
**Synthese und antibiotische Aktivität
neuer Antibiotika gegen Gram-
positive Bakterien
und
Chemisch stabile
 β -Lactamaseinhibitoren**

Rainer Hartung

Dissertation
an der Fakultät Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Rainer Hartung
aus Gräfelfing

München, den 09.02.2009

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Prof. H.R. Pfaendler betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 09.02.2009



Rainer Hartung

Dissertation eingereicht am 09.02.2009

1. Gutachter: Prof. Dr. H.R. Pfaendler

2. Gutachter: Prof. Dr. M. Heuschmann

Mündliche Prüfung am 16.03.2009

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. H.R. Pfaendler

am Department Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum von Februar 2006 bis Dezember 2008 durchgeführt.

Meinem verehrten Doktorvater danke ich für seinen erfahrenen, wissenschaftlichen Rat und für die vielen lehrreichen, auch fachübergreifenden Gespräche. Die angenehme Arbeitsatmosphäre und die engagierte Betreuung werden mir in wertvoller Erinnerung bleiben.

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle auch bei meinen Kollegen Susanne Schlaf, Gregor Golz und Emanuel Schumi, sowie bei allen Mitgliedern des Arbeitskreises Heuschmann. Die gute Zusammenarbeit, die anregenden Diskussionen und die freundschaftlichen Beziehungen auch außerhalb der Arbeitszeit waren mir eine große Unterstützung. Bei meinen Forschungspraktikanten und Bachelor-Studenten Frau Sandra Riedmüller, Herrn Christian Metz, Frau Norma Minar, Herrn Mihael Suhanji und Herrn Alexander Wagner sowie der Auszubildenden Frau Kerstin Kurz möchte ich mich für ihre engagierte Mitarbeit bedanken.

Den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen des Departments danke ich für die effiziente, angenehme Zusammenarbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich im Lauf der gesamten Ausbildung stets vorbehaltlos unterstützt haben.

Vor allem danke ich meiner Frau Veronika für ihre Geduld und ihre liebevolle Unterstützung.

„In der Wissenschaft gibt es nie ein Erreichen des Ziels.
In der Wissenschaft gibt es immer nur Etappenziele.“

Henning M. Beier
(Arzt und Biologe)

A: ALLGEMEINER TEIL

1	EINLEITUNG	1
2	ANGRIFFSORTE VERSCHIEDENER ANTIBIOTIKA.....	2
3	WIRKUNGSWEISE DER β-LACTAMANTIBIOTIKA.....	2
3.1	Klassifizierung der Bakterien nach Gram.....	2
3.2	Aufbau der Bakterienzellwand	4
3.3	Hemmung der Zellwandsynthese durch β -Lactamantibiotika	5
4	BAKTERIELLE RESISTENZEN GEGEN ANTIBIOTIKA.....	6
4.1	Resistenzentwicklung	6
4.1.1	Intrinsische Resistenz.....	6
4.1.2	Erworbene Resistenz.....	7
4.2	Resistenzmechanismen	8
4.3	β -Lactamasen.....	9
4.3.1	Klassifizierung der β -Lactamasen nach Funktionalität	10
4.3.2	Molekulare Klassifizierung von β -Lactamasen	10
4.4	Funktionsweise von β -Lactamasen.....	12
4.5	Strategien gegen β -Lactamasen	12
4.6	β -Lactamaseinhibitoren	13
4.6.1	Clavulansäure.....	13
4.6.2	Pename und Penamsulfone	15
4.6.3	Carbapeneme und weitere β -Lactamaseinhibitoren	16
5	LINEZOLID - DAS ERSTE OXAZOLIDINON-ANTIBIOTIKUM.....	17
5.1	Entdeckung	17
5.2	Wirkungsmechanismus.....	18
5.3	Struktur-Wirkungsbeziehungen	19
5.4	Wirkungsspektrum und klinische Studien	20
5.4.1	Antibakterielle <i>in-vitro</i> -Aktivität	20
5.4.2	<i>In vivo</i> -Aktivität	22
5.5	Resistenzen gegen Linezolid	23
5.6	Weiterentwicklungen.....	24
5.6.1	Verbesserung der antibiotischen Aktivität	24
5.6.2	Abschwächung der Nebenwirkungen.....	24

