [C-3]; 32.23 (ÜI) [C-5]; 34.92 (UI), 41.25 (ÜI) [C-6]; 57.58 (ÜI), 64.20 (UI) [C-2]; 160.82 [COH] 170.14 (UI), 170.38 (ÜI) [COOH]. — MS (CI, *i*-Butan) : m/z (%) = 186 (100) [MH^+]. — $C_9H_{15}NO_3$ (185.2): Ber. C 58.36, H 8.16, N 7.56; Gef. C 58.33, H 8.15, N 7.57.

b.) aus *rac*-**10**:

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 2** mit 0.34 g (1.01 mmol) *rac*-**10** und 3.04 ml (6.08 mmol) 2 N methanolischer Kaliumhydroxidlösung. Nach 168 h ist im DC kein Edukt mehr vorhanden. Ausbeute: 0.12 g (64 %). Schmelzpunkt: 155 °C. — Mischungsschmelzpunkt mit a.): 155 °C.

*rac-1-Acetyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure, rac-***23**[96]

a.) aus *rac*-**7**:



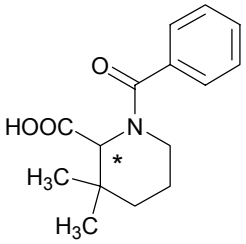
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 2** mit 0.50 g (1.44 mmol) *rac*-**7** und 4.32 ml (8.64 mmol) 2 N methanolischer Kaliumhydroxidlösung. Nach 96 h ist im DC kein Edukt mehr vorhanden. — Ausbeute: 0.20 g (70 %). — Schmelzpunkt: 120 °C. (Lit.: 121-122°C).[96] — Die übrigen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.[96]

b.) aus *rac*-**11**:

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 2** mit 1.30 g (3.72 mmol) *rac*-**11** und 11.15 ml (22.30 mmol) 2 N methanolischer Kaliumhydroxidlösung. Nach 216 h ist im DC kein Edukt mehr vorhanden. — Ausbeute: 0.45 g (61 %). — Schmelzpunkt: 121 °C. (Lit.: 121-122°C).[96] — Mischungsschmelzpunkt mit a.): 121 °C. — Die übrigen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.[96]

*rac-1-Benzoyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure, rac-***24**[96]

a.) aus *rac*-**8**:



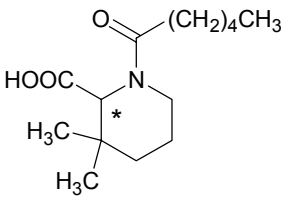
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 2** mit 0.65 g (1.58 mmol) *rac*-**8** und 4.74 ml (9.48 mmol) 2 N methanolischer Kaliumhydroxidlösung. Nach 216 h ist im DC kein Edukt mehr vorhanden. — Ausbeute: 0.41 g (99 %). — Schmelzpunkt: 50 °C (Lit.: 47-49 °C).[96] — Die übrigen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.[96]

a.) aus *rac*-**12**:

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 2** mit 0.37 g (0.90 mmol) *rac*-**12** und 2.70 ml (5.40 mmol) 2 N methanolischer Kaliumhydroxidlösung. Nach 216 h ist im DC kein Edukt mehr vorhanden. — Ausbeute: 0.21 g (89 %). — Schmelzpunkt: 49 °C (Lit.: 47-49 °C).[96] — Mischungsschmelzpunkt mit a.): 49 °C. — Die übrigen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.[96]

*rac-1-Hexanoyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure, rac-***25**

a.) aus *rac*-**9**:

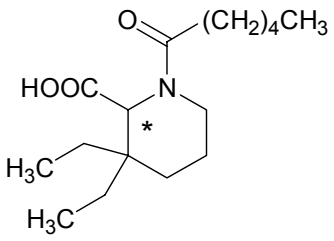


Die Darstellung erfolgt nach **AAV 2** mit 0.44 g (1.09 mmol) *rac*-**9** und 3.40 ml (6.80 mmol) 2 N methanolischer Kaliumhydroxidlösung. Nach 168 h ist im DC kein Edukt mehr vorhanden. — Ausbeute: 0.26 g (93 %). — Schmelzpunkt: 105 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (Das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 70:30 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor.) 0.82 [m, 3 H, -$(CH_2)_4$-C*H*$_3$]; 0.93 [s, 0.9 H, CH_3]; 0.98 [s, 0.9 H, CH_3]; 1.04 [s, 2.1 H, CH_3]; 1.25 [m, 4.1 H, CH_3, -$(CH_2)_3$-C*H*$_2$-CH_3]; 1.39-1.96 [m, 8 H, H-4, H-5, CH_2-(C*H*$_2$)$_2$-CH_2-CH_3]; 2.32 [m, 2 H, C*H*$_2$-$(CH_2)_2$-CH_2-CH_3]; 3.00 [m, 0.30 H, H-6]; 3.60 [m, 1.40 H, H-6]; 4.01 [s, 0.3 H, H-2]; 4.49 [m, 0.30 H, H-6]; 4.88 [s, 0.7 H, H-2]; 9.41 [bs, 1 H, COOH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.86 [-$(CH_2)_4$-*C*H$_3$]; 20.36 (UI), 21.14 (ÜI), 22.35 (ÜI), 24.31 (UI), 24.86 (ÜI), 26.01 (ÜI), 27.61 (UI), 27.85 (ÜI), 31.14 (UI), 31.49 (ÜI), 32.16 (ÜI), 32.37 (UI), 32.46 (UI), 32.80 (ÜI), 33.26 (UI), 33.89 (ÜI), 37.62 [C-3, C-4, C-5, -(*C*H$_2$)$_4$-CH_3, CH_3]; 42.21 [C-6]; 60.00 (ÜI), 64.70 (UI) [C-2]; 173.38 (UI), 173.94 (UI), 174.60 (ÜI), 174.70 (ÜI) [C=O]. — MS (CI; *i*-Butan): m/z (%) = 256 (100) [MH^+]. — $C_{14}H_{25}NO_3$ (255.4): Ber. C 65.85, H 9.87, N 5.49, Gef. C 65.90, H 9.81, N 5.48.

b.) aus *rac*-**13**:

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 2** mit 0.48 g (1.18 mmol) *rac*-**13** und 3.55 ml (7.10 mmol) 2 N methanolischer Kaliumhydroxidlösung. Nach 168 h ist im DC kein Edukt mehr vorhanden. — Ausbeute: 0.18 g (60 %). — Schmelzpunkt: 106 °C. — Mischungsschmelzpunkt mit a.): 105 °C.—

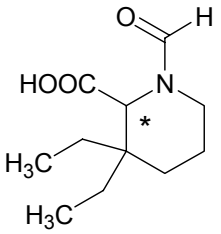
*rac-3,3-Diethyl-1-hexanoyl-piperidin-2-carbonsäure, rac-***26**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 2** mit 0.56 g (1.29 mmol) *rac*-**17** und 3.87 ml (7.75 mmol) 2 N methanolischer Kaliumhydroxidlösung. Nach 700 h ist im DC kein Edukt mehr vorhanden. — Ausbeute: 0.31 g (86 %). — Schmelzpunkt: 78 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): (Das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 71:29 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor.) δ = 0.78 [m, 9 H, -$(CH_2)_4$-C*H*$_3$]; -CH_2-C*H*$_3$]; 1.24-1.57 [m, 14 H, H-4, H-5, CH_2-(C*H*$_2$)$_3$-CH_3, -C*H*$_2$-CH_3]; 2.30 [m, 2 H, C*H*$_2$-$(CH_2)_3$-CH_3]; 3.04 [m, 0.29 H, H-6]; 3.63 [m, 1.42 H, H-6]; 4.13 [s, 0.29 H, H-2]; 4.48

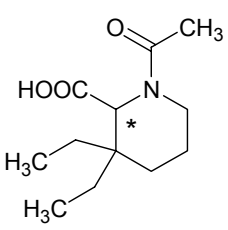
[m, 0.29 H, H-6]; 5.06 [s, 0.71 H, H-2]; 10.09 [bs, 1 H, COOH]; — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.03 [-CH_2-*C*H_3]; 13.82 [-$(CH_2)_4$-*C*H_3]; 19.51 (UI), 20.33 (ÜI), 22.19 (UI), 22.31 (ÜI), 23.26 (ÜI), 24.30 (UI), 24.81 (ÜI), 25.04 (UI), 27.54 (UI), 27.76 (ÜI), 28.17 (ÜI), 31.12 (UI), 31.45 (ÜI), 33.07 (UI), 33.90 (ÜI), 37.46, 37.60, 37.77 [C.3, C-4, C-5, -(*C*H_2)$_4$-CH_3, -*C*H_2-CH_3]; 42.20 (ÜI), 42.77 (UI) [C-6]; 57.49 (ÜI), 62.29 (UI) [C-2]; 173.46 (UI), 174.05 (UI), 174.38 (ÜI), 174.76 (ÜI) [C=O]. — MS (CI; *i*-Butan): m/z (%) = 284 (100) [MH^+]. — $C_{16}H_{29}NO_3$ (283.4): Ber. C 67.81, H 10.31, N 4.94; Gef. C 67.73, H 10.32, N 5.02.

*rac-3,3-Diethyl-1-formyl-piperidin-2-carbonsäure, rac-***27**



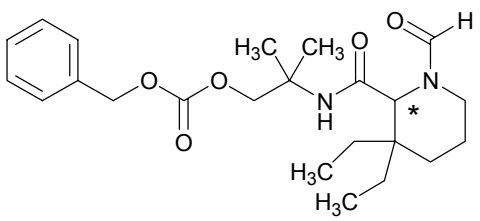
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 2** mit 1.61 g (3.10 mmol) *rac*-**18** und 4.83 ml (9.66 mmol) 2 N methanolischer Kaliumhydroxidlösung. Nach 528 h ist im DC kein Edukt mehr vorhanden. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. — Ausbeute: 0.30 g (46 %). — Schmelzpunkt: 184-186 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 58:42 in $CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6] bei Raumtemperatur vor) 0.75-0.90 [m, 6 H, CH_2-C*H*$_3$]; 1.34-1.83 [m, 8 H, H-4, H-5, C*H*$_2$-CH_3]; 3.24 [m, 0.42 H, H-6]; 3.45 [m, 0.58 H, H-6]; 3.80 [m, 1 H, H-6, H-2]; 4.22 [m, 0.42 H, H-6]; 4.74 [s, 0.58 H, H-2]; 7.99 [s, 0.42 H, COH]; 8.10 [s, 0.58, COH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 5.72 (UI), 6.05, 6.17 (ÜI) [-CH_2-*C*H_3]; 18.10 (UI), 19.48 (ÜI), 21.76 (UI), 21.98 (ÜI) [-*C*H_2-CH_3]; 26.41 (UI), 26.68 (ÜI), 27.46 (UI), 27.98 (ÜI) [C-4, C-5]; 35.49 (UI), 36.02 (ÜI) [C-3]; 41.82 [C-6]; 55.60 (ÜI), 62.50 (UI) [C-2]; 161.12 (ÜI), 161.19 (UI) [COH]; 170.49 (UI), 170.82 (ÜI) [COOH]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 214 (100) [MH^+]. — $C_{11}H_{19}NO_3$ (213.3): Ber. C 61.95, H 8.98, N 6.57; Gef. C 61.99, H 9.01, N 6.46.

*rac-1-Acetyl-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonsäure, rac-***28**[96]



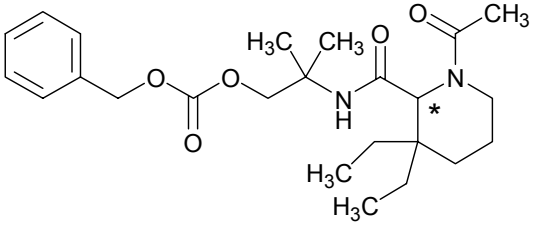
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 2** mit 0.33 g (0.88 mmol) *rac*-**19** und 2.64 ml (5.28 mmol) 2 N methanolischer Kaliumhydroxidlösung. Nach 864 h ist im DC kein Edukt mehr vorhanden. — Ausbeute: 0.20 g (100 %). — Schmelzpunkt: 130-132 °C. — Die übrigen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.[96]

*rac-Carbonsäurebenzylester-2-[(3,3-diethyl-1-formyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propylester, rac-***29**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.70 g (5 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 0.23 g (5 mmol) Ameisensäure und 1.17 g (5 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147] (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein farbloses Öl, welches nach 2 h bei Raumtemperatur zu kristallisieren beginnt. — Ausbeute: 1.54 g (74 %). — Schmelzpunkt: 109-113 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (2:8)): 0.53. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.65 [t, 3 H (^3J 7.48), -CH_2-CH_3]; 0.72 [t, 3 H (^3J 7.48 Hz), -CH_2-CH_3]; 1.20, 1.25 [2 s, 6 H, (H_3C)$_2$CCH_2O]; 1.18-1.53 [m, 7 H, H-4, H-5, CH_2-CH_3]; 2.06 [m, 1 H, H-5]; 3.20 [m ,1 H, H-6]; 3.42 [m, 1 H, H-6]; 4.23 [m, 3 H, (H_3C)$_2$CCH_2O, H-2]; 5.07 [m, 2 H, PhCH_2]; 6.09 [bs, 1 H, NH]; 7.27 [m, 5 H, arH]; 7.94 [s, 1 H, COH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.81, 7.06 [-CH_2-*C*H_3]; 20.73, 23.14, 23.85, 24.10, 26.51, 28.34, 30.74 [C-4, C-5, (H_3*C*)$_2$CCH_2O, -*C*H_2-CH_3]; 36.90 [C-3]; 43.25 [C-6]; 53.02 [OCH_2-*C*(CH_3)$_2$]; 57.36 [C-2]; 69.50 [Ph-CH_2]; 71.17 [O*C*H_2-C(CH_3)$_2$]; 128.24, 128.46, 135.17 [arC]; 154.94 [Ph-CH_2O-*C*=O]; 162.26 [COH]; 168.65 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 419 (55) [MH^+]; 196 (100) [MH^+-(PhCH_2OC(=O)OCH_2-C((CH_3)$_2$)-NH) -H]. — $C_{23}H_{34}N_2O_5$ (418.5): Ber. C 66.01, H 8.19, N 6.69; Gef. C 66.07, H 8.16, 6.75.

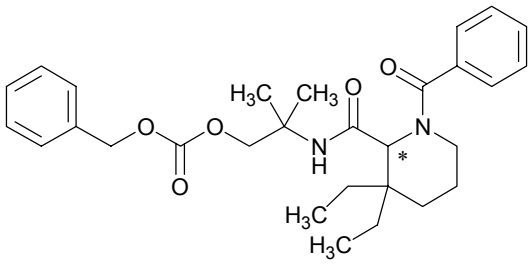
*rac-Carbonsäure-2-[(1-acetyl-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propylester-benzylester, rac-***30**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.70 g (5 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 0.30 g (5 mmol) Essigsäure und 1.17 g (5 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147] (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein farbloses Öl, welches nach 2 h bei Raumtemperatur langsam zu kristallisieren beginnt. — Ausbeute: 1.83 g (85 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.42. — Schmelzpunkt: 113 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.64 [t, 3 H (^3J 7.48), -CH_2-CH_3]; 0.71 [t, 3 H (^3J 7.48), -CH_2-CH_3]; 1.18, 1.25 [2 s, 6 H, (H_3C)$_2$CCH_2O]; 1.20-1.49 [m, 7 H, H-4, H-5, CH_2-CH_3]; 1.96 [s, 3 H, COCH_3]; 2.03 [m, 1 H, H-5]; 3.23 [m ,1 H, H-6]; 3.42 [m, 1 H, H-6]; 4.13 [d, 1 H (^2J 10.49), (H_3C)$_2$CCH_2O]; 4.32 [d, 1 H (^2J 10.49),

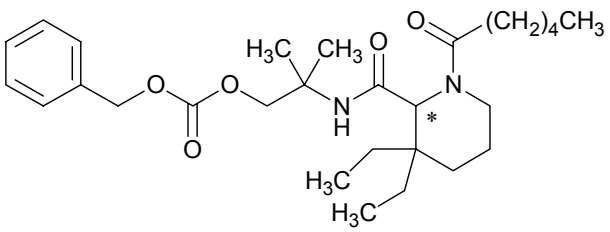
$(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.54 [s, 1 H, H-2]; 5.06 [m, 2 H, $PhCH_2$]; 6.12 [bs, 1 H, NH]; 7.28 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.89, 7.04 [-CH_2-CH_3]; 20.75, 21.64, 23.35, 23.83, 24.57, 26.52, 27.49 [C-4, C-5, $(H_3C)_2CCH_2O$, $COCH_3$, -CH_2-CH_3]; 36.90 [C-3]; 43.05 [C-6]; 52.68 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 57.60 [C-2]; 69.51 [Ph-CH_2]; 71.21 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 128.33, 128.47, 135.17 [arC]; 154.96 [Ph-CH_2O-C=O]; 169.36, 170.86 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 433 (5) [MH^+]; 210 (100) [MH^+-($PhCH_2OC(=O)OCH_2$-C((CH_3)$_2$)-NH) -H]. — $C_{24}H_{36}N_2O_5$ (432.6): Ber. C 66.64, H 8.39, N 6.48; Gef. C 66.73, H 8.56, N 6.42.

rac-Carbonsäure-2-[(1-benzoyl-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propylester-benzylester, rac-**31**



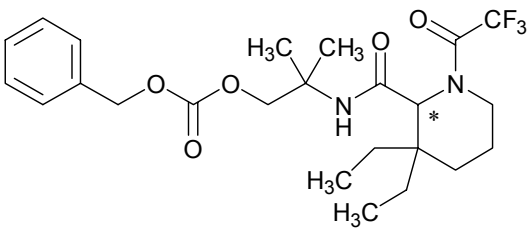
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.28 g (2 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 0.24 g (2 mmol) Benzoesäure und 0.47 g (2 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147] (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein farbloses Öl, das nach einigen Stunden zu kristallisieren beginnt. — Ausbeute: 0.97 g (98 %). — Schmelzpunkt: 91-94 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.34 .— ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.79 [m, 6 H, -CH_2-CH_3]; 1.24 [s, 3 H, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 1.39 [s, 3 H, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 1.20-1.79 [m, 7 H, H-4, H-5, CH_2-CH_3]; 2.17 [m, 1 H, H-5]; 3.15 [m ,1 H, H-6]; 3.49 [m, 1 H, H-6]; 4.21 [d, 1 H (^2J 10.57), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.49 [d, 1 H (^2J 10.57), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.68 [s, 1 H, H-2]; 5.08 [s, 2 H, $PhCH_2$]; 6.57 [bs, 1 H, NH]; 7.23-7.47 [m, 10 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.93, 7.09 [-CH_2-CH_3]; 20.81, 23.62, 23.80, 24.62, 26.43, 27.82 [C-4, C-5, $(H_3C)_2CCH_2O$, $COCH_3$, -CH_2-CH_3]; 37.33 [C-3]; 44.74 [C-6]; 52.70 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 58.47 [C-2]; 69.46 [Ph-CH_2]; 71.15 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 126.86, 128.29, 128.44, 129.70, 135.09, 135.77 [arC]; 155.06 [Ph-CH_2O-C=O]; 169.17 [CONH]; 172.17 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 272 (100) [MH^+ -($PhCH_2OC(=O)OCH_2$-C((CH_3)$_2$)-NH) -H]. — $C_{29}H_{38}N_2O_5$ (494.6): Ber. C 70.42, H 7.74, N 5.66; Gef. C 70.38, H 7.79, N 5.87.

*rac-Carbonsäurebenzylester-2-[(3,3-diethyl-1-hexanoyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propylester, rac-***32**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.28 g (2 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 0.23 g (2 mmol) Capronsäure und 0.47 g (2 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147] (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. — Ausbeute: 0.97 g (99 %). — Schmelzpunkt: 111 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.48. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.76 [m, 6 H, -CH_2-CH_3]; 0.90 [t, 3 H, O=C-CH_2-$(CH_2)_3$-CH_3]; 1.19, [s, 3 H, (H_3C)$_2$CCH_2O];1.25 [s, 3 H, (H_3C)$_2$CCH_2O]; 1.20-1.76 [m, 13 H, H-4, H-5, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3, CH_2-CH_3]; 2.11 [m, 1 H, H-5]; 2.31 [m, 2 H, O=C-CH_2-$(CH_2)_3$-CH_3]; 3.22 [m ,1 H, H-6]; 3.56 [m, 1 H, H-6]; 4.22 [d, 1 H (^2J 10.51), (H_3C)$_2$CCH_2O]; 4.34 [d, 1 H (^2J 10.51), (H_3C)$_2$CCH_2O]; 4.60 [s, 1 H, H-2]; 5.13 [m, 2 H, PhCH_2]; 6.22 [bs, 1 H, NH]; 7.32 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.87, 7.06 [-CH_2-*C*H_3]; 13.91 [O=C-CH_2-$(CH_2)_3$-*C*H_3]; 20.90, 22.37, 23.31, 23.99, 24.40, 24.99, 26.48, 27.58, 31.45, 33.62 [C-4, C-5, O=C-*C*H_2-(*C*H_2)$_3$-CH_3 (H_3*C*)$_2$CCH_2O, -*C*H_2-CH_3]; 36.88 [C-3]; 42.46 [C-6]; 52.60 [OCH_2-*C*$(CH_3)_2$]; 57.58 [C-2]; 69.54 [Ph-CH_2]; 71.15 [O*C*H_2-C$(CH_3)_2$]; 128.35, 128.51, 135.16 [arC]; 155.02 [Ph-CH_2O-*C*=O]; 169.51 [CONH]; 173.70 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 266 (100) [MH^+ -(PhCH_2OC(=O)OCH_2-C((CH_3)$_2$)-NH) -H]. — $C_{28}H_{44}N_2O_5$ (488.7): Ber. C 68.82, H 9.08, N 5.73; Gef. C 68.94, H 9.00, N 5.78.

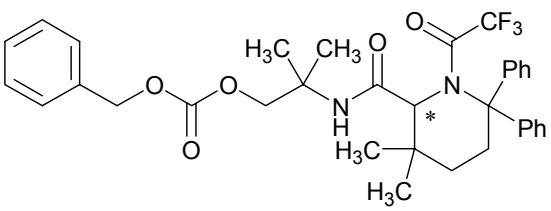
*rac-Carbonsäurebenzylester-2-{[3,3-diethyl-1-(2,2,2-trifluor-acetyl)-piperidin-2-carbonyl]-amino}-2-methyl-propylester, rac-***33**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 4.18 g (30 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96], 3.39 g (30 mmol) Trifluoressigsäure und 7.00 g (30 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147] (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein farbloses Öl, welches nach 24 h bei Raumtemperatur zu kristallisieren beginnt. — Ausbeute: 9.34 g (64 %). — Schmelzpunkt: 72-74 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.64. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.66 [t, 3 H (^3J 7.49), -CH_2-CH_3]; 0.72 [t, 3 H (^3J 7.49), -CH_2-CH_3]; 1.21, 1.24 [2 s, 6 H, (H_3C)$_2$CCH_2O]; 1.16-1.61

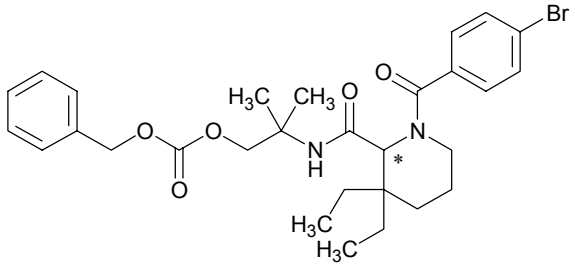
[m, 7 H, H-4, H-5, C*H*$_2$-CH$_3$]; 2.07 [m, 1 H, H-5]; 3.53 [dt ,1 H (^2J 13.26, ^3J 3.53), H-6]; 3.71 [m, 1 H, H-6]; 4.20 [d, 1 H (^2J 10.73), (H$_3$C)$_2$CC*H*$_2$O]; 4.22 [d, 1 H (^2J 10.73), (H$_3$C)$_2$CC*H*$_2$O]; 4.41 [s, 1 H, H-2]; 5.06 [m, 2 H, PhCH$_2$]; 5.95 [bs, 1 H, NH]; 7.25 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR (CDCl$_3$): δ = 6.92, 7.24 [-CH$_2$-*C*H$_3$]; 20.46, 23.35, 23.85, 23.91, 26.71, 27.36 [C-4, C-5, (H$_3$*C*)$_2$CCH$_2$O, -*C*H$_2$-CH$_3$]; 37.72 [C-3]; 42.56 [C-6]; 53.34 [OCH$_2$-*C*(CH$_3$)$_2$]; 59.74 [C-2]; 69.57 [Ph-CH$_2$]; 71.10 [O*C*H$_2$-C(CH$_3$)$_2$]; 110.85, 114.66, 118.47, 122.28 [q, ($^1J_{C,F}$ 287.6), CO*C*F$_3$]; 128.22, 128.41, 128.45, 135.15 [arC]; 155.05 [Ph-CH$_2$O-*C*=O]; 157.25 [q, $^2J_{C,F}$ 35.9, *C*OCF$_3$]; 167.77 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 487 (83) [MH$^+$]; 264 (100); [MH$^+$ -(PhCH$_2$OC(=O)OCH$_2$-C((CH$_3$)$_2$)-NH) -H]. — $C_{24}H_{33}N_2O_5F_3$ (486.5): Ber. C 59.25, H 6.84, N 5.76; Gef. C 59.20, H 6.87, N 5.82.

rac-Carbonsäurebenzylester-2-{[3,3-dimethyl-6,6-diphenyl-1-(2,2,2-trifluor-acetyl)-piperidin-2-carbonyl]-amino}-2-methyl-propylester, rac-**34**



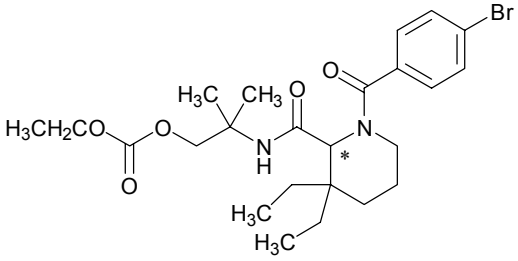
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.53 g (2 mmol) 3,3-Diethyl-6,6-diphenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B3**[131], 0.23 g (30 mmol) Trifluoressigsäure und 0.47 g (2 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147] (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein farbloses Öl. — Ausbeute: 0.81 g (67 %). — R$_f$ (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.59. — ^{1}H-NMR (CDCl$_3$): δ = 1.04 [s, 3 H, CH$_3$]; 1.15 [s, 3 H, CH$_3$]; 1.17 [s, 3 H, CH$_3$]; 1.27 [s, 3 H, CH$_3$]; 1.78 [m, 1 H, CH$_2$]; 2.33 [m ,2 H, CH$_2$]; 2.97 [m, 1 H, CH$_2$]; 4.11 [m, 3 H, CH, CH$_2$]; 5.12 [s, 2 H, PhCH$_2$]; 5.59 [s, 1 H, NH]; 6.90-7.56 [m, 15 H, arH]. — ^{13}C-NMR (CDCl$_3$): δ = 23.23, 23.73, 27.90, 28.92, 29.80 [C-4, C-5, (H$_3$*C*)$_2$CCH$_2$O, CH$_3$]; 32.40, 36.19 [C-3]; 53.36 [OCH$_2$-*C*(CH$_3$)$_2$]; 66.45 [C-2]; 69.63 [Ph-CH$_2$]; 70.30 [C-6]; 71.49 [O*C*H$_2$-C(CH$_3$)$_2$]; 116.20 [q, $^1J_{C,F}$ 298.11 CO*C*F$_3$]; 126.32, 127.28, 127.67, 128.04, 128.23, 128.48, 128.89, 135.06, 141.97, 145.69 [arC]; 154.94 [Ph-CH$_2$O-*C*=O]; 158.40 [q, ^{2}J$_{C,F}$ 34.71 *C*OCF$_3$];], 166.89 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 611 (100) [MH$^+$]. — $C_{34}H_{37}F_3N_2O_5$ (610.7): Ber. C 66.87, H 6.11, N 4.59; Gef. C 66.89, H 6.19, N 4.58.

*rac-Carbonsäurebenzylester-2-{[1-(4-brom-benzoyl)-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonyl]-amino}-2-methyl-propylester, rac-***35**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 4.18 g (30 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin **B2**[96], 6.03 g (30 mmol) 4-Brom-benzoesäure und 7.05 g (30 mmol) Carbonsäure-benzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147] in 200 ml Diethylether (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein farbloses Öl. — Ausbeute: 13.38 g (78 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (8:2)): 0.38. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.85 [m, 6 H, -CH_2CH_3]; 1.30 [s, 3 H, (H_3C)$_2$$CCH_2O$]; 1.35 [s, 3 H, ($H_3C$)$_2$$CCH_2O$]; 1.42-1.66 [m ,7 H, H-4, H-5]; 2.17 [m, 1 H, H-4]; 3.20, 3.43 [2m, 2 H, H-6]; 4.18 [d, 1 H (^2J 10.56), (H_3C)$_2$$CCH_2O$]; 4.52 [d, 1 H ($^2J$ 10.56), (H_3C)$_2$$CCH_2O$]; 4.66 [s, 1 H, H-2]; 5.08 [m, 2 H, $PhCH_2$]; 6.53 [s, 1 H, NH]; 7.32 [m, 9 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.89, 7.04 [-CH_2-CH_3]; 20.77, 23.60, 23.65, 24.78, 26.42, 27.75 [C-4, C-5, (H_3C)$_2$$CCH_2O$, -$CH_2$-$CH_3$]; 37.33 [C-3]; 44.74 [C-6]; 52.73 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 58.55 [C-2]; 69.58 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 71.09 [$PhCH_2$]; 123.93, 128.35, 128.50, 131.47, 134.59, 134.96 [arC]; 155.03 [$PhCH_2O$-C=O]; 168.94 [CONH]; 171.12 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 573, 575 (100) [MH^+]. — $C_{29}H_{37}BrN_2O_5$ (573.5) Ber. C 60.73, H 6.50, N 4.88; Gef. C 60.71, H 6.55, N 4.86.

*rac-Carbonsäure-2-{[1-(4-brombenzoyl)-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonyl]-amino}-2-methyl-propylester-ethylester, rac-***36**

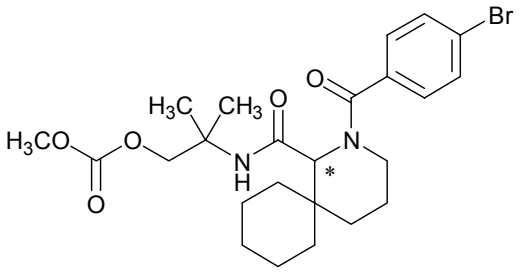


Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 4.71 g (33.83 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin **B2**[96], 6.80 g (33.83 mmol) 4-Brom-benzoesäure und 6.43 g (33.83 mmol) Carbonsäureethylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A7**[147] (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. — Ausbeute: 16.44 g (95 %). — Schmelzpunkt: 105-109 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.53. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.75 [dt, 6 H (^3J 7.48), -CH_2CH_3]; 1.16 [t, 3 H (^3J 7.13), -OCH_2CH_3]; 1.24 [s, 3 H, (H_3C)$_2$$CCH_2O$]; 1.30 [s, 3 H, ($H_3C$)$_2$$CCH_2O$]; 1.35-1.59 [m ,7 H, H-4, H-5]; 2.11 [m, 1 H, H-4]; 3.23 [dt, 1 H (^2J 10.12), H-6]; 3.46 [dd, 1 H (^2J 10.12), H-6], 4.03 [q, 2 H (^3J 7.13), -OCH_2CH_3]; 4.13 [d, 1 H (^2J

10.61), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.32 [d, 1 H (^2J 10.61), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.60 [s, 1 H, H-2]; 6.40 [s, 1 H, NH]; 7.23 [d, 2 H (^3J 8.30), arH]; 7.47 [d, 2 H (^3J 8.30), arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.96, 7.09 [-CH_2-CH_3]; 14.16 [O-CH_2-CH_3]; 20.84, 23.71, 23.78, 24.59, 26.52, 27.80 [C-4, C-5, $(H_3C)_2CCH_2O$, -CH_2-CH_3]; 37.42 [C-3]; 44.83 [C-6]; 52.88 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 58.69 [C-2]; 63.87 [O-CH_2-CH_3]; 70.70 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 124.04, 128.65, 131.56, 134.75 [arC]; 155.06 [CH_3CH_2O-C=O]; 168.98 [CONH]; 171.07 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 511, 513 (8) [MH^+]; 350, 352 (100) [MH^+ -($CH_3CH_2OC(=O)OCH_2$-$C((CH_3)_2)$-NH) -H]. — $C_{24}H_{35}BrN_2O_5$ (511.5) Ber. C 56.36, H 6.90, N 5.48; Gef. C 56.37, H 7.01, N 5.42.

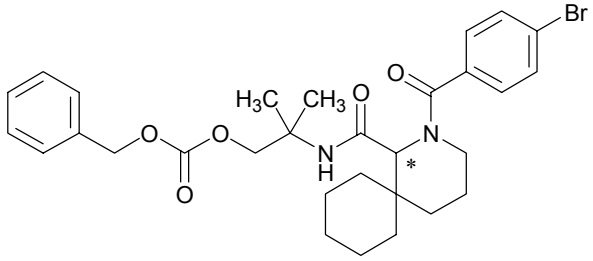
*rac-Carbonsäure-2-{[2-(4-brombenzoyl)-2-aza-spiro[5.5]undecan-1-carbonyl]-amino}-2-methyl-propylester-methylester, rac-***37**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 7.56 g (50 mmol) 2-Aza-spiro[5,5]undec-1-en **B4**[96], 10.05 g (50 mmol) 4-Brombenzoesäure und 7.86 g (50 mmol) Carbonsäure-2-isocyano-2-methyl-propylester-methyester **A6**[147]. Das Produ kt ist ein farbloser Feststoff. — Ausbeute: 24.21 g (95 %).



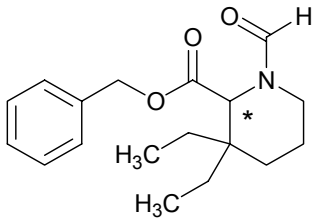
— Schmelzpunkt: 134 °C. — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.15. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.32 [s, 3 H, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 1.37 [s, 3 H, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 1.26-1.74 [m, 13 H, H-4, H-5, $(CH_2)_5$]; 2.24 [m, 1 H, H-5]; 3.45 [m, 2 H, H-3]; 3.71 [s, 3 H, OCH_3]; 4.23 [d, 1 H (^2J 10.55), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.41 [d, 1 H (^2J 10.55), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.88 [s, 1 H, H-1]; 6.49 [s, 1 H, NH]; 7.32 [d, 2 H (^3J 7.86), arH]; 7.55 [d, 2 H (^3J 7.86), arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 20.52, 21.18, 21.30, 23.78, 24.50, 26.18, 29.04, 33.02, 34.82, 35.18, [C-4, C-5, C-6, $(H_3C)_2CCH_2O$, -$(CH_2)_5$-]; 44.83 [C-3]; 52.88, 54.64 [C-1, OCH_3]; 58.87 [$(H_3C)_2CCH_2O$]; 71.02 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 123.96, 128.63, 131.47, 134.67 [arC]; 155.54 [CH_3O-C=O]; 168.89 [CONH]; 170.88 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 509 (10), 511 (10) [MH^+]; 362 (100), 364 (100) [MH^+-($H_3COC(=O)OCH_2$-$C((CH_3)_2)$-NH) -H]. — $C_{24}H_{33}BrN_2O_5$ (509.4): Ber. C 56.58, H 6.53, N 5.50; Gef. C 56.54, H 6.50, N 5.62.

rac-Carbonsäurebenzylester-2{[2-(4-brom-benzoyl)-2-aza-spiro[5.5]undecan-1-carbonyl]-amino}-2-methylpropylester, rac-**38**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 3.00 g (19.84 mmol) 2-Aza-spiro[5,5]undec-1-en **B4**[96], 3.99 g (19.84 mmol) 4-Brombenzoesäure und 4.66 g (19.84 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147]. Das Produkt ist ein gelbes Öl. — Ausbeute: 11.24 g (97 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (2:8)): 0.63. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.31 [s, 3 H, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 1.37 [s, 3 H, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 1.31-1.70 [m, 13 H, H-4, H-5, $(CH_2)_5$]; 2.23 [m, 1 H, H-5]; 3.28, 3.43 [2m, 2 H, H-3]; 4.14 [d, 1 H (^2J 10.57), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.45 [d, 1 H (^{2}J 10.57), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.86 [s, 1 H, H-1]; 5.08 [s, 2 H, $PhCH_2$]; 6.49 [s, 1 H, NH]; 7.23-7.39 [m, 9 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 20.54, 21.21, 21.34, 23.75, 24.69, 26.20, 29.09, 33.11, 34.84, 35.17, [C-4, C-5, C-6, $(H_3C)_2CCH_2O$, $-(CH_2)_5-$]; 44.84 [C-3]; 52.86 [C-1]; 58.84 [$(H_3C)_2CCH_2O$]; 69.56 [$PhCH_2$]; 71.15 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 123.93, 128.19, 128.35, 128.51, 131.48, 134.64, 135.00 [arC]; 155.04 [$PhCH_2O$-*C*=O]; 168.90 [CONH]; 171.02 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 585 (100), 587 (100) [MH^+]. — $C_{30}H_{37}BrN_2O_5$ (585.5): Ber. C 61.54, H 6.37, N 4.78; Gef. C 61.54, H 6.31, N 4.79.

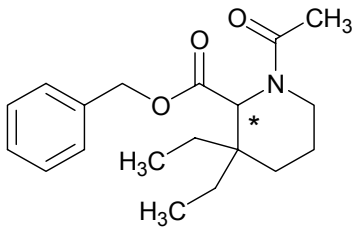
rac-3,3-Diethyl-1-formyl-piperidin-2-carbonsäurebenzylester, rac-**39**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** mit 1.00 g (2.39 mmol) *rac*-**29** und 0.32 g (2.87 mmol) Kalium-*tert*.-butylat. Das Produkt ist ein gelbes, angenehm süßlich riechendes Öl. — Ausbeute:0.40 g (55 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (2:8)): 0.74. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 60:40 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.69 [m, 6 H, $-CH_2-CH_3$]; 1.09-1.50 [m, 8 H, H-4, H-5, $-CH_2-CH_3$]; 3.05 [m, 0.4 H, H-6]; 3.35 [m, 0.6 H, H-6]; 3.70 [m, 0.6 H, H-6]; 4.20 [s, 0.4 H, H-2]; 4.61 [m, 0.4 H, H-6]; 4.84 [s, 0.6 H, H-2]; 5.08 [m, 2 H, $PhCH_2$]; 7.26 [m, 5 H, arH]; 7.91 [s, 0.4 H, COH]; 8.02 [s, 0.6 H, COH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.67 (UI), 6.94 (ÜI), 7.11 (UI) [$-CH_2-CH_3$]; 19.10 (UI), 20.56 (ÜI), 22.79 (UI), 22.93 (ÜI), 27.42 (UI), 27.74 (ÜI), 28.51 (UI), 28.93 (ÜI) [C-4, C-5, $-CH_2-CH_3$]; 36.78 (ÜI), 37.71 (UI) [C-3]; 43.01 [C-6]; 56.58 (ÜI), 63.53 (UI) [C-2]; 66.45 (ÜI), 66.76 (UI) [Ph-CH_2]; 126.89, 127.47, 128.24, 128.36, 128.44, 128.50, 135.02, 135.32 [arC]; 162.19 [COH]; 169.32 (UI),

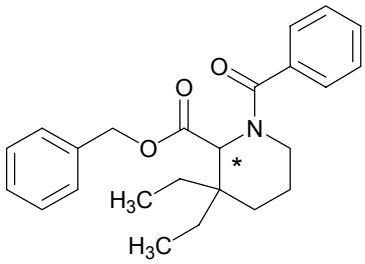
170.12 (ÜI) [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 304 (100) [MH^+]. — $C_{18}H_{25}NO_3$ (303.4): Ber. C 71.26, H 8.31, N 4.62; Gef. C 71.11, H 8.42, N 4.64.

rac-1-Acetyl-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonsäurebenzylester, rac-**40**



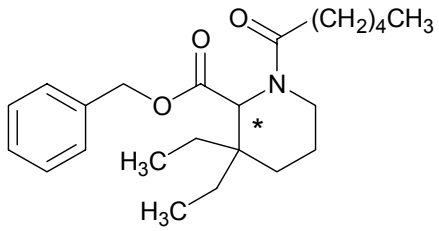
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** mit 1.40 g (3.24 mmol) *rac*-**30** und 0.43 g (3.89 g) Kalium-*tert*.-butylat. Das Produkt ist ein oranges, angenehm süßlich riechendes Öl. — Ausbeute:0.56 g (57 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.67. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 65:35 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.68 [m, 6 H, -CH_2-CH_3]; 1.16-1.65 [m, 8 H, H-4, H-5, -CH_2-CH_3]; 2.03 [s, 3 H, $COCH_3$]; 2.97 [m, 0.35 H, H-6]; 3.59 [m, 1.4 H, H-6]; 4.07 [s, 0.35 H, H-2]; 4.43 [m, 0.35 H, H-6]; 4.59 [s, 0.65 H, H-2]; 5.04 [m, 2 H, $PhCH_2$]; 7.25 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.93 (UI), 7.02 (ÜI), 7.12 (UI) [-CH_2-*C*H_3]; 19.52 (UI), 20.34 (ÜI) [-*C*H_2-CH_3]; 21.67 (UI), 22.03 (ÜI) [CO*C*H_3]; 23.05 (UI), 23.17 (ÜI), 27.41 (UI), 27.76 (UI), 27.91 (ÜI), 28.12 (ÜI) [C-4, C-5, -*C*H_2-CH_3]; 37.55 (UI) [C-6]; 37.73 (ÜI), 37.93 (UI) [C-3]; 42.78 (ÜI) [C-6]; 57.17 (ÜI), 63.07 (UI) [C-2]; 66.17 (ÜI), 66.62 (UI) [Ph-CH_2]; 126.84, 127.36, 128.09, 128.29, 128.37, 128.57, 135.19, 135.55 [arC]; 169.22 (UI), 170.69 (ÜI), 170.96 (ÜI) [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 318 (100) [MH^+]. — $C_{19}H_{27}NO_3$ (317.4): Ber. C 71.89, H 8.57, N 4.41; Gef. C 71.98, H 8.49, N 4.54.

rac-1-Benzoyl-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonsäurebenzylester, rac-**41**



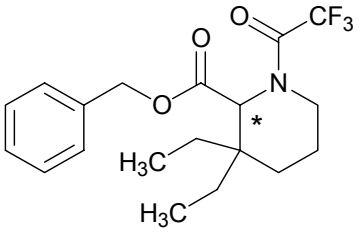
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** mit 0.70 g (1.42 mmol) *rac*-**31** und 0.19 g (1.71 mmol) Kalium-*tert*.-butylat. Das Produkt ist ein farbloses Öl. — Ausbeute: 0.38 g (71 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.55. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.80 [m, 6 H, CH_2-CH_3]; 1.08-1.59 [m, 8 H, H-4, H-5, CH_2-CH_3]; 3.52 [m, 2 H, H-6]; 5.13 [m, 3 H, $PhCH_2O$, H-2]; 7.08-7.29 [m, 10 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.12 [-CH_2-*C*H_3]; 20.57, 23.39 [-*C*H_2-CH_3]; 27.97, 28.56 [C-4, C-5]; 38.35 [C-3]; 44.52 [C-6]; 57.91 [C-2]; 66.40 [Ph-CH_2]; 126.77, 128.35, 128.54, 129.48, 135.58 [arC]; 170.78, 171.90 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 380 (100) [MH^+]. — $C_{24}H_{29}NO_3$ (379.5): Ber. C 75.96, 9.74, N 3.69; Gef. C 76.01, H 9.79, N 3.51.

*rac-3,3-Diethyl-1-hexanoyl-piperidin-2-carbonsäurebenzylester, rac-***42**



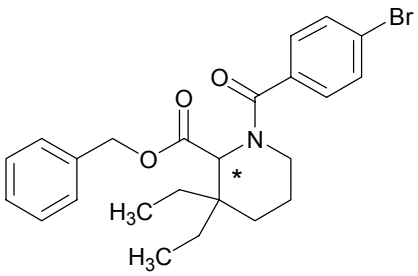
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** mit 0.50 g (1.02 mmol) *rac*-**32** und 0.14 g (1.23 mmol) Kalium-*tert*.-butylat. Das Produkt ist ein farbloses Öl. — Ausbeute: 0.28 g (74 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.66. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 76:24 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.67 [m, 6 H, CH_2-CH_3]; 0.82 [m, 3 H, -$(CH_2)_4$-CH_3]; 1.16-1.55 [m, 14 H, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$$CH_3$, H-4, H-5, C$H_2$-$CH_3$]; 2.26 [m, 2 H, O=C-C$H_2$-$(CH_2)_3CH_3$]; 2.98 [m, 0.24 H, H-6]; 3.64 [m, 1.52 H, H-6]; 4.14 [s, 0.24 H, H-2]; 4.48 [m, 0.24 H, H-6]; 5.08 [m, 2.76 H, $PhCH_2O$, H-2]; 7.25 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.02 (ÜI), 7.10 (UI) [-CH_2-*C*H_3]; 13.86, 19.60, 20.49, 22.37, 23.15, 24.79, 25.53, 27.52, 27.91, 28.24, 29.61, 31.52, 32.97 [C-4, C-5, O=C-(*C*H_2)$_4$-*C*H_3, -*C*H_2-CH_3]; 37.72 (ÜI), 37.91 (UI) [C-3]; 42.01 [C-6]; 57.20 (ÜI), 62.12 (UI) [C-2]; 66.07 (ÜI), 66.51 (UI) [Ph-CH_2]; 128.02, 128.21, 128.33, 128.48, 135.23, 135.65 [arC]; 169.41 (UI), 171.05 (ÜI), 173.27 (ÜI) [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 374 (100) [MH^+]. — $C_{23}H_{35}NO_3$ (373.5): Ber. C 73.96, H 9.44, N 3.75; Gef. C 73.89, H 9.47, N 3.81.

*rac-3,3-Diethyl-1-(2,2,2-trifluor-acetyl)-piperidin-2-carbonsäurebenzylester, rac-***43**



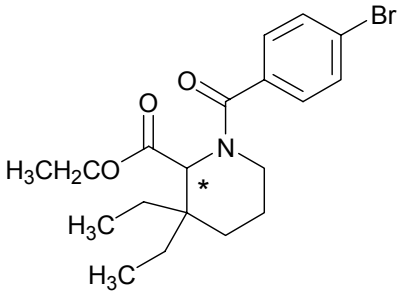
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** mit 1.50 g (3.08 mmol) *rac*-**33** und 0.41 g (3.70 mmol) Kalium-*tert*.-butylat in 40 ml Diethylether. Das Produkt ist ein gelbes Öl. — Ausbeute: 0.68 g (66 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.65. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.77 [m, 6 H, CH_2-CH_3]; 1.21-1.71 [m, 8 H, H-4, H-5, CH_2-CH_3]; 3.80 [m, 2 H, H-6]; 5.13 [m, 3 H, $PhCH_2O$, H-2]; 7.34 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.99 [-CH_2-*C*H_3]; 20.28, 23.12 [-*C*H_2-CH_3]; 27.80, 28.05 [C-4, C-5]; 38.44 [C-3]; 42.33 [C-6]; 58.89 [C-2]; 66.75 [Ph-CH_2]; 116.52 [CO*C*F_3]; 128.25, 128.37, 128.52, 137.38 [arC]; 157.21 [*C*OCF_3]; 169.47 [*C*OOCH_2Ph]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 372 (100) [MH^+]. — $C_{19}H_{24}F_3NO_3$ (371.4): Ber. C 61.45, H 6.51, N 3.77; Gef. C 61.45, H 6.48, N 3.80.