B: Spezieller Teil

1	LINEZOLID UND STRUKTURVERWANDTE VERBINDUNGEN.....	26
1.1	Darstellung von Linezolid	28
1.1.1	Syntheseplanung	28
1.1.2	Synthese von 4-(2-Fluor-4-nitrophenyl)-morpholin (6)	29
1.1.3	Katalytische Hydrierung des Nitroaromaten 6 zum 3,4-disubstituierten Anilin 7	30
1.1.4	Darstellung des Carbamats 8	31
1.1.5	Ringschlussreaktion zum Oxazolidin-2-on 9	31
1.1.6	Aktivierung der Hydroxygruppe als Mesylat 10	32
1.1.7	Darstellung des Azids 11 durch nucleophile Substitution	33
1.1.8	Umsetzung des Azids 11 mit Thioessigsäure zu Linezolid (1)	34
1.2	Synthese der Oxazolidinone 2	35
1.2.1	Darstellung der Benzylarylcarbamate 12	36
1.2.2	Ringschlussreaktion zu den 3-Aryloxazolidin-2-onen 13	36
1.2.3	Aktivierung der Alkohole 13 als Mesylate 14	37
1.2.4	Darstellung der Azide 15 durch nucleophile Substitution	37
1.2.5	Synthese der Acetamide 2	38
1.3	Darstellung der Dihydro-oxadiazolone 3	39
1.3.1	Bisheriger Wissensstand	39
1.3.2	Syntheseplanung	40
1.3.3	Darstellung der <i>N</i> -Acetylglycinarylhydrazide 16	40
1.3.4	Darstellung der <i>N</i> -(4-Aryl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-acetamide 3	41
1.3.5	Versuche zur Darstellung der Oxadiazolidinone 5	42
1.4	Darstellung der <i>N</i> -(1-Aryl-5-oxo-pyrazolidin-3-ylmethyl)-acetamide 4	43
1.4.1	Syntheseplanung	44
1.4.2	Ringschlussreaktion zu den 1-Aryl-5-oxo-pyrazolidin-3-carbonsäuren 19	45
1.4.3	Veresterung der Carbonsäuren 19 zu den 1-Aryl-5-oxo-pyrazolidin-3-carbonsäuremethylestern 20	46
1.4.4	Reduktion der Ester 20 zu den Alkoholen 21	47
1.4.5	Darstellung der Mesylate 22 aus den Alkoholen 21	48
1.4.6	Darstellung der Azide 23 durch nucleophile Substitution	49
1.4.7	Reaktion der Azide 23 mit Thioessigsäure zu den Acetamiden 4	49
1.5	Plattendiffusionstests	50
2	MODELLREAKTION ZUR FUNKTIONALISIERUNG VON AZETIDINONEN	52
2.1	Syntheseplanung	53
2.2	Reaktion mit Aceton	53
2.3	Reaktion mit Pivaloylchlorid	54
2.4	Silylierungen	54
2.4.1	Deprotonierung mit Li-HMDS	54
2.4.2	Deprotonierung mit Hünig-Base	55
2.5	Zusammenfassende Betrachtungen	55