*rac-1-(4-Brom-benzoyl)-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonsäurebenzylester, rac-***44**



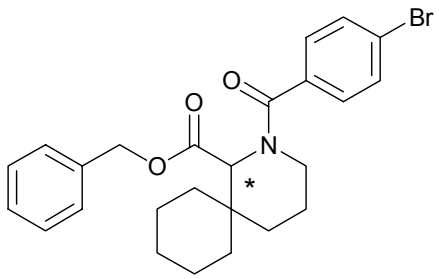
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** mit 13.30 g (23.19 mmol) *rac*-**35** und 3.90 g (27.83 mmol) Kalium-*tert*.-butylat in 300 ml Diethylether. Das Produkt ist ein gelbes Öl, das marzipanähnlich riecht. — Ausbeute: 7.30 g (69 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.49. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.77 [m, 6 H, -CH_2CH_3]; 1.11-1.61 [m, 8 H, H-4, H-5, -CH_2CH_3]; 3.49 [m, 2 H, H-6]; 5.15 [m, 3 H, $PhCH_2$, H-2]; 7.05-7.50 [m, 9 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.06 [-CH_2-CH_3]; 20.44, 23.35 [-CH_2-CH_3]; 28.02, 28.42 [C-4, C-5]; 38.19 [C-3]; 44.55 [C-6]; 58.00 [C-2]; 66.42 [Ph-CH_2]; 123.75, 128.51, 131.55, 135.05 [arC]; 170.81 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 458 (100), 460 (100) [MH^+]. — $C_{24}H_{28}BrNO_3$ (458.4): Ber. C 62.88, H 6.16, N 3.06; Gef. C 62.90, H 6.18, N 3.11.

*rac-1-(4-Brom-benzoyl)-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonsäureethylester, rac-***45**



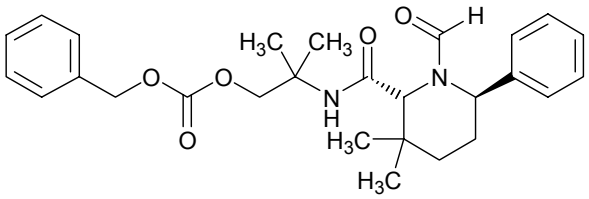
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** mit 16.00 g (31.28 mmol) *rac*-**36** und 5.26 g (37.54 mmol) Kalium-*tert*.-butylat in 500 ml Diethylether. Das Produkt ist ein gelbes Öl. — Ausbeute: 8.06 g (65 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (8:2)): 0.44. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.66 [m, 6 H, -CH_2CH_3]; 1.19-1.65 [m, 8 H, H-4, H-5, -CH_2CH_3]; 1.31 [t, 3 H (^3J 7.15), OCH_2CH_3]; 3.42-3.90 [m, 2 H, H-6]; 4.15 [q, 2 H (^{3}J 7.15), OCH_2CH_3]; 5.17 [m, 1 H, H-2]; 7.26 [d, 2 H (^3J 6.30), arH]; 7.53 [d, 2 H (^3J 6.30), arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.00 [-CH_2-CH_3]; 13.98 [-OCH_2CH_3]; 20.34, 23.27 [-CH_2-CH_3]; 27.92, 28.37 [C-4, C-5]; 38.07 [C-3]; 44.43 [C-6]; 57.88 [C-2]; 60.41 [-OCH_2CH_3]; 123.64, 128.40, 131.45, 135.08 [arC]; 170.66 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 396 (100), 398 (100) [MH^+]. — $C_{19}H_{26}BrNO_3$ (396.3): Ber. C 57.58, H 6.61, N 3.53; Gef. C 57.61, H 6.70, N 3.53.

*rac-2-(4-Brom-benzoyl)-2-aza-spiro[5.5]undecan-1-carbonsäurebenzylester, rac-***46**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** mit 11.04 g (18.85 mmol) *rac*-**38** und 3.17 g (22.63 mmol) Kalium-*tert*.-butylat in 200 ml Diethylether. Das Produkt ist ein oranges Öl. — Ausbeute: 6.59 g (74 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (4:6)): 0.63. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.27-170 [m, 13 H, -CH_2-, H-4, H-5]; 2.23 [m, 1 H, H-4]; 3.37 [m, 2 H, H-3]; 5.08 [s, 1 H, H-1]; 5.17 [s, 2 H, $PhCH_2$]; 7.23-7.55 [m, 9 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 20.57, 21.23, 21.36, 23.77, 24.72, 26.22, 29.09, 33.14, 35.18 [-CH_2-, C-4, C-5], 44.87 [C-3]; 58.89 [C-1]; 69.63 [$PhCH_2$]; 123.97, 128.38, 128.45, 128.50, 131.52, 135.03, 135.15 [arC]; 168.92, 171.06 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 470 (100), 472 (100) [MH^+]. — $C_{25}H_{28}BrNO_3$ (470.4): Ber. C 63.83, H 6.00, N 2.98; Gef. C 63.76, H 6.03, N 3.07.

*(2RS,6RS)-Carbonsäurebenzylester-2-[(1-formyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propylester, trans-***47**

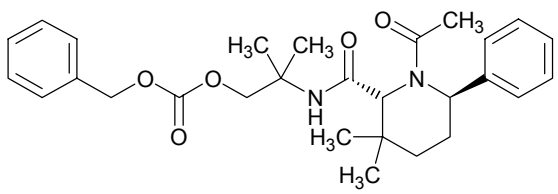


nur ein Enantiomer dargestellt

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.38 g (2 mmol) *rac*-3,3-Dimethyl-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B5**[96], 0.09 g (2 mmol) Ameisensäure und 0.47 g (2 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147] (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* ≥ 95:5 (ermittelt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes). — Ausbeute: 0.72 g (77 %). — Schmelzpunkt: 130°C (*dv* ≥ 95:5). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.62. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.09 [s, 3 H, CH_3]; 1.10 [s, 3 H, CH_3]; 1.32, 1.36 [2 s, 6 H, (H_3C)$_2$CCH_2O]; 1.76, 2.08, 2.49 [3 m, 4 H, H-4, H-5]; 4.29 [d, 1 H (^2J 10.62), (H_3C)$_2$CCH_2O]; 4.38 [d, 1 H (^2J 10.62), (H_3C)$_2$CCH_2O]; 4.43 [s, 1 H, H-2]; 4.81 [d, 0.5 H, H-6]; 4.85 [d, 0.5 H, H-6]; 5.09 [d, 1 H (^2J 12.15), $PhCH_2$]; 5.11 [d, 1 H (^2J 12.15), $PhCH_2$]; 6.05 [s, 1 H, NH]; 7-26-7.34 [m, 10 H, arH]; 7.73 [s, 1 H, COH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 23.95, 24.19, 26.35, 26.97, 29.74, 31.56, 32.34 [C-3, C-4, C-5, (H_3C)$_2$CCH_2O, CH_3]; 53.33 [OCH_2-C(CH_3)$_2$]; 58.33 [C-2]; 60.66 [C-6]; 69.59 [Ph-CH_2]; 71.33 [OCH_2-C(CH_3)$_2$]; 128.24, 128.51, 128.78, 129.08, 135.19, 138.11 [arC]; 155.09 [Ph-

CH_2O-*C*=O]; 163.63 [COH], 169.34 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 467 (30) [MH^+]; 244 (100) [MH^+ -($PhCH_2OC(=O)OCH_2$-$C((CH_3)_2)$-NH) -H]. — $C_{27}H_{34}N_2O_5$ (466.6): Ber. C 69.50, H 7.34, N 6.00; Gef. C 69.56, H 7.39, N 6.14.

(2RS, 6RS)-Carbonsäure-2-[(1-acetyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propylester-benzylester, trans-**48**

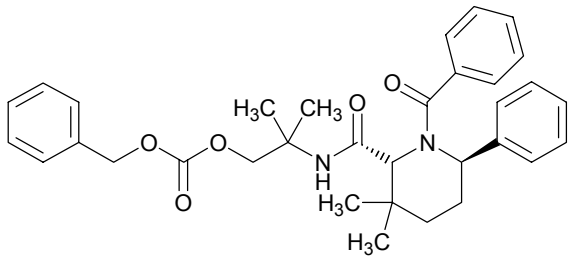


nur ein Enantiomer dargestellt

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.38 g (2 mmol) *rac*-3,3-Dimethyl-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B5**[96], 0.12 g (2 mmol) Essigsäure und 0.47 g (2 mmol) Carbonsäure-benzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147] (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein gelbes Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* ≥ 95:5 (ermittelt aus dem ^{1}H -NMR-Spektrum des Rohproduktes). — Ausbeute: 0.65 g (68 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.33. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.01 [s, 3 H, CH_3]; 1.07 [s, 3 H, CH_3]; 1.15 [m, 1 H, H-4]; 1.29 [s, 6 H, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 1.56 [s, 3 H, $COCH_3$]; 1.74, 2.15 [2 m, 3 H, H-4, H-5]; 4.21 [d, 1 H (^2J 10.65), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.24 [d, 1 H (^2J 10.65), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.32 [s, 1 H, H-2]; 4.92 [m, 1 H, H-6]; 5.08 [s, 2 H, $PhCH_2$]; 5.85 [bs, 1 H, NH]; 7-12-7.28 [m, 10 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 23.72, 23.94, 24.67, 27.17, 28.96, 30.17, 31.45, 32.05 [C-3, C-4, C-5, $(H_3C)_2CCH_2O$, $COCH_3$, CH_3]; 53.35 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 58.12 [C-2]; 65.74 [C-6]; 69.62 [Ph-CH_2]; 72.07 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 126.13, 126.86, 128.27, 128.45, 128.51, 128.75, 135.21, 144.89 [arC]; 155.14 [Ph-CH_2O-*C*=O]; 167.77, 175.46 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 258 (100) [MH^+ -($PhCH_2OC(=O)OCH_2$-$C((CH_3)_2)$-NH) -H]. — $C_{28}H_{36}N_2O_5$ (480.6): Ber. C 69.98, H 7.55, N 5.83; Gef. C 70.04, H 7.49, N 5.90.

(2RS, 6RS)-Carbonsäure-2-[(1-benzoyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propylester-benzylester, trans-**49**

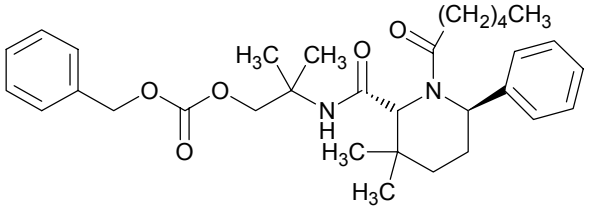
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.38 g (2 mmol) *rac*-3,3-Dimethyl-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B5**[96], 0.24 g (2 mmol) Benzoesäure und 0.47 g (2 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147] (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* ≥ 95:5 (ermittelt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes). — Ausbeute: 0.79 g (73 %). —



nur ein Enantiomer dargestellt

Schmelzpunkt: 136 °C (*dv* ≥ 95:5). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.62. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.98 [s, 3 H, CH_3]; 1.18, [m, 1 H, H-5]; 1.21, 1.23, 1.28 [3 s, 9 H, CH_3, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 1.77-2.02 [m, 3 H, H-4, H-5]; 4.04 [s, 1 H, H-2]; 4.14 [d, 1 H (^2J 10.71), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.22 [d, 1 H (^2J 10.62), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.94-5.08 [m, 3 H, H-6, $PhCH_2$]; 5.33 [bs, 1 H, NH]; 6.96-7-27 [m, 15 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 23.50, 23.93, 26.73, 27.28, 30.44, 32.03, 32.36 [C-3, C-4, C-5, $(H_3C)_2CCH_2O$, CH_3]; 53.50 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 58.10 [C-2]; 67.54 [C-6]; 69.71 [Ph-CH_2]; 71.99 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 125.94, 126.08, 127.10, 128.12, 128.25, 128.32, 128.53, 129.28, 129.62, 130.02, 135.10, 137.64, 145.04 [arC]; 155.04 [Ph-CH_2O-*C*=O]; 169.78, 175.92 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 320 (100) [MH^+ -($PhCH_2OC(=O)OCH_2$-$C((CH_3)_2)$-NH) -H]. — $C_{33}H_{38}N_2O_5$ (542.7): Ber. C 73.04, H 7.06, N 5.16; Gef. C 73.11, H 7.00, N 5.16.

(2RS,6RS)-Carbonsäurebenzylester-2-[(1-hexanoyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-2-methyl-propylester, trans-**50**

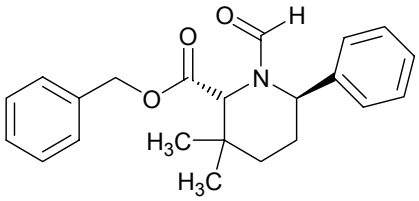


nur ein Enantiomer dargestellt

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.38 g (2 mmol) *rac*-3,3-Dimethyl-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B5**[96], 0.23 g (2 mmol) Capronsäure und 0.47 g (2 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147] (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein farbloses Öl, welches nach einigen Tagen zu kristallisieren beginnt. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* ≥ 95:5 (ermittelt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes). — Ausbeute: 0.85 g (79 %). — Schmelzpunkt: 60 °C (*dv* ≥ 95:5). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.77. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.68 [t, 3 H (^3J 7.27), -$(CH_2)_4$-CH_3]; 0.92-1.38 [m, 7 H, H-4, -CH_2-$(CH_2)_3$-CH_3]; 1.00, 1.07 [2 s, 6 H, CH_3]; 1.27, 1.29 [2 s, 6 H, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 1.64 [m, 3 H, H-4, -CH_2-$(CH_2)_3$-CH_3];1.90 [m, 1 H, H-5]; 2.17 [m, 1 H, H-5]; 4.17 [d, 1 H (^2J 10.60), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.28 [d, 1 H (^2J 10.60), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.35 [s, 1 H, H-2]; 4.95 [m, 1 H, H-6], 5.03 [m, 2 H, $PhCH_2$]; 5.92 [s, 1 H, NH]; 7.11-7-28 [m, 10 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.76 [-$(CH_2)_4$-CH_3]; 22.18,

23.53, 23.98, 24.81, 27.18, 29.21, 30.08, 31.22, 31.44, 32.07, 35.81, [C-3, C-4, C-5, -(CH_2)$_4$-CH_3], (H_3C)$_2$$CCH_2O$, CH_3]; 53.21 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 57.51 [C-2]; 65.72 [C-6]; 69.53 [Ph-CH_2]; 72.11 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 125.89, 126.68, 127.30, 128.19, 128.45, 128.65, 129.07, 135.20, 145.20 [arC]; 155.11 [Ph-CH_2O-C=O]; 171.15, 178.11 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 314 (100) [MH^+ -(PhCH_2OC(=O)OCH_2-C((CH_3)$_2$)-NH) -H]. — $C_{32}H_{44}N_2O_5$ (536.7): Ber. C 71.61, H 8.26, N 5.22; Gef.: C 71.48, H 8.26, N 5.19.

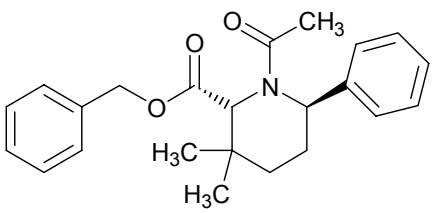
(2RS, 6RS)-1-Formyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-carbonsäurebenzylester, trans-**51**



nur ein Enantiomer dargestellt

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** mit 0.47 g (1.01 mmol) *trans*-**47** und 0.13 g (1.15 mmol) Kalium-*tert*.-butylat. Das Produkt ist ein farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* ≥ 95:5 (ermittelt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes). — Ausbeute: 0.23 g (65 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.73. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.79-1.39 [m, 2 H, H-4]; 0.95 [s, 3 H, CH_3]; 1.07 [s, 3 H, CH_3]; 1.63-2.02 [m, 2 H, H-5]; 4.78 [s, 1 H, H-2]; 4.90 [m, 1 H, H-6]; 5.06 [d, 1 H (^2J 12.36), PhCH_2]; 5.09 [d, 1 H (^2J 12.36), PhCH_2]; 7.14-7.27 [m, 10 H, arH]; 7.73 [s, 1 H, COH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 25.89 [CH_3]; 27.61 [CH_3]; 29.41 [C-4]; 31.89 [C-3]; 33.17 [C-5]; 58.03 [C-2]; 60.13 [C-6]; 66.38 [Ph-CH_2]; 128.11, 128.20, 128.35, 129.00, 135.34, 138.45 [arC]; 163.89 [COH]; 170.84 [COOCH_2Ph]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 352 (100) [MH^+]. — $C_{22}H_{25}NO_3$ (351.4): Ber. C 75.19, H 7.17, N 3.99; Gef. C 75.31, H 7.25, N 4.00.

(2RS, 6RS)-1-Acetyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-carbonsäurebenzylester, trans-**52**



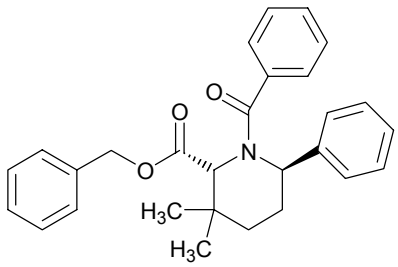
nur ein Enantiomer dargestellt

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** mit 0.46 g (0.96 mmol) *trans*-**48** und 0.13 g (1.15 mmol) Kalium-*tert*.-butylat. Das Produkt ist ein gelbes Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* ≥ 95:5 (ermittelt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes). — Ausbeute: 0.32 g (88 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.40. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 66:34 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.79-1.30 [m ,2 H, H-4]; 1.00 [s, 6 H, CH_3]; 1.86 [s, 1.98 H, $COCH_3$]; 1.94 [s, 1.02 H, $COCH_3$]; 2.23 [m, 2 H, H-5]; 3.80 [s, 0.34 H, H-2]; 4.58 [s, 2.66 H, H-2,

$PhCH_2$]; 4.98 [m, 1 H, H-6]; 7.09-7.30 [m, 10 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 22.18, 22.40, 26.84, 27.01, 28.35, 29.60, 32.68, 33.21, 34.16 [C-3, C-4, C-5, CO*C*H_3, CH_3]; 57.76 (ÜI), 60.29 (UI) [C-2]; 63.21 (UI), 65.06 (ÜI) [C-6]; 66.09 (ÜI), 66.29 (UI) [Ph-CH_2]; 125.80, 126.71, 126.84, 127.01, 127.39, 127.90, 128.06, 128.12, 128.39, 128.83, 135.33, 136.11, 141.00, 141.53 [arC]; 169.00 (UI), 169.64 (ÜI) [$COCH_3$]; 172.17 (ÜI), 172.74 (UI) [*C*$OOCH_2Ph$]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 366 (100) [MH^+]. — $C_{23}H_{27}NO_3$ (365.5): Ber. C 75.59, H 7.45, N 3.83; Gef. C 75.61, H 7.50, N 3.88.

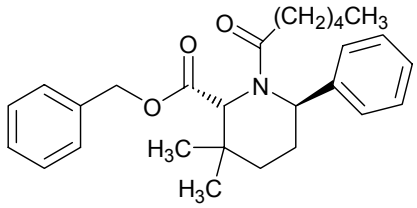
(2RS, 6RS)-1-Benzoyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-carbonsäurebenzylester, trans-**53**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** mit 0.57 g (1.06 mmol) *trans*-**49** und 0.14 g (1.27 mmol) Kalium-*tert*.-butylat. Das Produkt ist ein gelbes Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* ≥ 95:5 (ermittelt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes). — Ausbeute: 0.17 g (40 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.82. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 67:33 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.93-1.56 [m, 2 H, H-4]; 1.09 [s, 0.99 H, CH_3]; 1.15 [s, 0.99 H, CH_3]; 1.21 [s, 2.01 H, CH_3]; 1.34 [s, 2.01 H, CH_3]; 2.10-2.53 [m, 2 H, H-5]; 3.90 [s, 0.67 H, H-2];4.72 [s, 0.33 H, H-2]; 5.17 [m, 1 H, H-6]; 5.21 [d, 1 H (^2J 12.33), $PhCH_2$]; 5.31 [d, 1 H (^2J 12.33), $PhCH_2$]; 7.28-7.51 [m, 15 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 21.68 (ÜI), 22.31 (UI) [CH_3]; 25.87 (ÜI), 26.35 (UI) [CH_3]; 27.21 (UI), 27.45 (ÜI) [C-4]; 29.61 (ÜI), 33.53 (UI) [C-3]; 34.06 (UI), 35.42 (ÜI) [C-5]; 58.64 [C-2]; 63.07 [C-6]; 66.25 (UI), 66.39 (ÜI) [Ph-CH_2]; 126.09, 126.57, 126.74, 126.84, 127.30, 127.89, 128.03, 128.18, 128.31, 128.39, 128.81, 129.15, 129.93, 135.98, 136.15, 136.21, 140.05, 140.39 [arC]; 168.65 (ÜI), 168.77 (UI) [COPh]; 172.96 (ÜI), 173.07 (UI) [*C*$OOCH_2Ph$]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 428 (100) [MH^+]. — $C_{28}H_{29}NO_3$ (427.5): Ber. C 78.66, H 6.84, N 3.28; Gef. C 78.66, H 6.84, N 3.25.



nur ein Enantiomer dargestellt

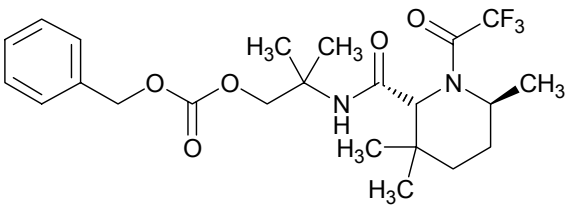
(2RS, 6RS)-1-Hexanoyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-carbonsäurebenzylester, trans-**54**



nur ein Enantiomer dargestellt

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 3** mit 0.60 g (1.12 mmol) *trans*-**50** und 0.15 g (1.34 mmol) Kalium-*tert*.-butylat. Das Produkt ist ein farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* ≥ 95:5 (ermittelt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes). — Ausbeute: 0.32 g (70 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.89. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.71-1.46 [m, 11 H, H-4, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 1.01 [s, 3 H, CH_3]; 1.07 [s, 3 H, CH_3]; 1.96-2.23 [m, 4 H, H-5, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 3.66 [s, 1 H, H-2]; 5.03 [m, 2 H, H-6, $PhCH_2$]; 5.16 [d, 1 H (^{2}J 12.40), $PhCH_2$]; 7.13-7.33 [m, 10 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.95 [O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 22.35, 22.59, 24.79, 26.71, 28.22, 31.40, 33.65, 33.85, 35.00 [C-3, C-4, C-5, O=C-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3, CH_3]; 57.03 [C-2]; 62.75 [C-6]; 66.24 [Ph-CH_2]; 125.98, 127.06, 127.90, 128.00, 128.35, 128.88, 136.38, 141.13 [arC]; 169.32 [O=*C*-CH_2-(CH_2)$_3$-CH_3]; 174.57 [*C*OOCH_2Ph]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 422 (100) [MH^+]. — $C_{27}H_{35}NO_3$ (421.6): Ber. C 76.92, H 8.37, N 3.32; Gef. C 77.04, H 8.31, N 3.30.

(2SR,6RS)-Carbonsäurebenzylester-2-methyl-2-{[3,3,6-trimethyl-1-(2,2,2-trifluor-acetyl)-piperidin-2-carbonyl]-amino}-propyl ester, trans-**55**

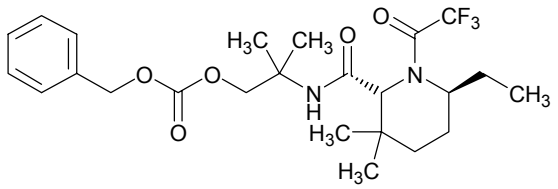


nur ein Enantiomer dargestellt

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.25 g (2 mmol) *rac*-3,3,6-Trimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B6**[96], 0.23 g (2 mmol) Trifluoressigsäure und 0.47 g (2 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147] (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* ≥ 95:5 (ermittelt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes). — Ausbeute: 0.45 g (52 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.60. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 76:24 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.82 [s, 0.72 H, CH_3]; 0.86 [s, 2.28 H, CH_3]; 0.96 [s, 2.28 H, CH_3]; 0.99 [s, 0.72 H, CH_3]; 1.20 [m, 9 H, (H_3C)$_2$CCH_2O, CH_3]; 1.29-2.51 [m, 4 H, H-4, H-5]; 3.60 [m, 1 H, H-6]; 4.19 [m, 2 H, (H_3C)$_2$CCH_2O]; 4.27 [s, 0.24 H, H-2]; 5.06 [s, 2 H, $PhCH_2$]; 5.09 [s, 0.76 H, H-2]; 5.90 [s, 0.76 H, NH]; 6.28 [s, 0.24 H, NH]; 7.28 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 19.88 (UI), 21.20 (ÜI), 23.60 (UI), 23.87 (ÜI), 23.92 (ÜI), 25.64

(UI), 25.95 (UI), 26.64 (ÜI), 26.74 (ÜI), 26.89 (UI), 31.65 (ÜI), 31.91 (UI), 32.59 (ÜI), 33.15 (UI) [C-3, C-4, C-5, $(H_3C)_2CCH_2O$, CH_3]; 40.90 (UI), 42.38 (ÜI) [C-6]; 53.03 (UI), 53.47 (ÜI) [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 61.62 (UI), 62.14 (ÜI) [C-2]; 69.37 (UI), 69.65 (ÜI) [Ph-CH_2]; 71.26 (ÜI), 71.92 (UI) [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 116.20 [q, $^1J_{C,F}$ 287.54, $COCF_3$] (ÜI), 128.28 (ÜI), 128.50 (ÜI), 135.16 (ÜI) [arC]; 155.06 (ÜI) [Ph-CH_2O-C=O]; 157.56 [q, $^2J_{C,F}$ 34.71 $COCF_3$] (ÜI), 167.97 (ÜI), 169.23 (UI) [CONH]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 473 (100) [MH^+]. — $C_{23}H_{31}N_2O_5F_3$ (472.5): Ber. C 58.47, H 6.61, N 5.93; Gef. C 58.38, H 6.64, N 5.92.

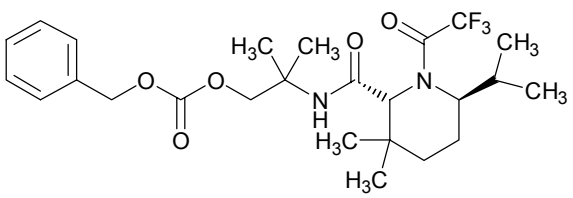
(2SR,6RS)-Carbonsäurebenzylester-2-{[6-ethyl-3,3-dimethyl-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-piperidin-2-carbonyl]-amino}-2-methyl-propylester, trans-**56**



nur ein Enantiomer dargestellt

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 1.38 g (10 mmol) *rac*-3,3-Dimethyl-6-ethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin, *rac*-**B7**[96], 1.14 g (10 mmol) Trifluoressigsäure und 2.34 g (10 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147] (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* ≥ 95:5 (ermittelt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes). — Ausbeute: 3.79 g (52 %) — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.58. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.90 [t, 3 H (^3J 7.39), CH_2CH_3]; 1.08 [s, 3 H, CH_3]; 1.11 [s, 3 H, CH_3]; 1.35 [s, 3 H, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 1.38 [s, 3 H, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 1.47-1.82 [m, 6 H, H-4, H-5, CH_2CH_3]; 3.50 [s, 1 H, H-6]; 3.88 [s, 1 H, H-2]; 4.23 [dd, 2 H (^{2}J 10.86), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 5.15 [s, 2 H, $PhCH_2$]; 5.57 [s, 1 H, NH]; 7.36 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 10.85 [CH_2CH_3]; 23.43, 23.58, 24.44, 28.21, 34.64, 34.87 [C-3, C-4, C-5, $(H_3C)_2CCH_2O$, CH_3, CH_2CH_3, C-6]; 53.48 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 69.69 [C-2, Ph-CH_2]; 72.46 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 116.20 [q, $^1J_{C,F}$ 289.31, $COCF_3$]; 128.22, 128.51, 135.10 [arC]; 155.17 [Ph-CH_2O-C=O]; 157.48 [q, $^2J_{C,F}$ 34.71, $COCF_3$], 166.84 [CONH]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 487 (20) [MH^+], 264 (100) [MH^+ -($PhCH_2OC(=O)OCH_2$-$C((CH_3)_2)$-NH) -H]. — $C_{24}H_{33}N_2O_5F_3$ (486.5): Ber. C 59.25, H 6.84, N 5.76; Gef. C 59.35, H 6.93, N 5.80.

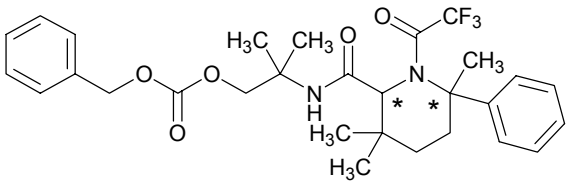
*(2RS,6RS)-Carbonsäurebenzylester-2-{[6-isopropyl-3,3-diethyl-1-(2,2,2-trifluor-acetyl)-piperidin-2-carbonyl]-amino}-2-methyl-propylester, trans-***57**



nur ein Enantiomer dargestellt

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.36 g (2 mmol) *rac*-3,3-Diethyl-6-isopropyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin, *rac*-**B8**[96], 0.23 g (2 mm ol) Trifluoressigsäure und 0.47 g (2 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147] (Reaktionszeit: 5 h). Das Produkt ist ein farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* ≥ 95:5 (ermittelt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes). — Ausbeute: 0.65 g (61 %) — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.75. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.69-2.58 [m, 23 H, CH_3, H-4, H-5, CH, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 3.53 [m, 1 H, H-6]; 4.08 [d, 1 H (^2J 10.29), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.34 [s, 1 H, H-2]; 4.42 [d, 1 H (^{2}J 10.29), $(H_3C)_2CCH_2O$]; 5.15 [s, 2 H, $PhCH_2$]; 6.45 [s, 1 H, NH]; 7.34 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.60, 6.94, 7.80, 7.94 [CH_3]; 18.41, 19.74, 20.60, 20.95, 23.04, 23.30, 23.60, 24.29, 24.75, 26.17, 27.38, 28.93, 29.07, 30.77, 37.62 [C-3, C-4, C-5, $(H_3C)_2CCH_2O$, CH_3, $CH(CH_3)_2$]; 41.68 [C-6]; 53.21 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 60.46 [C-2]; 69.67 [Ph-CH_2]; 71.53 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 116.26 [q, ^{1}J 287.13 $COCF_3$]; 128.26, 128.54, 135.17 [arC]; 155.02 [Ph-CH_2O-C=O]; 160.01 [q, ^{2}J 34.41, $COCF_3$]; 168.27 [CONH]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 501 (100) [MH^+]. — $C_{25}H_{35}F_3N_2O_5$ (500.3): Ber. C 59.99, H 7.05, N 5.60; Gef. C 60.01, H 7.05, N 5.43.

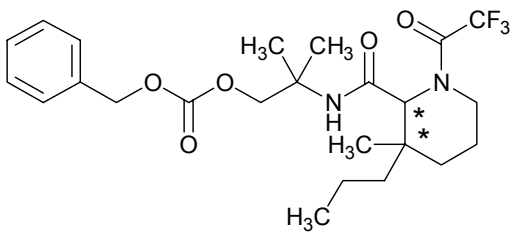
Carbonsäurebenzylester-2-methyl-2-{[3,3,6-trimethyl-6-phenyl-1-(2,2,2-trifluor-acetyl)-piperidin-2-carbonyl]-amino}-propylester, **58**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.40 g (2 mmol) *rac*-3,3,6-Trimethyl-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin, *rac*-**B9**[131], 0.23 g (2 mmol) Trifluoressigsäure und 0.47 g (2 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147]. Das Produkt ist ein farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* = 50:50 (ermittelt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes). — Ausbeute: 0.44 g (40 %) — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (1:1)): 0.63. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.11-1.76 [m, 15 H, H-4, H-5, CH_3, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 2.04 [s, 1.5 H, CH_3]; 2.21 [s, 1.5 H, CH_3]; 2.68, 3.28 [2 m, 1 H, H-

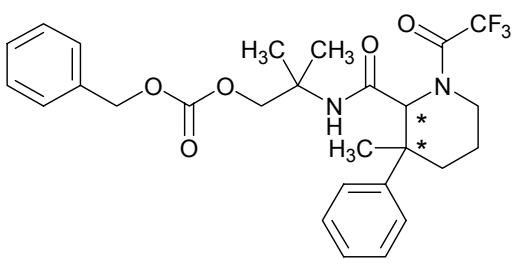
5]; 4.06 [s, 0.5 H, H-2]; 4.19 [s, 0.5 H, H-2]; 4.35 [m, 2 H, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 5.22 [m, 2 H, $PhCH_2$]; 5.83 [s, 0.5 H, NH]; 5.92 [s, 0.5 H, NH]; 7.22-7.42 [m, 10 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 23.14, 23.23, 23.39, 23.58, 24.31, 24.70, 28.47, 29.38, 30.30, 30.94, 31.32, 32.80, 33.50, 33.63, 37.14, 37.46 [C-3, C-4, C-5, $(H_3C)_2CCH_2O$, CH_3]; 53.87, 54.00 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 63.36, 64.18 [C-2]; 67.37 [C-6]; 69.78 [Ph-CH_2]; 71.71, 72.02 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 118.42 [$COCF_3$]; 124.36, 124.66, 125.85, 126.08, 126.86, 127.22, 127.89, 127.93, 128.26, 128.53, 134.91, 146.03, 146.12 [arC]; 155.20, 155.33 [Ph-CH_2O-C=O]; 158.61 [$COCF_3$]; 167.76, 168.89 [CONH]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 549 (100) [MH^+]. — $C_{29}H_{35}F_3N_2O_5$ (548.6): Ber. C 63.49, H 6.43, N 5.11; Gef. C 63.43, H 6.41, N 5.09.

Carbonsäurebenzylester-2-methyl-2-{[3-methyl-3-propyl-1-(2,2,2-trifluor-acetyl)-piperidin-2-carbonyl]-amino}-propylester, **59**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.28 g (2 mmol) *rac*-3-Methyl-3-propyl-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin, *rac*-**B11**[96], 0.23 g (2 mmol) Trifluoressig-säure und 0.47 g (2 mmol) Carbonsäurebenzyl-ester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147]. Das Produkt ist ein farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* = 50:50 (ermittelt aus dem ^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-Spektrum des Rohproduktes). — Ausbeute: 0.69 g (71 %) — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.70. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.79-1.63 [m, 19 H, H-4, H-5, CH_3, $(H_3C)_2CCH_2O$, CH_2]; 2.11 [m, 1 H, H-5]; 3.23, 3.61 [2m, 2 H, H-6]; 4.19 [m, 2 H, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 4.30 [s, 1 H, H-2]; 5.05 [s, 2 H, $PhCH_2$]; 6.02 [s, 1 H, NH]; 7.25 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 14.58, 14.65, 16.18, 16.24, 20.72, 20.91, 22.09, 23.28, 23.54, 23.69, 23.82, 23.87, 23.98, 28.90, 30.33, 31.49, 35.09, 35.43, 39.06, 42.05 [C-3, C-4, C-5, $(H_3C)_2CCH_2O$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, CH_3]; 42.36, 42.64 [C-6]; 53.36, 53.42 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 61.24, 61.40 [C-2]; 69.59 [Ph-CH_2]; 71.21 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 116.03 [q, $^1J_{C,F}$ 287.62, $COCF_3$]; 127.34, 128.25, 128.45, 135.14 [arC]; 155.06 [Ph-CH_2O-C=O]; 157.25 [q, $^2J_{C,F}$ 35.17, $COCF_3$]; 167.75, 168.09 [CONH]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 487 (100) [MH^+]. — $C_{24}H_{33}F_3N_2O_5$ (486.5): Ber. C 59.25, H 6.84, N 5.76; Gef. C 59.32, H 6.74, N 5.78.

Carbonsäurebenzylester-2-methyl-2-{[3-methyl-3-phenyl-1-(2,2,2-trifluor-acetyl)-piperidin-2-carbonyl]-amino}-propylester, **60**

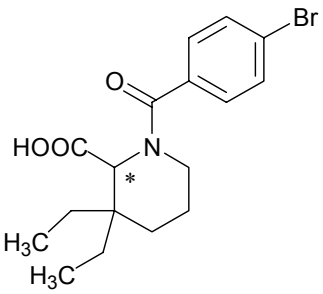


Die Darstellung erfolgt nach **AAV 1** mit 0.35 g (2 mmol) *rac*-3-Methyl-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin, *rac*-**B12**[96], 0.23 g (2 mmol) Trifluoressig-säure und 0.47 g (2 mmol) Carbonsäurebenzyl-ester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147]. Das Produkt ist ein farbloses Öl. Das Diastereomeren-verhältnis konnte nicht eindeutig bestimmt werden. — Ausbeute: 0.69 g (67 %) — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7:3)): 0.46. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.95 [s, 3 H, CH_3]; 1.28-2.03 [m, 9 H, H-4, H-5, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 2.79, 2.88 [2m, 1 H, H-4]; 3.29, 3.75 [2m, 2 H, H-6]; 4.11 [m, 2 H, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 5.01 [s, 0.5 H, H-2]; 5.10 [m, 2 H, $PhCH_2$]; 5.24 [s, 0.5 H, H-2]; 5.48 [s, 0.5 H, NH]; 6.14 [s, 0.5 H, NH]; 7.19-7.41 [m, 10 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 18.55, 20.84, 21.13, 22.61, 22.94, 23.55, 23.78, 23.90, 26.14, 28.31, 28.95, 30.63, 30.80, 33.08 [C-4, C-5, $(H_3C)_2CCH_2O$, CH_3]; 39.37, 40.81 [C-3]; 42.42, 42.66 [C-6]; 53.02, 53.72 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 58.95, 62.14 [C-2]; 69.69 [Ph-CH_2]; 71.30, 71.48 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 116.67 [$COCF_3$]; 125.17, 125.69, 126.36, 126.79, 126.94, 127.55, 128.26, 128.33, 128.39, 128.57, 128.71, 129.04 , 135.17, 139.11, 145.34, 145.52 [arC]; 154.98 [Ph-CH_2O-C=O]; 157.62 [q, $^2J_{C,F}$ 35.85, $COCF_3$]; 166.99, 167.82 [CONH]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 521 (100) [MH^+]. — $C_{27}H_{31}F_3N_2O_5$ (520.5): Ber. C 62.30, H 6.00, N 5.38; Gef. C 62.30, H 5.92, N 5.30.

7.2.1 Esterspaltung *N*-geschützter Pipecolinsäureester

*rac-1-(4-Brom-benzoyl)-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonsäure, rac-***61**

a.) aus *rac*-**44**:

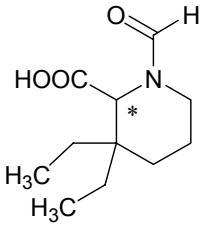


2.73 g (5.61 mmol) des Benzylesters *rac*-**44** werden in 100 ml Methanol gelöst und 20 ml Cyclohexen werden zugefügt. Nach der Zugabe von 0.50 g Pd/C wird das Reaktionsgemisch 6 h am Rückfluß erhitzt und im Anschluß über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und mit 100 ml Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird schließlich abgedampft. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. Ausbeute: 1.88 g (91 %). — Schmelzpunkt: 59 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 76:24 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.67-0.83 [m, 6 H, -CH_2CH_3]; 1.26-1.70 [m, 8 H, H-4, H-5, -CH_2CH_3]; 3.44 [m, 1.76 H, H-6]; 3.96 [m, 0.24 H, H-6]; 4.61 [s, 0.24 H, H-2]; 5.06 [bs, 0.76 H, H-2]; 5.64 [bs, 1H, COOH]; 7.26-7.53 [m, 4 H, arH]; ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.12 [-CH_2CH_3]; 20.41, 23.69, 27.58, 28.38 [C-4, C-5, -CH_2CH_3]; 37.81 [C-3]; 44.89 [C-6]; 58.91 [C-2]; 128.81, 131.67, 134.50 [arC]; 169.89, 173.73 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 368 (100), 370 (100) [MH^+]; $C_{17}H_{22}BrNO_3$ (368.3): Ber. C 55.44, H 6.02, N 3.80; Gef. C 55.39, H 6.01, N 3.83.

b.) aus *rac*-**45**:

6.00 g (15.14 mmol) des Ethylesters *rac*-**45** werden in 50 ml 2 N wäßriger NaOH und 20 ml Methanol gelöst und 14 d bei Raumtemperatur unter DC-Kontrolle gerührt. Die Lösung wird im Anschluß mit 4 N wäßriger HCl auf pH 1 gestellt und mit 3 x 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wird abgedampft. — Ausbeute: 4.50 g (81 %). — Schmelzpunkt: 58 °C. — Mischungsschmelzpunkt mit a.): 58 °C.

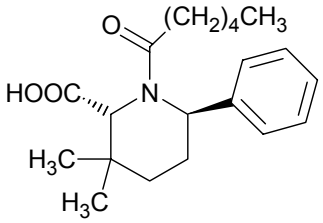
*rac-3,3-Diethyl-1-formyl-piperidin-2-carbonsäure, rac-***27**



0.46 g (1.52 mmol) des Benzylesters *rac*-**39** werden in 20 ml Methanol gelöst und 5 ml Cyclohexen werden zugefügt. Nach der Zugabe von 0.10 g Pd/C wird das Reaktionsgemisch 5 h am Rückfluß erhitzt und im Anschluß über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Katalysator

wird abfiltriert und mit 50 ml Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird schließlich abgedampft. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. Ausbeute: 0.29 g (89 %). — Schmelzpunkt: 185 °C. — Mischungsschmelzpunkt mit *rac*-**27** aus **Kap. 7.2**: 185 °C. — Die übrigen Daten stimmen mit den oben beschriebenen überein (**Kap. 7.2**, S. 140).

(2RS,6RS)-1-Hexanoyl-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-2-carbonsäure, trans-**62**



nur ein Enantiomer dargestellt

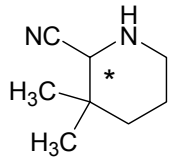
0.25 g (0.59 mmol) des Benzylesters *trans*-**54** werden in 20 ml Methanol gelöst und 2 ml Cyclohexen werden zugefügt. Nach der Zugabe von 0.05 g Pd/C wird das Reaktionsgemisch 6 h am Rückfluß erhitzt und im Anschluß über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und mit 100 ml Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird schließlich abgedampft. Das Produkt ist ein farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* ≥ 95:5. — Ausbeute: 0.16 g (82 %). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 79:21 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.75 [m, 3 H, CH_2-$(CH_2)_3$-C*H*$_3$]; 1.01-1.49 [m, 16 H, H-4, H-5, CH_2-(C*H*$_2$)$_3$-CH_3, CH_3]; 2.13 [m, 2 H, C*H*$_2$-$(CH_2)_3$-CH_3]; 3.65 [s, 0.21 H, H-2]; 3.68 [s, 0.79 H, H-2]; 5.06 [m, 1 H, H-6]; 7.27 [m, 5 H, arH]; ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.85 (ÜI) [-$(CH_2)_4$-*C*H_3]; 22.31 (ÜI), 22.74 (UI), 23.55 (ÜI), 24.73 (UI), 26.91 (ÜI), 27.08 (UI), 28.34 (ÜI), 31.33 (ÜI), 31.46 (UI), 32.35 (UI), 33.37 (ÜI), 33.90 (ÜI) [C-4, C-5, CH_3, -(*C*H$_2$)$_4$-CH_3]; 34.71 (ÜI) [C-3]; 57.15 (ÜI) [C-2]; 61.43 (UI), 62.91 (ÜI) [C-6]; 125.91 (ÜI), 126.31 (UI), 127.07 (ÜI), 128.93 (UI), 128.93 (ÜI), 141.08 (ÜI) [arC]; 173.32 (ÜI), 174.62 (UI), 175.31 (ÜI) [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 332 (100) [MH^+]; $C_{20}H_{29}NO_3$ (331.5): Ber. C 72.48, H 8.82, N 4.23; Gef. C 72.52, H 8.76, N 4.23.

7.3 TMSCN-Addition an 3,4,5,6-Tetrahydropyridine

*Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 4**) zur Darstellung von α-Cyanopiperidinen*

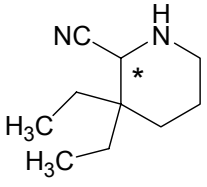
5 mmol Imin werden in 50 ml absolutem CH_2Cl_2 gelöst, und bei Raumtemperatur werden 5 mmol TMSCN langsam mittels einer Spritze zugefügt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich leicht (1-2 °C). Die gelbe Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Es folgt die Hydrolyse mit 20 ml Wasser. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit 3 x 20 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft.

*rac-3,3-Dimethyl-piperidin-2-carbonitril, rac-***63**



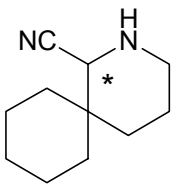
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 4** mit 1.48 g (13.3 mmol) 3,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B1**[96] und 1.68 ml (13.3 mmol) TMSCN. Das Produkt ist eine gelbe Flüssigkeit. — Ausbeute: 1.70 g (92 %) — R_f: 0.27 (*n*-Hexan:Essigsäureethylester (7:3)). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =1.03, 1.05 [2 s, 6 H, CH_3]; 1.27-1.61 [m, 4 H, H-4, H-5]; 1.98 [bs, 1 H, NH]; 2.69-2.97 [m, 2 H, H-6]; 3.46 [s, 1 H, H-2]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ =21.43, 25.38 [CH_3]; 25.92 [C-5]; 32.49 [C-4]; 35.11 [C-3]; 43.46 [C-6]; 57.42 [H-2]; 118.98 [CN]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 139 (100) [MH^+]. — $C_8H_{14}N_2$ (138.2): Ber. C 69.52, H 10.21, N 20.27; Gef. C 69.46, H 10.25, N 20.23.

*rac-3,3-Diethyl-piperidin-2-carbonitril, rac-***64**



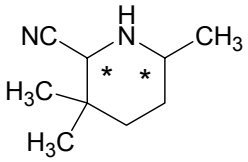
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 4** mit 0.70 g (5 mmol) 3,3-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin **B2**[96] und 0.63 ml (5 mmol) TMSCN. Nach der Zugabe von TMSCN färbt sich die Lösung erst gelb, gefolgt von einer langsamen Umfärbung nach rot-orange. Das Produkt ist ein orange-rotes Öl. — Ausbeute: 0.73 g (97 %). — R_f: 0.74 (*n*-Hexan:Essigsäureethylester (7:3)). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.81 [m, 6 H, C*H*$_3$-CH$_2$-]; 1.29-1.83 [m, 8 H, CH$_3$-C*H*$_2$, H-4, H-5]; 1.89 [bs, 1 H, NH]; 2.93 [m, 2 H, H-6]; 3.70 [s, 1 H, H-2]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.56, 7.07 [*C*H$_3$-CH$_2$-]; 20.72, 22.50, 28.50, 30.17 [CH$_3$-*C*H$_2$-, C-4, C-5]; 37.13 [C-3]; 42.80 [C-6]; 54.64 [C-2]; 119.09 [CN]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) =167 (100) [MH^+]. — $C_{10}H_{18}N_2$ (166.3): Ber. C 72.24, H 10.91, N 16.85; Gef. C 72.22, H 10.83, N 16.79.

*rac-2-Aza-spiro[5.5]undecan-1-carbonitril, rac-**65***



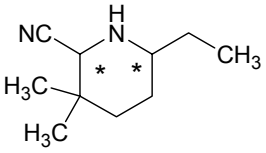
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 4** mit 0.76 g (5 mmol) 2-Azaspiro[5.5]undec-1-en **B3**[96] und 0.63 ml (5 mmol) TMSCN. Nach der Zugabe von TMSCN färbt sich die Lösung grün-gelb. Das Produkt ist eine grüne Flüssigkeit. — Ausbeute: 0.86 g (96 %). — R_f: 0.68 (*n*-Hexan:Essigsäureethylester (7:3)). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.02-1.72 [m, 15 H, -$(CH_2)_5$-, H-4, H-5, NH]; 2.81 [m, 2 H, H-6]; 3.69 [s, 1 H, H-2]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 20.55, 20.92, 21.14, 26.16, 31.44, 31.90, 34.73 [-$(CH_2)_5$-, C-4, C-5]; 36.19 [C-6]; 43.18 [C-3]; 55.50 [C-1]; 119.09 [CN]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 179 (100) [MH^+]. — $C_{11}H_{18}N_2$ (178.3): Ber. C 74.11, H 10.18, N 15.71; Gef. C 74.19, H 10.16, N 15.71.

3,3,6-Trimethyl-piperidin-carbonitril, **66**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 4** mit 0.63 g (5 mmol) *rac*-3,3,6-Trimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B6**[96] und 0.63 ml (5 mmol) TMSCN. Das Produkt ist eine gelbe Flüssigkeit. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* = 58:42. — Ausbeute: 0.76 g (100 %). — R_f: 0.41 (*n*-Hexan:Essigsäureethylester (7:3)). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.09, 1.11, 1.13, 1.15, 1.17, 1.18 [6 s, 9 H, CH_3]; 1.27-1.73 [m, 4 H, H-4, H-5]; 2.64 [m, 0.42 H, H-6]; 3.01 [m, 0.58 H, H-6]; 3.47 [s, 0.42 H, H-2]; 3.60 [s, 0.58 H, H-2]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 20.06, 22.04, 22.11, 24.14, 28.28, 28.57, 29.61, 29.93, 32.14 (ÜI), 32.37 (UI) [CH_3, C-4, C-5]; 34.29 (ÜI), 37.88 (UI) [C-3]; 47.75 (ÜI), 52.57 (UI) [C-6]; 57.53 (ÜI), 58.31 (UI) [C-2], 118.94 (UI), 119.51 (ÜI) [CN]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 153 [MH^+]. — $C_9H_{16}N_2$ (152.2): Ber. C 71.01, H 10.59, N 18.40; Gef. C 71.02, H 10.59, N 18.45.

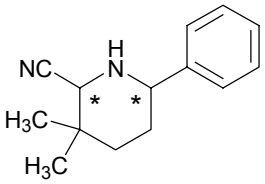
6-Ethyl-3,3-dimethyl-piperidin-carbonitril, **67**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 4** mit 0.70 g (5 mmol) *rac*-3,3-Dimethyl-6-ethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B7**[130a] und 0.63 ml (5 mmol) TMSCN. Das Produkt ist ein orange-gelbes, teilweise auskristallisiertes Öl. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* = 63:37. — Ausbeute: 0.83 g (100 %). — R_f: 0.56 (*n*-Hexan:Essigsäureethylester (7:3)). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.93 [dt, 3 H, -CH_2-CH_3]; 1.00-1.98 [m, 13 H , H-4, H-5,-CH_2-CH_3, CH_3, NH]; 2.35, 2.78, 2.97 [3 m, 1 H, H-6]; 3.42 [s, 0.37 H, H-2], 3.60 [s, 0.63 H, H-2]. — ^{13}C-

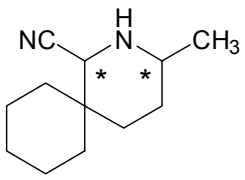
NMR ($CDCl_3$): δ = 9.88 (ÜI), 10.10 (UI) [CH_2-*C*H_3]; 20.04 (UI), 24.06 (ÜI), 27.18, 27.55, 28.25, 28.53 29.08, 29.22, 32.45 (ÜI), 32.75 (UI) [CH_3, -*C*H_2-CH_3, C-4, C-5]; 34.15 (ÜI), 37.77 (UI) [C-3]; 53.58 (ÜI) [C-6]; 57.48 (ÜI) [C-2]; 58.32 (UI) [C-6]; 58.43 (UI) [C-2]; 119.05 (UI), 119.49 (ÜI) [CN]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 167 [MH^+]. — $C_{10}H_{18}N_2$ (166.3). Ber. C 72.24, H 10.91, N 16.85; Gef. C 72.30, H 10.89, N 16.86.

(2RS, 6RS)-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin-carbonitril, **68** und *trans*-**68**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 4** mit 0.94 g (5 mmol) *rac*-3,3-Dimethyl-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B5**[96] und 0.63 ml (5 mmol) TMSCN. Nach der Zugabe von TMSCN färbt sich die Lösung orange. Das Produkt ist ein oranges Öl, welches nach einigen Stunden bei Raumtemperatur zu kristallisieren beginnt. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* = 85:15. Die Durchführung der Reaktion bei 0°C führt zu einem Diastereomerenverhältnis von *dv* ≥ 95:5. Das Produkt liegt in diesem Fall als gelber Feststoff vor. — Schmelzpunkt: 85 °C (*dv* ≥ 95:5). — Ausbeute: 0.99 g (92 %). — R_f: 0.77 (*n*-Hexan:Essigsäureethylester (7:3)). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): (angegeben ist hier nur die diastereomerenreine *trans*-Verbindung) δ = 1.07, 1.20 [2 s, 6 H, CH_3]; 1.42 [m, 1 H, NH]; 1.64 [m, 4 H, H-4, H-5]; 3.62 [s, 1 H, H-2]; 3.88 [m, 1 H, H-6]; 7.12-7.38 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 24.09, 28.57, 30.64, 34.60 [CH_3, C-4, C-5]; 32.10 [C-3]; 57.38, 57.57 [C-2, C-6]; 119.27 [CN]; 126. 73, 127.50, 128.46, 143.78 [arC]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 215 [MH^+]. — $C_{14}H_{18}N_2$ (214.3): C 78.46, H 8.47, N 13.07; Gef. C 78.46, H 8.48, N 13.10.

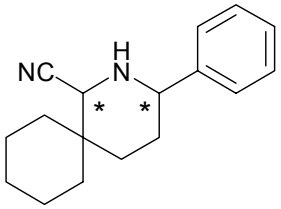
3-Methyl-2-aza-spiro[5.5]undecan-1-carbonitril, **69**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 4** mit 0.83 g (5 mmol) *rac*-3-Methyl-2-azaspiro[5.5]undec-1-en *rac*-**B13**[96] und 0.63 ml (5 mmol) TMSCN. Nach der Zugabe von TMSCN färbt sich die Lösung gelb. Das Produkt ist eine gelbe Flüssigkeit. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* = 76:24. — Ausbeute: 0.98 g (100 %). — R_f: 0.76 (*n*-Hexan:Essigsäureethylester (7:3)). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.85-1.80 [m, 18 H, CH_3, H-4, H-5, -$(CH_2)_5$-]; 2.09, 2.27 [2 m, 1 H, NH]; 2.57 [m, 0.24 H, H-3], 3.03 [m, 0.76 H, H-3]; 3.49 [s, 0.24 H, H-1]; 3.94 [s, 0.76 H, H-1]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 20.95, 21.17, 21.31, 22.12, 26.22, 26.98, 28.79, 29.02, 30.27, 31.35, 31.94, 34.36, 34.65, 36.25, 36.65, 37.23, 43.23 [CH_3, -$(CH_2)_5$-, C-4, C-5,

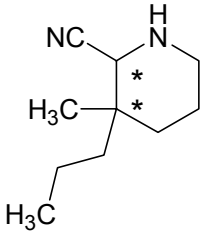
C-6]; 48.32 (ÜI), 52.88 (UI) [C-3], 55.12 (ÜI), 60.02 (ÜI) [C-1]; 118.94 (UI), 119.34 (ÜI) [CN]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 193 [MH^+]. — $C_{12}H_{20}N_2$ (192.3). C 74.95, H 10.48, N 14.57; Gef. C 75.01, H 10.49, N 14.47.

3-Phenyl-2-aza-spiro[5.5]undecan-1-carbonitril, **70**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 4** mit 1.14 g (5 mmol) *rac*-3-Phenyl-2-azaspiro[5.5]undec-1-en *rac*-**B9**[96] und 0.63 ml (5 mmol) TMSCN. Das Produkt ist ein orange-gelbes, teilweise auskristallisiertes Öl. Eine eindeutige Bestimmung des Diastereomerenverhältnis durch das ^{1}H-NMR-Spektrums ist durch die Überlappung der Peaks nicht möglich. Im ^{13}C-Spektrum ist jedoch nur ein Signalsatz zu erkennen. — Ausbeute: 1.18 g (93 %). — R_f: 0.88 (*n*-Hexan:Essigsäureethylester (7:3)). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.93-1.74 [m, 14 H, H-4, H-5, -$(CH_2)_5$-]; 1.81 [m, 1 H, NH]; 3.90 [m, 2 H, H-1, H-3]; 7.15-7.52 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 21.17, 21.35, 26.22, 29.81, 30.74, 31.36, 32.23, 37.20 [-$(CH_2)_5$-, C-4, C-5, C-6]; 55.27 [C-1], 57.96 [C-3]; 119.17 [CN]; 126.73, 127.49, 128.44, 143.91 [arC]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 255 [MH^+]. — $C_{17}H_{22}N_2$ (254.4): C 80.27, H 8.72, N 11.01; Gef. C 80.23, H 8.68, N 10.95.

3-Methyl-3-propyl-piperidin-2-carbonitril, **71**



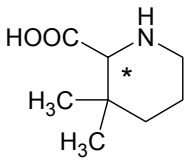
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 4** mit 0.70 g (5 mmol) *rac*-3-Methyl-3-propyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin *rac*-**B11**[96] und 0.63 ml (5 mmol) TMSCN. Das Produkt ist eine grüne Flüssigkeit. Das Diastereomerenverhältnis beträgt *dv* = 53:47. — Ausbeute: 0.65 g (83 %). — R_f: 0.75, 0.86 (*n*-Hexan:Essigsäureethylester (7:3)). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.98 [2 t, 3 H, C*H*$_3$-CH_2-CH_2]; 1.02 [s, 1.41 H, CH_3]; 1.09 [s, 1.59 H, CH_3]; 1.17-1.71 [m, 8 H, H-4, H-5, CH_3-C*H*$_2$-C*H*$_2$]; 1.89 [bs, 1 H, NH]; 2.87 [m, 2 H, H-6]; 3.58 [s, 1 H, H-2]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ =14.78 [*C*H_3-CH_2-CH_2]; 16.00 (UI), 16.43 (ÜI) [CH_3]; 21.19, 21.27, 21.39, 23.52, 32.83, 33.43 [C-4, C-5, CH_3-*C*H_2-*C*H_2]; -CH_2-]; 35.16 (ÜI), 35.23 (UI) [C-3]; 43.39 [C-6]; 56.50 (UI), 56.74 (ÜI) [C-2]; 119.05 (UI), 119.26 (ÜI) [CN]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 167 (100) [MH^+]. — $C_{10}H_{18}N_2$ (166.3). C 72.24, H 10.91, N 16.85; Gef. C 72.20, H 10.89, N 16.85.

7.4 Darstellung ungeschützter Pipecolinsäurederivate

*Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 5**) zur Darstellung der α-Aminosäuren*

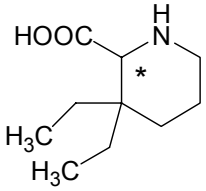
Das α-Aminonitril wird mit 50 ml konzentrierte Salzsäure versetzt und 120 h unter Rückfluß erhitzt. Das Wasser wird abgedampft und der Rückstand in 20 ml Methanol aufgenommen. Es folgt die Zugabe von Levatit® MP 62 (schwach basischer Ionenaustauscher) und die Lösung wird bis zur Neutralität gerührt. Es wird vom Ionenaustauscher abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit 20 ml Aceton versetzt und das ungelöste farblose Produkt abfiltriert.

*rac-3,3-Dimethyl-piperidin-2-carbonsäure, rac-***72**[96]



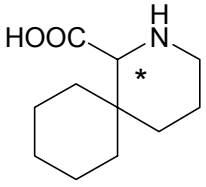
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** mit 1.70 g (12.3 mmol) *rac*-**63**. Rühren in Aceton ergibt das Produkt als farblosen Feststoff. — Ausbeute: 1.93 g (100 %). — Schmelzpunkt: 267 °C (Lit. > 260 °C).[96] — Die übrigen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.[96]

*rac-3,3-Diethylpiperidin-2-carbonsäure, rac-***73**[96]



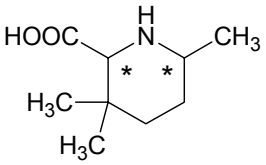
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** mit 0.70 g (4.21 mmol) *rac*-**64**. Rühren in Aceton ergibt das Produkt als farblosen Feststoff. — Ausbeute: 0.72 g (92 %). — Schmelzpunkt: 293 °C (Lit. > 260 °C).[96] — Die übrigen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.[96]

*rac-2-Aza-spiro[5.5]undecan-1-carbonsäure, rac-***74**[96]



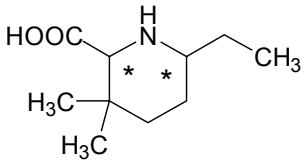
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** mit 0.79 g (4.41 mmol) *rac*-**65**. Rühren in Aceton ergibt das Produkt als farblosen Feststoff. — Ausbeute: 0.86 g (99 %). — Schmelzpunkt: 264 °C (Lit. > 260 °C).[96] — Die übrigen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.[96]

3,3,6-Trimethyl-piperidin-2-carbonsäure, **75**



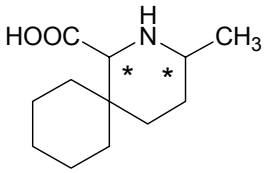
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** mit 0.76 g (5 mmol) **66**. Nach der Zugabe des Ionenaustauschers entsteht eine hellbraune Suspension. Zum Ablösen des Produktes vom Ionenaustauscher wird die Suspension zum Sieden gebracht und der Ionenaustauscher abfiltiert. Nach Zugabe von Aceton erhält man einen hellbraunen Feststoff, der mit 5 ml kaltem Methanol gewaschen wird, wodurch man 0.51 g farbloses Produkt erhält. Das Filtrat wird eingedampft, mit 50 ml Wasser versetzt und mit 3 x 50 ml CH_2Cl_2 gewaschen. Nach Einengung der wäßrigen Phase konnten weitere 0.27 g des farblosen Produktes erhalten werden. Beide Fraktionen liegen als Diastereomerengemische im Verhältnis *dv* = 58:42 vor (ermittelt aus den ^{1}H-NMR-Spektren des Rohrpodukts). — Ausbeute: 0.78 g (91 %).— Schmelzpunkt: > 325°C (*dv* = 58:42). — ^{1}H-NMR (D_2O): δ = 0.87, 1.09 [2 s, 6 H, CH_3]; 1.25 [d, 3 H (^3J 6.86), CH_3]; 1.33-1.91 [m, 5 H, H-4, H-5, NH]; 3.10 [m, 0.42 H, H-6]; 3.31 [s, 0.42 H, H-2]; 3.43 [s, 0.58 H, H-2]; 3.70 [m, 0.58 H, H-6]. — ^{13}C-NMR (D_2O): δ = 14.34 (ÜI), 18.36 (UI) [CH_3]; 19.70 (UI), 20.36 (ÜI) [CH_3]; 23.61 (ÜI), 26.77 (UI) [CH_3]; 28.60 (ÜI), 28.69 (UI) [C-4]; 31.60 [C-5]; 37.77 (ÜI) [C-3]; 48.41 (ÜI), 53.10 (UI) [C-6]; 61.60 (ÜI), 68.25 (UI) [C-2]; 173.16 [COOH]. — MS (CI, *i*-Butan) : m/z (%) = 172 (100) [MH^+]. — $C_9H_{17}NO_2$ (171.2): Ber. C 63.13, H 10.00, N 8.18; Gef. C 63.13, H 9.91, N 8.17.

6-Ethyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure, **76**



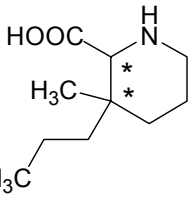
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** mit 0.80 g (4.81 mmol) **67**. Rühren in Dichlormethan ergibt das Produkt als farblosen Feststoff. Es handelt sich dabei um ein Diastereomerengemisch im Verhältnis *dv* = 65:35. Das Produkt ist farblos. — Ausbeute: 0.69 g (80 %). — Schmelzpunkt: > 325°C (*dv* = 65:35). — ^{1}H-NMR (D_2O): δ = 0.98 [m, 6 H, -CH_2-C*H*$_3$, CH_3]; 1.17 [s, 3 H, CH_3]; 1.31-1.98 [m, 7 H, NH, H-4, H-5, -C*H*$_2$-CH_3]; 2.92 [m, 0.65 H, H-6]; 3.30 [s, 0.65 H, H-2]; 3.42 [m, 0.7 H, H-2, H-6]. — ^{13}C-NMR (D_2O): δ = 9.36 (ÜI), 10.12 (UI) [-CH_2-*C*H_3]; 19.86 (ÜI), 20.54 (UI), 20.97 (UI), 21.41 (UI), 24.52 (ÜI), 26.37 (ÜI), 28.57 (UI), 28.88 (ÜI) 37.76 [C-4, C-5, -*C*H_2-CH_3, CH_3]; 31.65 (UI), 31.80 (ÜI) [C-3]; 54.51 (UI), 58.67 (ÜI) [C-6]; 62.54 (UI), 68.55 (ÜI) [C-2]; 173.26 [COOH]. — MS (CI, *i*-Butan) : (m/z) = 186 (100) [MH^+]. — $C_{10}H_{19}NO_2$ (185.3): Ber. C 64.83, H 10.34, N 7.56; Gef. C 64.84, H 10.39, N 7.65.

3-Methyl-2-aza-spiro[5.5]undecan-1-carbonsäure, **77**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** mit 0.97 g (4.41 mmol) **69**. Rühren in Dichlormethan ergibt das Produkt als farblosen Feststoff. Es handelt sich dabei um ein Diastereomerengemisch im Verhältnis *dv* = 81:19. Ausbeute: 0.57 g (61 %).— Schmelzpunkt: > 325°C (*dv* = 81:19). — ^{1}H-NMR (D_2O): δ = 0.92-1.85 [m, 17 H, H-4, H-5, -$(CH_2)_5$-, CH_3]; 2.15 [bs, 1 H, NH]; 2.92 [m, 0.81 H, H-3]; 3.11 [s, 0.81 H, H-1]; 3.49 [s, 0.19 H, H-1]; 3.87 [m, 0.19 H, H-3]. — ^{13}C-NMR (D_2O): δ = 18.55, 20.54, 20.70, 25.92, 26.03, 26.65, 29.53 35.80 [CH_3, C-4, C-5, -$(CH_2)_5$-]; 34.66 [C-6]; 53.27 [C-3]; 68.99 [C-1]; 169.13 [COOH]. — MS (CI, *i*-Butan) : (m/z) = 212 (100) [MH^+]. — $C_{12}H_{21}NO_2$ (211.3): Ber. C 68.21. H 10.02, N 6.63; Gef. C 68.24, H 10.00, N 6.76.

3-Methyl-3-propyl-piperidin-2-carbonsäure, **78**



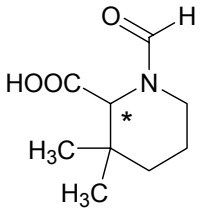
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 5** mit 0.71 g (4.27 mmol) **71**. Das nach dem Waschen mit Aceton farblose Produkt liegt als Diastereomerengemisch im Verhältnis *dv* = 53:47 (ermittelt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohprodukts). — Ausbeute: 0.65 g (82 %). — Schmelzpunkt: 305 °C (Zersetzung) (*dv* = 53:47). — ^{1}H-NMR (D_2O/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 0.93-1.89 [m, 15 H, -CH_2-CH_2-CH_3, CH_3, H-4, H-5, NH]; 2.93 [m, 1 H, H-6]; 3.37 [m, 1 H, H-6]; 3.67 [s, 0.52 H, H-2]; 3.72 [s, 0.48 H, H-2]. — ^{13}C-NMR (D_2O/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 15.74, 16.86, 16.98, 19.11, 19.94, 26.50, 33.69, 33.96, 34.51, 36.03, 36.15 [C-3, C-4, C-5, -$CH_2CH_2CH_3$, CH_3]; 44.00 (UI), 44.66 (ÜI) [C-6]; 64.96 (UI), 67.17 (ÜI) [C-2]; 171.66 [COOH]. — MS (CI, *i*-Butan) : (m/z) = 186 (100) [MH^+]. — $C_{10}H_{19}NO_2$ (185.3): Ber. C 64.83, H 10.34, N 7.56; Gef. C 64.89, H 10.31, N 7.53.

7.4.1 *N*-Formylierung der ungeschützten Pipecolinsäureanaloga

*Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 6**) der N-Formylierung*

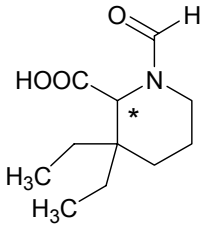
10 mmol der α-Aminosäure werden in 30 ml Ameisensäure gelöst und bei 0°C werden 15 ml Acetanhydrid so zugetropft, daß die Temperatur 5°C nicht übersteigt. Man läßt das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht nach. Im Anschluß werden 20 ml Wasser zugefügt und 30 min. gerührt. Die Flüssigkeiten werden dann am Wasserstrahlvakuum abgedampft und der Rückstand mit 50 ml Essigsäureethylester versetzt. Bei dem ungelösten Feststoff, der abfiltriert wird, handelt es sich um nicht umgesetzte Aminosäure, die zur Verbesserung der Ausbeute erneut formyliert werden kann. Nach Einengung des Filtrates erhält man das Produkt als einen farblosen Feststoff.

*rac-1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure, rac-***22**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 6** mit 1.57 g (10 mmol) *rac*-**72**. — Ausbeute: 1.13 g (61 %). — Schmelzpunkt: 156 °C. — Mischungsschmelzpunkt mit *rac*-**22** aus **Kap. 7.2**: 155 °C. — Die übrigen Daten stimmen mit den oben beschriebenen überein (**Kap. 7.2**, S. 137).

*rac-3,3-Diethyl-1-formyl-piperidin-2-carbonsäure, rac-***27**

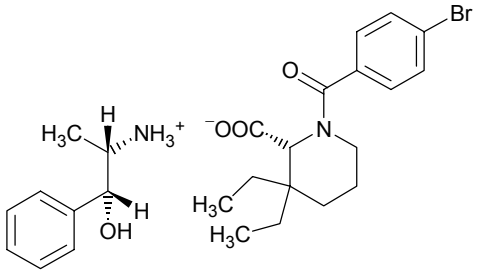


Die Darstellung erfolgt nach **AAV 6** mit 1.57 g (10 mmol) *rac*-**73**. — Ausbeute: 1.30 g (61 %). — Schmelzpunkt: 184 °C. — Mischungsschmelzpunkt mit *rac*-**27** aus **Kap. 7.2**: 185 °C. — Die übrigen Daten stimmen mit den oben beschriebenen überein (**Kap. 7.2**, S. 140).

7.5 Fraktionierende Kristallisation von (–)- und (+)-Norephedriniumsalzen

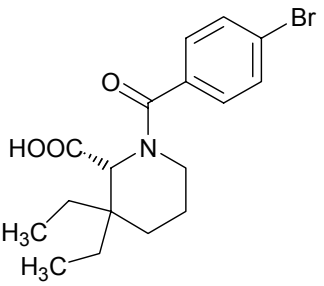
7.5.1 Racematspaltung der *N*-acylierten cyclischen α-Aminosäure *rac*-61:

(*R*)-(+)-*1-(4-Brom-benzoyl)-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonsäure*, (*R*)-(+)-**61**



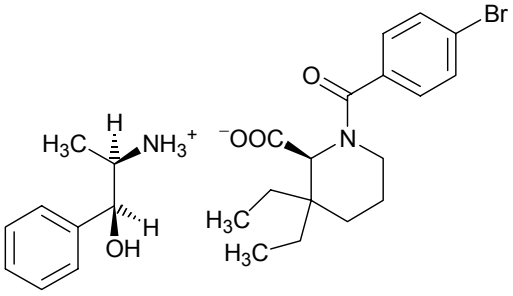
5.10 g (13.85 mmol) der *N*-benzoylierten Aminosäure *rac*-**61** werden in 450 ml Essigsäureethylester gelöst und zum Sieden gebracht. 1.05 g (6.92 mmol) (–)-Norephedrin werden zugefügt und das Gemisch wird für weitere 15 min. am Rückfluß gehalten. Das (–)-Norephedriniumsalz fällt als farbloser Feststoff während des langsamen Abkühlens auf Raumtemperatur aus. Zur Vervollständigung der Kristallisation wird die Lösung 24 h bei –18 °C aufbewahrt. Der Feststoff wird abfiltriert und in einem Gemisch aus 800 ml Essigsäureethylester und 30 ml Methanol umkristallisiert (einmaliges Umkristallisieren genügt in diesem Fall für die Drehwertkonstanz). Das (–)-Norephedriniumsalz von (*R*)-(+)-**61** ist ein farbloser, voluminöser, flockiger Feststoff. — Ausbeute: 2.33 g (65 %). — Schmelzpunkt: 207 °C. — $[\alpha]_D^{20}$ +20.6 (c 1, Methanol). — ^{1}H-NMR (Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 61:39 in Dimethylsulfoxid-[D_6] bei Raumtemperatur vor) 0.48 [m, 1.83 H, CH_3]; 0.61 [m, 1.83 H, -$CH_2C\mathit{H}_3$]; 0.75 [m, 1.17 H, CH_3]; 0.90 [m, 4.17 H, -$CH_2C\mathit{H}_3$]; 1.13-1.87 [m, 8 H, H-4, H-5, -$C\mathit{H}_2CH_3$]; 3.37-4.35 [m, 3.61 H, CHN, H-2, H-6]; 4.79 [s, 0.39 H, H-2]; 4.92 [m, 1 H, C*H*OH]; 7.25-7.62 [m, 9 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 6.95, 7.13 [-$CH_2\mathit{C}H_3$]; 12.36 [CH_3]; 19.68 (ÜI), 20.38 (UI), 22.97, 27.18 (ÜI), 27.84 (UI), 28.46 [C-4, C-5, -$\mathit{C}H_2CH_3$]; 36.96 (UI), 37.34 (ÜI), [C-3]; 37.75 (UI) [CHN]; 43.76 (UI) [C-6]; 51.73 (ÜI), 60.12 (UI) [C-2]; 66.29 (ÜI), 71.94 [CHOH]; 122.03 (UI), 125.91 (ÜI), 126.92 (ÜI), 127.95 (ÜI), 128.52 (UI), 129.06 (ÜI), 130.85 (ÜI), 131.36 (UI), 136.44, 141.91 [arC]; 168.83 (UI), 169.21 (ÜI), 173.64 [C=O]. — $C_{26}H_{35}BrN_2O_4$ (519.5): Ber. C 60.11, H 6.79, N 5.39; Gef. C 60.05, H 6.81, N 5.33.

Das (–)-Norephedriniumsalz von (*R*)-(+)-**61** (2.14 g, 4.13 mmol) wird in 50 ml Wasser gelöst und mit 1 ml konzentrierter wäßriger HCl versetzt. Das Gemisch wird 3 x mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Die enantiomerenreine *N*-benzoylierte α-Aminosäure (*R*)-(+)-**61** wird als farbloser Feststoff erhalten. Für eine Röntgenstruktur geeignete Kristalle konnten unter Verwendung von Dichlormethan und *n*-Hexan erhalten werden. Ausbeute: 1.52 g (100 %). — $[\alpha]_D^{20}$ +54.4° (c 1, Methanol).

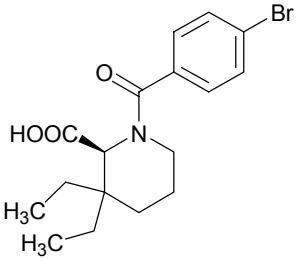


S-(–)-1-(4-Brom-benzoyl)-3,3-diethyl-piperidin-2-carbonsäure, (S)-(–)-**61**

Das Filtrat der (–)-Norephedrinium-(R)-(+)-**61**-Salzbildung, wie oben beschrieben, wird eingeengt und der Rückstand mit 50 ml Wasser sowie mit 1 ml konzentrierter wäßriger HCl versetzt. Das Gemisch wird 3 x mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Nach der Zugabe von 700 ml Essigsäureethylester wird die Lösung zum Sieden erhitzt. 1.05 g (6.92 mmol) (+)-Norephedrin werden zugefügt und für weitere 15 min. erhitzt. Bei der langsamen Abkühlung auf Raumtemperatur fällt das (+)-Norephedriniumsalz von (*S*)-(–)-**61** aus. Zur Vervollständigung der Kristallisation wird die Lösung 24 h bei –18 °C aufbewahrt. Nach Filtration wird mit 800 ml Essigsäureethylester umkristallisiert (einmaliges Umkristallisieren genügt in diesem Fall für die Drehwertkonstanz). — Ausbeute: 2.50 g (70 %). — Schmelzpunkt: 206 °C. — $[\alpha]_D^{20}$ –20.8° (c 1, Methanol).



Das (+)-Norephedriniumsalz von (*S*)-(–)-**61** (2.00 g, 3.86 mmol) wird mit 50 ml Wasser sowie mit 1 ml konzentrierter wäßriger HCl versetzt. Das Gemisch wird 3 x mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel



abgedampft. Die enantiomerenreine *N*-benzoylierte α-Aminosäure (*S*)-(−)-**61** wird als farbloser Feststoff erhalten. — Ausbeute: 1.42 g (100 %). — $[\alpha]_D^{20}$ −55.2° (c 1, Methanol).

7.5.2 Racematspaltung der *N*-formylierten cyclischen α-Aminosäure *rac*-22

(–)-1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure, (–)-**22**

3.83 g (20.68 mmol) der *N*-formylierten Aminosäure *rac*-**22** werden in 200 ml Essigsäureethylester gelöst und zum Sieden gebracht. 1.56 g (10.34 mmol) (–)-Norephedrin werden zugefügt und das Gemisch wird für weitere 15 min. am Rückfluß gehalten. Das (–)-Norephedriniumsalz fällt als farbloser Feststoff während des langsamen Abkühlens auf Raumtemperatur aus. Zur Vervollständigung der Kristallisation wird die Lösung 24 h bei –18 °C aufbewahrt. Der Feststoff wird abfiltriert und in 200 ml Essigsäureethylester bis zur Drehwertkonstanz umkristallisiert. Das (–)-Norephedriniumsalz von (–)-**22** ist ein farbloser, voluminöser, flockiger Feststoff. — Ausbeute: 2.18 g (63 %). — Schmelzpunkt: 160 °C. — $[\alpha]_D^{20}$ –66.4 (c 1, Methanol). — ^{1}H-NMR (Dimethylsulfoxid-[D_6]): (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 61:39 in Dimethylsulfoxid-[D_6] bei Raumtemperatur vor) 0.88 [m, 6 H, CH_3], 1.01 [s, 3 H, CH_3], 1.17, 1.44, 1.92, 2.08 [4 m, 4 H, H-4, H-5], 3.36 [m, 2 H, H-6], 3.49 [s, 0.61 H, H-2], 3.96 [m, 1 H, CHN], 4.24 [s, 0.39 H, H-2], 4.94 [m, 1 H, C*H*OH], 7.32 [m, 5 H, arH], 7.92 [s, 0.61 H, COH], 8.04 [s, 0.39 H, COH]. — ^{13}C-NMR (Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 12.07 [CH_3]; 20.19 (ÜI), 21.59 (UI), 25.69 (ÜI), 25.95 (UI), 27.86 (ÜI), 28.49 (UI), 31.35 (UI), 31.50 (ÜI), 33.15 (ÜI), 33.68 (UI) [C-3, C-4, C-5, CH_3], 35.84 [CHN]; 42.16 [C-6]; 51.70 (ÜI), 61.64 (UI), 68.50 (UI) [C-2]; 71.56 [CHOH]; 125.90, 126.97, 128.02, 141.89 [arC]; 161.57 (UI), 161.80 (ÜI) [COH]; 173.91 [C=O]. — $C_{18}H_{28}N_2O_4$ (336.4): Ber. C 64.26, H 8.39, N 8.33; Gef. C 64.18, H 8.31, N 8.39.

Das (–)-Norephedriniumsalz von (–)-**22** (0.78 g, 2.32 mmol) wird in 50 ml Wasser gelöst und mit 1 ml konzentrierter wäßriger HCl versetzt. Das Gemisch wird 3 x mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Die enantiomerenreine *N*-formylierte α-Aminosäure (–)-**22** wird als farbloser Feststoff erhalten. Ausbeute: 0.43 g (100 %). — $[\alpha]_D^{20}$ –68.9° (c 1, Methanol).

(+)-1-Formyl-3,3-dimethyl-piperidin-2-carbonsäure, (+)-**22**

Das Filtrat der (–)-Norephedrinium-(–)-**22**-Salzbildung, wie oben beschrieben, wird eingeengt und der Rückstand mit 50 ml Wasser sowie mit 1 ml konzentrierter wäßriger HCl

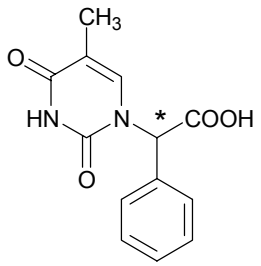
versetzt. Das Gemisch wird 3 x mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Nach der Zugabe von 700 ml Essigsäureethylester wird die Lösung zum Sieden erhitzt. 1.56 g (10.34 mmol) (+)-Norephedrin werden zugefügt und für weitere 15 min. erhitzt. Bei der langsamen Abkühlung auf Raumtemperatur fällt das (+)-Norephedriniumsalz von (+)-**22** aus. Zur Vervollständigung der Kristallisation wird die Lösung 24 h bei –18 °C aufbewahrt. Nach Filtration wird mit 200 ml Essigsäureethylester bis zur Drehwertkonstanz umkristallisiert. — Ausbeute: 1.77 g (51 %). — Schmelzpunkt: 160 °C. — $[\alpha]_D^{20}$ +65.8° (c 1, Methanol).

Das (+)-Norephedriniumsalz von (+)-**22** (0.85 g, 2.54 mmol) wird mit 50 ml Wasser sowie mit 1 ml konzentrierter wäßriger HCl versetzt. Das Gemisch wird 3 x mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Die enantiomerenreine *N*-formylierte α-Aminosäure (+)-**22** wird als farbloser Feststoff erhalten. — Ausbeute: 0.47 g (100 %). — $[\alpha]_D^{20}$ +68.2° (c 1, Methanol).

7.6 Darstellung von PNA-Monomeren *via* Ugi-Reaktion

7.6.1 Darstellung von Ausgangsverbindungen

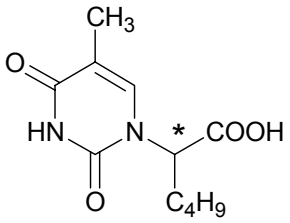
*rac-Thymin-1-yl-phenylessigsäure, rac-***79**



Eine Suspension aus 5 g (40 mmol) Thymin, 8.3 g (45 mmol) *rac*-α-Chlor-phenylessigsäuremethylester[233] und 6 g Kaliumcarbonat in 300 ml DMF (*abs*.) wird für 2 h zum Sieden erhitzt. Die gelbe Lösung wird im Anschluß über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vom ungelösten Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel mittels Hochvakuum abgedampft. Der Rückstand wird in je 200 ml CH_2Cl_2 und Wasser gelöst. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit 3 x 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wird abgedampft. Es entsteht ein gelb-oranges Öl, welches mit 150 ml 2 N NaOH versetzt und für 2 h am Rückfluß erhitzt wird. Im Anschluß wird die gelbe Lösung über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Mit 4 N wäßriger HCl wird angesäuert (pH 1). Die wäßrige Lösung wird mit 3 x 150 ml Essigsäureethylester extrahiert und nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ wird das Produkt vom Lösungsmittel befreit. Es entsteht ein gelbbrauner Feststoff, der mit ca. 100 ml Diethylether gewaschen wird. Das saubere Produkt ist farblos. — Ausbeute: 5.79 g (56 %). — Schmp.: 162 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 1.76 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 6.32 [s, 1 H, CH-Ph]; 6.94 [s, 1 H, Thymin-H]; 7.38-7.56 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 10.89 [Thymin-CH_3]; 59.03 [*C*H-Ph]; 107.88 [Thymin-C-5]; 127.60, 127.69, 132.05 [arC]; 136.37 [Thymin-C-6]; 149.90 [Thymin-C-2]; 162.53 [Thymin-C-4]; 168.80 [COOH]. — MS (CI/ *i*-Butan): m/z (%) = 261 (100) [MH^+]. — $C_{13}H_{12}N_2O_4$ (260.3): Ber. C 60.00, H 4.65, N 10.76; Gef. C 60.15, H 4.62, N 10.86.

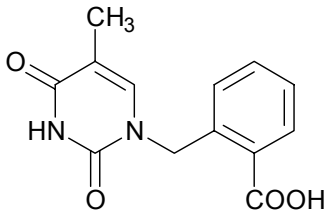
*rac-2-(Thymin-1-yl)-hexansäure, rac-***80**

6.3 g (50 mmol) Thymin, 10.45 g *rac*-2-Bromhexansäuremethylester[234] und 7.5 g Kaliumcarbonat werden in 250 ml DMSO (*abs*.) suspendiert und 2 h am Rückfluß erhitzt. Die gelbe Lösung wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird mittels Hochvakuum abgedampft und der Rückstand mit jeweils 200 ml Wasser und CH_2Cl_2 versetzt.



Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit 3 x 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es bleibt ein gelbes Öl zurück, das in 100 ml 4 N NaOH aufgenommen wird und 2 h am Rückfluß erhitzt wird. Nach Abkühlung der Lösung wird mit 4 N wäßriger HCl angesäuert (pH 1). Das dabei entstehende farblose Produkt wird abfiltriert und mit ca. 100 ml Ether gewaschen. Weiteres Produkt konnte nach Einengung des Filtrates auf ca. 50 ml durch Kristallisation im Kühlschrank erhalten werden. — Ausbeute: 8.77 g (73 %). — Schmp.: 192 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 0.84 [t, 3 H (^3J 7.15), -$(CH_2)_3$-CH_3]; 1.27 [m, 4 H (^3J 7.15 und 6.35), -$(CH_2)_2$-]; 1.79 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 1.95 [m, 2 H (^3J 6.35 und 7.21), -CH_2-$(CH_2)_2$-CH_3]; 4.97 [q, 1 H (^3J = 7.21), CH]; 7.33 [s, 1 H, Thymin-H]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 11.98 ,12.62, 21.42, 27.55, 28.79 [C_4H_9, Thymin-CH_3]; 57.02 [CH]; 108.96 [Thymin-C-5]; 138.60 [Thymin-C-6]; 151.07 [Thymin-C-2]; 163.79 [Thymin-C-4]; 171.35 [*C*OOH]. — MS (CI/ *i*-Butan): m/z (%) = 241 (100) [MH^+]. — $C_{11}H_{16}N_2O_4$ (240.3): Ber. C 54.99, H 6.71, N 11.66; Gef. C 55.23, H 6.79, N 11.81.

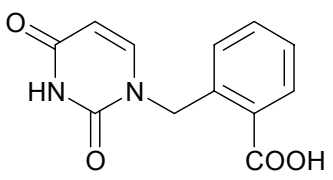
2-(Thymin-1-yl-methyl)-benzoesäure, **81**



10.41 g (80 mmol) Thymin, 21.28 g (93 mmol) 2-Brommethyl-benzoesäuremethylester[235] und 13 g Kaliumcarbonat werden in 500 ml DMF (*abs*.) suspendiert und 2 h am Rückfluß erhitzt. Die braun gefärbte Suspension wird 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vom ungelösten Feststoff abfiltriert und das Filtrat mittels Hochvakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit je 250 ml CH_2Cl_2 und Wasser aufgenommen. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit 3 x 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der entstandene rotbraune Feststoff wird mit 150 ml 2 N wäßriger NaOH versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Mit 4 N wäßriger HCl wird angesäuert (pH 1) und der dabei entstehende Feststoff abfiltriert. Das farblose Produkt wird im Vakuum getrocknet. — Ausbeute: 6.70 g (32 %). — Schmp.: 249 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 1.81 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 5.30 [s, 2 H, CH_2-Ph]; 7.14-7.98 [m, 4 H, C_6H_4-]; 7.42 [s, 1 H, Thymin-H]. — ^{13}C-NMR (Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 11.99 [Thymin-CH_3]; 49.16 [*C*H_2-Ph]; 109.06 [Thymin-C-5]; 126.29, 127.23, 129.21,

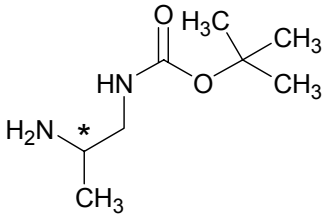
130.79, 132.51, 138.32 [arC]; 141.79 [Thymin-C-6]; 151.14 [Thymin-C-2]; 164.40 [Thymin-C-4]; 168.09 [COOH]. — MS (CI/ *i*-Butan): m/z (%) = 261 (100) [MH^+]. — $C_{13}H_{12}N_2O_4$ (260.3): Ber. C 60.00, H 4.65, N 10.76; Gef. C 60.01, H 4.72, N 10.79.

2-(Uracil-1-yl-methyl)-benzoesäure, **82**



3.36 g (30 mmol) Uracil, 8.02 g (35 mmol) 2-Brommethyl-benzoesäuremethylester[235] und 5 g Kaliumcarbonat werden in 150 ml DMF (*abs*.) suspendiert und 3 h am Rückfluß erhitzt. Die braun gefärbte Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vom ungelösten Feststoff abfiltriert und das Filtrat mittels Hochvakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit je 150 ml CH_2Cl_2 und Wasser aufgenommen. Der ungelöste Feststoff wird abfiltriert, in 150 ml 2 N NaOH gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Mit 4 N HCl wird auf pH 1 eingestellt und der dabei entstehende Feststoff abfiltriert. Das farblose Produkt wird im Vakuum getrocknet. — Ausbeute: 2.66 g (36 %). — Schmp.: 232 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR (Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 5.21 [s, 2 H, Ph-CH_2]; 5.59 [d, 1 H, CH=C*H*-C=O]; 7.06 [d, 1 H, C*H*=CH-C=O]; 7.39-7.96 [m, 4 H, arH]; 11.28 [s, 1H, NH]. — ^{13}C-NMR (Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 49.38 [Ph-*C*H_2]; 101.42 [Uracil-C-5]; 126.47, 127.34, 129.23, 130.82, 132.53, 138.10 [arC]; 145.99 [Uracil-C-6]; 151.13 [Uracil-C-2]; 163.79 [Uracil-C-4]; 168.09 [COOH]. — MS (CI/ *i*-Butan): m/z (%) = 247 (100) [MH^+]. — $C_{12}H_{10}N_2O_4$ (246.2): Ber. C 58.54, H 4.09, N 11.38; Gef. C 58.50, H 4.00, N 11.41.

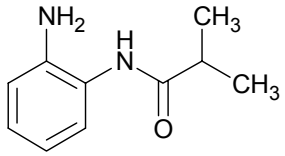
*rac-1-Boc-amino-2-amino-propan, rac-***83**



Zu einer gut durchmischten Lösung aus 62 g (836 mmol) (*RS*)-1,2-Propylendiamin in 200 ml DMF (*abs*.) wird eine Lösung aus 20 g (83.6 mmol) *tert*.-Butyl-4-nitrophenyl-carbonat[193] in 150 ml DMF langsam zugetropft (Tropfzeit: ca. 1 h). Die gelbe Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt und anschließend wird das Lösungsmittel abgedampft. Das resultierende Öl wird in Wasser gelöst und bei 0 °C wird mit 4 N HCl wäßriger Salzsäure auf pH 3,5 gestellt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat mit 3 x 150 ml Chloroform extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 2 N wäßriger Natronlauge alkalisch gestellt (pH 12) und mit 3 x 250 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Behandlung mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung werden die vereinigten

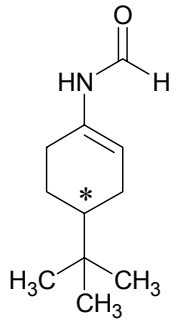
organischen Extrakte über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das Produkt ist ein gelbes Öl, welches laut ^{1}H-NMR-Spektroskopie leicht verunreinigt ist (< 10 %). Den nachfolgenden NMR-Daten ist zu entnehmen, daß von zwei möglichen Strukturisomeren nur eines entstanden ist: die Boc-Gruppe schützt die Aminofunktion an 1-Position. Dadurch erhält das C1-Atom einen leichten Hochfeldshift im Vergleich zum entsprechenden C1-Atom von *rac*-1,2-Propylendiamin. — Ausbeute: 5.56 g (38 %). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.97 [d, 3 H,CH_2-CH-CH_3]; 1.38 [s, 9 H, (CH_3)$_3$]; 2.71-3.10 [m, 3 H, CH_2-CH-CH_3]; 5.18 [s, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 21.22 [CH_2-CH-*C*H_3]; 28.20 [(*C*H_3)$_3$]; 46.71 [*C*H_2-CH-CH_3] (bei *rac*-1,2-Propylendiamin tritt dieses Kohlenstoffatom bei 49.40 ppm in Resonanz); 48.35 [CH_2-*C*H-CH_3] (*rac*-1,2-Propylendiamin: 48.11 ppm); 78.83 [O=C-O-*C*-(CH_3)$_3$]; 156.12 [C=O]. — MS (CI/ *i*-Butan): m/z (%) = 175 (100) [MH^+]. — $C_8H_{18}N_2O_2$ (174.2). (Auf die Messung einer Elementaranalyse wurde aufgrund der leichten Verunreinigungen verzichtet, ein endgültiger Strukturbeweis erfolgt durch die Darstellung der Verbindungen *rac*-**105** und *rac*-**106**).

mono-Isobutyryl-1,2-phenylendiamin, **84**



Zu einer sehr gut gerührten Lösung aus 2.16 g (20 mmol) *ortho*-Phenylendiamin in 150 ml CH_2Cl_2 (*abs*.) wird bei Raumtemperatur ein Gemisch aus 1.07 g (10 mmol) Isobuttersäurechlorid und 50 ml CH_2Cl_2 (*abs*.) langsam (Tropfzeit: ca. 30 min.) zugetropft. Die dabei entstehende gelb-beige Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Es wird von ungelösten Bestandteilen abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Das Produkt ist ein beiger Feststoff, der laut ^{1}H-NMR-Spektroskopie leicht verunreinigt ist (< 10 %). — Ausbeute: 1.48 g (83 %). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 1.16 [d, 6 H (^3J 7.65), CH-(CH_3)$_2$]; 2.71 [m, 1 H (^3J 7.65), CH-(CH_3)$_2$]; 6.44-7.42 [m, 4 H, arH]; 8.97 [s, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 18.25 [CH-(*C*H_3)$_2$]; 33.25 [*C*H-(CH_3)$_2$]; 115.01, 115.53, 123.51, 123.95, 124.43, 140.16 [arC]; 174.21 [COOH]. — MS (CI/ *i*-Butan): m/z =179 (100) [MH^+]. — $C_{10}H_{14}N_2O$ (178.2). — (Auf die Messung einer Elementaranalyse wurde aufgrund der leichten Verunreinigungen verzichtet, ein endgültiger Strukturbeweis erfolgt durch die Darstellung der Verbindungen *rac*-**101** bis *rac*-**104**, *rac*-**121**).

rac-N-(4-tert.-Butyl-cyclohex-1-enyl)-formamid, *rac*-**E1**



154.25 g (1 mol) 4-*tert*.-Butyl-cyclohexanon, 45 g (1 mol) Formamid und eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure werden in 1500 ml Toluol gelöst und über Nacht am Wasserabscheider erhitzt. Im Anschluß wird das Lösungsmittel abgedampft und der gelb-braune Rückstand in *n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 93.32 g (48 %). Die Ausbeute kann durch Aufarbeitung der Mutterlauge und wiederholter Umkristallisation signifikant gesteigert werden. Schmp.: 110 °C [Lit.: 108-110 °C[96]]; die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur beschriebenen überein.[96]

7.6.2 Darstellung vollgeschützter PNA-Monomere

*Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 7**) zur Darstellung vollgeschützter PNA-Monomere via Ugi 4CC*

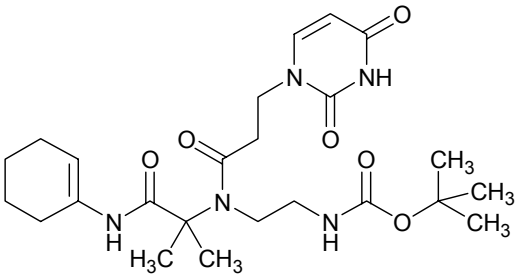
2 mmol Amin, 2 mmol Carbonsäure und 2 mmol der Oxokomponente werden mit 7 ml Methanol (*abs*.) versetzt und 2 mmol des Isonitrils werden mittels einer Spritze zugefügt. Ungelöste Bestandteile werden durch kurzes Erhitzen am Rückfluß in Lösung gebracht. Die Lösung wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit 20 ml CH_2Cl_2 versetzt. Es wird vom Feststoff abfiltriert und das Filtrat wird eingeengt. Die Aufarbeitung wird bei den jeweiligen Versuchsvorschriften erläutert.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 8**) zur Darstellung vollgeschützter PNA-Monomere via Ugi 3CC*

2 mmol Amin, und 2 mmol der Oxokomponente werden 3 x mit jeweils 20 ml Toluol am Rotationsverdampfer durch Koevaporation kondensiert. Der Rückstand wird in 7 ml Methanol (*abs*.) gelöst. 2 mmol Carbonsäure und 2 mmol des Isonitrils werden zugefügt. Ungelöste Bestandteile werden durch kurzes Erhitzen am Rückfluß in Lösung gebracht. Die

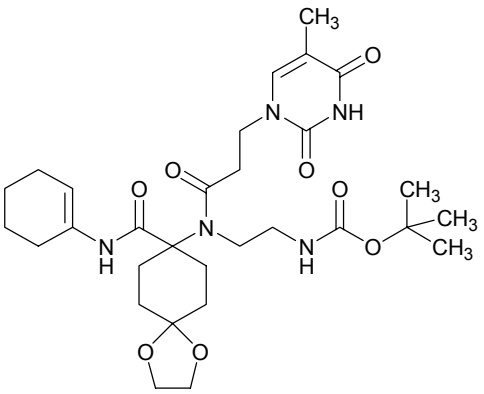
Lösung wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit 20 ml CH_2Cl_2 versetzt. Es wird vom Feststoff abfiltriert und das Filtrat wird eingeengt. Die Aufarbeitung wird bei den jeweiligen Versuchsvorschriften erläutert.