3	SYNTHESE 6-SUBSTITUIERTER CLAVULANSÄUREDERIVATE	56
3.1	Problemstellung	56
3.2	Versuchsplanung	57
3.3	Modifikationen an der Carbonsäurefunktionalität	57
3.3.1	Darstellung von Clavulansäure- <i>p</i> -nitrobenzylester (32)	58
3.3.2	Darstellung von Clavulansäurebenzylester (33)	58
3.3.3	Darstellung von Clavulansäure- <i>p</i> -methoxybenzylester (34)	59
3.3.4	Hydrierung des TBDMS-geschützten Benzylesters 38 und Umsetzung zum Cumylester 42	60
3.3.5	Darstellung von Clavulansäurebenzylamid (36)	61
3.4	Modifikationen an der 9-Position von Clavulansäure	61
3.4.1	Schützung der Ester 32-34 als TBDMS-Ether	61
3.4.2	Oxidation zum Clavulanaldehyd 43	62
3.5	Untersuchung zur Basenstabilität des TBDMS-geschützten Clavulansäure-4-nitrobenzylesters 38	64
3.6	Umsetzung der Clavulansäureester 32-34 und der TBDMS-geschützten Ester 38-41 mit Aceton	65
3.6.1	Reaktionen der Clavulansäureester 32-34	65
3.6.2	Reaktion der TBDMS-geschützten Clavulansäureester 38-40	66
3.6.3	Reaktion des TBDMS-geschützten Cumylesters 41 mit Aceton	66
3.7	Zusammenfassende Betrachtungen	68
4	DARSTELLUNG VON 3-(1'-HYDROXYETHYL)-PROCLAVAMINSÄURE (49)	69
4.1	Syntheseplanung	69
4.2	Syntheseroute über den Phenylthioether 59	70
4.2.1	Darstellung des Phenylsulfanyl-azetidin-2-ons 58	70
4.2.2	Umsetzung des Azetidinons 58 mit Bromessigsäurebenzylester	71
4.3	Defunktionalisierung des Kaneka-Azetidinons 50	72
4.4	Umsetzung des Azetidinons 51 mit gängigen Halogenessigsäureestern	73
4.4.1	Syntheseversuche nach Literaturvorschriften	73
4.4.2	Reaktion des Azetidinons 51 mit Iodessigsäure- <i>p</i> -nitrobenzylester	74
4.4.3	Darstellung des 2-Azetidinylelessigsäure- <i>tert.</i> -butylesters 62	76
4.5	Synthese von Aldehyden für die Aldol-Reaktion	76
4.5.1	Darstellung des Carbamats 64	76
4.5.2	Hydrolyse des Acetals zum Aldehyd 65	77
4.5.3	Darstellung von 3-Azidopropionaldehyd (54)	78
4.6	Aldol-Reaktion des 2-Azetidinylelessigsäureesters 62 mit dem Aldehyd 54	79
4.7	Synthese von Bromessigsäurecumylester (52)	80
4.7.1	Aktivierung des tertiären Alkohols als Trichloracetimidessigsäureester	80
4.7.2	Darstellung des Bromessigsäurecumylesters (52)	81
4.8	Synthese von 3-(1'-Hydroxyethyl)-proclavaminsäure (49)	82
4.8.1	Darstellung des 2-Azetidinylelessigsäurecumylesters 53	82
4.8.2	Aldol-Reaktion des 2-Azetidinylelessigsäureesters 53 mit 3-Azidopropionaldehyd (54)	83
4.8.3	Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe	84
4.8.4	Entschützung zur 3-(1'-Hydroxyethyl)-proclavaminsäure (49)	84

4.9	Zusammenfassende Betrachtungen.....	85
5	VERSUCHE ZUR SYNTHESE EINES HYDROLYSESTABILEN CARBAPENEMS.....	86
5.1	Versuche zur intramolekularen Wittig-Reaktion	87
5.1.1	Syntheseplanung	87
5.1.2	Darstellung von Acetonylglyoxylat (71).....	87
5.1.3	Umsetzung des Azetidinons 70 mit dem Glyoxylat 71	88
5.1.4	Chlorierung der Alkoholfunktion des Addukts 72	88
5.1.5	Umsetzung des Chlorids 73 mit Triphenylphosphan	89
5.2	Versuche zur Synthese des Carbapenems 69 über die „Oxalimid-Route“	90
5.2.1	Syntheseplanung	90
5.2.2	Darstellung des Oxalsäurederivats 78	91
5.2.3	Darstellung des Oxalimids 79	91
5.2.4	Darstellung des Phosphorreagenz 80	92
5.3	Versuche zur Ringschlussreaktion mit Phosphorreagenzien	92