2-[(2-Boc-aminoethyl)-uracilpropionyl-amino]-isobuttersäure-(cyclohexen-1-yl)-amid, **85**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.32 g (2 mmol) *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], 0.12 g (2 mmol) Aceton, 0.37 g (2 mmol) 3-(Uracil-1-yl)-propionsäure **C3**[96] und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Rühren des Rohproduktes in Diethylether ergibt das Produkt als gelben Feststoff. — Ausbeute: 0.56 g (57 %). — R_f = 0.52 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — Schmp.: 127-129 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 80:20 in $CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6] bei Raumtemperatur vor) 1.37, 1.39 [2 s, 15 H, Boc-CH_3, $(CH_3)_2$]; 1.48-1.67, 2.03-2.19 [2 m, 8 H, Cyclohexenyl-CH_2]; 2.55, 2.95 [2 m, 2 H, U-CH_2-C*H*$_2$]; 3.05-3.48 [m, 4 H, 1´H, 2´H]; 3.96 [2 m, 2 H, U-C*H*$_2$-CH_2]; 5.48 [2 d, 1 H, -CH=C*H*-C=O]; 5.78 [bs, 0.2 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 5.81 [bs, 0.8 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.54 [2 d, 1 H, -C*H*=CH-C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 395 (100) [MH^+ – Cyclohexylketimin]. — $C_{24}H_{37}N_5O_6$ (491.6): Ber. C 58.64, H 7.59, N 14.25; Gef. C 58.70, H 7.64, N 14.54.

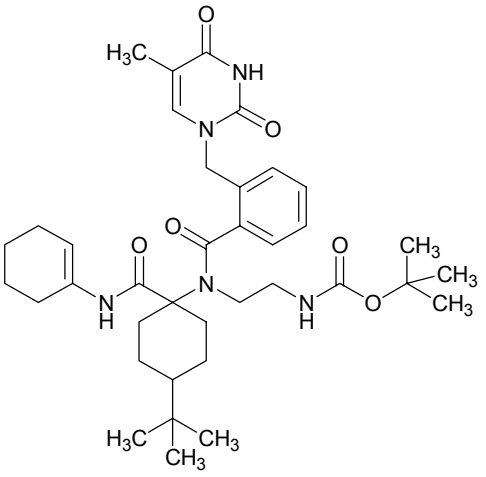
8-[(2-Boc-aminoethyl)-thyminpropionyl-amino]-1,4-dioxazaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure-(cyclohexen-1-yl)-amid, **86**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.32 g (2 mmol) *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], 0.21 g (2 mmol) 1,4-*mono*-Ethylenacetal-cyclohexandion, 0.45 g (2 mmol) 3-(Thymin-1-yl)-propionsäure **C2**[96] und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Das Produkt kann durch Filtration an Aluminiumoxid gereinigt werden (hellgelber Feststoff). — Ausbeute: 0.71 g (59 %). — R_f = 0.43 (Dichlormethan /Methanol, 95:5). — Schmp.: 172-175 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das

Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 80:20 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 1.31, 1.37 [2 s, 9 H, Boc-CH_3]; 1.53-1.61, 1.93-2.10, 2.41-2.53 [3 m, 16 H, -$(CH_2)_4$-]; 1.80 [s, 0.6 H, Thymin-CH_3]; 1.83 [s, 2.4 H, Thymin-CH_3]; 2.83 [t, 2 H, T-CH_2-CH_2-]; 3.25-3.38 [m, 4 H, 1´H, 2´H]; 3.84-4.79 [m, 6 H, T-CH_2-CH_2-, -O-$(CH_2)_2$-O-]; 5.77 [bs, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.26 [bs, 1 H, Thymin-H]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 11.56 (ÜI), 11.64 (UI) [Thymin-CH_3]; 24.37, 26.45, 29.04, 29.43, 30.89, 32.31 [Cyclohexyl-CH_2, Cyclohexenyl-CH_2]; 27.84 [Boc-CH_3]; 33.24 [T-CH_2-CH_2-]; 37.47, 45.03 [C-1´, C-2´]; 41.35 [T-CH_2-CH_2-]; 63.71, 64.09 [C-2, C-3, C-8]; 79.80 [Boc-C]; 107.48 [C-5]; 109.13, 109.53 [Thymin-C-5, Cyclohexenyl-C=CH]; 134.46 [Cyclohexenyl-C=CH]; 141.37 [Thymin-C-6]; 150.76 (UI), 151.06 (ÜI) [Thymin-C-2]; 156.08 (UI), 156.50 (ÜI) [Boc-C=O]; 164.56 (ÜI), 164.92 (UI) [Thymin-C-4]; 171.31, 171.76 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 507 (100) [MH^+ – Cyclohexylketimin]. — $C_{30}H_{45}N_5O_8$ (603.7): Ber. C 59.69, H 7.51, N 11.60; Gef. C 59.81, H 7.56, N 11.61.

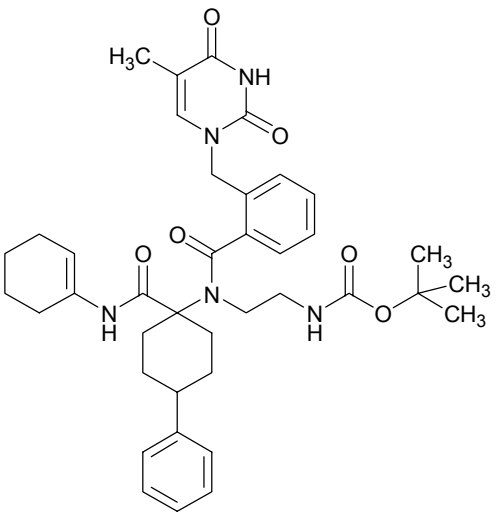
2-[(2-Boc-aminoethyl)-(thymin-methylen-ortho-benzoyl)-amino]-4-tert.-butyl-cyclohexan-carbonsäure–(cyclohexen-1-yl)-amid, **87**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.32 g (2 mmol) *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], 0.31 g (2 mmol) 4-*tert*.-Butyl-cyclohexanon, 0.52 g (2 mmol) 2-(Thymin-1-yl-methyl)-benzoesäure **81** und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Das Produkt kann durch Rühren in Diethylether als farbloser Feststoff (*cis*/*trans*-Gemisch) erhalten werden. — Ausbeute: 0.70 g (53%). — R_f = 0.49 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — Schmp. (*cis*/*trans*-Gemisch): 148-149 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.86 [s, 9 H, C2-C_6H_9-C(CH_3)$_3$], 1.30 [s, 9 H, Boc-CH_3]; 0.81-0.85, 1.31-1.35, 1.52-1.69, 1.99-2.10 [4 m, 17 H, Cyclohexenyl-CH_2-, C2-C_6H_9-C(CH_3)$_3$]; 1.83 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 2.96-3.40 [m, 4 H, 1´H, 2´H]; 5.20 [s, 2 H, Ph-CH_2-]; 6.06 [s, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.08-7.46 [m, 5 H, Thymin-H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.29 [Thymin-CH_3]; 21.86, 22.44, 22.76, 23.93, 26.92, 28.19, 31.33, 32.41, 32.77 [Cyclohexyl-CH_2, Cyclohexenyl-CH_2, *C*H(*C*H_3)$_3$]; 27.30 [CH(*C*H_3)$_3$]; 28.27 [Boc-CH_3]; 39.94, 41.88, 47.20, 49.07 [C-1´, C-2´]; 47.02 [T-CH_2Ph]; 65.67 [C-2]; 79.81, 80.24 [Boc-C]; 110.48, 110.93 [Thymin-C-5]; 113.23 [Cyclohexenyl-

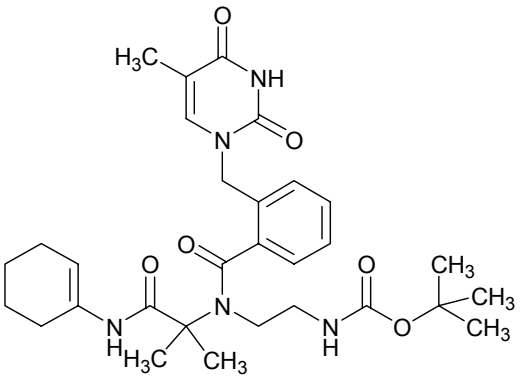
C=*C*H]; 127.13, 128.05, 129.49, 130.73, 136.21 [arC]; 132.53 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 140.77 [Thymin-C-6]; 151.44 [Thymin-C-2]; 155.70 [Boc-C=O]; 164.50 [Thymin-C-4]; 173.82, 175.12 [C=O]. — MS (CI, NH_3): m/z (%) = 567 (100) [MH^+ – Cyclohexylketimin]. — $C_{37}H_{53}N_5O_6$ (663.9): Ber. C 66.94, H 8.05, N 10.55; Gef.: C 67.02, H 7.94, N 10.52.

2-[(2-Boc-aminoethyl)-(thymin-methylen-ortho-benzoyl)-amino]-4-phenyl-cyclohexan-carbonsäure–(cyclohexen-1-yl)-amid, **88**



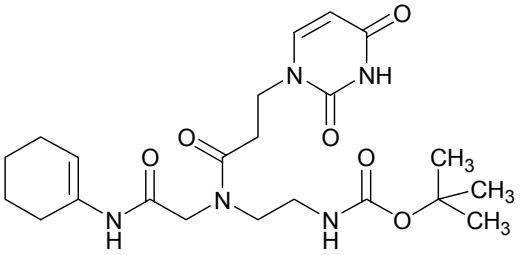
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.32 g (2 mmol) *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], 0.35 g (2 mmol) 4-Phenyl-cyclohexanon, 0.52 g (2 mmol) 2-(Thymin-1-yl-methyl)-benzoesäure **81** und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Das Produkt kann durch Rühren in Diethylether als farbloser Feststoff (*cis*/*trans*-Gemisch) erhalten. — Ausbeute: 1.09 g (80%). — R_f = 0.52 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — Schmp. (*cis*/*trans*-Gemisch): 167-169 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 90:10 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 1.37 [s, 9 H, Boc-CH_3]; 1.60-2.75 [m, 16 H, Cyclohexenyl-CH_2, C2-C_6H_9-Ph]; 1.89 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 2.94-3.36 [m, 4 H, 1´H, 2´H]; 4.80 [s, 1 H, C2-CH-Ph]; 4.89, 5.32 [2 bs, 2 H, Ph-CH_2-]; 6.00 [bs, 0.9 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 6.13 [bs, 0.1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.23-7.47 [m, 10 H, Thymin-H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.24 [Thymin-CH_3]; 21.90, 22.48, 23.97, 26.91, 28.05, 29.91 [Cyclohexyl-CH_2, Cyclohexenyl-CH_2]; 28.21 [Boc-CH_3]; 41.25, 41.86 [C-1´, C-2´]; 42.83 [T-CH_2Ph]; 49.01 [CHPh]; 65.56 [C-2]; 79.79 [Boc-C]; 110.96 [Thymin-C-5]; 113.47 [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 126.45, 126.81, 127.16, 127.48, 128.13, 128.53, 129.37, 130.77, 135.52, 136.22 [arC]; 132.64 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 140.82 [Thymin-C-6]; 151.51 [Thymin-C-2]; 155.78 [Boc-C=O]; 164.54 [Thymin-C-4]; 173.52, 175.14 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 587 (100) [MH^+ – Cyclohexylketimin]. — $C_{39}H_{49}N_5O_6$ (683.8): Ber. C 68.50, H 7.22, N 10.24; Gef. C 68.34, H 7.45, N 10.35.

2-[(2-Boc-aminoethyl)-thymin-methylen-ortho-benzoyl-amino]-isobuttersäure-(cyclohexen-1-yl)-amid, **89**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.32 g (2 mmol) *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], 0.12 g (2 mmol) Aceton, 0.52 g (2 mmol) 2-(Thymin-1-yl-methyl)-benzoesäure **81** und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Das Produkt kann durch Rühren in Diethylether als farbloser Feststoff erhalten werden. — Ausbeute: 0.80 g (72%). — R_f = 0.48 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — Schmp.: 161-162 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.41 [s, 9 H, Boc-CH_3]; 1.56-1.60 [m, 6 H, C2-$(CH_3)_2$];1.62-1.73, 2.06-2.24 [2 m, 8 H, Cyclohexenyl-CH_2]; 1.85 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 3.09-3.51 [m, 4 H, 1´H, 2´H]; 5.30 [s, 2 H, Ph-CH_2-]; 6.00, [s, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.16-7.50 [m, 5 H, Thymin-H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 10.82 [Thymin-CH_3]; 23.10, 23.32, 36.83, 37.68, 39.34, 40.32 [CH_3, Cyclohexyl-CH_2, Cyclohexenyl-CH_2]; 26.94 [Boc-CH_3]; 44.57, 47.37 [C-1´, C-2´]; 45.74 [T-CH_2Ph]; 60.73 [C-2]; 108.39 [Thymin-C-5, Cyclohexenyl-C=*C*H]; 124.53, 125.91, 126.28, 127.25, 127.83, 135.26 [arC]; 132.36 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 139.84 [Thymin-C-6]; 150.27 [Thymin-C-2]; 154.55 [Boc-C=O]; 163.23 [Thymin-C-4]; 169.49, 175.71 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 471 (100) [MH^+ – Cyclohexylketimin]. — $C_{30}H_{41}N_5O_6$ (567.7): Ber. C 63.47, H 7.28, N 12.34; Gef. C 63.41, H 7.21, N 12.32.

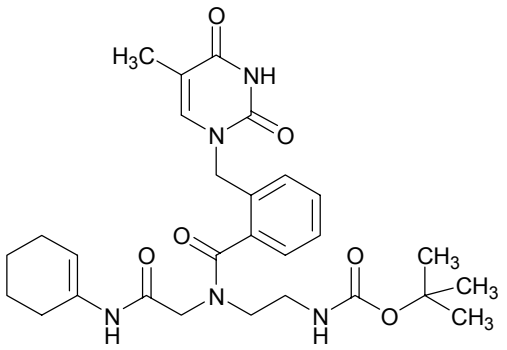
2-[(2-Boc-aminoethyl)-uracilpropionyl-amino]-essigsäure-(cyclohexen-1-yl)-amid, **90**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.32 g (2 mmol) *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], 0.06 g (2 mmol) Paraformaldehyd, 0.37 g (2 mmol) 3-(Uracil-1-yl)-propionsäure **C3**[96] und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Chromatographische Aufreinigung des gelben Rohproduktes an Kieselgel liefert das Produkt als schwach gelben Feststoff. — Ausbeute: 0.58 g (63 %). — R_f = 0.46 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — Schmp.: 163-167 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 50:50 in $CDCl_3$ bei

Raumtemperatur vor) 1.35 [s, 4.5 H, Boc-CH_3]; 1.38 [s, 4.5 H, Boc-CH_3]; 1.44-1.63, 2.03 [2 m, 8 H, Cyclohexenyl-CH_2]; 2.78-2.89 [m, 2 H, U-CH_2-CH_2]; 3.20-3.41 [m, 4 H, 1´H, 2´H]; 3.86, 3.96 [2 m, 4 H, U-C*H*$_2$-CH_2, C2-CH_2]; 5.62 [m, 1 H, -CH=C*H*-C=O]; 5.99 [bs, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.46 [d, 1 H, -C*H*=CH-C=O]; 9.21 [bs, 1 H, Cyclohexenyl-NH-]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 22.46, 24.76, 26.80, 28.92, 29.46 [Cyclohexenyl-CH_2]; 28.20 [Boc-CH_3]; 31.30 [U-CH_2*C*H$_2$]; 38.71, 41.75 [C-1´, C-2´]; 45.26 [U-*C*H$_2$CH$_2$]; 49.11 [C-2]; 79.39 [Boc-C]; 101.10 [Uracil-C-5]; 112.04 [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 133.20 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 146.75 [Uracil-C-6]; 151.27 [Uracil -C-2]; 156.11, 156.62 [Boc-C=O]; 162.21, 164.80 [Uracil -C-4]; 171.61, 172.02 [Ib-C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 367 (100) [MH^+ – Cyclohexylketimin]. — $C_{22}H_{33}N_5O_6$ (463.5): Ber. C 57.01, H 7.18, N 15.11; Gef. C 57.18, H 6.99, N 15.03.

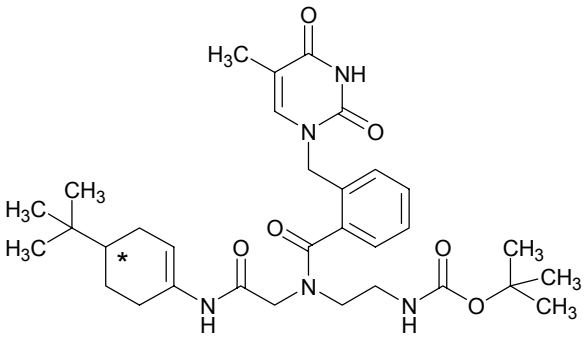
2-[(2-Boc-aminoethyl)-thymin-methylen-ortho-benzoyl-amino]-essigsäure-(cyclohexen-1-yl)-amid, **91**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.32 g (2 mmol) *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], 0.06 g (2 mmol) Paraformaldehyd, 0.52 g (2 mmol) 2-(Thymin-1-yl-methyl)-benzoesäure **81** und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Das Produkt kann durch Rühren mit Diethylether und Filtration als gelber Feststoff erhalten werden. — Ausbeute: 0.58 g (54%). — (Dichlormethan/Methanol, 95:5): R_f = 0.63. — Schmp.: 161-164 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 60:40 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 1.40 [s, 3.6 H, Boc-CH_3]; 1.42 [s, 5.4 H, Boc-CH_3]; 1.55-1.63, 2.01-2.12 [2 m, 8 H, Cyclohexenyl-CH_2]; 1.83, 1.91 [2 s, 3 H, Thymin-CH_3]; 3.25-3.51 [2 m, 4 H,1´H, 2´H]; 4.04, 4.16 [2 bs, 2 H, C2-H]; 4.97 [bs, 2 H, Ph-CH_2-]; 6.06 [bs, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.15-7.41 [m, 5 H, Thymin-H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.11 [Thymin-CH_3]; 21.74 (ÜI), 22.33 (ÜI), 23.79 (UI), 24.81 (UI), 26.84 (ÜI), 27.45 (UI) [Cyclohexenyl-CH_2]; 28.27 [Boc-CH_3]; 37.97 (ÜI), 38.28 (UI), 41.80 [C-1´, C-2´]; 46.26 (UI), 47.74 (ÜI) [T-*C*H$_2$-Ph-]; 49.18 (ÜI), 50.94 (UI) [C-2]; 79.10 (UI), 79.40 (ÜI) [Boc-C]; 110.71 (UI), 110.94 (ÜI) [Thymin-C-5]; 113.17 (ÜI), 113.42 (UI) [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 126.29, 126.45, 127.83, 128.26, 129.70, 132.12, 132.96, 135.12 [arC]; 132.59 (ÜI),

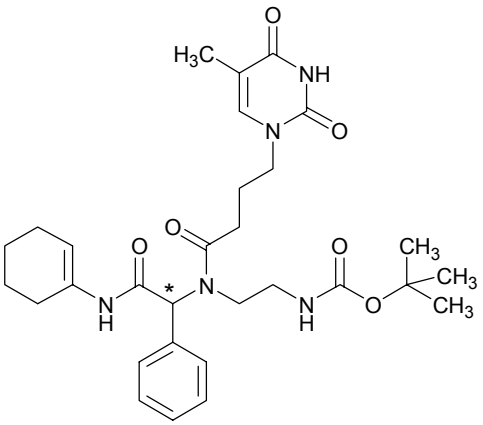
133.17 (UI) [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 141.02 (ÜI), 141.61 (UI) [Thymin-C-6]; 151.73 (ÜI), 152.01 (UI) [Thymin-C-2]; 155.70 (UI), 156.26 (ÜI) [Boc-C=O]; 164.62 [Thymin-C-4]; 166.47 (ÜI), 166.86 (UI), 171.46 (ÜI), 171.92 (UI) [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 442 (100) [MH^+ – Cyclohexylketimin]. — $C_{28}H_{37}N_5O_6$ (539.6): Ber. C 62.32, H 6.91, N 12.98; Gef. C 62.36, H 6.94, N 13.01.

*(4RS)-2-[(2-Boc-aminoethyl)-(thymin-methylen-ortho-benzoyl)-amino]-essigsäure-(4-tert.-butyl-cyclohexen-1-yl)-amid, rac-***92**



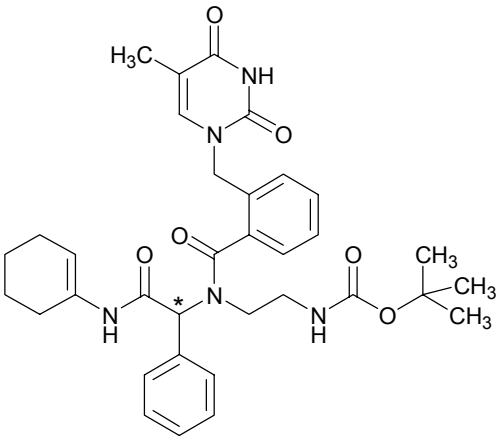
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.32 g (2 mmol) *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], 0.06 g (2 mmol) Paraformaldehyd, 0.52 g (2 mmol) 2-(Thymin-1-yl-methyl)-benzoesäure **81** und 0.33 g (2 mmol) *rac*-4-*tert*.-Butyl-cyclohexen-1-yl-isocyanid *rac*-**A9**[96]. Das Produkt kann durch Rühren mit Diethylether und Filtration als gelber Feststoff erhalten werden. — Ausbeute: 0.83 g (71%). — R_f = 0.56 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — Schmp.: 143-145 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 90:10 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.84 [s, 9 H, 4´´-$(CH_3)_3$]; 1.22, 1.87, 2.15 [3 m, 8 H, Cyclohexenyl-CH_2] 1.42 [s, 9 H, Boc-CH_3]; 1.86 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 3.12-3.49 [m, 4 H, 1´H, 2´H]; 4.05, 4.19 [2 s, 2 H, C2-CH_2], 5.03, 5.30 [2 bs, 2 H, Ph-CH_2]; 5.71 [s, 0.1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 6.05, [s, 0.9 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.12-7.49 [m, 5 H, Thymin-H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.06 [Thymin-CH_3]; 27.10 [$CH(CH_3)_3$]; 25.39, 26.22, 27.32, 27.49 [Cyclohexenyl-CH_2]; 28.33 [Boc-CH_3]; 32.02, 32.35 [Cyclohexenyl-CH_2]; 38.04, 38.37 [$CH(CH_3)_3$]; 41.20, 43.50 [C-1´, C-2´]; 46.61, 47.79 [T-CH_2-Ph-]; 49.23, 50.88 [C-2]; 79.47 [Boc-C]; 110.83, 111.01 [Thymin-C-5]; 113.12 [Cyclohexenyl-C=CH]; 126.37, 126.54, 126.75, 127.92, 128.36, 128.75, 132.32, 135.27 [arC]; 132.49, 133.16 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 140.96, 141.61 [Thymin-C-6]; 151.74, 152.01 [Thymin-C-2]; 155.72, 156.29 [Boc-C=O]; 164.57 [Thymin-C-4]; 170.07, 171.51, 171.96 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 596 (10) [MH^+]; 442 (100) [MH^+ – 4-*tert*.-Butyl-Cyclohexylketimin]. — $C_{32}H_{45}N_5O_6$ (595.7): Ber. C 64.52, H 7.61, N 11.76; Gef. C 64.53, H 7.69, N 12.00.

*(2RS)-2-[(2-Boc-aminoethyl)-thyminbutyryl-amino]-phenylessigsäure-(cyclohexen-1-yl)-amid, rac-***93**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.32 g (2 mmol) *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], 0.21 g (2 mmol) Benzaldehyd, 0.45 g (2 mmol) 4-(Thymin-1-yl)-buttersäure **C4**[96] und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Rühren des Rohproduktes in Diethylether und ergibt das Produkt als gelben Feststoff. — Ausbeute: 0.54 g (48 %). — R_f = 0.49 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — Schmp.: 144-146 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/Dimethyl-sulfoxid-[D_6]): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 50:50 in $CDCl_3$/Dimethyl-sulfoxid-[D_6] bei Raumtemperatur vor) 1.39 [s, 4.5 H, Boc-CH_3]; 1.42 [s, 4.5 H, Boc-CH_3]; 1.55-1.68, 1.92-3.20 [m, 12 H, Cyclohexenyl-CH_2, T-CH_2-CH_2-CH_2-]; 1.85, 1.86 [2 s, 3 H, Thymin-CH_3]; 3.26-3.51 [m, 4 H, 1´H, 2´H]; 3.72 [m, 2 H, T-CH_2-CH_2-CH_2-]; 5.97, 6.04, 6.14 [3 bs, 2 H, Cyclohexenyl-C=CH, C2-H]; 7.22 [2 s, 1 H, Thymin-H]; 7.22-7.35 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.19 [Thymin-CH_3]; 21.77, 22.33, 22.56, 22.87, 23.13, 23.90, 24.20, 24.87, 26.89, 27.57, 29.56 [Cyclohexenyl-CH_2, T-CH_2-*C*H_2-*C*H_2-, *C*$(CH_3)_3$]; 28.31 [Boc-CH_3]; 39.43, 40.02, 40.50, 41.84 [C-1´, C-2´]; 41.84 [T-*C*H_2-CH_2-CH_2-]; 63.04, 63.76 [C-2]; 79.47 [Boc-C]; 110.56 [Thymin-C-5]; 113.76 [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 128.80, 128.95, 129.68, 130.00, 135.00 [arC]; 134.40 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 141.05 [Thymin-C-6]; 151.29, 151.71 [Thymin-C-2]; 155.98, 156.74 [Boc-C=O]; 162.08, 164.77 [Thymin-C-4]; 172.94, 173.23, 174.17, 176.54 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 471 (100) [MH^+ – Cyclohexylketimin]. — $C_{30}H_{41}N_5O_6$ (567.7): Ber. C 63.47, H 7.28, N 12.34; Gef. C 63.51, H 7.52, N 12.54.

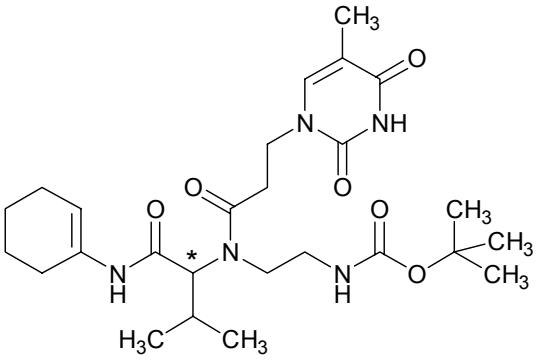
*(2RS)-2-[(2-Boc-aminoethyl)-(thymin-methylen-ortho-benzoyl)-amino]-phenylessigsäure-(cyclohexen-1-yl)-amid, rac-***94**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.32 g (2 mmol) *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], 0.21 g (2 mmol) Benzaldehyd, 0.52 g (2 mmol) 2-(Thymin-1-yl-methyl)-benzoesäure **81** und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Das Produkt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt werden (gelber Feststoff). — Ausbeute: 0.88 g (71 %). — R_f = 0.40 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — Schmp.: 130-134 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 50:50 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 1.39 [2 s, 9 H, Boc-CH_3]; 1.41-1.69, 1.95-2.11 [2 m, 8 H, Cyclohexenyl-CH_2]; 1.80 [2 s, 3 H, Thymin-CH_3]; 2.94-3.79 [m, 4 H, 1´H, 2´H]; 5.20-5.61 [m, 3 H, Ph-CH_2-, C2-H]; 6.00 [2 s, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.00-7.52 [m, 10 H, Thymin-H, arH]; 9.50 [2 bs, 1 H, Cyclohexenyl-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.06, 12.17 [Thymin-CH_3]; 20.90, 21.74, 22.32, 23.91, 24.73, 26.90, 27.51, 27.66 [Cyclohexenyl-CH_2]; 28.31 [Boc-CH_3]; 38.93, 41.85, 44.27, 49.06 [C-1´, C-2´]; 47.10 [PhCH_2]; 66.85 [C-2]; 78.63, 79.40 [Boc-C]; 110.50, 110.73 [Thymin-C-5]; 114.59 [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 126.33, 126.87, 127.41, 128.19, 128.68, 129.05, 129.20, 129.30, 129.61, 129.93, 130.31, 133.36, 133.96, 134.41, 135.02, 135.48 [arC]; 132.53, 132.85 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 140.95, 141.24 [Thymin-C-6]; 151.50, 151.70 [Thymin-C-2]; 155.46, 155.91 [Boc-C=O]; 164.57 [Thymin-C-4]; 168.11, 171.92, 172.27 [C=O]. — MS (CI, NH_3): m/z (%) = 616 (10) [MH^+]; 519 (100) [MH^+ − Cyclohexylketimin]. — $C_{34}H_{41}N_5O_6$ (615.7): Ber. C 66.32, H 6.71, N 11.37; Gef. C 66.34, H 6.61, N 11.42.

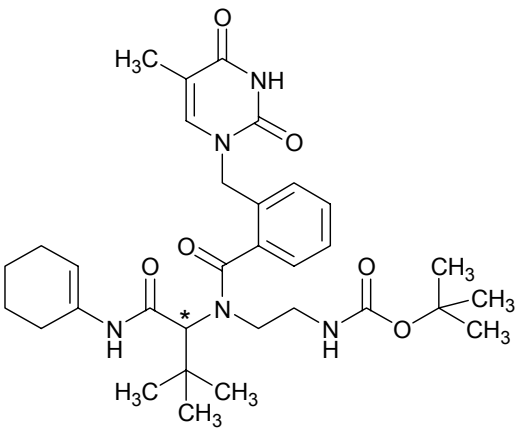
*(2RS)-2-[(2-Boc-aminoethyl)-(thymin-propionyl)-amino]-3-methyl-buttersäure-(cyclohexen-1-yl)-amid, rac-***95**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.32 g (2 mmol) *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], 0.14 g (2 mmol) Isobutyraldehyd, 0.40 g (2 mmol) 3-(Thymin-1-yl)-propionsäure **C2**[96] und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Das Produkt kann durch Rühren in Diethylether als schwach gelber Feststoff erhalten werden. — Ausbeute: 0.75 g (72 %). — R_f



= 0.57 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — Schmp.: 122-125 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 60:40 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.72, 0.76, 0.97, 1.08 [4 d, 6 H, -CH-(C*H*$_3$)$_2$]; 1.41 [s, 3.6 H, Boc-CH_3]; 1.43 [s, 5.4 H, Boc-CH_3]; 1.56-1.64, 2.07-2.13 [2 m, 8 H, Cyclohexenyl-C*H*$_2$]; 1.87, 1.90 [2 s, 3 H, Thymin-C*H*$_3$]; 2.80-4.01 [m, 10 H, T-CH_2-C*H*$_2$-, T-C*H*$_2$-CH_2-, 1´H, 2´H, -C*H*-$(CH_3)_2$, C2-H]; 6.06 [bs, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.30, 7.32 [2 s, 1 H, Thymin-H]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 11.93 (UI), 12.03 (ÜI) [Thymin-CH_3]; 18.07 (UI), 18.60 (ÜI), 19.47 (UI), 19.79 (ÜI) [CH(*C*H$_3$)$_2$]; 20.99, 21.69, 22.26, 22.35, 23.28, 24.70, 26.41, 26.80, 27.42, 32.07 [*C*H$(CH_3)_2$, Cyclohexenyl-CH_2]; 28.23 [Boc-CH_3]; 32.68 (ÜI), 33.45 (UI) [T-CH_2-*C*H$_2$-]; 39.52 (ÜI), 40.53 (UI), 44.79 (ÜI), 45.26 (ÜI) [T-*C*H$_2$-CH_2-, C-1´, C-2´]; 51.56 (UI), 51.84 (ÜI) [C-2]; 79.31 (UI), 80.49 (ÜI) [Boc-C]; 109.73 (ÜI), 109.85 (UI), 110.09 (UI), 113.54 (ÜI) [Thymin-C-5, Cyclohexenyl-C=*C*H]; 134.46 (ÜI), 135.94 (UI) [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 141.51 (ÜI), 141.79 (UI) [Thymin-C-6]; 151.00 (ÜI), 151.17 (UI) [Thymin-C-2]; 153.47 (UI), 155.96 (ÜI) [Boc-C=O]; 162.03 (UI), 164.72 (ÜI) [Thymin-C-4]; 168.68 (ÜI), 171.69 (UI), 172.43 (UI), 173.55 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 423 (100) [MH^+ – Cyclohexylketimin]. — $C_{26}H_{41}N_5O_6$ (519.6): Ber. C 60.10, H 7.95, N 13.48; Gef. C 59.98, H 7.91, N 13.71.

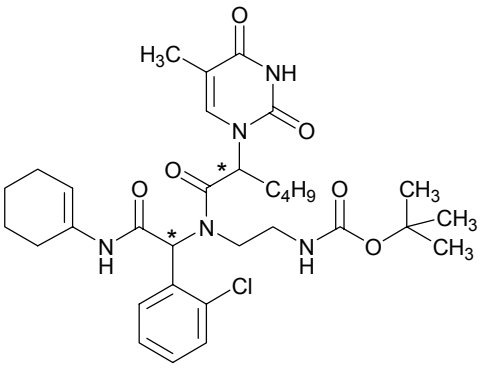
(2RS)-2-[(2-Boc-aminoethyl)-(thymin-methylen-ortho-benzoyl)-amino]-3,3-dimethyl-buttersäure-(cyclohexen-1-yl)-amid, rac-**96**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.32 g (2 mmol) *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], 0.15 (2 mmol) Pivalaldehyd, 0.52 g (2 mmol) 2-(Thymin-1-yl-methyl)-benzoesäure **81** und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Das Produkt kann durch Rühren in Diethylether gereinigt werden (gelber Feststoff). — Ausbeute: 0.35 g (32%). — R_f = 0.43 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — Schmp.: 164-166 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das

Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 90:10 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.99, 1.15 [2 s, 9 H, C2-CH-C(CH_3)$_3$], 1.32 [s, 0.9 H, -C-(CH_3)$_3$]; 1.41 [s, 8.1 H, -C-(CH_3)$_3$]; 1.56-1.65, 2.07-2.18 [2 m, 8 H, -(CH_2)$_4$-]; 1.80, 1.83 [2 s, 3 H, Thymin-CH_3]; 2.91-3.96 [m, 4 H, 1´H, 2´H]; 4.82 [bs, 1 H, C2-H]; 5.00, 5.30, 5.51 [3 bs, 2 H, PH-CH_2-]; 6.09 [2 bs, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.23-7.58 [m, 5 H, Thymin-H, arH]; 8.52 [bs, 1 H, Cyclohexenyl-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.17 [Thymin-CH_3]; 21.79, 22.39, 23.95, 27.84, 27.99 [Cyclohexenyl-CH_2]; 28.22, 28.31 [C(*C*H$_3$)$_3$, Boc-CH_3]; 36.79 (ÜI), 40.30 (ÜI), 41.88 (UI), 44.45 (UI) [C-1´, C-2´]; 47.40 [T-CH_2Ph]; 71.01 [C-2]; 79.51 [Boc-C]; 110.63 (UI), 111.01 (ÜI) [Thymin-C-5]; 114.50 (ÜI), 116.04 (UI) [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 126.22, 128.01, 129.12, 129.67, 130.27, 132.58, 133.93 [arC]; 135.32 (ÜI), 135.76 (UI) [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 140.62 (ÜI), 141.03 (UI) [Thymin-C-6]; 151.55 [Thymin-C-2]; 155.64 (ÜI), 156.15 (UI) [Boc-C=O]; 164.44 [Thymin-C-4]; 168.15, 172.27 [C=O]. — MS (CI, NH_3): m/z (%) = 596 (100) [M^+]; 614 (100) [$MH^+ + NH_3$]. — $C_{32}H_{45}N_5O_6$ (595.7): Ber. C 64.52, H 7.61, N 11.76; Gef. C 64.47, H 7.54, N 11.81.

2-[(2-Boc-aminoethyl)-thyminbutylacetyl-amino]-(ortho-chlor-phenylessigsäure)-(cyclohexen-1-yl)-amid, **97**

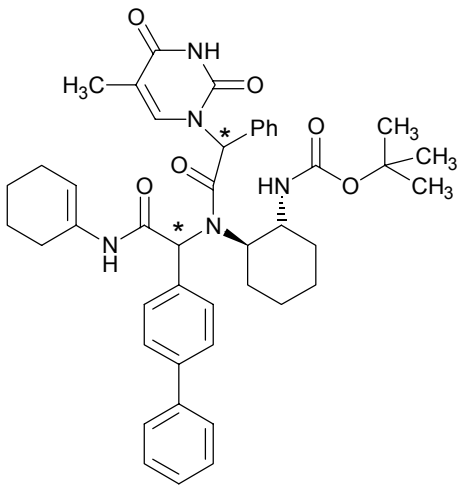


Die Darstellung erfolgt nach **AAV 8** mit 0.32 g (2 mmol) *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], 0.28 (2 mmol) 2-Chlorbenzaldehyd, 0.88 (2 mmol) *rac*-2-(Thymin-1-yl)-propionsäure *rac*-**80** und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Das Produkt kann durch Filtration mit Aluminiumoxid gereinigt werden (gelber Feststoff) (Eluent: Dichlormethan/Methanol, 95:5). Das Diastereomerenverhältnis konnte nicht eindeutig bestimmt werden, im ^{13}C-NMR-Spektrum ist jedoch ein doppelter Signalsatz zu erkennen. — Ausbeute: 0.49 g (39 %). — R_f = 0.86 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.81 [m, 3 H, C_3H_6-CH_3];1.12-1.40 [m, 4 H, CH_2-(CH_2)$_2$-CH_3]; 1.31, 1.35 [2 s, 9 H, Boc-CH_3]; 1.49-1.68, 1.99-2.18 [2 m, 8 H, Cyclohexenyl-CH_2]; 1.71-1.95 [m, 2 H, -CH_2-(CH_2)$_2$-CH_3]; 1.76, 1.81 [2 s, 3 H, Thymin-CH_3]; 2.89-3.46 [m, 4 H, 1´H, 2´H]; 4.86 [m, 1 H, C_4H_9-C*H*-]; 6.00, 6.02 [2 s, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 6.43, 6.45 [2 s, 1 H, C2-H]; 7.29-7.54 [m, 5 H, Thymin-H, arH] — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.17 [Thymin-CH_3]; 13.57 [-(CH_2)$_3$*C*H$_3$]; 21.63, 21.93, 22.05, 22.39,

24.03, 26.73, 27.13, 27.30, 29.05, 29.38, 30.62, 31.25, 31.62, [Cyclohexenyl-CH_2, -(CH_2)$_3CH_3$]; 28.11 [Boc-CH_3]; 36.31, 39.07, 39.45, 45.12 [C-1´, C-2´]; 41.65 [T-(*C*H)C_4H_9]; 60.17, 61.33 [C-2]; 78.41, 78.93 [Boc-C]; 110.68, 111.95 [Thymin-C-5]; 113.02, 113.57 [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 127.31, 129.77, 130.37, 130.76, 131.46, 135.20, 135.37, 135.43, [arC]; 131.77, 132.53 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 136.24, 137.26 [Thymin-C-6]; 151.23, 152.67 [Thymin-C-2]; 155.50, 155.71 [Boc-C=O]; 162.58, 164.01 [Thymin-C-4]; 170.60, 170.78, 171.37, 171.95 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 630 (10) [MH^+]; 533 (100) [MH^+ – Cyclohexylketimin]. — $C_{32}H_{44}ClN_5O_6$ (630.2): Ber. C 60.99, H 7.04, N 11.11; Gef. C 60.92, H 7.07, N 11.09.

2-[(trans-2-Boc-aminocyclohexyl)-thyminphenylacetyl-amino]-4-phenyl-phenylessigsäure-(cyclohexen-1-yl)-amid, **98**

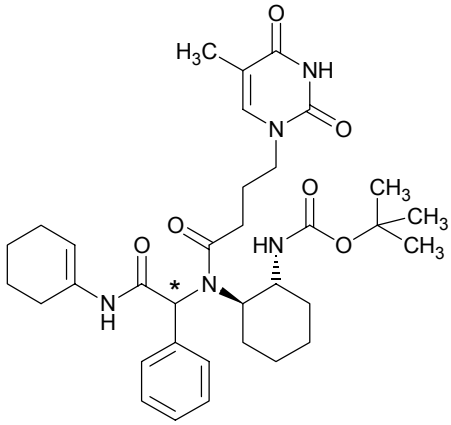
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 8** mit 0.42 g (2 mmol) *rac-trans-mono*-Boc-1,2-cyclohexylendiamin *trans*-**D1**[179], 0.36 (2 mmol) 4-Phenylbenzaldehyd, 0.52 g (2 mmol) *rac*-Thymin-1-yl-phenylessigsäure *rac*-**80** und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Das Produkt kann durch Filtration an Aluminiumoxid gereinigt werden (gelber Feststoff) (Eluent: Dichlormethan/Methanol, 95:5). Das Diastereomeren-verhältnis konnte nicht eindeutig bestimmt werden. — Ausbeute: 0.66 g (44 %). — R_f = 0.72 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.18-2.42 [m, 16 H, -(CH_2)$_4$-], 1.29 1.43, 1.45 [3 s, 9 H, Boc-CH_3]; 1.78, 1.80, 1.82 [3 s, 3 H, Thymin-CH_3]; 3.68 [bs, 2 H, CHN]; 4.89, 4.90, 4.95 [3 s, 1 H, T-CH]; 5.96, 5.98, 6.08 [3 s, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 6.69, 6.78, 6.80 [3 s, 1 H, C2-H]; 7.27-7.63 [m, 15 H, arH, Thymin-H]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.54 [Thymin-CH_3]; 21.81, 22.36, 24.03, 24.90, 25.24, 26.93, 27.67, 28.68, 29.60, 30.76, 31.22, 32.49, 36.36, 41.89 [Cyclohexenyl-CH_2, Cyclohexyl-CH_2]; 28.30 [Boc-CH_3]; 50.36, 62.18 [C-1´, C-2´]; 59.62 [T-CH(Ph)-]; 64.71 [C-2]; 79.25 [Boc-C]; 110.10 [Thymin-C-5]; 113.60 [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 126.92, 127.30, 127.48, 127.60, 128.18, 128.68, 128.93, 130.23, 130.66, 131.36, 135.07, 138.00 [arC]; 132.43 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 140.26, 140.88 [Thymin-C-6]; 151.85 [Thymin-C-2]; 154.44 [Boc-C=O]; 164.03, 164.18 [Thymin-C-4];



nur ein Enantiomer dargestellt

168.11, 169.89 [C=O]. — MS (CI, NH_3): m/z (%) = 649 (100) [MH^+ – Cyclohexylketimin]. — $C_{44}H_{51}N_5O_6$ (745.9): Ber. C 70.85, H 6.89, N 9.39; Gef. C 70.81, H 6.87, N 9.41.

2-[(trans-2-Boc-aminocyclohexyl)-(thymin-butyryl)-amino]-phenylessigsäure-(cyclohexen-1-yl)-amid, **99**


nur ein Enantiomer dargestellt

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 8** mit 0.42 g (2 mmol) *rac-trans-mono*-Boc-1,2-cyclohexylendiamin *trans*-**D1**[179], 0.21 (2 mmol) Benzaldehyd, 0.45 g (2 mmol) 4-(Thymin-1-yl)-buttersäure **C4**[96] und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Das Produkt kann durch Rühren in Diethylether gereinigt werden (farbloser Feststoff). Das Diastereomerenverhältnis konnte nicht eindeutig bestimmt werden. — Ausbeute: 0.47 g (38 %). — R_f = 0.52 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — ^{1}H-NMR (Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 1.12-2.20 [m, 10 H, Cyclohexenyl-CH_2, T-CH_2-C*H*$_2$-CH_2], 1.31, 1.35 [2 s, 9 H, Boc-CH_3]; 1.71, 1.76 [2 s, 3 H, Thymin-CH_3]; 2.86 [m, 2 H, T-CH_2-CH_2-C*H*$_2$]; 3.25-3.80 [m, 4 H, CHN, T-C*H*$_2$-CH_2-CH_2]; 5.79, 5.81 [2 bs, 1 H, C2-H]; 6.00, 6.10 [2 bs, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.10- 7.51 [m, 6 H, Thymin-H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.03, 12.78 [Thymin-CH_3]; 21.71, 22.20, 22.30, 23.61, 23.74, 23.85, 24.17, 24.42, 24.94, 27.53, 29.79, 30.18, 30.52, 30.84, 31.28, 32.21 [Cyclohexenyl-CH_2, T-CH_2-*C*H_2-*C*H_2-, Cyclohexyl-CH_2]; 28.11, 28.20 [Boc-CH_3]; 47.60 48.11 [T-*C*H_2-CH_2-CH_2-]; 52.52, 53.15, 59.26, 59.89 [C-1´, C-2´]; 63.57, 63.95 [C-2]; 79.08, 79.42 [Boc-C]; 110.56, 110.76 [Thymin-C-5]; 112.86, 113.24 [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 126.46, 127.51, 128.29, 128.48, 136.19 [arC]; 132.23, 132.52 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 140.53, 141.28 [Thymin-C-6]; 151.07, 151.73 [Thymin-C-2]; 155.54 [Boc-C=O]; 164.26, 164.43 [Thymin-C-4]; 167.77, 168.79, 173.04, 173.39 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 525 (100) [MH^+ – Cyclohexylketimin]. — $C_{34}H_{47}N_5O_6$ (621.8): Ber. C 65.68, H 7.62, N 11.26; Gef. C 65.61, H 7.59, N 11.41.

2-[(trans-2-Boc-aminocyclohexyl)-thyminbutyryl-amino]-3-methyl-buttersäure-(cyclohexen-1-yl)-amid, **100**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.42 g (2 mmol) *rac-trans-mono*-Boc-1,2-cyclohexylendiamin *trans*-**D1**[179], 0.14 g (2 mmol) Isobutyraldehyd, 0.45 g (2 mmol) 4-(Thymin-1-yl)-buttersäure **C4**[96] und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Das Produkt kann durch Filtration an Aluminiumoxid gereinigt werden (farbloser Feststoff). Das Diastereomerenverhältnis konnte nicht eindeutig bestimmt werden, im ^{13}C-NMR-Spektrum ist jedoch ein doppelter Signalsatz zu erkennen. — Ausbeute: 0.19 g (14%). — R_f = 0.61 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.71-0.89 [m, 6 H, C2-$(CH_3)_2$]; 1.12-2.20 [m, 10 H, Cyclohexenyl-CH_2, T-CH_2-CH_2-CH_2], 1.28 1.38 [2 s, 9 H, Boc-CH_3]; 1.76, 1.85 [2 s, 3 H, Thymin-CH_3]; 2.89 [m, 2 H, T-CH_2-CH_2-CH_2]; 3.45-3.75 [m, 5 H, 2 x CHN, T-CH_2-CH_2-CH_2, C2-*H*]; 5.92, 5.98 [2 bs, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.05, 7.10 [2 s, 1 H, Thymin-H]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.09 [Thymin-CH_3]; 19.72, 20.05, 20.19, 21.81, 22.30, 23.79, 24.21, 24.47, 24.84, 25.44, 26.81, 27.75, 27.87, 28.40, 30.62, 30.86, 31.63 [CH(*C*H_3)$_2$, Cyclohexenyl-CH_2, *C*H$(CH_3)_2$, Cyclohexyl-CH_2, T-CH_2-*C*H_2-*C*H_2-]; 28.07, 28.22 [Boc-CH_3]; 47.69 [T-*C*H_2-CH_2-CH_2-]; 50.59, 52.90, 58.37, 61.71 [C-1´, C-2´]; 70.61, 70.85 [C-2]; 78.61, 79.56 [Boc-C]; 110.45, 110.91 [Thymin-C-5]; 112.71, 113.04 [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 132.54, 132.62 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 140.36, 140.46 [Thymin-C-6]; 150.95, 151.44 [Thymin-C-2]; 155.17 [Boc-C=O]; 164.40, 164.56 [Thymin-C-4]; 170.79, 171.70, 174.45, 174.64 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 491 (100) [MH^+ – Cyclohexylketimin]. — $C_{31}H_{49}N_5O_6$ (587.8):Ber. C 63.35, H 8.40, N 11.92; Gef. C 63.32, H 8.47, N 11.89.

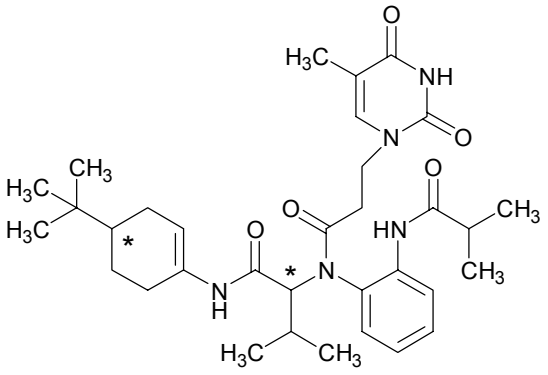
nur ein Enantiomer dargestellt

(4RS)-2-[(2-Isobutyryl-aminophenyl)-thyminpropionyl-amino]-isobuttersäure-(4-tert.-butyl-cyclohexen-1-yl)-amid rac-**101**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.36 g (2 mmol) *mono*-Isobutryl-1,2-phenylendiamin **84**, 0.12 g (2 mmol) Aceton, 0.40 g (2 mmol) 3-(Thymin-1-yl)-propionsäure **C2**[96], und 0.33 g (2 mmol) *rac*-4-*tert*.-Butyl-cyclohexen-1-yl-isocyanid *rac*-**A9**[96].

Das Produkt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt werden (gelber Feststoff). — Ausbeute: 0.29 g (25 %). — R_f = 0.42 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — Schmp.: 64-66 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 80:20 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.76, 0.84, 1.05 [3 s, 15 H, $(CH_3)_3$, C2-$(CH_3)_2$], 1.05, 1.23 [2 m, 13 H, -CH-$(CH_3)_2$, Cyclohexenyl-CH_2, 4-H]; 1.90, 1.95 [2 s, 3 H, Thymin-CH_3]; 2.39 [m, 1 H, -C*H*-$(CH_3)_2$]; 2.62, 2.79 [2 m, 2 H, T-C*H*$_2$-CH_2]; 3.82, 3.91 [2 m, 2 H, T-CH_2-C*H*$_2$]; 5.93 [bs, 0.2 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 6.03 [bs, 0.8 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 6.71-7.38 [m, 5 H, Thymin-H, arH]; 8.30, 8.55, 8.69 [3 bs, 2 H, ib-NH, Cyclohexenyl-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.16 [Thymin-CH_3]; 19.54 (ÜI), 19.69 (UI) [Ib-CH_3]; 22.95 (UI), 23.74 (ÜI), 25.56 (ÜI), 26.12 (UI), 28.90 (ÜI), 29.17 (UI), [CH_3, *C*H$(CH_3)_3$, Cyclohexenyl-CH_2]; 26.96 [CH(*C*H$_3$)$_3$]; 32.09 (UI), 32.78 (ÜI) [T-CH_2-*C*H$_2$-]; 34.33 (ÜI), 35.58 (UI) [Ib-CH]; 43.50 (ÜI), 44.90 (UI) [T-*C*H$_2$-CH_2-]; 51.96 [C-2]; 109.84 (ÜI), 110.21 (UI) [Thymin-C-5]; 114.49 (UI), 114.84 (ÜI) [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 118.05, 119.45, 121.66, 123.43, 125.50, 125.93, 126.60, 126.88, 129.07, 130.39, 138.45 [arC]; 132.40 (UI), 133.05 (ÜI) [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 141.52 (ÜI), 141.69 (UI) [Thymin-C-6]; 150.71 (ÜI), 150.91 (UI) [Thymin-C-2]; 164.48 [Thymin-C-4]; 170.69 (UI), 171.77 (ÜI), 174.24 (UI), 177.23 (ÜI) [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 580 (100) [MH^+]. — $C_{32}H_{45}N_5O_5$ (579.7): Ber. C 66.30, H 7.82, N 12.08; Gef. C 66.27, H 7.89, N 12.07.

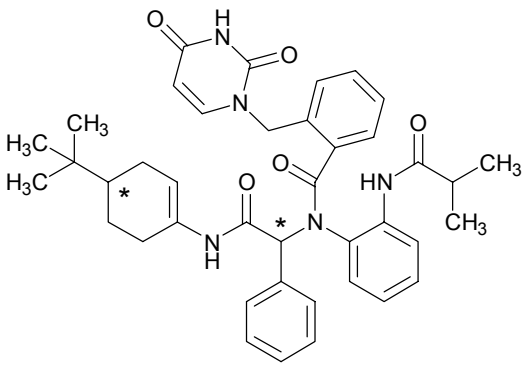
2-[(2-Isobutyryl-aminophenyl)-thyminpropionyl-amino]-3-methyl-buttersäure-(4-tert.-butyl-cyclohexen-1-yl)-amid, **102**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.36 g (2 mmol) *mono*-Isobutryl-1,2-phenylendiamin **84**, 0.14 g (2 mmol) Isobutyraldehyd, 0.40 g (2 mmol) 3-(Thymin-1-yl)-propionsäure **C2**[96], und 0.33 g (2 mmol) *rac*-4-*tert*.-Butyl-cyclohexen-1-yl-isocyanid *rac*-**A9**[96]. Das Produkt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt werden (gelber Feststoff). Das Diastereomerenverhältnis konnte nicht eindeutig bestimmt werden. — Ausbeute: 0.32 g (27%). — R_f = 0.32 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$):) δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 80:20 in $CDCl_3$ bei

Raumtemperatur vor) 0.89 [s, 9 H, $(CH_3)_3$], 0.94, 0.97 [2 d, 6 H, C2-CH-$(CH_3)_2$]; 1.22 [m, 13 H, Cyclohexenyl-CH_2, 4-H, CH-$(CH_3)_2$]; 1.82, 1.88 [2 s, 3 H, Thymin-CH_3]; 2.12 [m, 2 H, C2-C*H*-$(CH_3)_2$, -C*H*-$(CH_3)_2$]; 2.63, 2.79 [2 m, 2 H, T-C*H*$_2$-CH_2]; 3.80, 3.95 [2 m, 2 H, T-CH_2-C*H*$_2$]; 4.43 [d, 1 H, C2-*H*]; 6.02 [bs, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.02-7.43 [m, 5 H, Thymin-H, arH]; 8.45 [3 s, 1 H, Cyclohexenyl-NH]; 9.49 [bs, 1 H, ib-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.10 [Thymin-CH_3]; 17.99 (UI), 19.55 (ÜI) [Ib-CH_3]; 22.47, 23.70, 25.51, 27.44, 28.80, 28.97 [*C*H$(CH_3)_2$, Cyclohexenyl-CH_2]; 27.14 [CH(*C*H$_3$)$_3$]; 32.09 (ÜI), 32.81 (UI) [T-CH_2-*C*H$_2$-]; 33.76 (UI), 35.75 (ÜI) [Ib-CH]; 43.49 (ÜI), 44.74 (UI) [T-*C*H$_2$-CH_2-]; 67.84 [C-2]; 110.16 (UI), 110.25 (ÜI) [Thymin-C-5]; 113.25 (UI), 113.60 (ÜI) [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 122.51, 122.70, 123.40, 126.80, 130.20, 131.11, 138.75 [arC]; 132.42 (UI), 132.54 (ÜI) [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 141.53 [Thymin-C-6]; 150.06 [Thymin-C-2]; 164.46 [Thymin-C-4]; 170.47 (UI), 172.33 (ÜI), 177.21 (ÜI) [C=O]. — MS (CI, NH_3): m/z (%) = 611 (10) [M^+ + NH_3] 450 (100) [MH^+ – 4-*tert*.-Butyl-cyclohexylketimin]. — $C_{33}H_{47}N_5O_5$ (593.8): Ber. C 66.75, H 7.98, N 11.79; Gef. C 66.67, H 7.93, N 11.87.

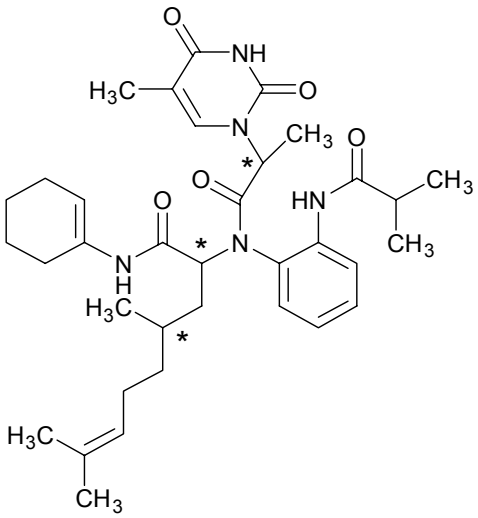
2-[(2-Isobutyryl-aminophenyl)-uracil-methylen-ortho-benzoyl-amino]-phenylessigsäure-(4-tert.-butyl-cyclohexen-1-yl)-amid, **103**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.36 g (2 mmol) *mono*-Isobutryl-1,2-phenylendiamin **84**, 0.21 g (2 mmol) Benzaldehyd, 0.49 g (2 mmol) 2-(Uracil-1-yl-methyl)-benzoesäure **82** und 0.33 g (2 mmol) *rac*-4-*tert*.-Butyl-cyclohexen-1-yl-isocyanid *rac*-**A9**[96]. Das Produkt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/ Methanol, 95:5) gereinigt werden (gelber Feststoff). Das Diastereomerenverhältnis konnte nicht eindeutig bestimmt werden. — Ausbeute: 0.60 g (44 %). — R_f = 0.36 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.82 [s, 9 H, C4-$(CH_3)_3$], 1.21 [d, 6 H, -CH-(C*H*$_3$)$_2$]; 1.29-1.42, 1.71-1.92, 2.02-2.21 [3 m, 7 H, Cyclohexenyl-CH_2, 4-H]; 2.58 [m, 1 H, -C*H*-$(CH_3)_2$]; 4.79-5.20 [4 bs, 2 H, Ph-CH_2-]; 5.61 [d, 1 H, CH=C*H*-C=O]; 6.02, 6.09 [2 bs, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 6.40, 6.42 [2 s, 1 H, C2-H]; 6.70-7.71 [m, 14 H, C*H*=CH-C=O, arH]; 8.01, 8.50 [2 bs, 1 H, Cyclohexenyl-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 19.37 [Ib-CH_3]; 19.13, 19.99, 26.67 [Cyclohexenyl-CH_2]; 26.96 [C(*C*H$_3$)$_3$]; 35.70 [Ib-CH]; 35.92 [C-4]; 43.13 [U-*C*H$_2$Ph]; 66.83 [C-2]; 102.09 [Uracil-C-5]; 113.65 [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 114.63,

123.14, 125.31, 126,67, 126.92, 127.50, 127.64, 128.30, 129.69, 130.38, 130.55, 131.28, 131.93, 135.41, 136.93 [arC]; 132.25 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 144.76 [Uracil-C-6]; 150.95 [Uracil -C-2]; 164.35 [Uracil -C-4]; 170.70, 170.90 [C=O]; 176.73 [Ib-C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 676 (20) [MH^+]; 523 (100) [MH^+ – 4-*tert*.-Butyl-cyclohexylketimin]. — $C_{40}H_{45}N_5O_5$ (675.8): Ber. C 71.09, H 6.71, N 10.36; Gef. C 71.14, H 6.75, N 10.35.

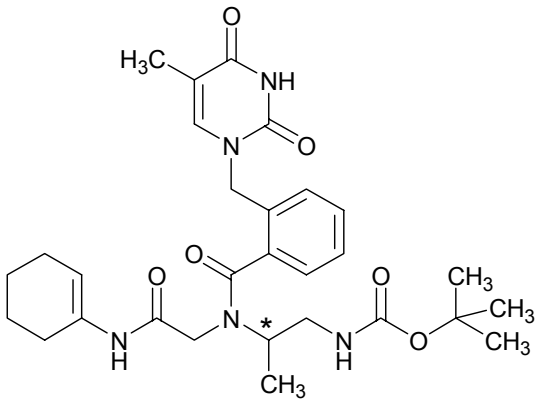
2-[(2-Isobutyryl-aminophenyl)-thyminbutyryl-amino]-4,8-dimethyl-non-7-ensäure-(cyclohexen-1-yl)-amid, **104**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 8** mit 0.36 g (2 mmol) *mono*-Isobutryl-1,2-phenylendiamin **84**, 0.31 g (2 mmol) *rac*-Citronellal, 0.40 g (2 mmol) *rac*-2-(Thymin-1-yl)-propionsäure *rac*-**C1**[96] und 0.21 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Das Produkt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt werden (farbloser Feststoff). Das Diastereomeren-verhältnis konnte nicht eindeutig bestimmt werden. — Ausbeute: 0.36 g (29 %). — R_f: 0.41 (Dichlor-methan/Methanol, 95:5). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.82-2.21 [m, 36 H, Cyclohexenyl-CH_2, T-CH(CH_3), O=C-CH-(CH_3)$_2$, Thymin-CH_3,-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH=(CH_3)$_2$]; 2.52-2.86 [m, 1 H O=C-CH-(CH_3)$_2$]; 4.50 [m, 1 H, T-CH(CH_3)]; 4.81-5.10 [m, 2 H, C2-H, -CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH=(CH_3)$_2$]; 6.00, 6.10 [m, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 6.88- 7.46 [m, 5 H, Thymin-H, arH]; 8.52-8.85 [m, 2 H, Cyclohexenyl-NH, NH-C(=O)-CH-(CH_3)$_2$]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 620 (100) [MH^+]. — $C_{35}H_{49}N_5O_5$ (619.8): Ber. C 67.83, H 7.97, N 11.30; Gef. C 67.81, H 8.01, N 11.33.

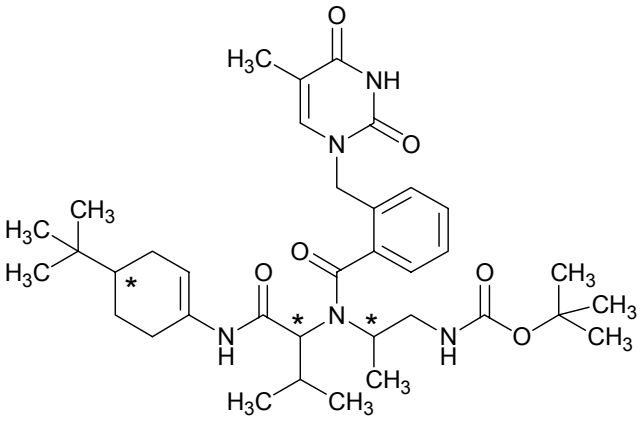
(1RS)-2-[(2-Boc-amino-1-methyl-ethyl)-(thymin-methylen-ortho-benzoyl)-amino]-essigsäure-(cyclohexen-1-yl)-amid, rac-**105**

Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.35 g (2 mmol) *rac*-1-Boc-amino-2-amino-propan *rac*-**83**, 0.06 g (2 mmol) Paraformaldehyd, 0.52 g (2 mmol) 2-(Thymin-1-yl-methyl)-benzoesäure **81** und 0.33 g (2 mmol) Cyclohexen-1-yl-isocyanid **A8**[139]. Das Produkt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt werden (gelber Feststoff). — Ausbeute: 0.60 g (54 %). — R_f = 0.25



(Dichlormethan/Methanol, 95:5). — Schmp.: 156-158 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 70:30 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 1.11-1.27 [m, 3 H, N-CH(C*H*$_3$)-CH$_2$-NHBoc]; 1.42 [2 s, 9 H, Boc-CH$_3$]; 1.47-1.78, 1.93-2.19 [2 m, 8 H, Cyclohexenyl-CH$_2$]; 1.80 [2 s, 3 H, Thymin-CH$_3$]; 3.05-3.31 [m, 3 H, 1´H, 2´H]; 3.69-4.22 [m, 2 H, C2-H]; 5.30 [m, 2 H, Ph-CH$_2$-]; 6.00 [s, 0.3 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 6.03 [s, 0.7 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.05-7.55 [m, 5 H, Thymin-H, arH]; 9.50 [1 bs, 1 H, Cyclohexenyl-NH].— ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.21 [Thymin-CH$_3$]; 15.15 (UI), 16.83 (ÜI) [CH*C*H$_3$] 21.80, 22.39, 23.90, 27.54, 27.73 [Cyclohexenyl-CH$_2$]; 28.30 [Boc-CH$_3$]; 42.73 (UI), 44.79 (ÜI) [T-CH$_2$Ph]; 47.44 (ÜI), 49.36 (UI), 56.06 (ÜI) [C-1´, C-2´]; 65.73 [C-2]; 79.67 [Boc-C]; 110.39 [Thymin-C-5]; 113.33 (UI), 114.20 (ÜI) [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 124.97, 126.61, 127.65, 128.08, 129.62, 134.16, 135.28 [arC]; 132.52 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 141.59 [Thymin-C-6]; 151.70 [Thymin-C-2]; 155.65 [Boc-C=O]; 162.57 (UI), 164.42 (ÜI) [Thymin-C-4]; 167.35, 171.74 [C=O]. — MS (CI, NH_3): m/z (%) = 571 (10) [MH^+ + NH_3]; 554 (60) [MH^+]; 457 (100) [MH^+ – Cyclohexylketimin]. — $C_{29}H_{39}N_5O_6$ (553.7): Ber. C 62.91, H 7.10, N 12.65; Gef. C 62.82, H 7.11, N 12.67.

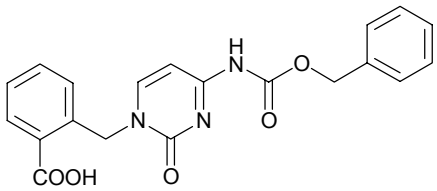
2-[(2-Boc-amino-1-methyl-ethyl)-thymin-methylen-ortho-benzoyl-amino]-3-methyl-buttersäure-(4-tert.-butyl-cyclohexen-1-yl)-amid, **106**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.35 g (2 mmol) *rac*-1-Boc-amino-2-amino-propan, *rac*-**83**, 0.14 g (2 mmol) Isobutyraldehyd, 0.52 g (2 mmol) 2-(Thymin-1-yl-methyl)-benzoesäure **81** und 0.33 g (2 mmol) *rac*-4-*tert*.-Butyl-cyclohexen-1-yl-isocyanid *rac*-**A9**[96]. Das Produkt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt werden (farbloser Feststoff). Das Diastereomerenverhältnis konnte nicht eindeutig bestimmt

werden, im ^{13}C-NMR-Spektrum ist jedoch ein doppelter Signalsatz zu erkennen. — Ausbeute: 0.56 g (46 %). — R_f = 0.24 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.84 [s, 9 H, C4-(C*H*$_3$)$_3$], 1.11 [d, 6 H, C2-CH-(C*H*$_3$)$_2$]; 1.27 [m, 3 H, C1´-C*H*$_3$]; 1.32-1.56, 2.02-2.21 [2 m, 18 H, Boc-C*H*$_3$ C2-C*H*-(CH$_3$)$_2$, Cyclohexenyl-C*H*$_2$, 4-H]; 1.89, 1.92 [2 s, 3 H, Thymin-C*H*$_3$]; 3.09-3.74 [2 m, 3 H, 1´H, 2´H]; 4.32, 4.74 [2 s, 1 H, C2-H]; 4.90, 5.36 [2 bs, 2 H, Ph-C*H*$_2$-]; 6.02, 6.09 [2 bs, 1 H,Cyclohexenyl-C=CH]; 7.02-7.49 [m, 5 H, Thymin-*H*, arH]; 8.79, 9.34, 9.52 [3 bs, 2 H, Cyclohexenyl-N*H*]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.05 [Thymin-CH_3]; 19.80, 20.02, 20.23 [CH(*C*H$_3$)$_2$]; 23.51 [CH*C*H$_3$] 25.24, 28.89, 29.13, 29.23 [*C*H(CH$_3$)$_2$, Cyclohexenyl-CH_2]; 26.96 [C(*C*H$_3$)$_3$]; 28.09 [Boc-CH_3]; 31.88 [*C*(CH$_3$)$_3$]; 43.37 [T-CH_2Ph]; 46.87, 57.12 [C-1´, C-2´]; 68.57. 70.60 [C-2]; 79.46, 79.81 [Boc-C]; 110.64, 111.09 (ÜI) [Thymin-C-5]; 113.09, 113.40 (UI) [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 128.07, 128.64, 129.55, 130.06, 135.41, 135.66 [arC]; 132.35, 132.98 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 140.82 [Thymin-C-6]; 151.46 [Thymin-C-2]; 155.40, 155.79 [Boc-C=O]; 162.46, 164.51 [Thymin-C-4]; 170.16, 173.16 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 652 (100) [MH^+]. — $C_{36}H_{53}N_5O_6$ (651.8): Ber. C 66.33, H 8.20, N 10.74; Gef. C 66.28, H 8.23, N 10.80.

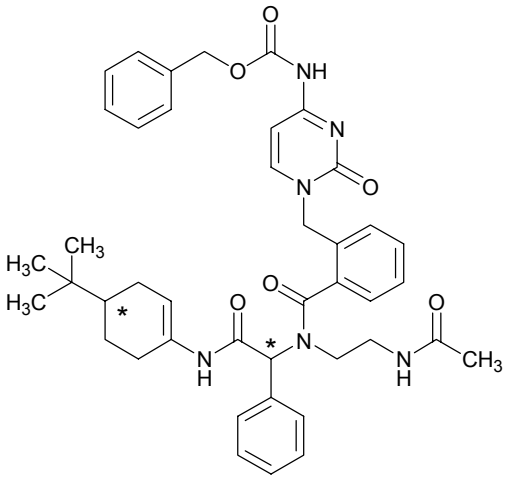
2-(N^4-Cbz-Cytosin-1-yl-methyl)-benzoesäure, **107**



11.50 g (50 mmol) N^4-Cbz-Cytosin[188], 12.58 g (55 mmol) 2-Brommethylbenzoesäuremethylester[235] und 7.5 g Kaliumcarbonat werden in 350 ml DMF (*abs.*) suspendiert und 1 h am Rückfluß erhitzt. Die braun gefärbte Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vom ungelösten Feststoff abfiltriert und das Filtrat mittels Hochvakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit je 150 ml CH_2Cl_2 und Wasser aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase mit 3 x 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeengt. Der Rückstand wird in 60 ml 2 N Natronlauge gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird unter Eisbadkühlung mit 4 N wäßriger HCl angesäuert (pH 1). Der resultierende Feststoff wird abfiltriert und mit 200 ml Wasser gewaschen. Das farblose Produkt wird im Vakuum getrocknet. — Ausbeute: 9.75 g (51 %). — Schmp.: 197-199 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR (Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 5.21 [s, 2 H, Ph-CH_2]; 5.38 [s, 2 H, Cbz-CH_2]; 6.96-8.12 [m, 9 H, arH]; 7.06 [d, 1 H, C^{Cbz}-C*H*=CH]; 7.96 [d, 1 H, C^{Cbz}-CH=C*H*]. — ^{13}C-NMR

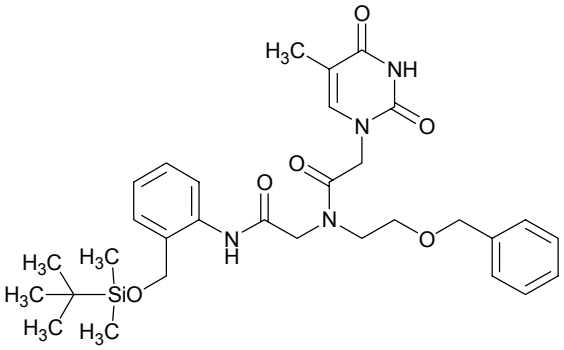
(Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 51.20 [Ph-*C*H_2]; 66.50 [Cbz-CH_2]; 94.37 [Cytosin-C5]; 126.87, 127.32, 127.88, 128.11, 128.43, 129.40, 130.69, 132.38, 135.95, 137.85 [arC]; 150.31 [Cytosin-C2]; 153.17 [Cytosin-C4]; 155.07 [Cbz-C=O]; 163.00 [Cytosin-C6]; 168.05 [COOH]. — MS (CI/*i*-Butan): m/z (%) = 380 (100) [MH^+]. — $C_{20}H_{17}N_3O_5$ (379.4): Ber. C 63.32, H 4.52, N 11.08; Gef. C 63.28, H 4.59 N 11.01.

2-[(2-Acetyl-aminoethyl)-(N^4-Cbz-cytosin-methylen-ortho-benzoyl)-amino]-phenylessigsäure-(4-tert.-butyl-cyclohexen-1-yl)-amid, **108**



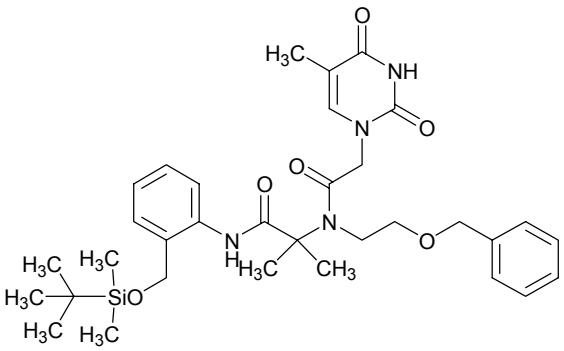
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.20 g (2 mmol) *mono*-Acetyl-1,2-ethylendiamin **D3**[197], 0.21 g (2 mmol) Benzaldehyd, 0.76 g (2 mmol) 2-(N^4-Cbz-Cytosin-1-yl-methyl)-benzoesäure **107** und 0.33 g (2 mmol) *rac*-4-*tert*.-Butyl-cyclohexen-1-yl-isocyanid *rac*-**A9**[96]. Das Produkt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt werden (gelber Feststoff). Das Diastereomerenverhältnis konnte nicht eindeutig bestimmt werden. — Ausbeute: 0.70 g (48 %). — R_f = 0.40 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.82 [s, 9 H, C4-(CH_3)$_3$], 1.12-1.36 1.70-2.31 [2 m, 11 H, $COCH_3$, Cyclohexenyl-CH_2, 4-H]; 2.92-3.41 [m, 4 H, 1´H, 2´H]; 5.09-5.40 [m, 5 H, C2-H, Cbz-CH_2, Ph-CH_2,]; 6.03 [bs, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.28-7.95 [m, 16 H, C^{Cbz}-C*H*=CH, C^{Cbz}-CH=C*H*, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 23.16, 23.64, 25.45, 28.95 29.60, [CO*C*H_3, CH_2, *C*(CH_3)$_3$]; 27.12 [C(*C*H_3)$_3$]; 32.06 38.27 [C´1, C´2]; 43.44 [PhCH_2]; 67.67 [Cbz-CH_2]; 67.87 [C-2]; 95.57 [Cytosin-C5]; 114.27 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 126.63, 127.42, 128.19, 128.59, 128.93, 129.25, 129.78, 133.02, 134.07, 135.23 [arC]; 132.46 [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 149.93 [Cytosin-C2]; 152.14 [Cytosin-C4]; 155.38 [Cbz-C=O]; 163.10 [Cytosin-C6]; 168.33, 170.18, 174.16 [C=O]. —MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 598 (100) [MH^+ – Cbz]. — $C_{42}H_{47}N_6O_6$ (732.9): Ber. C 68.83, H 6.60, N 11.47; Gef. C 68.89, H 6.49, N 11.39.

2-[(2-Benzyloxyethyl)-thyminacetyl-amino]-essigsäure-(2-tert.-butyl-dimethyl-silanoxymethyl)-phenylamid, **109**



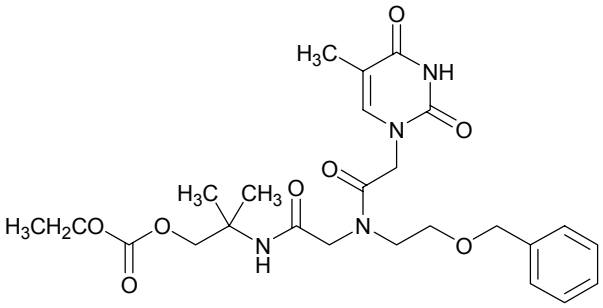
Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.30 g (2 mmol) *O*-Benzyl-1,2-ethanolamin **D4**[198], 0.06g (2 mmol) Paraformaldehyd, 0.37 g (2 mmol) Thymin-1-yl-essigsäure **C5**[96] und 0.49 g (2 mmol) *tert*.-Butyl-(2-isocyano)-benzyloxy-dimethylsilan **A2**[146]. Nach 12 h Reaktionszeit beginnt die Lösung langsam einzutrüben, nach 72 h ist eine farblose Suspension entstanden. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. — Ausbeute: 0.77 g (65 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.24. — Schmelzpunkt: 151 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 67:33 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 0.00 [s, 4.02 H, OSi-((C*H*$_3$)$_2$)-C(CH$_3$)$_3$]; 0.02 [s, 1.98 H, OSi-((C*H*$_3$)$_2$)-C(CH$_3$)$_3$]; 0.83 [s, 6.03 H, OSi-((CH$_3$)$_2$)-C(C*H*$_3$)$_3$]; 0.84 [s, 2.97 H, OSi-((CH$_3$)$_2$)-C(C*H*$_3$)$_3$]; 1.76 [s, 2.01 H, Thymin-CH$_3$]; 1.86 [s, 0.99 H, Thymin-CH$_3$]; 3.65 [m, 4 H, N-C*H*$_2$-C*H*$_2$-O-]; 4.11 [s, 1.34 H, H-2]; 4.27 [s, 0.64 H, H-2]; 4.34 [s, 0.64 H, CH$_2$-O-Si]; 4.47 [s, 1.34 H, CH$_2$-O-Si]; 4.54 [s, 0.64 H, O-CH$_2$-Ph]; 4.58 [s, 0.64 H, T-CH$_2$-CO]; 4.62 [s, 1.36 H, T-CH$_2$-CO]; 4.66 [s, 1.36 H, O-CH$_2$-Ph]; 6.58 [s, 1 H, Thymin-CH]; 7.00-7.22, 8.03 [2m, 9 H, arH]; 8.90 [s, 0.67 H, NH]; 9.03 [s, 0.33 H, NH]; 9.28 [s, 0.67 H, Thymin-NH]; 9.38 [s, 0.33 H, Thymin-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = -5.39 [OSi-((*C*H$_3$)$_2$)-C(CH$_3$)$_3$]; 12.17 [Thymin-CH$_3$]; 18.07 [OSi-((CH$_3$)$_2$)-*C*(CH$_3$)$_3$]; 25.70 [OSi-((CH$_3$)$_2$)-C(*C*H$_3$)$_3$]; 47.76 (UI), 48.10 (ÜI) [N-*C*H$_2$-CH$_2$-O]; 48.75 (UI), 49.00 (ÜI) [T-*C*H$_2$-CO]; 51.55 (ÜI), 53.04 (UI) [N-*C*H$_2$-CONH]; 64.31 (ÜI), 65.02 (UI) [CH$_2$-O-Si]; 67.75 (ÜI), 69.30 (UI) [N-CH$_2$-*C*H$_2$-O]; 73.26 (UI), 73.54 (ÜI) [O-CH$_2$-Ph]; 110.31 (ÜI), 110.47 (UI) [Thymin-C-5]; 121.47, 121.83, 124.09, 124.22, 127.53, 127.71, 127.93, 128.21, 128.27, 128.44, 128.57, 129.10, 129.85, 136.59, 136.89, 137.53 [arC]; 140.98 (ÜI), 141.20 (UI) [Thymin-C-6]; 151.09 (ÜI), 151.18 (UI) [Thymin-C-2]; 164.28 [Thymin-C-4]; 165.84 (UI), 166.14 (ÜI) [T-CH$_2$-*C*O]; 167.78 (UI), 167.89 (ÜI) [CO-NH]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 595 (100) [MH$^+$]. — $C_{31}H_{42}N_4O_6Si$ (594.8): Ber. C 62.60, H 7.12, N 9.42; Gef. C 62.71, H 7.16, N 9.54.

2-[(2-Benzyloxyethyl)-thyminacetyl-amino]-isobuttersäure-(2-tert.-butyl-dimethyl-silanoxymethyl)-phenylamid, **110**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.30 g (2 mmol) *O*-Benzyl-1,2-ethanolamin **D4**[198], 0.12 g (2 mmol) Aceton, 0.37 g (2 mmol) Thymin-1-yl-essigsäure **C5**[96] und 0.49 g (2 mmol) *tert*.-Butyl-(2-isocyano)-benzyloxy-dimethylsilan **A2**[146]. Nach 12 h Reaktionszeit beginnt die Lösung langsam einzutrüben, nach 72 h ist eine farblose Suspension entstanden. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. — Ausbeute: 0.47 g (38 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.27. — Schmelzpunkt: 185 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = –0.05 [s, 6 H, OSi-((CH_3)$_2$)-C(CH_3)$_3$]; 0.82 [s, 12 H, OSi-((CH_3)$_2$)-C(CH_3)$_3$, CH_3]; 0.92 [s, 3 H, CH_3]; 1.70 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 3.71 [m, 4 H, N-CH_2-CH_2-O-]; 4.52 [s, 2 H, CH_2-O-Si]; 4.61 [s, 2 H, O-CH_2-Ph]; 4.66 [s, 2 H, T-CH_2-CO]; 6.48 [s, 1 H, Thymin-CH]; 6.95-7.29, 7.87 [2 m, 9 H, arH]; 8.71 [s, 1 H, NH]; 8.74 [s, 1 H, Thymin-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = –5.05 [OSi-((CH_3)$_2$)-C(CH_3)$_3$]; 12.13 [Thymin-CH_3]; 18.36 [OSi-((CH_3)$_2$)-C(CH_3)$_3$]; 23.87 [N-C(CH_3)$_2$-CONH]; 25.88 [OSi-((CH_3)$_2$)-C(CH_3)$_3$]; 43.70 [N-CH_2-CH_2-O]; 49.22 [T-CH_2-CO]; 61.31 [N-C(CH_3)$_2$-CONH]; 63.20 [CH_2-O-Si]; 65.06, 69.59 [N-CH_2-CH_2-O]; 73.78 [O-CH_2-Ph]; 110.03 [Thymin-C-5]; 122.67, 123.83, 127.51, 127.93, 128.13, 128.41, 128.57, 129.42, 130.62, 137.50 [arC]; 141.32 [Thymin-C-6]; 150.96 [Thymin-C-2]; 164.12 [Thymin-C-4]; 167.70 [T-CH_2-CO]; 172.50 [CONH]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 623 (100) [MH^+]. — $C_{33}H_{46}N_4O_6Si$ (622.8): Ber. C 63.64, H 7.44, N 9.00; Gef. C 63.57, H 7.40, N 8.94.

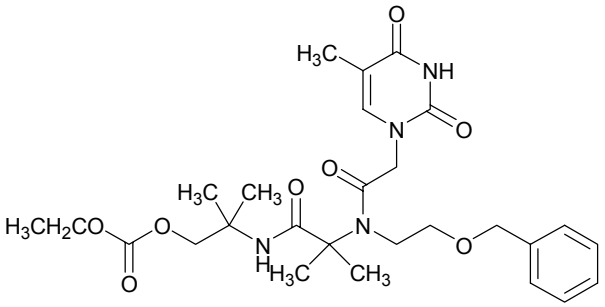
Carbonsäure-2-(2-{(2-Benzyloxyethyl)-2-[thyminacetyl]-amino}-acetylamino)-(2-methyl-propylester)-ethylester, **111**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.30 g (2 mmol) *O*-Benzyl-1,2-ethanolamin **D4**[198], 0.06 g (2 mmol) Paraformaldehyd, 0.37 g (2 mmol) Thymin-1-yl-essigsäure **C5**[96] und 0.34 g (2 mmol) Carbonsäure-ethylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A7**[147]. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Das Produkt ist ein farbloser

Feststoff. — Ausbeute: 0.61 g (60 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.27. — Schmelzpunkt: 123-127 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 60:40 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 1.25 [m, 9 H, O-CH_2-CH_3, C$(CH_3)_2$]; 1.75 [s, 1.8 H, Thymin-CH_3]; 1.83 [s, 1.8 H, Thymin-CH_3]; 3.58 [m, 4 H, N-CH_2-CH_2-O-]; 4.02-4.54 [m, 10 H, O-CH_2-CH_3, O-CH_2-Ph, T-CH_2-CO, H-2, O-CH_2-C$(CH_3)_2$]; 6.31 [s, 0.6 H, NH]; 6.57 [s, 0.4 H, NH]; 6.63 [s, 0.6 H, Thymin-CH]; 6.98 [s, 0.4 H, Thymin-CH]; 7.32 [m, 5 H, arH]; 9.29 [s, 0.6 H, Thymin-NH]; 9.38 [s, 0.4 H, Thymin-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.13 [Thymin-CH_3]; 14.13 [O-CH_2-CH_3]; 23.71 [C($CH_3)_2$]; 48.21 [N-CH_2-CH_2-O]; 48.88 [T-CH_2-CO]; 51.51 (ÜI), 52.86 (UI) [N-CH_2-CO]; 53.28 (ÜI), 53.56 (UI) [C$(CH_3)_2$]; 64.07 [O-CH_2-CH_3]; 67.16 (ÜI), 67.81 (UI) [O-CH_2-C$(CH_3)_2$]; 67.16 (UI), 67.81 (ÜI) [N-CH_2-CH_2-O]; 72.79 (UI), 73.47 (ÜI) [O-CH_2-Ph]; 110.33 [Thymin-C-5]; 127.81, 128.00, 128.37, 137.47 [arC]; 141.06 (ÜI), 141.31 (UI) [Thymin-C-6]; 151.11 [Thymin-C-2]; 155.04 [O-C=O]; 164.32 [Thymin-C-4]; 167.66 (UI), 167.96 (ÜI) [T-CH_2-CO]; 168.24 [CO-NH].— MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 519 (70) [MH^+]; 429 (100) [MH^+-(EtOC(=O)O)-H] .— $C_{25}H_{34}N_4O_8$ (518.6): Ber. C 57.90, H 6.61, N 10.80; Gef.: C 57.89, H 6.49, N 10.80.

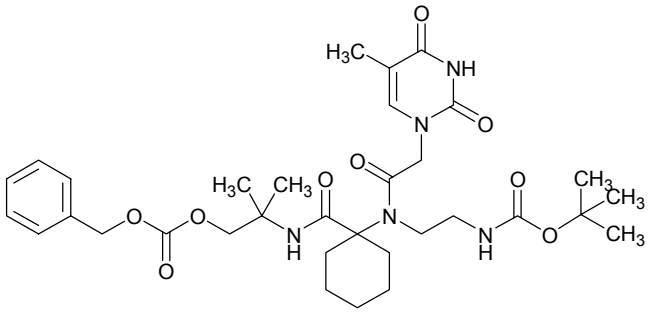
Carbonsäure-2-(2-{(2-Benzyloxyethyl)-2-[thyminacetyl]-amino}-2-methyl-propionylamino)-(2-methyl-propylester)-ethylester, **112**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.30 g (2 mmol) *O*-Benzyl-1,2-ethanolamin **D4**[198], 0.12 g (2 mmol) Aceton, 0.37 g (2 mmol) Thymin-1-yl-essigsäure **C5**[96] und 0.34 g (2 mmol) Carbonsäureethylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A7**[147]. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. — Ausbeute: 0.43 g (39 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.35. — Schmelzpunkt: 136-138 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.19 [m, 12 H, O-CH_2-CH_3, 2 x C$(CH_3)_2$]; 1.41 [s, 3 H, C$(CH_3)_2$]; 1.73 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 3.64 [m, 4 H, N-CH_2-CH_2-O-]; 4.09 [m, 4 H, O-CH_2-CH_3, O-CH_2-C$(CH_3)_2$]; 4.47 [m, 4 H, T-CH_2-CO, O-CH_2-Ph]; 5.94 [s, 1 H, NH]; 6.48 [s, 1 H, Thymin-CH]; 7.26 [m, 5 H, arH]; 9.21 [s, 1 H, Thymin-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.10 [Thymin-CH_3]; 14.18 [O-CH_2-CH_3]; 18.79 [O=C-C($CH_3)_2$-N]; 23.15 [O-C($CH_3)_2$]; 43.35 [N-CH_2-CH_2-O]; 49.94 [T-CH_2-CO]; 52.93 [O=C-C$(CH_3)_2$]; 63.04 [O-CH_2-CH_3]; 64.00 [O-CH_2-C$(CH_3)_2$]; 68.89 [O-C$(CH_3)_2$]; 69.53 [N-CH_2-CH_2-O]; 73.65 [O-CH_2-Ph];

110.03 [Thymin-C-5]; 127.97, 128.15, 128.56, 137.24 [arC]; 141.52 [Thymin-C-6]; 151.17 [Thymin-C-2]; 155.25 [O-C=O]; 164.36 [Thymin-C-4]; 167.97 [T-CH_2-*C*O]; 173.79 [CO-NH]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 547 (10) [MH^+]; 386 (100) [MH^+ – (EtOC=O + $PHCH_2$) – H]. — $C_{27}H_{38}N_4O_8$ (546.6): Ber. C 59.33, H 7.01, N 10.25; Gef. C 59.46, H 7.07, N 10.20.

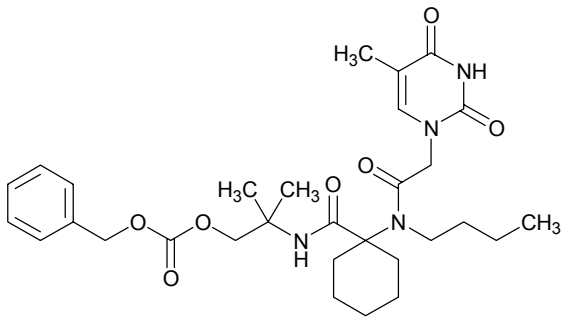
Carbonsäurebenzylester-2-[(1-{(2-Boc-aminoethyl)-2-thyminacetyl]-amino}-cyclohexancarbonyl)-amino]-(2-methyl)-propylester, **113**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.80 g (5 mmol) *mono*-Boc-1,2-ethylendiamin **D2**[190], 0.49 g (5 mmol) Cyclohexanon, 0.92 g (5 mmol) Thymin-1-yl-essigsäure **C5**[96] und 1.17 g (5 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147]. Das Reaktionsgemisch wird 96 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. — Ausbeute: 2.08 g (63 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.42. — Schmelzpunkt: 79-81 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 57:43 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 1.15-2.09 [m, 10 H, -$(CH_2)_5$-]; 1.23 [s, 3.42 H, (H_3C)$_2$CCH_2O]; 1.28 [s, 2.58 H, (H_3C)$_2$CCH_2O]; 1.36 [s, 9 H, Boc-CH_3]; 1.73 [s, 1.29 H, Thymin-CH_3]; 1.82 [s, 1.71 H, Thymin-CH_3]; 3.20, 3.42 [2 m, 4 H, H-1´, H-2´]; 4.14 [s, 0.86 H, O-CH_2-C$(CH_3)_2$]; 4.18 [s, 0.86 H, T-CH_2-CO]; 4.28 [s, 1.14 H, O-CH_2-C$(CH_3)_2$]; 4.56 [s, 1.14 H, T-CH_2-CO]; 5.07 [s, 1.14 H, O-CH_2-Ph]; 5.09 [s, 0.86 H, O-CH_2-Ph]; 5.22 [bs, 1 H, Boc-NH]; 5.96 [s, 0.43 H, NH]; 6.73 [s, 0.57 H, NH]; 6.81 [s, 0.57 H, Thymin-CH]; 6.90 [s, 0.43 H, Thymin-CH]; 7.27 [m, 5 H, arH]; 8.97 [bs, 1 H, Thymin-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.13 [Thymin-CH_3]; 21.27, 22.49, 23.35, 23.80, 24.82, 25.25, 32.10, 32.82 [-$(CH_2)_5$, (H_3C)$_2$CCH_2O]; 28.35 [Boc-CH_3]; 40.68, 43.37 [C-1´, C-2´]; 49.86 (ÜI), 49.97 (UI) [T-*C*H_2-CO]; 52.93 (ÜI), 53.34 (UI) [OCH_2-*C*$(CH_3)_2$]; 66.69 [C-2]; 69.80 [Ph-CH_2]; 71.95 (ÜI), 72.68 (UI) [O*C*H_2-C$(CH_3)_2$]; 79.87 (UI), 84.52 (ÜI) [Boc-C]; 110.07 (ÜI), 111.11 (UI) [Thymin-C-5]; 126.91, 128.29, 128.43, 128.60, 135.02 [arC]; 140.27 (UI), 141.47 (ÜI) [Thymin-C-6]; 150.98 (UI), 151.06 (ÜI) [Thymin-C-2]; 154.98 [Ph-CH_2O-*C*=O]; 155.21 (ÜI), 156.28 (UI) [Boc-C=O]; 163.95 (UI), 164.22 (ÜI) [Thymin-C-4]; 165.76 (ÜI), 169.24 (UI) [T-CH_2-*C*O]; 171.52 (UI), 173.23

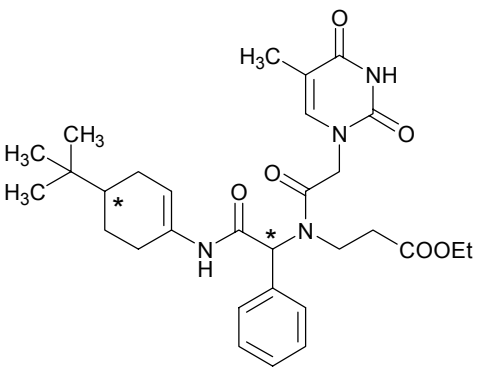
(ÜI) [CO-NH]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 508 (100) [MH^+-($PhCH_2OC(=O)O$]. — $C_{33}H_{47}N_5O_9$ (657.8): Ber. C 60.26, H 7.20, N 10.65; Gef. C 60.19, H 7.27, N 10.59.

Carbonsäurebenzylester-2-[(1-{butyl-2-thyminacetyl]-amino}-cyclohexancarbonyl)-amino]-(2-methyl)-propylester, **114**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 7** mit 0.37 g (5 mmol) *n*-Butylamin, 0.49 g (5 mmol) Cyclohexanon, 0.92 g (5 mmol) Thymin-1-yl-essigsäure **C5**[96] und 1.17 g (5 mmol) Carbonsäurebenzylester-2-isocyano-2-methyl-propylester **A5**[147]. Das Reaktionsgemisch wird 96 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. — Ausbeute: 1.70 g (60 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.44. — Schmelzpunkt: 75 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.72 [t, 3 H (^3J 7.34), -$(CH_2)_3CH_3$]; 1.19-1.83 [m, 12 H, -$(CH_2)_5$-, -$(CH_2)_2CH_2CH_3$]; 1.26 [s, 6 H, $(H_3C)_2CCH_2O$]; 1.78 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 2.12 [m, 2 H, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$]; 3.22 [t, 2 H (^3J 7.98), -$CH_2CH_2CH_2CH_3$]; 4.18 [s, 2 H, O-CH_2-$C(CH_3)_2$]; 4.35 [s, 2 H, T-CH_2-CO]; 5.07 [s, 2 H, O-CH_2-Ph]; 6.43 [s, 1 H, NH]; 6.84 [s, 1 H, Thymin-CH]; 7.27 [m, 5 H, arH]; 9.19 [bs, 1 H, Thymin-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.11 [Thymin-CH_3]; 13.50 [-$(CH_2)_3$-CH_3]; 20.15, 22.54 [-$(CH_2)_5$]; 23.57 [$(H_3C)_2CCH_2O$]; 25.27 [-$(CH_2)_2CH_2CH_3$]; 32.68 [-$(CH_2)_5$]; 32.89 [-$CH_2CH_2CH_2CH_3$]; 43.95 [-$CH_2CH_2CH_2CH_3$]; 49.51 [T-CH_2-CO]; 52.68 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 66.74 [C-2]; 69.72 [Ph-CH_2]; 72.20 [OCH_2-$C(CH_3)_2$]; 110.05 [Thymin-C-5]; 128.28, 128.55, 128.64, 134.94 [arC]; 141.38 [Thymin-C-6]; 151.08 [Thymin-C-2]; 154.90 [Ph-CH_2O-C=O]; 164.28 [Thymin-C-4]; 168.01 [T-CH_2-CO]; 172.99 [CO-NH]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 349 (100) [MH^+-($PhCH_2OC(=O)OCH_2C(CH_3)_2NH$)-H]. — $C_{30}H_{42}N_4O_7$ (570.7): Ber. C 63.14, H 7.42, N 9.82; Gef. C 63.07, H 7.47, N 9.91.