C: Experimenteller Teil

1	ALLGEMEINE ARBEITSTECHNIK.....	93
1.1	Physikalische Messgeräte	93
1.2	Reagenzien und Lösungsmittel	95
1.3	Präparative Methodik.....	95
1.4	Chromatographische Verfahren	95
1.5	Plattendiffusionstests	96
2	SYNTHESE VON LINEZOLID.....	97
2.1	4-(2-Fluor-4-nitrophenyl)-morpholin (6).....	97
2.2	3-Fluor-4-morpholin-4-yl-anilin (7)	99
2.3	O-Benzyl-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)-carbammat (8)	101
2.4	(5R)-3-(3-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (9).....	103
2.5	[(5R)-3-(3-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl-methansulfonat (10)	105
2.6	(5R)-5-(Azidomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (11)	106
2.7	[(5S)-3-(3-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl-acetamid (Linezolid) (1)	108

3	SYNTHESE VON (5S)-N-((2-OXO-3-PHENYLOXAZOLIDIN-5-YL)-METHYL)-ACETAMID	110
3.1	Benzylphenylcarbamat (12a)	110
3.2	(5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-phenyloxazolidin-2-on (13a)	112
3.3	(5R)-(2-Oxo-3-phenyloxazolidin-5-yl)methyl-methansulfonat (14a)	114
3.4	(5R)-5-(Azidomethyl)-3-phenyloxazolidin-2-on (15a)	116
3.5	(5S)-N-((2-Oxo-3-phenyloxazolidin-5-yl)methyl)-acetamid (2a)	118
4	SYNTHESE VON (5S)-N-((2-OXO-3-(4-<i>TERT.</i>-BUTYLPHENYL)-OXAZOLIDIN-5-YL)-METHYL)-ACETAMID	120
4.1	Benzyl-(4- <i>tert.</i> -butyl-phenyl)-carbamate (12b)	120
4.2	(5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-(4- <i>tert.</i> -butyl-phenyl)-oxazolidin-2-on (13b)	122
4.3	(5R)-(3-(4- <i>tert.</i> -Butyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-yl)methyl-methansulfonat (14b)	124
4.4	(5R)-5-Azidomethyl-3-(4- <i>tert.</i> -butyl-phenyl)-oxazolidin-2-on (15b)	126
4.5	(5S)-N-[3-(4- <i>tert.</i> -Butyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamid (2b) und (5S)-N-[3-(4- <i>tert.</i> -Butyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-thioacetamid (17)	128
5	SYNTHESE VON N-(5-OXO-4-PHENYL-4,5-DIHYDRO-[1,3,4]OXADIAZOL-2-YLMETHYL)-ACETAMID	131
5.1	N-Acetylglycin-phenylhydrazid (16a)	131
5.2	N-(5-Oxo-4-phenyl-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-acetamid (3a)	133
6	SYNTHESE VON N-(4-(4-<i>TERT.</i>-BUTYL-PHENYL)-5-OXO-4,5-DIHYDRO-[1,3,4]OXADIAZOL-2-YLMETHYL)-ACETAMID	135
6.1	N-Acetylglycin-(4- <i>tert.</i> -butylphenyl)-hydrazid (16b)	135
6.2	N-(4-(4- <i>tert.</i> -Butyl-phenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-acetamid (3b)	137
7	SYNTHESE VON N-(5-OXO-1-PHENYL-PYRAZOLIDIN-3-YL-METHYL)-ACETAMID	139
7.1	5-Oxo-1-phenyl-pyrazolidin-3-carbonsäure (19a)	139
7.2	5-Oxo-1-phenyl-pyrazolidin-3-carbonsäuremethylester (20a)	141
7.3	5-Hydroxymethyl-2-phenyl-pyrazolidin-3-on (21a)	143
7.4	Methansulfonsäure-5-oxo-1-phenyl-pyrazolidin-3-yl-methylester (22a)	145
7.5	5-Azidomethyl-2-phenyl-pyrazolidin-3-on (23a)	147
7.6	N-(5-Oxo-1-phenyl-pyrazolidin-3-ylmethyl)-acetamid (4a)	149

8	SYNTHESE VON <i>N</i>-(1-(4-<i>tert.</i>-BUTYL-PHENYL)- 5-OXO-PYRAZOLIDIN-3-YL-METHYL)-ACETAMID.....	151
8.1	1-(4- <i>tert.</i> -Butyl-phenyl)-5-oxo-pyrazolidin-3-carbonsäure (19b).....	151
8.2	1-(<i>tert.</i> -Butylphenyl)-5-oxo-pyrazolidin-3-carbonsäure-methylester (20b).....	153
8.3	2-(4- <i>tert.</i> -Butyl-phenyl)-5-hydroxymethyl-pyrazolidin-3-on (21b).....	155
8.4	Methansulfonsäure-1-(4- <i>tert.</i> -butylphenyl)-5-oxo-pyrazolidin-3-yl-methylester (22b)	157
8.5	5-Azidomethyl-2-(4- <i>tert.</i> -butylphenyl)-pyrazolidin-3-on (23b)	159
8.6	<i>N</i> -(1-(4- <i>tert.</i> -Butylphenyl)-5-oxo-pyrazolidin-3-ylmethyl)-acetamid (4b).....	161
9	FUNKTIONALISIERUNG VON β-LACTAMSYSTEMEN AM MODELL 2,2-DIMETHYL-3-OXA-6-THIA-1-AZA-BICYCLO[5.2.0]NONAN-9-ON.....	163
9.1	8-Pivaloyl-2,2-dimethyl-3-oxa-6-thia-1-aza-bicyclo[5.2.0]nonan-9-on (29).....	163
9.2	8-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-2,2-dimethyl-3-oxa-6-thia-1-aza-bicyclo[5.2.0]nonan-9-on (28)	165
9.3	8-(Trimethylsilyl)-2,2-dimethyl-3-oxa-6-thia-1-aza-bicyclo[5.2.0]nonan-9-on (30)	167
9.3.1	Methode A: Verwendung von Hünig-Base	167
9.3.2	Methode B: Verwendung von Li-HMDS.....	168
10	SYNTHESE VON CLAVULANSÄUREDERIVATEN.....	170
10.1	Clavulansäure-4-nitrobenzylester (32).....	170
10.2	6-(1-Methyl-1-hydroxyethyl)clavulansäure-4-nitrobenzylester (44).....	172
10.3	(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-Oxoethyliden-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-nitrobenzylester (43)	174
10.4	4-Methoxybenzylbromid (37).....	176
10.5	Clavulansäure-4-methoxybenzylester (34)	177
10.6	Clavulansäurebenzylester (33).....	179
10.7	9-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl)-clavulansäurebenzylester (38).....	181
10.8	9-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl)-clavulansäure-4-nitrobenzylester (39).....	183
10.9	9-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl)-clavulansäure-4-methoxybenzylester (40)	185
10.10	9-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl)-clavulansäurecumylester (41)	187
10.11	Umsetzung von 9-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl)-clavulansäurecumylester 41 mit Aceton zu Verbindung 46	189
10.12	Darstellung von Clavulansäurebenzylamid (36).....	191
11	SYNTHESE VON 3-(1'-HYDROXYETHY)-PROCLAVAMINSÄURE (49)	193
11.1	Syntheseroute über den Phenylthioether 58.....	193
11.1.1	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-[(<i>R</i>)-1'-(<i>tert.</i> -Butyl-dimethylsilanoxy)-ethyl]-4-phenylsulfanyl-azetidin-2-on (58) ..	193