3-[2-Ethoxycarbonylethyl)-thyminacetyl-amino]-phenylessigsäure-(4-tert.-butyl-cyclohexen-1-yl)-amid, **116**

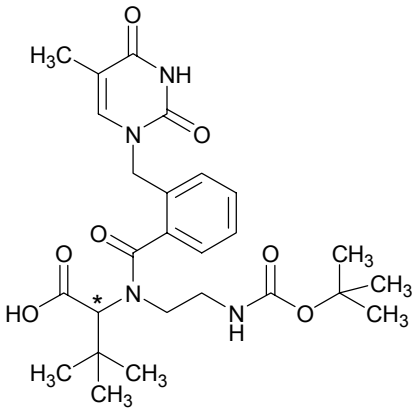


1.54 g (10 mmol) β-Alaninethylester-Hydrochlorid **D5**, 1.06 g (10 mmol) Benzaldehyd und 1.56 ml (12 mmol) Triethylamin werden in 40 ml Toluol gelöst und 24 h mit Molsieb 3 Å bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in 40 ml Methanol (*abs*.) gelöst. Es folgt die Zugabe von 1.84 g (10 mmol) Thymin-1-yl-essigsäure **C5**[96] und 1.64 g (10 mmol) *rac*-4-*tert*.-Butyl-cyclohexen-1-yl-isocyanid *rac*-**A9**[96]. Das Reaktionsgemisch wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und das Rohprodukt an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol (95:5)) chromatographiert. Das Diasteromerenverhältnis konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das Produkt liegt als farbloser Feststoff vor. — Ausbeute: 3.34 g (60 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.52. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.73-0.89, 1.29-1.61, 1.99-2.63 [3 m, 9 H, -C*H*$_2$-COOEt, -$(CH_2)_3$-, C*H*$(CH_3)_3$]; 0.91 [s, 9 H, $(CH_3)_3$]; 1.21 [m, 3 H, -OCH_2CH_3]; 1.87 [s, 1.71 H, Thymin-CH_3]; 3.47-3.79 [m, 2 H, N-C*H*$_2$-CH_2-COOEt]; 4.07 [m, 2 H, -OC*H*$_2CH_3$]; 4.58, 4.83 [2 d, 2 H, T-CH_2-CO]; 5.71, 5.79, 5.83, 5.88 [4 s, 1 H, NCH]; 6.02, 6.12, 6.29, 6.33 [4 s, 1 H, Cyclohexenyl-C=CH]; 7.02 [s, 1 H, Thymin-CH]; 7.28-7.53 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.24 [Thymin-CH_3]; 14.01 [-OCH_2CH_3]; 22.66, 23.62, 25.39 [$(CH_3)_3$]; 27.12, 27.44, 28.92, 32.05, 32.23, 32.41, 32.72, 33.88, 34.02, 34.82, 41.00, 41.25, 41.41, 43.44, 46.61, 47.04, 48.32, 48.75, 50.56 [T-*C*H_2-CO]; 60.37, 60.73 [-O*C*H_2CH_3]; 63.17, 63.71, 69.80, 110.37 [Thymin-C-5]; 113.31 [Cyclohexenyl-*C*=CH]; 126.60, 128.12, 129.11, 129.63, 129.70, 133.67 [arC]; 132.32 [Cyclohexenyl-C=*C*H]; 141.39 [Thymin-C-6]; 151.17, 151.39 [Thymin-C-2]; 164.52 [Thymin-C-4]; 167.33, 169.26, 171.15, 172.72 [C=O]. — MS (CI, NH_3): m/z (%) = 571 (15) [$MH^+ + NH_3$]. — $C_{33}H_{47}N_5O_9$ (552.7): Ber. C 65.20, H 7.30, N 10.14; Gef. C 65.17, H 7.38, N 10.34.

7.6.3 Saure Hydrolysen vinylischer Amide

Umsetzung sekundärer Amide zur Carbonsäure: Synthese *N*-geschützer PNA-Monomere

*rac-2-[(2-Boc-aminoethyl)-2-thymin-methyl-benzoyl-amino]-3,3-dimethyl-buttersäure, rac-***115**

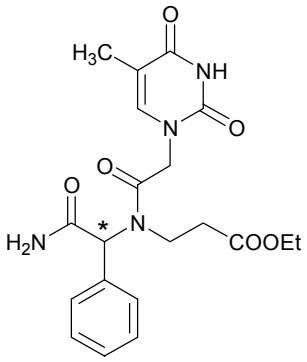


0.24 g (0.45 mmol) *rac*-**96** werden in 9 ml THF gelöst und bei 0 °C wird 1 ml konzentrierte wäßrige Salzsäure zugefügt. Die Lösung wird 5 h gerührt, wobei sie sich langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Festes Natriumcarbonat wird zur Neutralisation zugefügt und im Anschluß abfiltriert. Das Filtrat wird eingeengt und der Rückstand mit Diethylether umkristallisiert. Das Produkt ist ein gelblicher Feststoff. — Ausbeute: 0.11 g (48 %). — R_f = 0.25 (Dichlormethan/Methanol, 95:5). — Schmp.: 116 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 1.18 [s, 9 H, $(CH_3)_3$], 1.21 [s, 9 H, Boc-CH_3]; 1.84 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 3.49-3.81 [m, 4 H, 1´H, 2´H]; 4.50 [s, 1 H, C2-H]; 5.07-5.41 [m, 2 H, PH-CH_2-]; 7.20-7.61 [m, 5 H, Thymin-H, arH]; — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.13 [Thymin-CH_3]; 28.17, 28.39 [C(*C*$H_3)_3$, Boc-CH_3]; 36.22, 41.52 [C-1´, C-2´]; 47.42 [T-CH_2Ph]; 60.42 [C-2]; 79.57 [Boc-C]; 110.95 [Thymin-C-5]; 126.27, 126.97, 128.04, 129.11, 130.03, 134.02 [arC]; 141.39 [Thymin-C-6]; 151.50 [Thymin-C-2]; 155.67 [Boc-C=O]; 164.81 [Thymin-C-4]; 169.61, 172.42 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 517 (80) [MH^+]. — $C_{26}H_{36}N_4O_7$ (516.6): Ber. C 60.45, H 7.02, N 10.85; Gef. C 60.43, H 7.01, N 10.89.

Umsetzung sekundärer Amide zum primärem Carbonsäureamid: Synthese eines monomeren Precursor für retro-inverso-PNAs

*rac-2-[(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-thyminacetyl-amino]-phenylessigsäureamid, rac-***117**

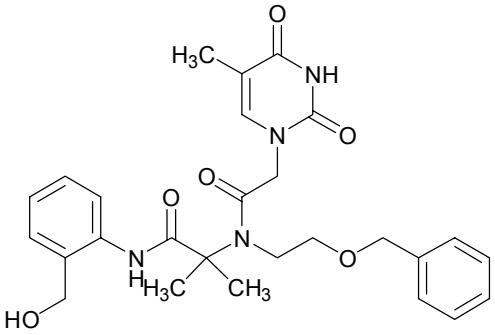
2.3 g (4.2 mmol) *rac*-**116** werden in 50 ml THF (*abs*.) gelöst und 80 µl Wasser werden zugefügt. Die Lösung wird mit 2 ml Trifluoressigsäure versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und das Rohprodukt an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol (95:5)) chromatographiert. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff.



— Ausbeute: 1.12 g (64 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.13. — Schmelzpunkt: 203 °C (Zers.). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 60:40 in $CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6] bei Raumtemperatur vor) 1.10 [dt, 3 H, -OCH$_2$C*H*$_3$]; 1.79 [s, 3 H, Thymin-CH$_3$]; 1.91, 2.50 [2 m, 2 H, -C*H*$_2$-COOEt]; 3.49 [m, 2 H, N-C*H*$_2$-CH$_2$-COOEt]; 3.91 [dq, 2 H, -OC*H*$_2$CH$_3$]; 4.66 [m, 2 H, T-CH$_2$-CO]; 5.68 [s, 0.6 H, NCH]; 5.98 [s, 0.4 H, NCH]; 7.07-7.72 [m, 8 H, arH, Thymin-CH, CONH$_2$]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 11.88 [Thymin-CH$_3$]; 13.79 [-OCH$_2$*C*H$_3$]; 32.01 (ÜI), 33.41 (UI) [N-CH$_2$-*C*H$_2$-COOEt]; 48.18 [T-*C*H$_2$-CO]; 59.49 (UI), 59.75 (ÜI) [N-*C*H$_2$-CH$_2$-COOEt]; 60.87 (ÜI), 61.64 (UI) [-O*C*H$_2$CH$_3$]; 63.17, 63.71, 69.80, 108.19 [Thymin-C-5]; 128.00, 128.34, 128.42, 129.27, 135.29 [arC]; 141.75 (UI), 141.92 (ÜI) [Thymin-C-6]; 151.00 [Thymin-C-2]; 164.42 [Thymin-C-4]; 167.13, 167.42, 170.15, 170.32, 170.86 [C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 417 (40) [MH$^+$]. — $C_{20}H_{24}N_4O_6$ (416.4): Ber. C 57.69, H 5.81, N 13.45; Gef. C 57.76, H 5.78, N 13.44.

7.6.4 Versuch der sauren Hydrolyse benzyloxyhaltiger Amide

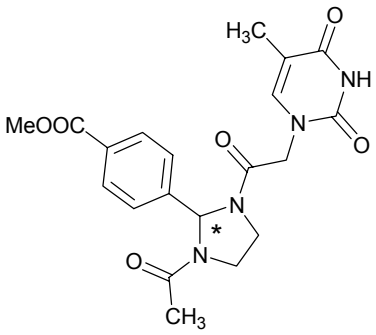
2-{(2-Benzyloxyethyl)-[2-thyminacetyl]-amino}-N-(2-hydroxymethyl-phenyl)-2-isobuttersäureamid, **118**



0.34 g (0.55 mmol) **110** werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 2 ml 4 N wäßrige Salzsäure versetzt. Man läßt 6 d bei Raumtemperatur rühren. Im Anschluß werden 100 ml Dichlormethan zugefügt und die Lösung mit 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wird abgedampft. Der farblose Rückstand wird an Kieselgel (Eluent:Dichlormethan/Methanol (95:5)) chromatographiert. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. — Ausbeute: 0.21 g (91 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.18. — Schmelzpunkt: 169 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 1.53 [s, 6 H, CH_3]; 1.69 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 3.78 [m, 4 H, N-C*H*$_2$-C*H*$_2$-O-]; 4.57 [s, 4 H, CH_2-O-H, T-CH_2-CO]; 4.72 [s, 2 H, O-CH_2-Ph]; 5.31 [bs, 1 H, OH]; 6.68 [s, 1 H, Thymin-CH]; 6.97-7.34, 7.90 [2 m, 9 H, arH]; 9.44 [s, 1 H, NH]; 11.09 [s, 1 H, Thymin-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 10.60 [Thymin-CH_3]; 22.74 [C(*C*H_3)$_2$]; 41.82 [N-*C*H_2-CH_2-O]; 48.05 [T-*C*H_2-CO]; 52.62 [N-*C*$(CH_3)_2$-CONH]; 61.72 [CH_2-OHi]; 67.92 [N-CH_2-*C*H_2-O]; 71.84 [O-CH_2-Ph]; 107.75 [Thymin-C-5]; 120.50, 121.98, 126.46, 126.56, 126.95, 129.74, 136.25, 136.55 [arC]; 139.87 [Thymin-C-6]; 149.96 [Thymin-C-2]; 163.17 [Thymin-C-4]; 166.68 [T-CH_2-*C*O]; 171.24 [CO-NH]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 509 (100) [MH^+]. — $C_{27}H_{32}N_4O_6$ (508.6): Ber. C 63.77, H 6.34, N 11.02; Gef. C 63.70, H 6.31, N 11.12.

7.7 Synthese cyclischer Aminosäure-Nukleobase-Chimäre durch Addition von Thyminessigsäurechlorid an acyclische, funktionalisierte Imine

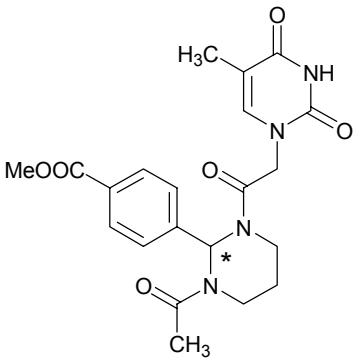
*rac-4-{1-Acetyl-3-[2-(thymin-1-yl)-acetyl]-imidazolidin-2-yl}-benzoesäuremethylester, rac-***119**



0.51 g (5 mmol) *mono*-Acetyl-1,2-ethylendiamin **D3**[197] und 0.82 g (5 mmol) 4-Formyl-benzoesäuremethylester werden in 50 ml Dichlormethan (*abs*.) gelöst und mit Molsieb 4 Å 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration werden unter Argonathmosphäre 1.01 g (5 mmol) Thymin-1-yl-acetylchlorid **C7**[96] dem Filtrat bei Raumtemperatur zugegeben. Die gelbe Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand mit 20 ml Methanol und 0.78 ml (6 mmol) Triethylamin versetzt. Die gelbe Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert. Dabei handelt es sich um 0.32 g Produkt. Es wird mit 20 ml Wasser hydrolisiert und mit 50 ml Dichlormethan versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit 3 x 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Durch die Aufarbeitung der organischen Phase wurde ein gelber Feststoff isoliert, welcher nach Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol (9:1)) weitere 0.41 g Produkt als farblosen Feststoff ergab. — Ausbeute: 0.73 g (35 %). — R_f: 0.49. — Schmelzpunkt: 229-231 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR (Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = (Das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 78:22 in Dimethylsulfoxid-[D_6] bei Raumtemperatur vor.) 1.73 [s, 2.34 H, Thymin-CH_3]; 1.81 [s, 0.66 H, Thymin-CH_3]; 2.02 [s, 2.34 H, $COCH_3$]; 2.09 [s, 0.66 H, $COCH_3$]; 3.81 [s, 3 H, $COOCH_3$]; 3.97 [m, 4 H, -CH_2-CH_2-]; 4.55 [m, 2 H, T-C*H*$_2$-CO]; 6.51 [s, 0.78 H, N-C*H*(PhCOOMe)-N]; 6.67 [s, 0.22 H, N-C*H*(PhCOOMe)-N]; 7.32 [s, 1 H, Thymin-H]; 7.52, 7.93 [2 m, 4 H, arH]. — ^{13}C-NMR (Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 11.93 [Thymin-CH_3]; 21.98 (ÜI), 22.42 (UI) [CO*C*H$_3$]; 42.24 (UI), 43.81 (ÜI), 45.13 (ÜI) [-CH_2-CH_2-]; 48.53 [T-*C*H$_2$-CO]; 52.27 [COO*C*H$_3$]; 70.81 (ÜI), 72.14 (UI) [N-*C*H(PhCOOMe)-N]; 108.37 [Thymin-C-5]; 127.10, 127.43, 129.18, 129.35, 129.59 [arC]; 142.05 (ÜI), 144.83 (UI) [Thymin-C-6]; 151.09 [Thymin-C-2]; 164.48 [Thymin-C-4]; 164.96, 166.06, 168.06 [3 x

C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 415 (100) [MH^+]. — $C_{20}H_{22}N_4O_6$ (414.4): Ber. C 57.97, H 5.35, N 13.52; Gef. C 57.89, H 5.33, N 13.56.

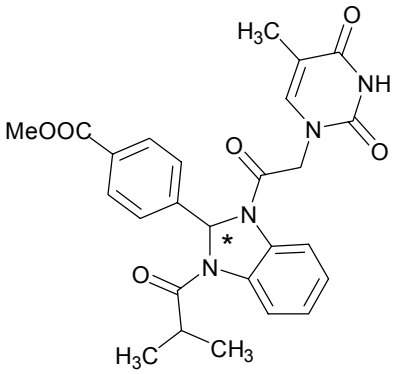
rac-4-{1-Acetyl-3-[2-(thymin-1-yl)-aceytl]-hexahydro-pyrimidin-2-yl}-benzoesäuremethyl-ester, rac-**120**



0.82 g (5 mmol) 4-Formyl-benzoesäuremethylester und 0.58 g (5 mmol) *mono*-Acetyl-1,3-propylendiamin **D5**[211] werden 3 x mit je 20 ml Toluol einrotiert. Im Anschluß wird der Rückstand in 50 ml Dichlormethan (*abs*.) gelöst und 1.01 g (5 mmol) Thymin-1-yl-acetylchlorid **C7**[96] werden portionsweise zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand in 20 ml Methanol (*abs*.) aufgenommen. Nach Zugabe von 0.78 ml (6 mmol) Triethylamin wird die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Es entsteht eine gelbe Suspension. Der Feststoff wird abfiltriert. Dabei handelt es sich um 0.67 g Produkt. Das Filtrat wird eingeengt, der Rückstand in 50 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 50 ml Wasser gewaschen. Nach Einengen der organischen Phase bleibt ein gelbes Öl zurück, das an Kieselgel chromatographiert wird (Eluent: Dichlormethan/Methanol (95:5)). Man erhält weitere 0.22 g Produkt. Das Produkt ist ein gelber Feststoff. — Ausbeute: 0.89 g (42 %). — R_f: 0.14. — Schmelzpunkt: 203 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (in $CDCl_3$ tritt die Verbindung bei Raumtemperatur in Form zweier Rotamere im Verhältnis 67:33 auf) 1.56 [m, 2 H, N-CH_2-C*H*$_2$-CH_2-N]; 1.91 [s, 2.01 H, Thymin-CH_3]; 1.95 [s, 0.99 H, Thymin-CH_3]; 2.28 [s, 0.99 H, $COCH_3$]; 2.31 [s, 2.01 H, $COCH_3$]; 3.35, 3.82 [2 m, 4 H, N-C*H*$_2$-CH_2-C*H*$_2$-N]; 3.93 [s, 3 H, $COOCH_3$]; 4.69 [m, 2 H, T-CH_2-CO]; 6.97 [s, 0.67 H, N-C*H*(PhCOOMe)-N]; 7.08 [s, 0.33 H, N-C*H*(PhCOOMe)-N]; 7.15-7.40, 8.10 [2 m, 4 H, arH]; 7.59 [s, 0.33 H, Thymin-H]; 7.64 [s, 0.67 H, Thymin-H]; 8.80 [bs, 0.67 H, NH]; 9.06 [bs, 0.33 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.33 [Thymin-CH_3]; 21.33 (ÜI), 21.51 (UI) [CO*C*H$_3$]; 24.79 (UI), 25.15 (ÜI) [N-CH_2-*C*H$_2$-CH_2-N]; 36.60 (UI), 37.47 (ÜI), 40.82 (UI), 41.85 (ÜI) [N-*C*H$_2$-CH_2-*C*H$_2$-N];]; 48.15 (UI), 49.15 (ÜI) [T-*C*H$_2$-CO]; 52.38 [COO*C*H$_3$]; 63.01 (ÜI), 65.34 (UI) [N-*C*H(PhCOOMe)-N]; 110.65 [Thymin-C-5]; 126.07, 126.23, 130.84, 140.84 [arC]; 141.01 [Thymin-C-6]; 151.09 [Thymin-C-2]; 164.38 [Thymin-C-4]; 165.99, 166.35, 170.93 [3 x C=O]. — MS (CI, *i*-

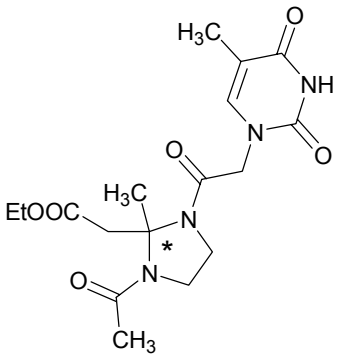
Butan): m/z (%) = 429 (100) [MH^+]. — $C_{21}H_{24}N_4O_6$ (428.4): Ber. C 58.87, H 5.65, N 13.08; Gef. C 58.87, H 5.63, N 13.17.

rac-4-{1-Isobutyryl-3-[2-thymin-1-yl)-acetyl]-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-2-yl}-benzoesäuremethylester, rac-**121**



0.82 g (5 mmol) 4-Formyl-benzoesäuremethylester und 0.89 g (5 mmol) *mono*-Isobutyryl-1,2-phenylendiamin **84** werden 1 x mit 20 ml CH_2Cl_2 und 3 x mit je 20 ml Toluol einrotiert. Im Anschluß wird der Rückstand in 50 ml Dichlormethan (*abs*.) gelöst und 1.01 g (5 mmol) Thymin-1-yl-acetylchlorid **C7**[96] werden portionsweise zugegeben. Die rote Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Es werden 20 ml Wasser zugegeben und 20 min. nachgerührt. Nach Zugabe von 0.78 ml (6 mmol) Triethylamin wird die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es entsteht eine orange-rote Suspension. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit 3 x 30 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Es bleibt ein gelb-braunes Öl zurück, das an Kieselgel chromatographiert wird (Eluent: Dichlormethan/Methanol (95:5)). Man erhält einen gelb-orangen Feststoff. — Ausbeute: 1.02 g (42 %). — R_f: 0.33. — Schmelzpunkt: 197 °C (Zersetzung). — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (in $CDCl_3$ tritt die Verbindung bei Raumtemperatur in Form zweier Rotamere im Verhältnis 67:33 auf) 1.13 [m, 6 H, $CH(CH_3)_2$]; 1.73 [s, 2.01 H, Thymin-CH_3]; 1.78 [s, 0.99 H, Thymin-CH_3]; 2.50 [m, 1 H, $CH(CH_3)_2$]; 3.81 [s, 3 H, $COOCH_3$]; 4.79 [m, 2 H, T-CH_2-CO]; 6.97 [s, 0.67 H, Thymin-H]; 7.08 [s, 0.33 H, Thymin-H]; 6.80-8.20 [m, 9 H, N-C*H*(PhCOOMe)-N, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 11.91 [Thymin-CH_3]; 19.17 (UI), 19.30 (ÜI) [$CH(CH_3)_2$]; 35.54 (UI), 35.69 (ÜI) [$CH(CH_3)_2$]; 49.47 (ÜI), 49.86 (UI) [T-CH_2-CO]; 51.98 [$COOCH_3$]; 74.92 (UI), 75.76 (ÜI) [N-*C*H(PhCOOMe)-N]; 110.27 (UI), 110.56 (ÜI) [Thymin-C-5];114.35, 117.05, 117.48, 122.63, 124.18, 124.63, 125.21, 125.64, 126.29, 128.97, 129.60, 129.71, 130.11, 130.49, 131.05, 131.53, 133.86 134.77 [arC]; 140.47 (ÜI), 141.01 (UI) [Thymin-C-6]; 141.42, 141.53 [arC]; 150.33 (UI), 150.99 (ÜI) [Thymin-C-2]; 163.81 (ÜI), 164.35 (UI) [Thymin-C-4]; 165.91 (ÜI), 166.24 (UI), 166.92 (UI) [C=O]; 174.32 (UI), 176.50 (ÜI) [*C*OOCH$_3$]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 491(100) [MH^+]. — $C_{26}H_{26}N_4O_6$ (490.5): Ber. C 63.67, H 5.34, N 11.42; Gef. C 63.60, H 5.28, N 11.51.

rac-{1-Acetyl-2-methyl-3-[2-(thymin-1-yl)-acetyl]-imidazolidin-2-yl}-essigsäureethylester, rac-**122**

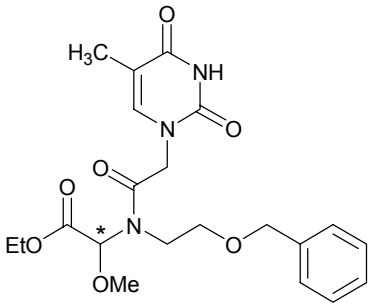


0.65 g (5 mmol) Acetessigsäureethylester und 0.51 g (5 mmol) *mono*-Acetyl-1,2-ethylendiamin **D3**[197] werden 3 x mit je 20 ml Toluol einrotiert. Im Anschluß wird der Rückstand in 50 ml Dichlormethan (*abs*.) gelöst und 1.01 g (5 mmol) Thymin-1-yl-acetylchlorid **C7**[96] werden portionsweise zugegeben. Die gelbe Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand in 20 ml Methanol (*abs*.) aufgenommen. Nach Zugabe von 0.78 ml (6 mmol) Triethylamin wird die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft, in 50 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 50 ml Wasser gewaschen. Nach Einengen der organischen Phase bleibt ein gelbes Öl zurück, welches an Kieselgel chromatographiert wird (Eluent: Dichlormethan/Methanol (95:5)). Das Produkt ist leicht verunreinigt und wird zur weiteren Aufreinigung in Dichlormethan/Petrolether kristallisiert. Man erhält einen gelben Feststoff. — Ausbeute: 0.25 g (13 %). — R_f: 0.06. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (Das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhälnis 55:45 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor.) 1.23 [t, 3 H ,-OCH_2-CH_3]; 1.91 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 2.01 [s, 3 H, EtOOC-CH_2-C (CH_3)]; 2.03 [s, 3 H, $COCH_3$]; 3.28-3.61 [m, 6 H, EtOOC-CH_2-C (CH_3), -CH_2-CH_2-]; 4.08 [m, 2 H, -OCH_2-CH_3]; 4.47 [m, 1.1 H, T-CH_2-CO]; 4.76 [m, 0.9 H, T-CH_2-CO]; 6.88 [s, 0.45 H, Thymin-H]; 6.91 [s, 0.55 H, Thymin-H]. — ^{13}C-NMR (Dimethylsulfoxid-[D_6]): δ = 12.21 [Thymin-CH_3]; 14.24 (ÜI), 14.50 (UI) [-OCH_2-*C*H_3]; 17.63 (UI), 19.32 (ÜI) [EtOOC-CH_2-C (*C*H_3)]; 22.84 (ÜI), 23.02 (UI) [CO*C*H_3]; 39.21 (UI), 40.12 (ÜI), 42.35 (UI), 43.03 (ÜI) [-CH_2-CH_2-]; 48.87 [T-*C*H_2-CO]; 50.05 [EtOOC-CH_2-*C* (CH_3)]; 52.76 (UI), 55.52 (ÜI) [EtOOC-*C*H_2-C(CH_3)]; 58.49 (UI), 60.35 (ÜI) [-O*C*H_2-CH_3]; 110.07 (ÜI), 111.20 (UI) [Thymin-C-5]; 140.11 (UI), 141.87 (ÜI) [Thymin-C-6]; 150.91 (UI), 151.64 [Thymin-C-2]; 164.23 (UI), 164.71 (ÜI) [Thymin-C-4]; 167.98 (ÜI), 168.59 (UI), 170.73 (UI), 170.96 (ÜI), 171.28 [3 x C=O]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 381 (100) [MH^+]. — $C_{17}H_{24}N_4O_6$ (380.4): Ber. C 53.68, H 6.36, N 14.73; Gef. C 53.81, H 6.31, N 14.61.

7.8 Synthese acyclischer Aminosäure-Nukleobase-Chimäre durch Addition von Säurechloriden an acyclische, funktionalisierte Imine

7.8.1 Direkte Einführung der Nukleobase durch die Addition von Thymin-1-yl-acetylchlorid

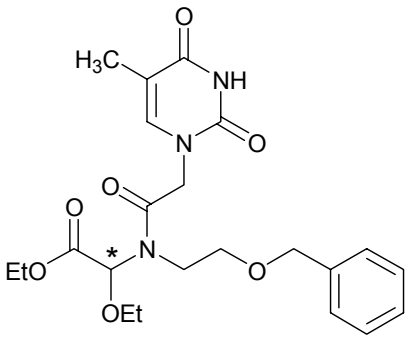
*rac-{(2-Benzyloxy-ethyl)-[2-(thymin-1-yl)-acetyl]-amino}-methoxy-essigsäureethylster, rac-***123**



0.99 ml (5 mmol) Glyoxylsäureethylester (50 %ige Lösung in Toluol) und 0.76 g (5 mmol) *O*-Benzyl-1,2-ethanolamin **D4**[198] werden 3 x mit je 20 ml Toluol einrotiert. Der Rückstand wird in 50 ml Dichlormethan (*abs*.) gelöst und 1.01 g (5 mmol) Thymin-1-yl-acetylchlorid **C7**[96] werden zugefügt. Die gelbe Suspension wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Suspension langsam aufklart. 20 ml Methanol (*abs*.) werden im Anschluß zugefügt, gefolgt von 0.78 ml (6 mmol) Triethylamin. Man läßt die rotorange Lösung über Nacht nachrühren, hydrolisiert dann mit 20 ml Wasser, trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase mit 3 x 20 ml Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$. Das Lösungsmittel wird abgedampft und das zurückbleibende rotorange Öl an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol (95:5)) chromatographiert. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. — Ausbeute: 1.24 g (57 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.27. — Schmelzpunkt: 48–52 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 85:15 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 1.25 [m, 3 H, O-CH_2-CH_3]; 1.78 [s, 2.55 H, Thymin-CH_3]; 1.90 [s, 0.45 H, Thymin-CH_3]; 3.37 [s, 3 H, OCH_3]; 3.44-3.75 [m, 4 H, N-CH_2-CH_2-O-]; 4.21 [m, 2 H, O-CH_2-CH_3]; 4.50 [m, 2 H, O-CH_2-Ph]; 4.54 [d, 1 H (^2J 16.59), T-CH_2-CO]; 4.78 [d, 1 H (^2J 16.59), T-CH_2-CO]; 5.99 [s, 1 H, EtOOC-CH-N]; 6.48 [s, 1 H, Thymin-CH]; 7.11-7.33 [m, 5 H, arH]; 9.57 [s, 1 H, Thymin-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.06 [Thymin-CH_3]; 13.88 [O-CH_2-*C*H_3]; 41.45 (ÜI), 43.28 (UI) [N-*C*H_2-CH_2-O]; 48.53 (ÜI), 49.08 (UI) [T-*C*H_2-CO]; 56.50 (ÜI), 56.84 (UI) [OCH_3]; 61.84 (ÜI), 62.35 (UI) [O-*C*H_2-CH_3]; 68.30 (UI), 69.24 (ÜI) [N-CH_2-*C*H_2-O]; 73.36 (UI), 73.60 (ÜI) [O-CH_2-Ph]; 82.66 (ÜI), 87.75 (UI) [EtOOC-*C*H-N]; 110.27 [Thymin-C-5]; 127.50, 128.01, 128.33, 128.83, 137.42 [arC]; 140.75 [Thymin-C-6]; 151.08 [Thymin-C-2]; 164.28 [Thymin-C-4]; 167.24 [T-

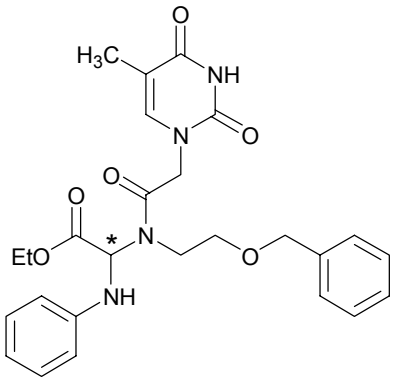
CH_2-*C*O]; 169.36 [COOEt]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 434 (20) [MH^+]; 402 (100) [MH^+-(OCH_3)-H]. — $C_{21}H_{27}N_3O_7$ (433.5): Ber. C 58.19, H 6.28, N 9.69; Gef. C 58.07, H 6.31, N 9.83.

*rac-{(2-Benzyloxy-ethyl)-[2-(thymin-1-yl)-acetyl]-amino}-ethoxy-essigsäureethylster, rac-***124**



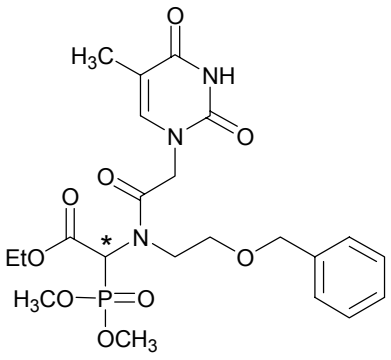
0.99 ml (5 mmol) Glyoxylsäureethylester (50 %ige Lösung in Toluol) und 0.76 g (5 mmol) *O*-Benzyl-1,2-ethanolamin **D4**[198] werden in 20 ml Toluol gelöst und mit etwas Molsieb 4 Å 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vom Molsieb abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der gelbe, ölige Rückstand wird in 50 ml absolutem Dichlormethan gelöst und 1.01 g (5 mmol) Thymin-1-yl-acetylchlorid **C7**[96] werden zugefügt. Die gelbe Suspension wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. 20 ml Ethanol (*abs*.) werden zugefügt, gefolgt von 0.78 ml (6 mmol) Triethylamin. Man läßt die rotorange Lösung über Nacht nachrühren, hydrolisiert dann mit 20 ml Wasser, trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase mit 3 x 20 ml Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$. Das Lösungsmittel wird abgedampft und das zurückbleibende rotorange Öl an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol (95:5)) chromatographiert. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. — Ausbeute: 1.19 g (53 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.31. — Schmelzpunkt: 128 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.20 [m, 6 H, 2 x O-CH_2-CH_3]; 1.84 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 3.38-3.67 [m, 4 H, N-CH_2-CH_2-O-]; 4.13 [m, 4 H, 2 x O-CH_2-CH_3]; 4.36 [m, 2 H, O-CH_2-Ph]; 4.59 [d, 1 H (^2J 16.37), T-CH_2-CO]; 4.78 [d, 1 H (^2J 16.37), T-CH_2-CO]; 6.02 [s, 1 H, EtOOC-CH-N]; 6.41 [s, 1 H, Thymin-CH]; 7.23 [m, 5 H, arH]; 9.41 [s, 1 H, Thymin-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.14 [Thymin-CH_3]; 14.64 [O-CH_2-*C*H_3]; 43.16 [N-*C*H_2-CH_2-O]; 48.61 [T-*C*H_2-CO]; 61.83 [O-*C*H_2-CH_3]; 64.97 [O-*C*H_2-CH_3]; 69.40 [N-CH_2-*C*H_2-O]; 73.68 [O-CH_2-Ph]; 81.21 [EtOOC-*C*H-N]; 110.34 [Thymin-C-5]; 127.52, 128.02, 128.53, 137.53 [arC]; 140.91 [Thymin-C-6]; 151.14 [Thymin-C-2]; 164.39 [Thymin-C-4]; 167.53 [T-CH_2-*C*O]; 169.23 [COOEt]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 448 (50) [MH^+]; 402 (100) [MH^+-(OCH_2CH_3)-H]. — $C_{22}H_{29}N_3O_7$ (447.5): Ber. C 59.05, H 6.53, N 9.39; Gef. C 59.00, H 6.60, N 9.44.

*rac-{(2-Benzyloxy-ethyl)-[2-(thymin-1-yl)-acetyl]-amino}-phenylamino-essigsäureethylester, rac-***125**



0.76 g (5 mmol) *O*-Benzyl-1,2-ethanolamin **D4**[198] und 0.99 ml (5 mmol) Glyoxylsäureethylester (50 %ige Lösung in Toluol) werden in 20 ml Toluol gelöst und 1 h bei Raumtemperatur mit Molsieb 4 Å gerührt. Es wird vom Molsieb abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der gelbe, ölige Rückstand mit 50 ml Dichlormethan (*abs*.) versetzt. 1.01 g (5 mmol) Thymin-1-yl-acetylchlorid **C7**[96] werden zugefügt und die gelbe Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wird ein Gemisch aus 0.47 g (5 mmol) Anilin und 0.78 ml (6 mmol) Triethylamin in 20 ml absolutem Dichlormethan zu getropft. Die gelbe Lösung wird 4 h bei Raumtemperatur nachgerührt und dann mit 20 ml Wasser hydrolisiert. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase mit 3 x 20 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der zurückbleibende gelbe Feststoff an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol (95:5)) chromatographiert. Das saubere Produkt ist ein gelber Feststoff. — Ausbeute: 1.60 g (65 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.31. — Schmelzpunkt: 144 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.26 [t, 3 H, O-CH_2-CH_3]; 1.82 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 3.36-3.77 [m, 4 H, N-CH_2-CH_2-O-]; 4.07-4.27 [m, 4 H, O-CH_2-Ph, O-CH_2-CH_3]; 4.58 [d, 1 H (^2J 16.43), T-CH_2-CO]; 4.74 [d, 1 H (^2J 16.43), T-CH_2-CO]; 5.12 [bs, 1 H, Ph-NH]; 6.48 [d, 6.46, 6.49 [2 s, 2 H, Thymin-CH, EtOOC-CH-N]; 6.67-6.82, 7.26 [2 m, 10 H, arH]; 9.13 [s, 1 H, Thymin-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.21 [Thymin-CH_3]; 13.93 [O-CH_2-*C*H_3]; 43.12 [N-*C*H_2-CH_2-O]; 48.70 [T-*C*H_2-CO]; 62.68 [O-*C*H_2-CH_3]; 64.84 [EtOOC-CH-N]; 69.26 [N-CH_2-*C*H_2-O]; 73.58 [O-CH_2-Ph]; 110.30 [Thymin-C-5]; 113.64, 119.45, 127.97, 128.46, 129.54, 137.54 [arC]; 140.93 [Thymin-C-6]; 143.99 [arC]; 150.97 [Thymin-C-2]; 164.22 [Thymin-C-4]; 168.77 [T-CH_2-*C*O]; 168.94 [COOEt]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 495 (10) [MH^+]; 317 (100) [MH^+-(EtOOC-CH-NH-Ph)-H]. — $C_{26}H_{30}N_4O_6$ (494.6): Ber. C 63.15, H 6.11, N 11.33; Gef. C 63.21, H 6.23, N 11.20.

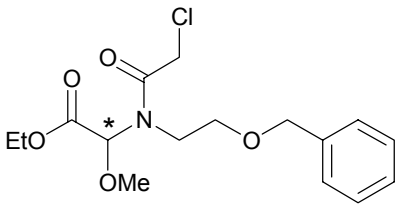
*rac-{(2-Benzyloxy-ethyl)-[2-(thymin-1-yl)-acetyl]-amino}-(dimethoxy-phosphoryl)-essigsäureethylster, rac-***126**



0.99 ml (5 mmol) Glyoxylsäureethylester (50 %ige Lösung in Toluol) und 0.76 g (5 mmol) *O*-Benzyl-1,2-ethanolamin **D4**[198] werden in 30 ml Dichlormethan (*abs*.) gelöst und mit etwas Molsieb 4 Å versetzt. Man rührt das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur, filtriert vom Molsieb ab und versetzt das Filtrat mit und 1.01 g (5 mmol) Thymin-1-yl-acetylchlorid **C7**[96]. Die gelbe Suspension wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß werden 0.66 ml (5 mmol) Trimethylphosphit und 100 mg Zinkdiiodid zugefügt. Die Lösung klart auf und erwärmt sich um ca. 2 °C. Man läßt die gelbe Lösung über Nacht nachrühren, hydrolisiert dann mit 20 ml Wasser, trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase mit 3 x 20 ml Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der zurückbleibende gelbe Feststoff an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol (95:5)) chromatographiert. Das Produkt ist ein hellgelber Feststoff. — Ausbeute: 0.49 g (19 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.28. — Schmelzpunkt: 138-140 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.28 [t, 3 H, O-CH_2-CH_3]; 1.78 [s, 3 H, Thymin-CH_3]; 3.71-3.91 [m, 4 H, N-CH_2-CH_2-O-]; 3.77 [d, 3 H (^3J 11.11), -P-(O-CH_3)$_2$]; 3.83 [d, 3 H (^3J 11.11), -P-(O-CH_3)$_2$]; 4.23 [m, 2 H, O-CH_2-CH_3]; 4.53 [s, 2 H, O-CH_2-Ph]; 4.73 [d, 1 H (^2J 16.59), T-CH_2-CO]; 4.86 [d, 1 H (^2J 16.59), T-CH_2-CO]; 5.45 [d, 1 H (^2J 24.51), P-CH-]; 6.56 [s, 1 H, Thymin-CH]; 7.32 [m, 5 H, arH]; 9.71 [s, 1 H, Thymin-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.08 [Thymin-CH_3]; 13.86 [O-CH_2-*C*H_3]; 47.87 [N-*C*H_2-CH_2-O]; 48.27 [T-*C*H_2-CO]; 53.36 [d (^2J 6.34), P-(O-CH_3)$_2$]; 54.19 [d (^2J 6.34), P-(O-CH_3)$_2$]; 57.32 [d (^1J 157.05), P-CH]; 62.25 [O-*C*H_2-CH_3]; 68.90 [N-CH_2-*C*H_2-O]; 73.50 [O-CH_2-Ph]; 110.24 [Thymin-C-5]; 127.69, 127.89, 128.37, 137.64 [arC]; 140.80 [Thymin-C-6]; 151.05 [Thymin-C-2]; 164.42 [Thymin-C-4]; 165.40 [T-CH_2-*C*O]; 168.53 [COOEt]. — ^{31}P-NMR ($CDCl_3$): δ = 25.05. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 512 (100) [MH^+]. — $C_{22}H_{30}N_3O_9P$ (511.5): Ber. C 51.66, H 5.91, N 8.22; Gef. C 51.60, H 5.91, N 8.34.

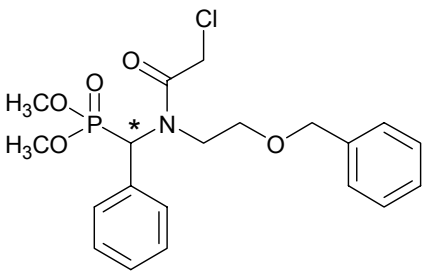
7.8.2 Addition von Chloracetylchlorid an Imine

rac-[(2-Benzyloxy-ethyl)-(2-chloracetyl)-amino]-methoxy-essigsäureethylester, rac-**127**



4.56 g (30 mmol) *O*-Benzyl-1,2-ethanolamin **D4**[198] und 5.94 ml (30 mmol) Glyoxylsäureethylester (50 %ige Lösung in Toluol) werden in 100 ml Toluol gelöst und 60 min. mit Molsieb 4 Å gerührt. Es wird vom Molsieb abfiltriert und zu dem Filtrat wird eine Lösung aus 3.39 g (30 mmol) Chloracetylchlorid in 20 ml Dichlormethan (*abs*.) getropft, wodurch eine leicht Wärmeentwicklung zu verzeichnen ist. Die gelbe Lösung wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt, und anschließend mit 20 ml absolutem Methanol und 4.68 ml (33 mmol) Triethylamin versetzt. Die resultierend orange Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Man hydrolisiert das Reaktionsgemisch mit 30 ml Wasser, trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase mit 3 x 20 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Die resultierende orange Flüssigkeit wird an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Essigsäureethylester (7/3)) chromatographiert. Das Produkt ist eine gelbe Flüssigkeit. — Ausbeute: 6.50 g (63 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (7/3)): 0.23. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 78:22 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 1.25 [m, 3 H, O-CH_2-CH_3]; 3.36 [s, 3 H, OCH_3]; 3.44-3.56 [m, 4 H, N-CH_2-CH_2-O-]; 4.08 [m, 2 H, ClCH_2-CO]; 4.39 [m, 4 H, O-CH_2-CH_3, O-CH_2-Ph]; 5.19 [s, 0.22 H, EtOOC-CH-N]; 6.03 [s, 0.78 H, EtOOC-CH-N]; 7.30 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.88 [O-CH_2-*C*H_3]; 41.48 [N-*C*H_2-CH_2-O]; 44.02 (ÜI), 45.01 (UI) [Cl*C*H_2-CO]; 56.29 (ÜI), 56.66 (UI) [O-CH_3]; 61.79 (ÜI), 62.25 (UI) [O-*C*H_2-CH_3]; 67.92 (UI), 68.90 (ÜI) [N-CH_2-*C*H_2-O]; 72.84 (UI), 73.36 (ÜI) [O-CH_2-Ph]; 82.58 (ÜI), 87.15 (UI) [EtOOC-*C*H-N]; 127.52, 127.77, 128.35, 137.23 (ÜI), 137.72 (UI) [arC]; 166.61 (UI), 167.27 (ÜI) [ClCH_2-*C*O]; 167.71 (UI), 169.24 (ÜI) [COOEt]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 312 (100); 314 (33) [MH^+-(OCH_3)-H]. — $C_{16}H_{22}ClNO_5$ (343.8): Ber. C 55.90, H 6.45, N 4.07; Gef. C 55.78, H 6.54, N 4.08.

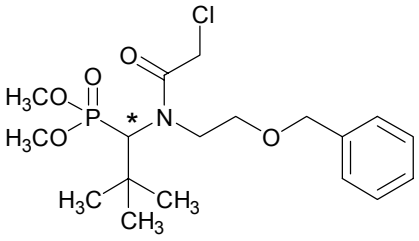
rac-{[(2-Benzyloxy-ethyl)-(2-chloracetyl)-amino]-phenyl-methyl}-phosphonsäure-dimethylester, rac-**131**



0.30 g (2 mmol) *O*-Benzyl-1,2-ethanolamin **D4**[198] und 0.21 g (2 mmol) Benzaldehyd werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und 1 h mit Molsieb 4 Å bei Raumtemperatur gerührt. Das Molsieb wird abfiltriert und das Filtrat mit 0.23 g (2 mmol) Chloracetylchlorid werden versetzt. Die gelbe Lösung wird 5 h am Rückfluß erhitzt und im Anschluß läßt man die Lösung langsam auf Raumtemperatur abkühlen. Mittels einer Spritze werden 0.24 ml (2 mmol) Trimethylphosphit zugefügt. Dabei erwärmt sich die Lösung um ca. 2 °C. Man läßt die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren, hydrolisiert mit 10 ml Wasser, rührt weitere 10 min. und trennt die Phasen. Die wäßrige Phase wird mit 3 x 10 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der gelbe, ölige Rückstand wird an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Essigsäureethylester (2/8)) chromatographiert. Das Produkt ist ein farbloses Öl. — Ausbeute: 0.47 g (55 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (2/8)): 0.34. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.62 [m, 1 H, -N-C*H*$_2$-CH$_2$-O-]; 3.30 [m, 1 H, -N-C*H*$_2$-CH$_2$-O-]; 3.57-3.97 [m, 2 H, -N-CH$_2$-C*H*$_2$-O-]; 3.70 [d, 3 H (^3J 10.75), -P-(O-CH$_3$)$_2$]; 3.80 [d, 3 H (^3J 10.75), -P-(O-CH$_3$)$_2$]; 4.21 [m, 3 H, Cl-CH$_2$-CO, O-CH$_2$-Ph]; 4.51 [d, 1 H (^2J 12.85), O-CH$_2$-Ph]; 6.34 [d, 1 H (^2J 22.36), -P-CH(Ph)-N-]; 7.13-7.64 [m, 10 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 41.44 [N-*C*H$_2$-CH$_2$-O]; 45.79 [Cl-*C*H$_2$-CO]; 51.98, 53.25, 53.39, 53.47, 54.09 [P(OCH$_3$)$_2$, P-CH(Ph)-N-]; 68.71 [N-CH$_2$-*C*H$_2$-O]; 73.30 [O-CH$_2$-Ph]; 127.47, 127.73, 128.38, 128.79, 128.91, 130.05, 130.17, 133.43, 137.49 [arC]; 168.53 [Cl-CH$_2$-*C*O]. — ^{31}P-NMR ($CDCl_3$): δ = 23.86. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 426 (100), 428 (30) [MH^+]. — $C_{20}H_{25}ClNO_5P$ (425.9): Ber. C 56.41, H 5.92, N 3.29; Gef. C 56.40, H 5.99, N 3.21.

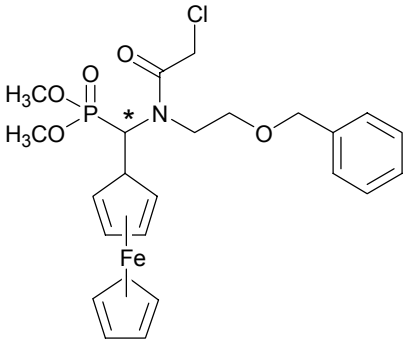
rac-{1-[(2-Benzyloxy-ethyl)-(2-chloracetyl)-amino]-2,2-dimethyl-propyl}-phophonsäure-dimethylester, rac-**132**

1.51 g (10 mmol) *O*-Benzyl-1,2-ethanolamin **D4**[198] und 0.86 g (10 mmol) Pivalaldehyd werden in 30 ml Dichlormethan gelöst und 1 h mit Molsieb 4 Å bei Raumtemperatur gerührt. Das Molsieb wird abfiltriert und das Filtrat mit 0.80 ml (10 mmol) Chloracetylchlorid versetzt. Die gelbe Lösung wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Mittels einer Spritze werden 1.18 ml (10 mmol) Trimethylphosphit zugefügt. Dabei erwärmt sich die Lösung um ca. 4 °C.



Man läßt die Lösung 72 h bei Raumtemperatur nachrühren, hydrolisiert mit 10 ml Wasser, rührt weitere 10 min. und trennt die Phasen. Die wäßrige Phase wird mit 3 x 30 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der gelbe, ölige Rückstand wird an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Essigsäureethylester (2/8)) chromatographiert. Das Produkt ist ein farbloses Öl. — Ausbeute: 1.75 g (43 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (2/8)): 0.60. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 75:25 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 1.08 [s, 2.25 H, $(CH_3)_3$]; 1.14 [s, 6.75 H, $(CH_3)_3$]; 3.61-3.95 [m, 10 H, -N-C*H*$_2$-C*H*$_2$-O-, -P-(O-CH_3)$_2$]; 4.53 [m, 4 H, Cl-CH_2-CO, O-CH_2-Ph]; 5.17 [m, 1 H, -P-CH-N-]; 7.38 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 28.70, 28.80, 29.18, 29.11 [$(CH_3)_3$]; 41.33 (ÜI), 41.59 (UI) [N-*C*H_2-CH_2-O]; 46.81 [Cl-*C*H_2-CO]; 51.62, 52.41, 52.50, 53.75, 53.84, 55.91, 57.86 [P(OCH_3)$_2$, P-CH-N-]; 68.77 (UI), 69.57 (ÜI) [N-CH_2-*C*H_2-O]; 73.46 (ÜI), 73.55 (UI) [O-CH_2-Ph]; 127.68, 127.75, 127.90, 128.36, 128.50, 137.50, 173.87 [arC]; 168.13 (UI), 169.81 (ÜI) [Cl-CH_2-*C*O]. — ^{31}P-NMR ($CDCl_3$): δ = 26.65 (ÜI), 27.55 (UI). — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 406 (100), 408 (30) [MH^+]. — $C_{18}H_{29}ClNO_5P$ (405.9): Ber. C 53.27, H 7.20, N 3.45; Gef. C 53.22, H 7.11, N 3.46.

rac-{[(2-Benzyloxy-ethyl)-(2-chloracetyl)-amino]-ferrocenyl-methyl}-phosphonsäure-dimethylester, rac-**133**



0.76 g (5 mmol) *O*-Benzyl-1,2-ethanolamin **D4**[198] und 1.07 g (5 mmol) Ferrocenylaldehyd werden in 20 ml Dichlormethan (*abs*.) gelöst, mit etwas Molsieb 4 Å versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die hellrote Lösung wird vom Molsieb befreit und das Filtrat mit 0.40 ml (5 mmol) Chloracetylchlorid versetzt. Dabei färbt sich die Lösung braun-rot. Man läßt das Reaktionsgemisch 5 h bei Raumtemperatur rühren. Mittels einer Spritze werden 0.59 ml (5 mmol) Trimethylphosphit zugefügt und die braune Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Im Anschluß wird mit 20 ml Wasser hydrolisiert, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit 3 x 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der schwarz-braune

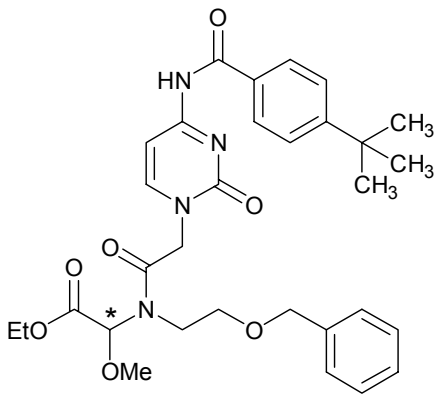
Rückstand an Kieselgel (Eluent: *n*-Hexan/Essigsäureethylester (2:8)) chromatographiert. Das Produkt ist ein braunes Öl. — Ausbeute: 0.54 g (20 %). — R_f (*n*-Hexan/Essigsäureethylester (2/8)): 0.42. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.72 [m, 1 H, -N-C*H*$_2$-CH_2-O-]; 3.26 [m, 1 H, -N-C*H*$_2$-CH_2-O-]; 3.79 [d, 3 H (^3J 10.80), -P-(O-CH_3)$_2$]; 3.84 [d, 3 H (^3J 10.91), -P-(O-CH_3)$_2$]; 4.26 [m, 13 H, Cl-CH_2-CO, -N-CH_2-C*H*$_2$-O-, $C_5H_5FeC_5H_4$]; 4.53 [m, 2 H, O-CH_2-Ph]; 6.28 [d, 1 H (^2J 21.07), -P-CH(Ph)-N-]; 7.12-7.35 [m, 5 H, arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 41.38 [N-*C*H_2-CH_2-O]; 45.22 [Cl-*C*H_2-CO]; 49.73 [d, ^1J 158.1, P-*C*H($C_5H_4FeC_5H_5$)-N-]; 52.75 [d, ^2J 6.83, P(OCH_3)$_2$]; 53.47 [d, ^2J 7.20, P(OCH_3)$_2$]; 68.34 [N-CH_2-*C*H_2-O]; 68.60, 69.25, 69.43, 69.63, 80.06 [$C_5H_4FeC_5H_5$]; 73.20 [O-CH_2-Ph]; 127.51, 127.75, 128.41, 137.63 [arC]; 168.20 [Cl-CH_2-*C*O]. — ^{31}P-NMR ($CDCl_3$): δ = 23.92. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 533 (100), 535 (30) [MH^+]. — $C_{24}H_{29}ClFeNO_5P$ (533.8): Ber. C 54.00, H 5.48, N 2.62; Gef. C 54.09, H 5.46, N 2.51.

7.8.3 Nachträgliche Einführung der Nukleobase durch Kupplung an den Chloracetyllinker

*Allgemeine Arbeitsvorschrift (**AAV 9**) zur Kupplung der Nukleobase*

2 mmol der (geschützten) Nukleobase werden in 30 ml DMF (*abs*.) gelöst und 2 mmol Natriumhydrid (80 %ige Suspension in Toluol) werden portionsweise zugefügt. Man erhitzt die farblose Lösung für 30 min. bei 75 °C und tropft dann eine Lösung aus 0.69 g (2 mmol) *rac*-**127** in 20 ml DMF (*abs*.) zu. Die gelbe Lösung wird weitere 60 min. bei 75 °C gerührt und nach Abkühlung auf Raumtemperatur vom Lösungsmittel mittels Hochvakuum befreit. Das gelb-orange, ölige Rohprodukt wird an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol (95:5)) chromatographiert.

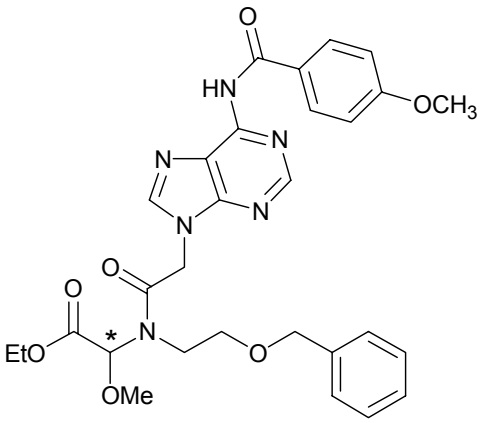
rac-((2-Benzyloxy-ethyl)-{2-[4-(4-tert.-butyl-benzoylamino)-cytosin-1-yl]-acetyl}-amino)-methoxy-essigsäureethylester, rac-**128**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 9** mit 0.50 g (2 mmol) N^4-(4-*tert*.-Butyl-benzoyl)-Cytosin **C8**[221], 0.06 g (2 mmol) Natriumhydrid (80 %ige Suspension in Toluol) und 0.69 g (2 mmol) *rac*-**127**. Das gelb-orange, ölige Rohprodukt wird an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol (95:5)) chromatographiert. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. — Ausbeute: 1.15 g (99 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.51. — Schmelzpunkt: 57 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 79:21 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 1.18 [m, 3 H, O-CH_2-CH_3]; 1.25 [s, 9 H, C(CH_3)$_3$]; 3.29 [s, 3 H, OCH_3]; 3.38-3.73 [m, 4 H, N-CH_2-CH_2-O-]; 4.05 [m, 2 H, O-CH_2-CH_3]; 4.42 [m, 2 H, O-CH_2-Ph]; 4.74 [d, 1 H (^2J 15.83), Cytosin-CH_2-CO]; 4.97 [d, 1 H (^2J 15.83), Cytosin-CH_2-CO]; 5.23 [s, 0.21 H, EtOOC-CH-N]; 5.91 [s, 0.79 H, EtOOC-CH-N]; 7.12-7.33 [m, 8 H, H-5, H-6, arH, NH]; 7.41 [d, 2 H (^3J 8.22), arH]; 7.78 [d, 2 H (^3J 8.22), arH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.86 [O-CH_2-*C*H_3]; 30.85 [C(*C*H_3)$_3$]; 34.91 [*C*(CH_3)$_3$]; 43.31 [N-*C*H_2-CH_2-O]; 50.46 [Cytosin-*C*H_2-CO]; 56.41 [OCH_3]; 61.77 [O-*C*H_2-CH_3]; 68.08 (UI), 69.08 (ÜI) [N-CH_2-*C*H_2-O]; 72.84 (UI), 73.55 (ÜI) [O-CH_2-Ph]; 82.49

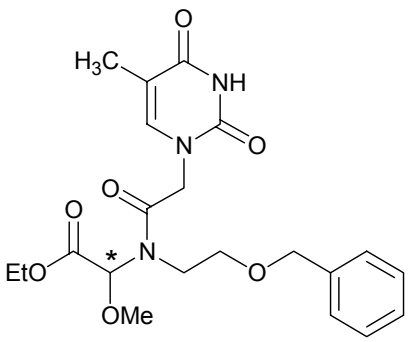
(ÜI), 87.22 (UI) [EtOOC-*C*H-N]; 96.43 [Cytosin-C-5]; 125.71, 127.43, 127.98, 128.44, 129.93, 137.40 [arC]; 149.77 [Cytosin-C-6]; 155.45 (UI), 156.73 (ÜI) [Cytosin-C-2]; 162.39 (UI), 162.62 (ÜI) [Cytosin-C-4]; 166.35 [4-*t*BuPh*C*=O]; 167.23 [Cytosin-CH_2-*C*O]; 169.26 [COOEt]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 579 (20) [MH^+]; 547 (100) [MH^+-(OCH_3)-H]. — $C_{31}H_{38}N_4O_7$ (578.7): Ber. C 64.35, H 6.62, N 9.68; Gef. C 64.36, H 6.59, N 9.61.

rac-((2-Benzyloxy-ethyl)-{2-[6-(4-methoxy-benzoylamino)-purin-9-yl]-acetyl}-amino)-methoxy-essigsäureethylester, rac-**129**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 9** mit 0.51 g (2 mmol) N^6-(4-Methoxybenzoyl)-Adenin **C9**[220], 0.06 g (2 mmol) Natriumhydrid (80 %ige Suspension in Toluol) und 0.69 g (2 mmol) *rac*-**127**. Nach der Chromatographie wird der leicht unreine gelbe Feststoff in wenig Dichlormethan gelöst und mit Petrolether 40/60 bei –18 °C zur Kristallisation gebracht. Das gereinigte Produkt ist ein amorpher, farbloser Feststoff. — Ausbeute: 0.67 g (58 %). — R_f (Dichlormethan/Methanol: (95:5)): 0.16. — Schmelzpunkt: 117 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 88:12 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 1.27 [t, 3 H (^3J 6.97), O-CH_2-CH_3]; 3.37 [s, 3 H, OCH_3]; 3.59-3.91 [m, 7 H, N-CH_2-CH_2-O-, PhOCH_3]; 4.22 [m, 2 H, O-CH_2-CH_3]; 4.56 [m, 2 H, O-CH_2-Ph]; 5.21 [s, 0.12 H, EtOOC-CH-N]; 5.25 [d, 1 H (^2J 16.89), Adenin-CH_2-CO]; 5.53 [d, 1 H (^2J 16.89), Adenin-CH_2-CO]; 5.98 [s, 0.88 H, EtOOC-CH-N]; 6.96 [d, 2 H (^3J 8.72), C_6H_4-OCH_3]; 7.36 [m, 5 H, arH]; 7.74 [s, 1 H, H-2]; 8.01 [d, 2 H (^3J 8.72), C_6H_4-OCH_3]; 8.72 [s, 1 H, H-8]; 9.20 [bs, 1 H, NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 14.00 (ÜI), 14.79 (UI) [O-CH_2-*C*H_3]; 43.98 (ÜI), 44.49 (ÜI), 46.75 (UI), 47.30 (UI) [N-*C*H_2-CH_2-O, Adenin-*C*H_2-CO]; 55.41 [PhOCH_3]; 56.83 (ÜI), 57.28 (UI) [OCH_3]; 62.07 (ÜI), 62.65 (UI) [O-*C*H_2-CH_3]; 68.69 (UI), 69.33 (ÜI) [N-CH_2-*C*H_2-O]; 73.08 (UI), 73.81 (ÜI) [O-CH_2-Ph]; 83.17 (ÜI), 88.65 (UI) [EtOOC-*C*H-N]; 113.31 [arC]; 122.09 [Adenin-C-5]; 125.96, 127.50, 128.09, 128.22, 128.59, 129.94, 137.32 [arC]; 143.80 [Adenin-C-2]; 149.60 [Adenin-C-4]; 152.06 [Adenin-C-8]; 152.48 [Adenin-C-6]; 163.10 (ÜI), 164.14 (UI) [CONH]; 167.29 (ÜI), 167.94 (UI), 168.66 [A^{Anis}-CH_2-*C*O, COOEt]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 577.8 (100) [MH^+]. — $C_{29}H_{32}N_6O_7$ (576.6): Ber. C 60.41, H 5.59, N 14.57; Gef. C 60.40, H 5.64, N 14.58.

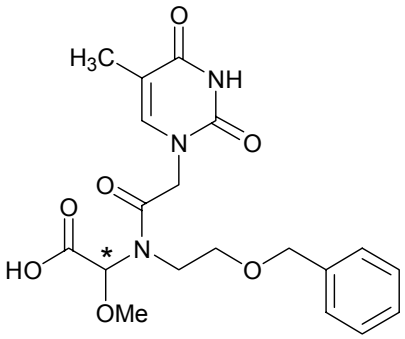
*rac-{(2-Benzyloxy-ethyl)-[2-(thymin-1-yl)-acetyl]-amino}-methoxy-essigsäureethylester, rac-***123**



Die Darstellung erfolgt nach **AAV 9** mit 0.63 g (5 mmol) Thymin, 0.15 g (5 mmol) Natriumhydrid (80 %ige Suspension in Toluol) und 1.72 g (5 mmol) *rac*-**127**. Das gelbe, ölige Rohprodukt wird an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol (95:5)) chromatographiert. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff. — Ausbeute: 1.61 g (74 %). — Die analytischen Daten stimmen mit den oben beschriebenen (**Kap. 7.8.1**) überein. — Schmelzpunkt: 51 °C. — Mischungsschmelzpunkt mit *rac*-**123** aus **Kap. 7.8.1**: 50°C.

7.8.4 Synthese von *C*-terminal entschützten DNA/PNA-Linkermolekülen

*rac-{(2-Benzyloxy-ethyl)-[2-(thymin-1-yl)-acetyl]-amino}-methoxy-essigsäure, rac-***130**



1.49 g (3.44 mmol) *rac*-**123** werden in 20 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur werden 5 ml 2 N wäßrige Natronlauge zugegeben. Man läßt 1 h bei Raumtemperatur rühren. Nach dieser Zeit ist im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr vorhanden. Es werden 20 ml Wasser und 100 ml Dichlormethan zugegeben, die Phasen getrennt und die basisch-wäßrige Phase mit 3 x 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden verworfen und die wäßrige Phase mit 4 N wäßriger Salzsäure angesäuert (pH = 1) und wiederum mit 3 x 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten. — Ausbeute: 1.11 g (80 %). — Schmelzpunkt: 142-144 °C. — ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = (das Produkt liegt in Form zweier Rotamere im Verhältnis 67:33 in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur vor) 1.72 [s, 2.01 H, Thymin-CH_3]; 1.83 [s, 0.99 H, Thymin-CH_3]; 3.38 [s, 2.01 H, OCH_3]; 3.47 [s, 0.99 H, OCH_3]; 3.48-3.82 [m, 4 H, N-CH_2-CH_2-O-]; 4.50 [m, 2.66 H, O-CH_2-Ph, T-CH_2-CO]; 4.72 [m, 1.34 H, T-CH_2-CO]; 5.20 [s, 0.33 H, HOOC-C*H*-N]; 5.91 [s, 0.67 H, HOOC-C*H*-N]; 6.48 [s, 0.67 H, Thymin-CH]; 7.02 [s, 0.33 H, Thymin-CH]; 7.16-7.42 [m, 5 H, arH]; 9.03 [bs, 1 H, COOH]; 9.97 [s, 0.67 H, Thymin-NH]; 10.47 [s, 0.33 H, Thymin-NH]. — ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 12.10 [Thymin-CH_3]; 41.54 (UI), 44.51 (ÜI) [N-*C*H_2-CH_2-O]; 49.19 (ÜI), 50.10 (UI) [T-*C*H_2-CO]; 56.77 (ÜI), 57.04 (UI) [OCH_3]; 68.72 (UI), 69.37 (ÜI) [N-CH_2-*C*H_2-O]; 73.55 (UI), 73.78 (ÜI) [O-CH_2-Ph]; 83.40 (ÜI), 87.78 (UI) [HOOC-*C*H-N]; 110.66 [Thymin-C-5]; 127.88, 128.27, 128.41, 128.62, 137.55 [arC]; 141.55 (ÜI), 142.05 (UI) [Thymin-C-6]; 151.45 [Thymin-C-2]; 165.04 [Thymin-C-4]; 168.50 (UI), 168.74 (UI), 169.19 (ÜI), 169.59 (ÜI) [T-CH_2-*C*O, COOH]. — MS (CI, *i*-Butan): m/z (%) = 374 (100) [MH^+-(OCH_3)-H]. — $C_{19}H_{23}N_3O_7$ (405.4): Ber. C 56.29, H 5.72, N 10.36; Gef. C 56.26, H 5.77, N 10.40.

Kapitel 8

Anhang

Daten zur Röntgenstrukturanalyse der Verbindung (*R*)-(+)-61

Tab. 8.1 Kristalldaten von (*R*)-(+)-**61**

Formel	$C_{17}H_{22}BrNO_3$	
M_r	368.27	
Meßtemperatur	193(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoclinic	
Raumgruppe	$P2_1$	
Zellparameter	a = 7.3495(4) Å	α = 90°
	b = 10.1636(6) Å	β = 92.316(8)°
	c = 11.2789(9) Å	γ = 90°
Volumen	841.82(10) $Å^3$	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.453 Mg/m^3	
Absorptionskoeffizient	2.453 mm^{-1}	
F(000)	380	
Kristallgröße	0.51 x 0.27 x 0.17 mm^3	
Gemessener theta-Bereich	2.70 bis 26.01°.	
Indexbereich	-8<=h<=8, -12<=k<=12, -13<=l<=13	
Zahl der Reflexe, gesamt	10005	
Zahl der Reflexe, unabhängig	3210 [R(int) = 0.0464]	
Zahl der Reflexe, signifikant	2828 [I>2sigma(I)]	
Vollständigkeit bis theta = 26.01°	96.9 %	
Absorptionskorrektur	numerisch	
Max. und min. Transmission	0.6805 und 0.3676	
Verfeinerungsmethode	„Full-matrix least-squares“ auf F^2	
Daten/Einschränkungen/Parameter	3210/1/200	

„Goodness-of-fit“ auf F^2	0.964
Endgültige R-Indices [I>2sigma(I)]	$R_1 = 0.0253$, $\omega R_2 = 0.0524$
R-Indices (alle Daten)	$R_1 = 0.0323$, $\omega R_2 = 0.0539$
Absolutstrukturparameter	-0.009(7)
Größtes Maximum/Minimum	0.254 and -0.294 e.$Å^{-3}$

Tab. 8.2. Atomkoordinaten (x 10^4) und äquivalente isotrope Auslenkparameter ($Å^2$x 10^3) für (*R*)-(+)-**61** („U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor“).

x	y	z	U(eq)	
Br(1)	-214(1)	-3497(1)	-8129(1)	37(1)
O(1)	7258(3)	-6850(2)	-9810(2)	26(1)
O(2)	3578(3)	-9874(2)	-8839(2)	32(1)
O(3)	4948(4)	-11145(2)	-7481(2)	54(1)
N(1)	6577(3)	-8279(2)	-8377(2)	19(1)
C(1)	1755(3)	-4672(3)	-8377(2)	24(1)
C(2)	1378(4)	-5925(2)	-8798(2)	26(1)
C(3)	2811(4)	-6773(3)	-8999(2)	27(1)
C(4)	4595(4)	-6367(2)	-8781(2)	20(1)
C(5)	4925(4)	-5092(2)	-8379(2)	22(1)
C(6)	3506(4)	-4239(2)	-8169(2)	24(1)
C(7)	6210(3)	-7200(2)	-9031(2)	20(1)
C(8)	5445(3)	-8764(2)	-7424(2)	19(1)
C(9)	6586(3)	-8803(2)	-6236(2)	18(1)
C(10)	8292(4)	-9626(2)	-6388(2)	27(1)
C(11)	9391(4)	-9181(3)	-7434(2)	30(1)
C(12)	8203(4)	-9081(2)	-8569(2)	25(1)
C(13)	4636(4)	-10084(2)	-7879(2)	22(1)
C(14)	5464(4)	-9399(2)	-5242(2)	26(1)
C(15)	3741(4)	-8673(4)	-4930(2)	37(1)
C(16)	7072(4)	-7351(2)	-5942(2)	22(1)
C(17)	8189(5)	-7151(3)	-4791(3)	38(1)

Tab. 8.3 Bindungslängen [Å] und -winkel [°] für (*R*)-(+)-**61**

Br(1)-C(1)	1.906(3)	C(4)-C(7)	1.494(4)
O(1)-C(7)	1.243(3)	C(5)-C(6)	1.384(4)
O(2)-C(13)	1.324(3)	C(8)-C(13)	1.547(3)
O(3)-C(13)	1.187(3)	C(8)-C(9)	1.553(3)
N(1)-C(7)	1.343(3)	C(9)-C(10)	1.523(3)
N(1)-C(8)	1.471(3)	C(9)-C(14)	1.542(3)
N(1)-C(12)	1.470(3)	C(9)-C(16)	1.550(3)
C(1)-C(6)	1.371(4)	C(10)-C(11)	1.525(4)
C(1)-C(2)	1.383(4)	C(11)-C(12)	1.524(4)
C(2)-C(3)	1.387(4)	C(14)-C(15)	1.520(4)
C(3)-C(4)	1.386(4)	C(16)-C(17)	1.522(4)
C(4)-C(5)	1.391(3)		
C(7)-N(1)-C(8)	124.7(2)	N(1)-C(8)-C(9)	109.75(19)
C(7)-N(1)-C(12)	121.2(2)	C(13)-C(8)-C(9)	116.85(17)
C(8)-N(1)-C(12)	114.11(18)	C(10)-C(9)-C(14)	109.43(19)
C(6)-C(1)-C(2)	121.9(2)	C(10)-C(9)-C(16)	111.3(2)
C(6)-C(1)-Br(1)	119.11(19)	C(14)-C(9)-C(16)	110.14(18)
C(2)-C(1)-Br(1)	119.0(2)	C(10)-C(9)-C(8)	109.53(18)
C(1)-C(2)-C(3)	119.1(2)	C(14)-C(9)-C(8)	110.6(2)
C(4)-C(3)-C(2)	120.3(2)	C(16)-C(9)-C(8)	105.79(17)
C(3)-C(4)-C(5)	119.1(2)	C(9)-C(10)-C(11)	112.9(2)
C(3)-C(4)-C(7)	123.4(2)	C(12)-C(11)-C(10)	111.5(2)
C(5)-C(4)-C(7)	117.4(2)	N(1)-C(12)-C(11)	110.8(2)
C(6)-C(5)-C(4)	121.1(2)	O(3)-C(13)-O(2)	123.6(2)
C(1)-C(6)-C(5)	118.5(2)	O(3)-C(13)-C(8)	126.6(2)
O(1)-C(7)-N(1)	120.4(2)	O(2)-C(13)-C(8)	109.7(2)
O(1)-C(7)-C(4)	119.4(2)	C(15)-C(14)-C(9)	116.9(2)
N(1)-C(7)-C(4)	120.1(2)	C(17)-C(16)-C(9)	114.9(2)
N(1)-C(8)-C(13)	105.65(17)		

Tab. 8.4 Torsionswinkel [°] für (*R*)-(+)-**61**

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.9(4)	C(7)-N(1)-C(12)-C(11)	122.3(2)
Br(1)-C(1)-C(2)-C(3)	178.9(2)	C(8)-N(1)-C(12)-C(11)	-57.4(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.0(4)	C(10)-C(11)-C(12)-N(1)	51.8(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-1.2(4)	N(1)-C(8)-C(13)-O(3)	114.0(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	-176.9(2)	C(9)-C(8)-C(13)-O(3)	-8.4(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	1.5(4)	N(1)-C(8)-C(13)-O(2)	-63.0(3)
C(7)-C(4)-C(5)-C(6)	177.5(2)	C(9)-C(8)-C(13)-O(2)	174.7(2)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-0.6(4)	C(10)-C(9)-C(14)-C(15)	177.7(2)
Br(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-178.52(18)	C(16)-C(9)-C(14)-C(15)	55.0(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0.7(4)	C(8)-C(9)-C(14)-C(15)	-61.5(3)
C(8)-N(1)-C(7)-O(1)	179.0(2)	C(10)-C(9)-C(16)-C(17)	-61.7(3)
C(12)-N(1)-C(7)-O(1)	-0.8(3)	C(14)-C(9)-C(16)-C(17)	59.9(3)
C(8)-N(1)-C(7)-C(4)	2.5(3)	C(8)-C(9)-C(16)-C(17)	179.4(2)
C(12)-N(1)-C(7)-C(4)	-177.2(2)		
C(3)-C(4)-C(7)-O(1)	114.2(3)		
C(5)-C(4)-C(7)-O(1)	-61.6(3)		
C(3)-C(4)-C(7)-N(1)	-69.4(3)		
C(5)-C(4)-C(7)-N(1)	114.8(2)		
C(7)-N(1)-C(8)-C(13)	112.7(2)		
C(12)-N(1)-C(8)-C(13)	-67.5(2)		
C(7)-N(1)-C(8)-C(9)	-120.5(2)		
C(12)-N(1)-C(8)-C(9)	59.3(2)		
N(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-55.4(2)		
C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	64.8(3)		
N(1)-C(8)-C(9)-C(14)	-176.09(18)		
C(13)-C(8)-C(9)-C(14)	-55.9(3)		
N(1)-C(8)-C(9)-C(16)	64.7(2)		
C(13)-C(8)-C(9)-C(16)	-175.1(2)		
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	174.6(2)		
C(16)-C(9)-C(10)-C(11)	-63.5(3)		
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	53.2(3)		
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-51.8(3)		

Literatur und Anmerkungen

[1] Marshall, G. R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3547-3558.

[2] Gante, J. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1780-1802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1699-1721.

[3] Als Peptidmimetikum wird definitionsgemäß ein Stoff bezeichnet, der eine dem Peptid-Original analoge Sekundärstruktur sowie andere Strukturmerkmale aufweist, aufgrund derer er das native Peptid von Rezeptoren oder Enzymen verdrängt und entweder die Effekte des Peptid-Originals unterdrückt (Antagonist-Inhibitor) oder dieselben Effekte wie dieses hervorruft (Agonist).

[4] Übersichten bieten: (a) Olson, G. L.; Bolin, D. R.; Bonner, M. P.; Bös, M.; Cook, C. M.; Fry, D. C.; Graves, B. J.; Hatada, M.; Hill, D. E.; Kahn, M.; Madison, V. S.; Rusiecki, V. K.; Sarabu, R.; Sepinwall, J.; Vincent, G. P.; Voss, M. E. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3039-3049; (b) Kahn, M. *Synlett* **1993**, 821-826; (c) Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303-1326; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1244-1267; (d) Adang, A. E. P.; Hermkens, P. H. H.; Linders, J. T. M.; Ottenheijm, H. C. J.; van Staveren, C. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, *113*, 63-78; siehe aber auch [1,2,6].

[5] (a) DeGrado, W. F.; *Adv. Protein Chem.* **1988**, *39*, 51-56; (b) Rose, G. D.; Gierasch, L. M.; Smith, J. A. *Adv. Protein Chem.* **1985**, *37*, 1-13; (c) Hirschmann, R. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1305-1330; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1278-1303; (d) Hruby, V. J.; Al-Obeidi, F.; Kazmierski, W. *Biochem. J.* **1990**, *268*, 249.

[6] Liskamp, R. M. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, *113*, 1-19.

[7] Hölzemann, G. *Kontakte (Darmstadt)* **1991**, 3-12.

[8] Für die Entwicklung eines Peptidmimetikum werden derzeit natürliche Substrate als Ausgangspunkt benötigt. De-novo-Design bedeutet aber: Entwicklung ohne einen solchen Ausgangspunkt. Wenn man bedenkt, daß zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine zum großen Teil auf Empirie beruhende, zeit- und geldraubende Vorgehensweise bei der Entwicklung von Pharmazeutika vorherrscht, könnte eine De-novo-Synthese einen hohen Beitrag zum rationellen Drug-Design leisten.

[9] Der β-turn ist ein Strukturmotiv, das zahlreichen biologisch aktiven, cyclischen Peptiden gemeinsam ist und das in vielen Fällen auch für die biologische aktive Form linearer Peptide postuliert wird.[5b] Unter einem β-turn versteht man ein Segment aus vier Aminosäuren (*i* bis *i*+3), das auftritt, wenn ein Peptidstrang seine Richtung ändert. Zu den unterschiedlichen Typen von β-turn-Anordnungen siehe auch: Haque, T. S.; Little, J. C.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6975-6985. Herausragende Beispiele für die Entwicklung von Peptidmimetika sind zu finden unter: (a) Freidinger, R. M.; Veber, D. F.; Perlow, D. S.; Brooks, J. R.; Saperstein, R. *Science* **1980**, *210*, 656-658; (b) Saragovi, H. U.; Fitzpatrick, D.; Raktabutr, A.; Nakanishi, H.; Kahn, M.; Greene, M. I. *Science* **1991**, *253*, 792-795. Weitere Beispiele sind sehr übersichtlich dargestellt: siehe [2].

[10] Unter einem γ-turn versteht man ein Segment aus drei Aminosäuren, das auftritt, wenn ein Peptidstrang seine Richtung ändert. Auch γ-turns werden, wenn auch in geringerem Umfang, in Peptiden gefunden und durch entsprechende Mimetika nachgeahmt: (a) Sato, M; Lee, Y. H.; Nakanishi, H.; Johnson, M. E.; Chrusciel, R. A.; Kahn, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *187*, 999-1006; (b) Callahan, J. F.; Newlander, K. A.; Burgess, J. L.; Egglestone, D. S.; Nichols, A.; Wong, A.; Huffman, W. F. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3479-3488; Weitere Beispiele sind sehr übersichtlich dargestellt: siehe [2].

[11] (a) Kemp, D. S.; Curran, T. P.; Davis, W. M.; Boyd, J. G.; Muendel, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6672-6682; (b) Kemp, D. S.; Curran, T. P.; Boyd, J. G.; Allen, T. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6683-6697.

[12] Schneider, J. P.; Kelly, J. W. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2169-2187.

[13] Gillespie, P.; Cicariello, J.; Olson, G. L. *Biopolymers* **1997**, *43*, 191-217.

[14] (a) Gibson, S. E.; Guillo, N.; Tozer, M. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 585-615; (b) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789-12854.

[15] Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539-1650.

[16] (a) Kemp, D. S.; Sun, E. T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3759-3760; (b) Kemp, D. S.; McNamara, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3761-3764; (c) Kemp, D. S.; McNamara, P. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2286-2288; (d) Kemp, D. S.; McNamara, P. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5834-5838; (e) Yanagisawa, H.; Ishihara, S.; Ando, A.;

Kanazaki, T.; Miyamoto, S.; Koike, H.; Iijima, Y.; Oizumi, K.; Matsushita, Y.; Hata, T. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1984-1991; (f) Flynn, G. A.; Giroux, G. L.; Dage, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7914-7915.

[17] Fischer, G. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *29*, 119-127.

[18] Keller, M.; Sager, C.; Dumy, P.; Schutkowski, M.; Fischer, G. S.; Mutter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2714-2720.

[19] (a) MacArthur, M. W.; Thornton, J. M. *J. Mol. Biolog.* **1991**, *218*, 397-412; (b) Ananthanarayanan, V. S.; Attahpoku, S.; Mukkamala, P. L.; Rehse, P. H. J. *Biosciences* **1985**, *8*, 209-221; (c) Chou, P. Y.; Fasman, G. D. *J. Mol. Biol.* **1977**, *115*, 135-175; (d) Peczuh, M. W.; Hamilton, A. D. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2479-2494, und dort zitierte Literatur.

[20] Gramberg, D.; Weber, C.; Beeli, R.; Inglis, J.; Bruns, C.; Robinson, J. A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1588-1606.

[21] (a) Kim, P. S.; Baldwin, R. L. *Annu. Rev. Biochem.* **1982**, *51*, 459-489; (b) Fischer, G. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1479-1501; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1415-1436, und dort zitierte Literatur; (c) Chen, J. K.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1041-1057; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 953-969, und dort zitierte Literatur.

[22] Müller, G.; Gurrath, M.; Kessler, H. *Proteins: Struct., Funct., Genet.* **1993**, *15*, 235-251.

[23] Wüthrich, K.; Billeter, M.; Braun, W. *J. Mol. Biol.* **1984**, *180*, 715-740.

[24] (a) Eberhardt, E. S.; Loh, S. N.; Raines, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3055-3056; Kofron, J. L.; Kuzmic, P.; Kishore, V.; Bonilla, E.; Rich, D. H. *Biochemistry* **1991**, *30*, 6127-6134.

[25] (a) Gratwohl, C.; Wüthrich, K. *Biopolymers* **1976**, *15*, 2025-2041; (b) Gratwohl, C.; Wüthrich, K. *Biopolymers* **1981**, *20*, 2623-2633.

[26] (a) Simon, S. M.; Peskin, C. S.; Oster, G. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 3770-3774; (b) Odefey, C.; Mayr, L. M.; Schmid, F. X. *J. Mol. Biol.* **1995**, *245*, 69-78.

[27] In der Zelle beschleunigen daher die Peptidyl-Prolyl-*cis*/*trans*-Isomerasen (Abk. PPIasen) die Umwandlung der beiden Konformere. Diese Enzymkatalyse ist für das zelluläre Geschehen von außerordentlicher Bedeutung: siehe [21b].

[28] Rabenstein, D. L.; Shi, T.; Spain, S. *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 918-925.

[29] (a) Wöhr, T; Wahl, F.; Nefzi, A.; Rohwedder, B; Sato, I.; Sou, X.; Mutter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9218-9227; (b) Dumy, P.; Keller, M.; Ryan, D. E.; Rohwedder, B.; Wöhr, T.; Mutter, M. *J. Am. Chem. Soc*. **1997**, *119*, 918-925.

[30] (a) Mutter, M.; Wöhr, T.; Gioria, S.; Keller, M. *Biopolymers* **1999**, *51*, 121-128; (b) Wu, W.-J.; Raleigh, D. P. *Biopolymers* **1998**, *45*, 381-394; (c) Halab, L.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3312-3321; (d) Beausoleil, E.; Sharma, R.; Michnick, S. W.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6572-6578; (e) Beausoleil, E.; Lubell, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12902-12908; (f) Bisang, C.; Weber, C.; Inglis, J.; Schiffer, C. A.; Vangunsteren, W. F.; Jelesarov, I.; Bosshard, H. R.; Robinson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7904-7915; (g) Marraud, M.; Dupomt, V.; Grand, V.; Zerkout, S.; Lecoq, A.; Boussard, G.; Vidal, J.; Collet, A.; Aubry, A. *Biopolymers* **1993**, *33*, 1135-1148; (h) Siemon, I. Z.; Stefanowicz, P.; Czaplewski, C.; Ciarkowski, J. *Pol. J. Chem.* **1995**, *69*, 902-911; (i) Liang, G.; Rito, C. J.; Gellman, S. H. *Biopolymers*, **1992**, *32*, 293-301; (j) McDonald, D. Q.; Still, W. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1385-1391, (k) Kim, K. H.; Dumas, J. P.; Germanas, J. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3138-3144; (l) Dumy, P. *Chimia* **1998**, 156-157; (m) Bisang, C.; Weber, C.; Robinson, J. A. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1825-1842; (n) Hayashi, T.; Asai, T.; Ogoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3039-3042; (o) Gallo, E. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9774-9788 (p) Tong, Y; Olczak, J.; Zabrocki, J.; Gershengorn, M. C.; Marshall, G. R.; Moeller, K. D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9791-9800; (q) Evans, M. C.; Johnson, R. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9801-9808.

[31] Interessant ist auch die Änderung der biologischen Aktivität des prolinhaltigen Nonapeptides Oxytocin, welches klinisch zur Stimulation der Kontraktion der Gebärmutter und der Erhöhung der Muttermilchproduktion genutzt wird, in Abhängigkeit von der *cis*/*trans*-Amidisomerie des Prolins. Eine, durch die Verwendung von 5-*tert*.-Butylprolin anstelle von Prolin, selektiv induzierte *cis*-Anordnung *N*-terminal zu Prolin, kann mit einer antagonistischen Wirkung des Peptides Oxytocin einher gehen, während eine *trans*-Anordnung diese Wirkung verstärken kann (Agonismus): (a) López-Zeno, J. A.; Peaceman, A. M.; Adashek, J. A.; Socol, M. L. *Engl. J. Med.* **1992**, *326*, 450-454; (b) Bélec, L.; Slaninova, J.; Lubell, W. D. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1448-1455.

[32] Pellegrini, N.; Refouvelet, B.; Crini, G.; Blaque, O.; Kubicki, M. M.; Robert, J.-F. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 950-955.

[33] (a) Beausoleil, E.; Lubell, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12902-12908; (b) Hart, S. A.; Sabat, M.; Etzkorn, F. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7580-7581; (c) Soth, M.; Nowick, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 276-281; (d) Brady, J. F.; Paleveda, W. J.; Arison, B. H.; Saperstein, R.; Brady, E. J.; Raynor, K.; Reisine, T.; Veber, D. F.; Freidinger, R. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3449-3466; (e) Hinds, M. G.; Richards, N. G. J.; Robinson, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1447-1449.

[34] In der Literatur wird die Pipecolinsäure auch häufig als „Homoprolin“ bezeichnet, da sie sich von Prolin nur durch den um eine Methylengruppe vergrößerten Ring unterscheidet. Um aber Irreführungen zu vermeiden, wird in dieser Arbeit auf diesen Begriff verzichtet, und durchgängig nur der Begriff Pipecolinsäure verwendet.

[35] (a) Veber, D. F.; Williams, P. D.; Tung, R. D.; Bock, M. G.; Dipardo, R. M.; Erb, J. M.; Lundell, G. F.; Perlow, D. S.; Clinesmith, B. V.; Pettiborne, D. J.; Freidinger, R. M. *Peptides 1990*, ESCOM Science Publisher B. V., Leiden **1991**; (b) Matsoukas, J.; Hondrelis, J.; Agelis, G.; Yamdagni, R.; Ganter, R. C.; Moore, G. J. *Peptides 1990*, ESCOM Science Publisher B. V., Leiden **1991**; (c) Balaspiri, L.; Somlai, C.; Telgdy, G.; Laszlo, F. A. *Peptides 1990*, ESCOM Science Publisher B. V., Leiden **1991**.

[36] Wu, W.-J.; Raleigh, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6689-6698.

[37] Toniolo, C. *Int. J. Peptide Protein Res.* **1990**, *35*, 287-300.

[38] Genin, M. J.; Gleason, W. B.; Johnson, R. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 860-866.

[39] (a) Kern, D.; Schutkowski, M.; Drakenberg, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8403-8408; (b) Zabriesky, T. M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3046-3048; (c) Zhao, Z.; Liu, X.; Shi, Z.; Danley, L.; Huang, B.; Jiang, R.-T.; Tsai, M.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3535-3536.

[40] (a) Zamecnik, P. C.; Stephenson, M. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1978**, *75*, 280-284; (b) Zamecnik, P. C.; Stephenson, M. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1978**, *75*, 285-288.

[41] Stryer, L. *Biochemistry*, 3. Auflage, W. H. Freeman and Company, New York, **1988**.

[42] van der Laan, A. *Dissertation*, Reichsuniversität Leiden, Holland **1998**.

[43] Eine noch ursächlichere Therapie einer Krankheit ist der Austausch oder die Veränderung des Erbgutmaterials, der DNA.

[44] Eine sehr gute Übersichten bietet: Uhlmann, E.; Peyman, A. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 544-584.

[45] Die in allen Zellen vorkommende RNase H erkennt einen Doppelstrang aus DNA und RNA und schneidet die zum Oligonukleotid komplementäre mRNA durch Hydrolyse einer oder meist mehrerer Phosphordiesterbindungen. Dadurch wird die Bindungsfestigkeit des Antisense-Oligonukleotids an die mRNA stark reduziert, so daß das Oligonukleotid dissoziiert und für die erneute Bindung an ein weiteres RNA-Molekül zur Verfügung steht. Dieser pseudokatalytische Prozeß erklärt auch, warum bestimmte Oligonukleotid-Derivate, die die RNase H nicht zu stimulieren vermögen, trotz hoher Bindungsaffinität nur schwache Inhibitoren sind.

[46] (a) Furukawa, Y.; Kobayashi, K.; Kanai, Y.; Honjo, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 1273-1278; (b) Inoue, H.; Hayase, Y.; Imura, A.; Iwai, S.; Miura, K.; Ohtsuka, E. *Nucleic Acids Res.* **1987**, *15*, 6131-6148; (c) Shibahara, S.; Mukai, S.; Nishihara, T.; Inoue, H.; Ohtsuka, E.; Morisawa, H. *Nucleic Acids Res.* **1987**, *15*, 4403-4415; (d) Shibahara, S.; Mukai, S.; Morisawa, H.; Nakashima, H.; Kobayashi, S.; Yamamoto, N. *Nucleic Acids Res.* **1989**, *17*, 230-252.

[47] (a) Liboska, R.; Masojidkova, M.; Rosenberg, I. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 313-332.

[48] (a) Eschenmoser, A.; Dobler, M. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 218-259; (b) Böhringer, M.; Roth, H.-J.; Hunziker, J.; Göbel, M.; Krishnan, R.; Giger, A.; Schweizer, B.; Schreiber, J.; Leumann, C.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1416-1477; (c) Hunziker, J.; Roth, H.-J.; Böhringer, M.; Diederichsen, U.; Göbel, M.; Krishnan, R.; Jaun, B.; Leumann, C.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 259-352; (d) Otting, G.; Billeter, M.; Wüthrich, K.; Roth, H.-J.; Leumann, C.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2701-2756; (e) Groebke, K.; Hunziker, J.; Fraser, W.; Peng, L.; Diederichsen, U.; Zimmermann, K.; Holzner, A.; Leumann, C.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 375-474; (f) Pitsch, S.; Wendeborn, S.; Jaun, A.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2161-2183; (g) Pitsch, S.; Krishnamurty, R.; Bolli, M.; Wendborn, S.; Holzner, A.; Minton, M.; Leseuer, C.; Schlonvogt, I.; Jaun, A.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1621-1635.

[49] (a) Povsic, T. S.; Dervan, P. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3059-3061; (b) Sanghvi, Y. S.; Hoke, G. D.; Freier, S. M.; Zounes, M. C.; Gonzales, C.; Cummins, L.; Cook, P.

D. *Nucleic Acids Res.* **1993**, *21*, 3197-3203; (c) Wang, S.; Kool, E. T. *Biochemstry* **1995**, *34*, 4125-4132; (d) Sowers, L. C.; Shaw, B. S.; Sedwick, W. D. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *148*, 790-794; (e) Froehler, B. C.; Wadwani, S.; Terhorst, T. J.; Gerrard, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5307-5310; (f) Sagi, J.; Szemzo, A.; Ebinger, K.; Szabolcs, A.; Sagi, G.; Ruff, E.; Otvos, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2191-2194; (g) Froehler, B. C.; Jones, R. J.; Cao, X.; Terhorst, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1003-1006; (h) Colocci, N.; Dervan, P. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 785-786; (i) Seela, F.; Thomas, H. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 94-108; (j) Gutierrez, J.; Terhorst, T. J.; Matteucci, M. D.; Froehler, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5540-5544.

[50] (a) De Clercq, E.; Eckstein, F.; Sternbach, H.; Morgan, T. C. *Virology* **1970**, *42*, 421-428; (b) Eckstein, F.; *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 431-447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 423-439; (c) Ghosh, M. K.; Ghosh, K.; Dahl, O.; Cohen, J. S. *Nuleic Acids Res.* **1993**, *21*, 5761-5766.

[51] (a) Nielsen, J.; Brill, W. K.-D.; Caruthers, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2911-2914; (b) Brill, W. K.-D.; Nielsen, J.; Caruthers, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5517-5520; (c) Brill, W. K.-D.; Tang, J.-Y.; Ma, Y.-X.; Caruthers, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2321-2322.

[52] (a) Miller, P. S.; Yano, J.; Yano, E.; Carrol, C.; Jayaraman, K.; Ts`O, P. O. P. *Biochemistry* **1979**, *18*, 5134-5143; (b) Miller, S.; Agris, C. H.; Murakami, A.; Reddy, P. M.; Spitz, S. A.; Ts`O, P. O. P. *Nucleic Acids Res.* **1983**, *11*, 6225-6242.

[53] Arya, D. P.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6619-6620.

[54] Uhlmann, E. *Chem. unserer Zeit* **1998**, *32*, 150-160.

[55] Fomivirsen® hemmt die Vermehrung des *humanen Cytomegalievirus* (CMV), das bei vielen AIDS-Patienten eine oputunitische Infektion der Retina des Auges verursacht.

[56] Wang, Z.; Chen, L.; Bayly, S. F.; Torrence, T. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1357-1360.

[57] Inaki, Y. *Curr. Top. Polym. Sci*. **1987**, *1*, 80-99.

[58] (a) Cassidy, F.; Jones, A. S. *Eur. Polym. J.* **1966**, *2*, 319-328; (b) Doel, M. T.; Jones, A. S.; Taylor, N. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2285-2288; (c) Buttrey, J. D.; Jones, A. S.; Walker, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 73-75; (d) Weller, D. D.; Daly, D. T.; Olson, W. K.; Summerton, J. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6000-6006; (e) Lenzi, A.;

Reginato, G.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1713-1716; (f) Lenzi, A.; Reginato, G.; Taddei, M.; Trifilieff, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1717-1718; (g) Ciapetti, P.; Soccolini, F.; Taddei, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1167-1176; (g) Howarth, N. M.; Wakelin, L. P. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5441-5450; (h) Almarrson, Ö.; Bruice, T. C.; Kerr, J.; Zuckermann, R. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 7518-7522.

59 ODN = Oligodesoxyribonukleotid

60 Nielsen, P. E.; Egholm, M.; Berg, R. H.; Buchardt, O. *Science* **1991**, *254*, 1497-1500.

61 Es wurden bemerkenswert hohe Schmelzpunkte (T_m) für PNA/DNA-, PNA/mRNA- und PNA/PNA-Doppelhelices sowie PNA/DNA/PNA-Tripelhelices gefunden: (a) Egholm, M.; Buchardt, O.; Freier, S. M.; Driver, D. A.; Berg, R. H.; Kim, S. K.; Nordén, B.; Nielsen, P. E. *Nature* **1993**, *365*, 566-568; (b) Wittung, P.; Nielsen, P. E.; Buchardt, O.; Egholm, M.; Nordén, B. *Nature* **1994**, *368*, 561-563. Für eine genauere Beschreibung von PNA/DNA/PNA-Tripelhelices siehe (a) Srinivasan, A. R.; Olson, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 484-491; (b) Srinivasan, A. R.; Olson, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 492-499.

62 Die z. B. oben erwähnten Phosphorthiolate (**F**, **Abb. 1.6**) werden aufgrund des Stereozentrums am Phosphoratom als ein Diastereomerengemisch synthetisiert. Dieses hat einen negativen Effekt auf die Bindungsstärke mit Nukleinsäuren, da eine All-R_P-Konfiguration einen Duplexkomplex mehr destabilisiert als eine All-S_P-Konfiguration: Suska, A.; Grajkowski, A.; Wilk, A.; Uznanski, B.; Blaszczyk, J; Wieczorek; M.; Stec, W. J. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 707-714.

63 Eriksson, M.; Nielsen, P. E. *Quart. Rev. Biophysics* **1996**, *29*, 369-394.

64 Demidov, V. V.; Potaman, V. N.; Kamenetskii, M. D. F.; Egholm, E.; Buchardt, O.; Sonnichsen, S. H.; Bielsen, P. E. *Biochem. Pharmacology* **1994**, *48*, 1310-1313.

65 (a) Thomson, S. A.; Josey, J. A.; Cadilla, R.; Gaul, M. D.; Hassman, C. F.; Luzzio, M. J.; Pipe, A. J.; Reed, K. L.; Ricca, D. J.; Wiethe, R. W.; Noble, S. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6179-6194; (b) Goodwin, T. E.; Holland, R. D.; Lay Jr.; J. O.; Raney, K. D. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2231-2234; (c) Seitz, O. *Tetrahedron* **1999**, *40*, 4161-4164; (d) Aldrian-Herrada, G.; Rabié, A.; Wintersteiger, R.; Brugidou, J. *J. Peptide Sci.* **1998**, *4*, 266-281; (e) Mayfield, L. D.; Corey, D. R. *Bioorg. Med. Chem.*

Lett. **1999**, *9*, 1419-1422; (f) Planas, M.; Bardají, E.; Jensen, K. J.; Barany, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7281-7289.

66 (a) Egholm, M.; Burchardt, O.; Nielsen, P. E.; Berg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9677-9678; (b) Egholm, M.; Buchardt, O.; Freier, S. M.; Driver, D. A.; Berg, R. H.; Kim, S. K.; Nordén, B.; Nielsen, P. E. *Nature*, **1993**, *365*, 566-568; (c) Dueholm, K. L.; Petersen, K. H.; Jensen, D. K.; Egholm, M.; Nielsen, P. E.; Buchardt, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1077-1080; (d) Lagriffoul, P.-H.; Egholm, M.; Nielsen, P. E.; Berg, R. H.; Buchardt, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1081-1082; (e) Wittung, P.; Nielsen, P. E.; Buchardt, O.; Egholm, M.; Nordén, B. *Nature*, **1994**, *368*, 561-563; (f) Leijon, M.; Gräslund, A.; Nielsen, P. E.; Buchardt, O.; Nordén, B.; Kristensen, S. M.; Eriksson, M. *Biochemistry* **1994**, *33*, 9820-9825; (g) Demidov, V.; Potaman, V. N.; Frank-Kamentskii, M. D.; Buchardt, O.; Egholm, M.; Nielsen, P. E. *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *48*, 1310-1313; (h) Egholm, M.; Christensen, L.; Dueholm, K. L.; Buchardt, O.; Coull, J.; Nielsen, P. E. *Nucleic Acid Res.* **1994**, *23*, 217-222; (i) Krotz, A. H.; Buchardt, O.; Nielsen, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6937-6940; (j) Krotz, A. H.; Buchardt, O.; Nielsen, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6941-6944; (k) Dueholm, K. L.; Nielsen, P. E. *New. J. Chem.* **1997**, *21*, 19-31; (l) Koppitz, M.; Nielsen, P. E.; Orgel, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4563-4569; (m) Nielsen, P. E. *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 105-110; (o) Eriksson, M.; Christensen, L.; Schmidt, J.; Haaima, G.; Orgel, L.; Nielsen, P. E. *New J. Chem.* **1998**, *22*, 1055-1059; (p) Good, L.; Nielsen, P. E. *Nature Biotechnology* **1998**, *16*, 355-358; (q) Corradini, R.; Di Silvestro, G. Sforza, S.; Palla, G.; Dossena, A.; Nielsen, P. E.; Marchelli, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2063-2066; (r) Haaima, G.; Rasmussen, H.; Schmidt, G.; Jensen, D. K.; Snadholm Kastrup, J.; Wittung Stafshede, P.; Nordén, B.; Buchardt, O.; Nielsen, P. E. *New. J. Chem.* **1999**, *23*, 833-840; (s) Nielsen, P. E. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 624-630.

67 Nielsen, P. E.; Haaima, G. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 73-78.

68 (a) Jordan, S.; Schwemmler, C.; Kosch, W.; Kretschmer, A.; Schwenner, E.; Stropp, U.; Mielke, B.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 681-686; (b) Lowe, G.; Vilaivan, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 547-554; (c) Gamgami, B. P.; Kumar, V. A.; Ganesh, K. N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15017-15030; (d) van der Laan, A. C.; van Amsterdam, I.; Tesser, G. I.; van Boom, J. H.; Kuyl-Yeheskiel, E. *Nucleosides*

Nucleotides **1998**, *17*, 219-231; (e) Bergmeier, S. C.; Fundy, S. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3135-3138; (f) Altmann, K.-H.; Schmidt-Chiesi, C.; Garcia-Echeverria, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1119-1122; (g) Garcia-Echeverria, C.; Hüsken, D.; Schmidt-Chiesi, C.; Altmann, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1123-1126; (h) Kuwahara, M.; Arimitsu, M.; Sisido, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 256-257; (i) Kuwahara, M.; Arimitsu, M.; Sisido, M. *Tetrahedron* **1999**, *40*, 10067-10078; (j) Tsantrizos, Y. S:; Lunetta, J. F.; Boyd, M.; Fader, L. D.; Wilson, M.-C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5451-5457; (k) Roberts, C. D.; Schütz, R.; Leumann, C. J. *Synlett* **1999**, 819-821; (l) Cantin, M. Schütz, R.; Leumann, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4211-4214; (m) Ceulemans, G; Khan, K.; van Schepdael, A.; Herdewijn, P. *Nucleosides Nucleotides* **1995**, *14*, 813-816; (n) Diederichsen, U. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 458-461; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 445-448; (o) Diederichsen, U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 165-168; (p) Diedrichsen, U.; Weicherding, D. *Synlett* **1999**, 917-920; (q) Diederichsen, U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1743-1746; (r) Shah, V. J.; Kuntz Jr., I. D.; Kenyon, G. L. *Bioorg. Chem.* **1996**, *24*, 194-200; (s) Shah, V. J.; Kuntz Jr., I. D.; Kenyon, G. L. *Bioorg. Chem.* **1996**, *24*, 201-206; (t) Diederichsen, U.; Schmitt, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 475-478; (u) Diederichsen, U.; Schmitt, H. W. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 827-835; (v) Diederichsen, U.; Schmitt, H. W. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 312-315; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 302-305.

69 Eine Auswahl zur Patentsituation bieten: (a) Löbberding, A.; Mielke, B.; Schwemler, C.; Schwenner, E.; Stropp, U.; Springer, W.; Kretschmer, A.; Pötter, T. (Bayer AG), Eur. Pat. Appl. EP 0646506, **1994**, Ger. Offen. DE 4331011, **1995** [*Chem. Abs.* **1995**, *123*, 257406m]; (b) Löbberding, A.; Mielke, B.; Schwemler, C.; Schwenner, E.; Stropp, U.; Springer, W.; Kretschmer, A.; Pötter, T. (Bayer AG), Eur. Pat. Appl. EP 0646595, **1994**, Ger. Offen. DE 4331012, **1995** [*Chem. Abs.* **1995**, *123*, 228912t]; (c) Peyman, A.; Uhlmann, E.; Breipohl, G.; Wallmeier, H. (Hoechst AG), Eur. Pat. Appl. EP 0739898, **1996**, Ger. Offen. DE 19508923, **1996** [*Chem. Abs.* **1996**, *125*, 301493e]; (d) Ravikumar, V. (ISIS Pharmaceuticals), US 5629152, **1997** [*Chem. Abs.* **1997**, 127, 30112w]; (e) Buchardt, O.; Nielsen, P. E.; Berg, R. H. PCT Int. Appl. WO 92/20702, **1992** [*Chem. Abs.* **1993**, 119, 181235z]; (f) Buchardt, D.; Nielsen, P. E.; Egholm, M.; Buchardt, O. (ISIS Pharmaceuticals), PCT Int. Appl. WO 96/11205, **1996** [*Chem. Abs.*

1996, 125, 115148w]; (g) Thomsom, S. A.; Noble, S. A.; Ricca, D. J. (Glaxo), PCT Int. Appl. WO 93/12129, **1993** [*Chem. Abs.* **1994**, 120, 135140n]; (h) Breipohl, G.; Uhlmann, E.; Will, D (Hoechst AG), Ger. Offen. DE 19532553, **1997** [*Chem. Abs.* **1997**, *126*, 264359p].

[70] Uhlmann, E.; Peyman, A.; Breipohl, G.; Will, D. W. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2954-2983; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2796-2825.

[71] Houben-Weyl E14b: *Organische Stickstoffverbindungen mit einer C,N-Doppelbindung* (Ed.: D. Klamann, H. Hagemann), Thieme, **1990**.

[72] Morath, R. J.; Stacy, G. W. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond* (Ed.: S. Patai), Wiley, **1970**, 327-361.

[73] Henry, P. M.; Lange, G. L. *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups* (Ed.: S. Patai), Wiley, **1977**, 965-1098.

[74] (a) Wills, M. *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups* (Ed.: S. Patai), Wiley, **1997**, 781-842; (b) Bartók, M.; Molnár, A. *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups* (Ed.: S. Patai), Wiley, **1997**, 843-908.

[75] (a) Anselme, J.-P. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond* (Ed.: S. Patai), Wiley, **1970**, 299-327; (b) Bianchi, G.; De Micheli, C.; Gandolfi, R. *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups* (Ed.: S. Patai), Wiley, **1977**, 369-532; (c) Marchand, A. P. *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups* (Ed.: S. Patai), Wiley, **1977**, 533-652; (d) Tsuge, O.; Hatta, T.; Hisano, T. *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups* (Ed.: S. Patai), Wiley, **1989**, 345-476.

[76] (a) Harada, K. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond* (Ed.: S. Patai), Wiley, **1970**, 255-289; (b) Klein, J. *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups* (Ed.: S. Patai), Wiley, **1989**, 567-678; (c) Taylor, P. G. *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups* (Ed.: S. Patai), Wiley, **1997**, 1103-1134; (d) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438; (e) Risch, N.; Arend, M. *Houben-Weyl E21: Stereoselective Synthesis* (Ed.: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.), Thieme, **1996**, 1833-1929; (f) Kunz, H. *Houben-Weyl E21: Stereoselective Synthesis* (Ed.: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.), Thieme, **1996**, 1931-1952; (g) de Koning, H.; Speckamp, W. N. *Houben-Weyl E21: Stereoselective Synthesis* (Ed.: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.), Thieme, **1996**, 1953-2009.

[77] Ladenburg, A. *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 640-643.

[78] Hess, K.; Leibbrandt, F. *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **1917**, *50*, 385-389.

[79] (a) Mende, F. *Ber. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 2887-2889; (b) Portoghese, P. S.; Pazdernik, T. L.; Kuhn, W. L.; Hite, G.; Shafi´ee, A. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 12-15; (c) Shiraiwa, T.; Shinjo, K.; Kurokawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3251-3255; in neuerer Zeit wurde auch die Racemattrennung mit Hilfe diastereomerer Palladiumsalze beschrieben: Hockless, D. C. R.; Mayadunne, R. C.; Wild, S. B. *Tetrahedron: Asymmetrie* **1995**, *6*, 3031-3037; aber auch enzymatische Racemattrennungen sind bekannt: (a) Sánchez-Sancho, F.; Herradón, B. *Tetrahedron: Asymmetrie* **1998**, *9*, 1951-1965; (b) Eichhorn, E.; Roduit, J.-P.; Shaw, N.; Heinzmann, K.; Kiener, A. *Tetrahedron: Asymmetrie* **1997**, *8*, 2533-2536; siehe auch: [124].

[80] (a) Fujii, T.; Miyoshi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 1341-1342; (b) Kisfaludy, L.; Korenczki, F. *Synthesis* **1982**, 163; (c) Ohtani, B.; Tsuru, S.; Nishimoto, S.; Kagiya, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5551-5553; (d) Ohtani, B.; Yako, T.; Samukawa, Y.; Nishimoto, S.; Kanamura, K. *Chem. Lett.* **1997**, 91-92.

[81] Fitzi, R.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1988**, *41*, 5277-5292.

[82] (a) Fernández-Garcia, C.; Mckervey, M. A. *Tetrahedron:Asymmetry* **1995**, *6*, 2905-2906; (b) Foti, C. J.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2656-2657.

[83] Die *N*-Alkylierung von 2,6-Dibromhexansäuremethylester mit Trifluor- oder Trichloracetamid unter Fest-Flüssig-Phasentransfer-Katalyse-Bedingungen liefert racemische vollgeschützte Pipecolinsäure in hohen Ausbeuten: (a) Landini, D.; Penso, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 420-423; (b) Albanese, D.; Landini, D.; Penso, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1603-1605; enantiomerenreine Pipecolinsäure wurde unter Verwendung von Pseudoephedrin-Glycinamid dargestellt: (a) Myers, A. G.; Gleason, J. L.; Yoon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8488-8489; (b) Myers, A. G.; Gleason, J. L.; Yoon, T.; Kung, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 656-673.

[84] (a) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 637-652; b) Boto, A;. Hernandez, R.; Suarez, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2899-2902.

[85] Murray, P. J.; Starkey, I. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1875-1878;

[86] Wanner, K. T.; Stamenitis, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 477-484.

[87] (a) Christie, B. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1239-1246; (b) Angle, S. R.; Arnaiz, D. O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 515-518; (c) Agami, C.; Bihan, D.; Hamon, L.; Kadouri-Puchot, C.; Lusinchi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2461-2465; (d) Agami, C.; Bihan, D.; Hamon, L.; Kadouri-Puchot, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10309-10316; (e) Tietze, L. F.; Bratz, M. *Synthesis* **1989**, 439-442; (f) Souers, A. J.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 1222-1224.

[88] (a) Golubev, A.; Sewald, N.; Burger, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2037-2040; (b) Agami, C; Couty, F.; Poursoulis, M.; Vaissermann, J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 431-442; (c) Sugg, E. E.; Griffin, J. F.; Portoghese, P. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5032-5037.

[89] (a) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Escribano, A.; Carreno, M. C.; Ruano, J. L. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3247-3250; (b) Hereis, C.; Held, W. A.; Kirfel, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1117-1120; (c) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Godfry, C. R. A.; Gollins, D. W. Vaughan, J. G. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 1434-1435; (d) Ko, K. Y.; Lee, K.-I.; Kim, W.-J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6651-6652; (e) Bailey, P. D.; Bryans, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2231-2234; (f) Cellier, M.; Gelas-Mialhe, Y.; Husson, H.-P.; Perrin, B.; Remuson, R. *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 3913-3919.

[90] (a) Ludwig, C.; Wistrand, L.-G. *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 367-371; (b) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Eguchi, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *60*, 7078-7079; (c) Berrien, J.-F.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3769-3774; (d) Carbonnel, S.; Fayet, C.; Gelas, J.; Troin, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8293-8296; (e) Dolle, R. E.; Li, C.-S.; Shaw, A. N. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4723-4726; (f) Ahman, J.; Somfai, P.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 303-306.

[91] (a) Coldham, I.; Collis, A. J.; Mould, R. J.; Rathwell, R. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2739-2745; (b) McFarlane, A. K.; Thomas, G.; Whiting, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2803-2808; (c) Bailey, P. D.; Londesbrough, D. J.; Hancox, T. C.; Hefferman, J. D.; Holmes, A. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2543-2544; (d) Ezquerra, J.; Rubio, A.; Pedregal, C.; Sanz, G.; Rodriguez, J. H.; Ruano, J. L. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4989-4992; (e) Chenevert, R.; Morin, M.-P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3178-3180; (f) Del Bosco, M.; Johnstone, A. N. C.; Bazza, G.; Lopatriello, S.; North, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8545-8554; (g) Matsumara, Y.; Inoue, M.; Nakamura, Y.; Talib, I. L.; Maki, T.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4619-4622.

[92] (a) Agami, C.; Comesse, S.; Kadouri-Puchot, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4435-4439; (b) Barluenga, J.; Aznar, F.; Valdés, C.; Ribas, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3918-3924; (c) Lorthiois, E.; Marek, I.; Normant, J. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 566-574.

[93] Ein variables Substitutionsmuster in 4-Stellung von Pipecolinsäuren wird auch durch eine Zinntetrachlorid-induzierte (oder Ameisensäure-induzierte) Cyclisierung von Glycinkation-Äquivalenten erzeugt: (a) Esch, P. M.; Boska, I. M.; Hiemstra, H.; de Boer, R. F.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4039-4062; (b) Esch, P. M.; de Boer, R. F.; Hiemstra, H.; Boska, I. M.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4063-4076; allerdings sind die Gesamtausbeuten dieser Reaktionen eher im moderaten Bereich anzusiedeln oder die Produkte können nicht gereinigt werden.

[94] Shuman, R. T.; Ornstein, P. L.; Paschal, J. W.; Gesellchen, P. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 738-741;

[95] W. Maison, A. Lützen, M. Kosten, I. Schlemminger, O. Westerhoff, and J. Martens, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 3515-3525.

[96] Maison, W. *Dissertation* **1999**, Universität Oldenburg.

[97] Perumattam, J.; Shearer, B. G:; Confer, W. I.; Mathew, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7183-7186.

[98] Maison, W.; Lützen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Martens, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 1867-1871.

[99] Swarbrick, M. E.; Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 1993-2002.

[100] Koch, T.; Hansen, H. F.; Andersen, P.; Larsen, T.; Batz, H. G.; Ottersen, K.; Örum, H. *J. Pept. Res.* **1997**, *49*, 80-88.

[101] (a) Heimer, E. P.; Gallo-Torres, H. E.; Felix, A. M.; Ahmad, M.; Lambros, T. L.; Scheidel, F.; Meienhofer, J. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1984**, *23*, 203-211; (b) Thomson, S. A.; Josey, J. A.; Cadilla, R.; Gaul, M. D.; Hassmann, F.; Luzzio, M. J.; Pipe, A. J.; Reed, K. L.; Ricca, D. J.; Wiethe, R. W.; Noble, S. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6179-6194; (c) Stetsenko, D. A.; Lubyako, D. N.; Potapov, V. K.; Azhikina, T. L.; Sverdlov, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3571-3574.

[102] Breipohl, G.; Knolle, J.; Langner, D.; O`Malley, G.; Uhlmann, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 665-670.

[103] (a) Dueholm, K. L.; Egholm. M.; Buchardt, O. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 457-461; (b) Finn, P. J.; Gibson, N. J.; Fallon, R.; Hamilton, A.; Brown, T. *Nucleic Acids Res.* **1996**, *24*, 3357-3363.

[104] Die höchst unterschiedliche Effizienz der zahlreichen aus der Peptidchemie bekannten Kupplungssysteme im Hinblick auf die Anforderung bei der PNA-Synthese wurde kürzlich untersucht: Falkiwiecz, B. *Nucleic Acids Symp. Ser.* **1999**, *42*, 153-154.

[105] Jencks, W. P. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biolog.* **1975**, *43*, 219-410.

[106] Kool, E. T. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1473-1487.

[107] Cram, J. *Chemtech* **1987**, *17*, 120-125.

[108] Die Entwicklung eines solchen universellen Zuganges wurde in einer Zusammenarbeit mit Dr. Wolfgang Maison und Dr. Imre Schlemminger durchgeführt.

[109] Löbberding, A.; Mielke, B.; Schwemmler, C.; Schwenner, E.; Stropp, U.; Springer, W.; Kretschmer, A.; Pötter, T. (Bayer AG), Europäische Patente EP 0646595 **1995** und EP 0646596 **1995**.

[110] (a) Gangamani, B. P.; Kumar, V. A.; Ganesh, K. N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 177-192; (b) von Matt, P.; De Mesmaeker, A.; Pieles, U.; Zürcher, W.; Altmann, K.-H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2899-2902; (c) Jordan, S.; Schwemmler, C.; Kosch, W.; Kretschmer, A.; Stropp, U.; Schwenner, E.; Mielke, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 687-690; (d) Lowe, G.; Vilaivan, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 539-546; (e) Lowe, G.; Vilaivan, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 555-560.

[111] (a) Kool, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6265-6268; (b) Fedorova, O. A.; Gottikh, M. V.; Romanova, E. A.; Oretskaia, T. S.; Dolinnaia, N. G.; Shabarova, Z. A. *Mol. Biol.* **1995**, *29*, 1161-1169; (c) Wang, S.; Kool, E. T. *Nucleic Acids Res.* **1994**, *22*, 2326-2333; (d) Nilsson, M.; Malmgren, H.; Samiotaki, M.; Kwiatkowski, M.; Chowdhary, B. C.; Landegren, U. *Science* **1994**, *265*, 2085-2088.

[112] Eine neuere Übersicht bietet: Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856; und dort zitierte Literatur 2-17.

[113] (a) Uhlmann, E.; Will, D. W.; Breipohl, G.; Langner, D.; Knolle, J.; O´Malley, G. *Nucleosides & Nucleotides* **1997**, *16*, 603-608; (b) Efimov, V.; Choob, M. V.; Buryakova, A. A.; Chakhmakhcheva, O. G. *Nucleosides & Nucleotides* **1998**, *17*, 1671-1679.

[114] (a) Rosen, M. K.; Standaert, R. F.; Galat, A.; Nakatsuka, M.; Schreiber, M. *Science* **1990**, *248*, 863-866; (b) Emmer, G.; Grassberger, M. A.; Meingassner, J. G.; Schulz, G.; Schaude, M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1908-1917; (c) Robertson, A. V.; Marion, L. *Can. J. Chem.* **1959**, *37*, 829-831; (d) Nakano, T.; Yang, T. H.; Terag, S. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2619-2621 (e) King, F. E.; King, T. J.; Warwick, A. J. *J. Chem. Soc.* **1950**, *28*, 3590-3597 (f) Kusano, G.; Ogawa, H.; Takahashi, A.; Nozoe, S.; Yokoyama, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3482-3486.

[115] Grobbelaar, N.; Zacharius, R. M.; Steward, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2912-2915 und die dort zitierten Literaturstellen 3-11.

[116] Miehl, H. *Monatsh. d. Chemie.* **1957**, *88*, 701-702.

[117] (a) Hamilton, G. S.; Steiner, J. P. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5119-5143; (b) Martin, J.; Deagostino, A.; Perrio, C.; Dauphin, F.; Ducandas, C.; Morin, C.; Desbène, P.-L.; Lasne, M. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 591-600.

[118] Eine interessante Übersicht bietet: Petersen, M.; Sauter, M. *Chimia* **1999**, *53*, 608-612.

[119] Schummer, D.; Forche, E.; Wray, V.; Domke, T.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 971-978.

[120] Zabriskie, T. M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3046-3048.

[121] (a) Vanderhaege, H.; Janssen, G.; Compernolle, F. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *28*, 2687-2688; (b) Schmidt, U.; Mundinger, K.; Mangold, R.; Lieberknecht, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1216-1219.

[122] (a) af Ekenstam, B.; Egnér, B.; Petterson, G. *Acta Chem. Scand.* **1957**, *11*, 1183-1190; (b) Adger, B.; Dyer, U.; Hutton, G.; Woods, M.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6399-6402.

[123] Gupta, S.; Krasnoff, S. B.; Roberts, D. W.; Renwick, J. A. A.; Brinen, L. S.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 707-709.

[124] (a) Vecchietti, V.; Giordani, A.; Giardina, G.; Colle, R.; Clarke, G. D. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 397-403; (b) Ng-Youn-Chen, M. C.; Serreqi, A. N.; Huang, Q.; Kazlauskas, R. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2075-2081; und die dort zitierten Literaturstellen 1-12.

[125] (a) Wasserman, H. H.; Rotello, V. M.; Williams, D. R.; Benbow, J. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2785-2786; (b) Tanaka, H.; Kuroda, A.; Marusawa, H.; Hatanaka, H.; Kino, T.; Goto, T.; Hashimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5031-5033.

[126] Smith III., A. B.; Condon, S. M.; McCauley, J. A.; Leazer Jr., J. L.; Leahy, J. W.; Maleczka Jr. R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 962-973.

[127] Findlay, J. A.; Radics, L. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 579-590.

[128] (a) Copeland, T. D.; Wondrak, E. M.; Trozser, J.; Roberts, M. M.; Oroszlan, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, *169*, 310-314; (b) Abbenante, G.; March, D. R.; Bergman, D. A.; Hunt, P. A.; Garnham, B.; Dancer, R. J.; Martin, J. L.; Fairlie, D. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10220-10223; (c) Fairlie, D. P.; West, M. L.; Wong, A. K. *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 29-62.

[129] Hanson, G. J.; Vuletich, J. L.; Bedell, L. J.; Bono, C. P.; Howard, S. C.; Welply, J. K.; Woulfe, S. L.; Zacheis, M. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *6*,1931-1936.

[130] (a) Maison, W.; Kosten, M.; Charpy, A.; Kintscher-Langenhagen, J.; Schlemminger, I.; Lützen, A.; Westerhoff, O.; Martens, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2433-2441; (b) siehe auch [95].

[131] Kosten, M. *geplante Dissertation*, Universität Oldenburg.

[132] Maison, W.; Lützen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 3515-3525.

[133] Zondler, H.; Pfleiderer, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1972**, *759*, 84-106.

[134] Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300-3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3169-3210.

[135] (a) Ugi, I.; Kaufhold, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *709*, 11-28; eine Übersicht bietet: (b) Ugi, I. *J. prakt. Chem.* **1997**, *339*, 499-516.

[136] Dömling, A. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* **1998**, *1*, 1-22.

[137] Der Mechanismus der Ugi-Reaktion wurde schon häufig beschrieben: z. B. Kintscher-Langenhagen, J. *Dissertation* **1992**, Universität Oldenburg.

[138] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis* 2nd ed., Wiley-Interscience: New York **1991**; 349-354.

[139] (a) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7842-7843; (b) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574-2583.

[140] Ugi, I.; Rosendahl, F. K. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 65-67.

[141] Hatanaka, M.; Yamamoto, Y.; Nitta, H.; Ishimaru, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3883-3886.

[142] Ugi, I; Geller, J. *Chem. Scripta* **1983**, *22*, 85-94.

[143] (a) Isenring, H. P.; Hofheinz, W. *Synthesis* **1981**, 385-387; (b) Kehagia, T.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9523-9530.

[144] Hatanaka, M.; Nitta, H.; Ishimaru, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2387-2390.

[145] Strocker, A. M.; Keating, T. A.; Tempest, P. A.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1149-1152.

[146] Linderman, R. J.; Binet, S.; Petrich, F. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 336-337.

[147] Lindhorst, T; Bock, H.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1999**, *64*, 336-337.

[148] Schlemminger, I. *Dissertation* **2000**, Universität Oldenburg.

[149] Eine Ugi-Reaktion, sowohl die 3CC als auch die 4CC, wird in den meisten Fällen als Eintopfreaktion durchgeführt, bei der alle Komponenten in einem äquimolaren Verhältnis (im Einzelfall kann es zu Ausbeuteverbesserungen kommen, wenn die eingesetzten Mengen leicht von der Äquimolarität abweichen) zusammen in einem vorher getrockneten Lösungsmittel, meistens Methanol, gelöst werden. Die Lösung wird bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis die DC-Kontrolle die Abwesenheit von Startmaterial anzeigt oder bis keine Veränderung im DC mehr auftritt. Nach Entfernung des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung des Rohproduktes zumeist durch Kristallisation oder Säulenchromatographie. Zur Vermeidung von Nebenreaktionen wird die Ugi 4CC in der Regel bei hohen Eduktkonzentrationen, d. h. mit wenig Lösungsmittel durchgeführt.[137]

[150] Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Kupfer, H.; Offermann, K. *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 492-504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 472-484.

[151] Pizzorno, M. T.; Albocino, S. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 909-910.

[152] Nachgewiesen durch die oben beschriebene Aufarbeitung, bei der die bei der Ugi-Reaktion eingesetzten Carbonsäuren zurück erhalten worden sind.

[153] In der Literatur sind auch andere Methoden der Dehydratisierung von Formamiden zu Isocyaniden beschrieben worden, z. B. mit Phosphorylchlorid, Thionylchlorid in DMF oder dem BURGESS-Reagenz: (a) Ugi, I.; Meyer, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239-248; (b) Ugi, I.; Meyer, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703; (c) Walborski, H. M.; Niznik, G. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 187-190; (d) Creedon, S. M.; Crowley, H. K.; McCarthy, D. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1015-1017. Allerdings können alle diese Methoden nicht die Reaktivität des Phosgens erreichen, die es erlaubt, die Dehydratisierung zu den Isocyaniden bei 0-20 °C durchzuführen, wodurch weniger

Nebenprodukte entstehen können und auch temperaturempfindliche Isocyanide zugänglich sind. Einen Überblick über Isocyanide und Methoden zur Darstellung gibt: (a) Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Knupfer H.; Offermann, K. *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 492-504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 472-484; (b) siehe auch: siehe [134].

154 Die Synthese der mit 4-Bormbenzoesäure acylierten Pipecolinsäurederivate erfolgte dabei im Hinblick auf die später beschriebene Racematspaltung und Aufklärung der absoluten Konfiguration an C-2.

155 Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 867-871.

156 (a) Kunz, H.; Pfrengle, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651-652; (b) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Tetrahedron.* **1988**, *44*, 5487-5494; (c) Kunz, H.; Pfrengle, W.; Sager, W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4109-4110; (d) Goebel, M.; Ugi, I. *Synthesis* **1991**, 1095-1098, (e) siehe auch [146].

157 (a) Ugi, I.; Kaufhold, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *709*, 11-28; (b) Bowers, M. M.; Carrol, P.; Joullié, M. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 857-865.

158 Manikowski, J. *Dissertation* **1998**, Universität Oldenburg.

159 Für die freundliche Überlassung dieser Verbindung sei an dieser Stelle Herrn Dipl.-Chem. Marc Kosten gedankt.

160 Jefford, C. W.; Wang, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2911-2914.

161 Die Ugi-Reaktion der Imine *rac*-**B10** und *rac*-**B11** mit Cyclohexenylisocyaniden nach Maison ergab keine signifikante Abhängigkeit der Diastereoselektivität vom Substitutionsmuster an C-3, daher kann auch hier ein Diastereomerenverhältnis von ungefähr 50:50 angenommen werden.

162 Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Organische Stereochemie*, Wiley-VCH, Weinheim **1998**, S. 189-200.

163 (a) Shiraiwa, T.; Kaito, T.; Katayama, T.; Ikeda, T.; Ishikawa, J.; Kurokawa, H. *Chirality* **1999**, *11*, 326-329; (b) Seebach, D.; Dziadulewicz, E.; Behrendt, L.; Cantoreggi, S.; Fitzi, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1215-1232; (c) Fitzi, R.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5277-5292.

164 Asinger, F.; Offermanns, H.; Gluzek, K.-H.; von Bebenburg, B. U. S. Pat. 3966752, **1976** [*Chem. Abs.* **1976**, *85*, 47050m].

165 Bei ähnlichen Salzen wurde ebenfalls vom Auftreten rotamerer Formen in den NMR-Spektren berichtet: siehe [95].

[166] (a) Vechietti, V.; Giordani, A.; Giardina, G.; Colle, R.; Clarke, G. D. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 397-403; (b) Magaard, V. W.; Sanchez, R. M.; Bean, J. W.; Moore, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 381-384; (c) Esch, P. M.; Boska, I. M.; Hiemstra, H.; de Boer, R. F.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4039-4062.

[167] Übersichten zu pseudoallylischen 1,3-Wechselwirkungen bieten: (a) Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860; (b) Seebach, D.; Lamatsch, B.; Amstutz, R.; Beck, A. K.; Dobler, M.; Egli, M.; Fitzi, R.; Gautschi, M.; Herradon, B.; Hidber, P. C.; Irwin, J. J.; Locher, R.; Maestro, M.; Maetzke, T.; Mourino, A.; Pfammatter, E.; Plattner, D. A.; Schickli, C.; Schweizer, W. B.; Seiler, P.; Stucky, G. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 913-934; (c) Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375-413.

[168] Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45.

[169] Sustmann, R.; Korth, H.-G. *Houben-Weyl E5: Carbonsäuren und Carbonsäure-derivate Teil 1* (Ed.: J. Falbe), Thieme, **1985**, 265-268.

[170] Lindner, K. *Dissertation* **1989**, Universität Oldenburg.

[171] Herrn Dr. Arne Lützen gilt an dieser Stelle mein Dank für die Aufnahme dieser Spektren.

[172] Booth, H.; Dixon, M.; Khedhair, K. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6161-6174.

[173] Böhme, H.; Ellenberg, H; Herboth O.-E; Lehners, W. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1608-1613.

[174] Dies ist nur eine Vermutung, da es sich um racemische Diastereomerengemische handelt. Eine verläßlichere Aussage sollte bei der Anwendung diastereomerenreiner Verbindungen wie z. B. *trans*-**68** zu erwarten sein. Das α-Aminocyanid *trans*-**68** hat sich jedoch leider bei der sauren Hydrolyse zersetzt, so daß es in diesem Fall bei einer Vermutung bleiben muß.

[175] Hyrup, B.; Nielsen, P. E. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 5-23.

[176] Egholm, M.; Burchardt, O.; Nielsen, P. E.; Berg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1895-1897.

[177] (a) Buchardt, O.; Egholm, M.; Berg, R. H.; Nielsen, P.E. *Trends Biotechnol.* **1993**, *11*, 384-386; (b) Bonham, M. A.; Brown, S.; Boyd, A. L.; Brown, P. H.; Brukkenstein, D. A.; Hanvey, J. C.; Thomson, S. A.; Pipe, A.; Hassmann, F.; Bisi, J. E.; Froehler, B. C.; Matteucci, M. D.; Wagner, R. W.; Noble, S. A.; Babiss, L. E. *Nucleic Acids Res.* **1995**, *23*, 1197-1203.

[178] Einen Überblick hierzu bietet: siehe [67].

[179] Lagriffoul, P.; Wittung, P.; Eriksson, M.; Jensen, K. K.; Nordén, B.; Buchardt, O.; Nielsen, P. E. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 912-919.

[180] (a) Haaima, G.; Lohse, H.; Buchardt, O.; Nielsen, P. E. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2068-2070; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1939-1942; (b) Kim, S. H.; Nielsen, P. E.; Egholm, M.; Buchardt, O.; Berg, R. H.; Norden, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6477-6481; (c) Koch, T.; Naesby, M.; Wittung, P.; Jorgensen, M.; Larsson, C.; Buchardt, O.; Stanlay, C. J.; Norden, B.; Nielsen, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6933-6936; (d) Peterson, K. H.; Jensen, D. K.; Nielsen, P. E.; Egholm, O.; Buchardt, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1119-1124; (e) Bergmann, F.; Bannwarth, W.; Tam, S.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6823-6826; (f) Püschl, A.; Sforza, S.; Haaima, G.; Dahl, O.; Nielsen, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4701-4710; (g) Sforza, S.; Haaima, G.; Marchelli, R.; Nielsen, P. E. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 197-204.

[181] Gildea, B. D.; Casey, S.; MacNeill, J.; Perry-O´Keefe, H; Sorensen, D.; Coull, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7255-7258.

[182] Uhlmann, E.; Will, D. W.; Breipohl, G.; Langner, D.; Ryte, A. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2793-2797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2632-2635.

[183] In einer anderen Variante der PNA-Darstellung wird zunächst ein mit unterschiedlichen Schutzgruppen „orthogonal geschütztes“ Rückgrat-Oligomer dargestellt, auf das dann die Nukleobase-Essigsäuren kondensiert werden: Di Giorgio, C; Pairot, S.; Schwergold, C.; Patino, N; Condom, R.; Farese-Di Giorgio, A.; Guedj, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1937-1958; eine ungewöhnlichere, aber sehr innovative Variante ist der Aufbau der PNA-Oligomere *via* sich wiederholender Ugi-Reaktion: Dömling, A.; Chi, K.-Z.; Barrère, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2871-2874.

[184] „Towards the ideal synthesis“: Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chem. Ind.* **1997**, 765.

[185] Nukleobase-Essigsäuren wurden bereits erfolgreich in einer Ugi-Reaktion zu Aminosäure-Nukleobase-Chimären umgesetzt: (a) Gröger, H.; Hatam, M.; Kintscher, J.; Martens, J. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3383-3394; (b) Dömling, A.; Richter, W.; Ugi, I. *Nucleosides Nucleotides* **1997**, *16*, 1753-1756; (c) Dömling, A.; Starnecker, M.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2465-2467; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2238-2239.

[186] Maison, W.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Martens, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1343-1360.

[187] Hyrup, B.; Egholm, M.; Rolland, R.; Nielsen, P. E.; Berg, R. H.; Buchardt, O. *Chem. Commun.* **1993**, 518-519.

[188] Dueholm, K. L.; Egholm, M.; Behrens, C.; Christensen, L.; Hansen, H. F.; Vulpius, T.; Petersen, K. H.; Berg, R. H.; Nielsen, P. E.; Buchardt, O. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5767-5773.

[189] Aus diesem Grund wurden in der Vergangenheit einige konformativ eingeschränkte DNA-Analoga synthetisiert: siehe [106].

[190] Saari, W. S.; Schwering, J. E.; Lyle, P. A.; Smith, S. J.; Engelhardt, E. L. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 97-101.

[191] Autorenkollektiv, *Organikum,* Dt. Verlag der Wissenschaften, 19. Aufl., **1993**, S. 423.

[192] Die Verwendung von Carbonsäure und Amin in leichtem Überschuß wurde in der Literatur aufgrund höherer erreichter Ausbeuten favorisiert (siehe [96]). Eine signifikante Ausbeutesteigerung durch dieses Vorgehen wurde in dieser Arbeit allerdings nicht beobachtet.

[193] PNA-Monomere mit einer [6+4]-Geometrie wurden bereits beschrieben: Hyrup, B.; Egholm, M.; Nielsen, P. E.; Wittung, P.; Nordén, B.; Buchardt, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7964-7970.

[194] Durch die Aufnahme von NMR-Spektren bei höherer Temperatur konnte Schlemminger die Signale von Rotameren und Diastereomeren bei einem ähnlichen vollgeschützten PNA-Monomer mit einer Nitrophenylschutzgruppe am *C*-Terminus und einem Aminocyclohexyl-Aminosäurerückgrat trennen. Das dabei ermittelte Diastereostereomerenverhältnis von 60:40 war jedoch äußerst unbefriedigend: siehe [148].

[195] (a) Zimmer, C. *Prog. Nucl. Acid Res.* **1975**, *15*, 285-318; (b) Zimmer, C.; Waehnert, V. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1986**, *47*, 31.

[196] Sauter, G.; Laumann, C. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 916-931.

[197] Hill, A. J.; Aspinall, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 822-825.

[198] Miller, T. L.; Rowley, G. L.; Steward, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2299-2304.

[199] Bei der Umwandlung von Ugi-Produkten mit sekundären Cyclohexenylamiden wurden bei Vorhandensein einer *N*-terminalen Benzoylgruppe sowohl das

unerwünschte primäre Amid als auch die gewünschte Carbonsäure im Verhältnis 1:1 isoliert, d. h. die Benzoylgruppe übt einen negativen Effekt auf die Umwandlung des Amids in die Carbonsäure aus. Benzoylgruppen mit elektronenziehenden Substituenten verhindern die erfolgreiche Spaltung zu Carbonsäure und Amid vollständig. Elektronenschiebende Substitutenen am Phenylring bewirken dementsprechend das Gegenteil: siehe [96].

200 Krotz, A.; Buchardt, O.; Nielsen, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6941-6944.

201 Krotz, A.; Buchardt, O.; Nielsen, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6937-6940.

202 (a) Loudon, G. M.; Radhakrishna, A. S.; Almond, M. R.; Blodgett, J. K.; Boutin, R. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4722-4726; (b) Loudon, G. M.; Almond, M. R.; Jacob, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4508-4515.

203 Krotz, A. H.; Larsen, S.; Buchardt, O.; Eriksson, M.; Nielsen, P. E. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1983-1992.

204 Bock, H.; Lindhorst, T. (Ugichem), Deutsche Offenlegungschrift DE 19909373, **2000**.

205 Nielsen, P. E. *Methods Enzymol.* **1996**, *267*, 426-420.

206 Bose, A. K.; Kapur, J. C.; Fahey, J. L.; Manhas, M. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3437-3438.

207 Eine sehr gute Übersicht bietet: Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367-4415.

208 Mit der Substitution ist der Angriff eines Nukleophils an das Chlor-gebundene Kohlenstoffatom gemeint, das in seiner ionischen Grenzform als Carbokation vorliegt. So ist auch in diesem Zusammenhang beschrieben worden, daß die Substitution einem monomolekularen Mechanismus (S_{N1}) folgt: (a) Jakob, J. *Dissertation* **1993**, Universität Oldenburg; (b) Westerhoff, O. *Diplomarbeit* **1997**, Universität Oldenburg.

209 Die Darstellung von α-Alkoxycarbonsäureamiden gelingt z. B. über eine intermolekulare Substitution von α-Chlorcarboxamiden mit Alkoholen: Böhme, H.; Hartke, K.; *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 600-603.

210 Ähnliche Amino-Säure-Derivate, basierend auf einem Boc-geschützten Imidazolidinring, wurden erst kürzlich beschrieben: René, L.; Yaouancq, L.; Badet, B. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2569-2570.

211 Brooker, S.; Simpson, T. J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 1151-1154.

[212] Diese Substanz wurde nach einem analogen Syntheseprotokoll der Darstellung von *mono*-Acetyl-1,2-ethylendiamin (**D4**) aus Trifluoressigsäureethylester und Ethylendiamin dargestellt: siehe [197].

[213] Thurston, D. E.; Jones, G. B.; Davis, M. E. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, 874-876.

[214] Breipohl, G.; Will, D. W.; Peyman, A.; Uhlmann, E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14671-14686.

[215] Eine Übersicht zur Bezeichung von PNA/DNA-Chimären bietet: siehe [70].

[216] Cook, P. D.; Kiely, J.; Sprankle, K. (ISIS Pharmaceuticals), PCT Int. Appl. WO 95/23163, **1995**; US Pat. 5539083, **1996** [*Chem. Abs.* **1996**, 124, 146851d].

[217] Diese Reaktionsbedingungen hat Maison für die Darstellung von Thyminessigsäurechlorid angewendet: siehe [96].

[218] Meltzer, P. C.; Liang, A. Y.; Matsudaira, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4305-4308.

[219] v. d. Laan, A. C.; Strömberg, R.; v. Boom, J. H.; Kuyl-Yeheskiely, E.; Efimov, V. A.; Chakhmakhcheva, O. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7857-7860.

[220] Will, D. W.; Breipohl, G.; Langner, D.; Knolle, J.; Uhlmann, E. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12069-12082.

[221] Timár, Z.; Kovács, L.; Kovács, G.; Schmél, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 19-26.

[222] Petersen, K. H.; Jensen, D. K.; Egholm, M.; Nielsen, P. E.; Buchardt, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1119-1124.

[223] Obwohl Thymin keine basenlabile exocyclische NH-Acylschutzgruppe besitzt, wird dieses Vorgehen dadurch legitimiert, daß es bekannt ist, daß die Acylschutzgruppen von z. B. Cytosin und Adenin unter ähnlichen, schonenden Bedingungen (0 °C, 2 h) weitestgehend stabil bleiben: siehe [220].

[224] Peyman, A.; Uhlmann, E.; Wagner, K.; Augustin, S.; Weiser, C.; Will, D. W.; Breipohl, G. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2919-2922; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2809-2812.

[225] Peyman, A.; Uhlmann, E.; Wagner, K.; Augustin, S.; Breipohl, G.; Will, D. W.; Schäfer, A.; Wallmeier, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2797-2800; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2636-2638.

[226] (a) Uhlmann, E.; Will, D. W.; Breipohl, G.; Langner, D.; Knolle, J.; O´Malley, G. *Nucleosides & Nucleotides* **1997**, *16*, 603-608; (b) Efimov, V.; Choob, M. V.; Buryakova, A. A.; Chakhmakhcheva, O. G. *Nucleosides & Nucleotides* **1998**, *17*, 1671-1679.

[227] DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DhbtOH = 3,4-Dihydro-3-hydroxy-4-oxo-1,2,3-benzotriazin.

[228] PyBroP = Bromtris(pyrrolidino)phosphonium-Hexafluorphosphat, DIEA = Diisopropylethylamin.

[229] Diese Kondensation entspricht der Methodik, die zur Kupplung von Nukleobasen-Essigsäuren auf ein monomeres PNA-Rückgrat angewendet wurde: siehe [188].

[230] Hess, A.; Metzler-Nolte, N. *Chem. Comm*., **1999**, 885-886.

[231] Versuche, *O*-DMT-geschütztes Ethanolamin[214] in der beschriebenen Michaelis-Arbuzov-Reaktion einzusetzen, scheiterten aufgrund der extremen Säurelabilität der Dimethoxytritylgruppierung.

[232] Autorenkollektiv, *Organikum*, 18. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1990**, S. 638–659.

[233] Freudenberg. T.; Seidler, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *501*, 199-218.

[234] Effenberger, F.; Drauz, K. H.; Förster, S.; Müller, W. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 173-189.

[235] Eliel, E. L.; Rivard, D. E. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1252-1254.

Zur Homepage der Dissertation

Lebenslauf

Persönliches

Geburtsdatum/-ort	09.11.1971 in Bremerhaven
Familienstand:	verheiratet, ein Kind

Schulbildung

1978 bis 1982	Grundschule in Bremerhaven
1982 bis 1984	Orientierungsstufe in Bremerhaven
1984 bis 1988	Privatgymnasium in Hagen
1988 bis 1991	Gymnasium in Bremerhaven mit Abitur

Berufsausbildung

07/1991 bis 09/1992	Zivildienst als Rettungshelfer beim DRK in Schiffdorf
07/1991 bis 09/1995	Berufsausbildung zum staatl. examinierten Rettungsassistenten

Hochschulbildung	an der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg
10/1992 bis 11/1994	Grundstudium der Chemie
12/1994 bis 09/1997	Hauptstudium der Chemie
30.9.97	Diplomarbeit bei Prof. Dr. Jürgen Martens, Titel: „Reaktionen mit *N*-Acyliminiumionen synthetisiert aus Heterocyclen mit einer polaren C=N-Doppelbindung“ (Note: „sehr gut“)
seit 10/97	Doktorarbeit bei Prof. Dr. Jürgen Martens, Titel: „Synthese unnatürlicher α-Aminosäurederivate durch Additionsreaktionen an acyclische und cyclische Imine“

Berufstätigkeiten

10/93 bis 11/99	Anstellung als Rettungsassistent beim Malteser Hilfsdienst Oldenburg im Rettungsdienst/Krankentransport/ärztlichen Notdienst
seit 12/99	Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg

Oldenburg, Juli 2001

Zur Homepage der Dissertation

Hiermit versichere ich, daß ich diese Arbeit selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Oldenburg, Juli 2001