11.1.2	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-{3-[(<i>R</i>)-1'-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilanoxy)-ethyl]-2-oxo-4-phenylsulfanyl-azetidin-1-yl}-essigsäurebenzylester (59)	195
11.2	(1' <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[1-(<i>tert.</i> -Butyl-dimethylsilanyloxy)-ethyl]-azetidin-2-on (51)	197
11.3	Umsetzung des Azetidinons 51 mit Iodessigsäure-4-nitro-benzylester	199
11.4	Synthese von Aldehyden für die Aldol-Reaktion	201
11.4.1	<i>N</i> -(3,3-Diethoxypropyl)- <i>O</i> -(4-nitrobenzyl)-carbammat (64)	201
11.4.2	Darstellung von <i>N</i> -(3-Oxopropyl)- <i>O</i> -4-nitrobenzylcarbammat (65)	202
11.4.3	Darstellung von 3-Azidopropanal (54)	203
11.5	Syntheseroute über den <i>tert.</i> -Butylester 62	204
11.5.1	(1' <i>R</i> , 3 <i>S</i>) {3-[1'-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2-oxo-azetidin-1-yl}-essigsäure- <i>tert.</i> -butylester (62)	204
11.5.2	5-Azido-3-hydroxy-2-{(<i>S</i>)-3-[(<i>R</i>)-1'-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2-oxo-azetidin-1-yl}-valeriansäure- <i>tert.</i> -butylester (63)	206
11.6	Syntheseroute über den Cumylester 53	208
11.6.1	2,2,2-Trichloracetimidensäurecumylester (66)	208
11.6.2	Bromessigsäure-(1-methyl-1-phenylethyl)-ester (52)	209
11.6.3	(<i>S</i>)-{3-[(<i>R</i>)-1'-(<i>tert.</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-azetidin-1-yl}-essigsäure-cumylester (53)	211
11.6.4	5-Azido-2-{(<i>S</i>)-3-[(<i>R</i>)-1'-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2-oxo-azetidin-1-yl}-3-hydroxyvaleriansäure-cumylester (55)	213
11.6.5	5-Azido-3-hydroxy-2-{(<i>S</i>)-3-[(<i>R</i>)-1'-hydroxyethyl]-2-oxo-azetidin-1-yl}-valeriansäure-cumylester (56)	216
11.6.6	5-Amino-3-hydroxy-2-{(<i>S</i>)-3-[(<i>R</i>)-1'-hydroxyethyl]-2-oxo-azetidin-1-yl}-valeriansäure (49)	218
12	VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG DES STERISCH GEHINDERTEN CARBAPENEMS 69	220
12.1	Versuche zur Synthese über eine intramolekulare Wittig-Reaktion	220
12.1.1	Acetonylglyoxylat (71)	220
12.1.2	(<i>S</i>)-3-[(<i>R</i>)-1-(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilanoxy)-ethyl]-2-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-4-oxoazetidin-1-yl-triphenylphosphoranyliden-essigsäureacetonylester (74)	221
12.2	Versuche zur Synthese des Carbapenems 69 über die Oxalimid-Route	225
12.2.1	Oxalsäure-4-nitrobenzylesterchlorid (78)	225
12.2.2	Ethylphosphonigsäurediethylester (80)	227
12.2.3	(<i>S</i>)-{3-[(<i>R</i>)-1'-(<i>tert.</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-4-oxo-azetidin-1-yl}-oxo-essigsäure-4-nitrobenzylester (79)	228

D: Anhang

1	KRISTALLSTRUKTURDATEN	230
1.1	Einkristall-Strukturanalyse von 19	230
1.2	Einkristall-Strukturanalyse von 30	235
1.3	Einkristall-Strukturanalyse von 61	238
2	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	243
3	STRUKTURVERZEICHNIS	244

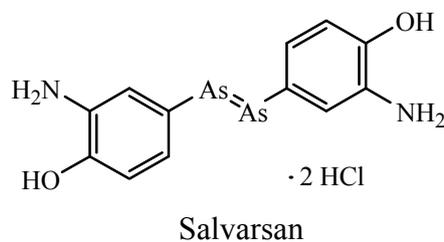
4	ZUSAMMENFASSUNG.....	254
4.1	Synthese von Linezolid und strukturverwandten Verbindungen	254
4.2	Versuche zur Funktionalisierung von Clavulansäurederivaten.....	256
4.3	Synthese von 3-(1'-Hydroxyethyl)-proclavaminsäure	257
4.4	Versuche zur Synthese von β -Lactamaseinhibitoren auf Carbapenembasis.....	259
5	LITERATURVERZEICHNIS	261

A: Allgemeiner Teil

1 Einleitung

Bereits im 19. Jahrhundert war der Begriff "Antibiose" gebräuchlich. Er bezeichnete den Vorgang, dass ein Lebewesen ein anderes zerstört, um selbst am Leben zu bleiben.¹ Das Gegenteil bezeichnete man als Symbiose. Unter Antibiotika verstand man damals chemisch definierte Stoffe biologischen Ursprungs, die bereits in niedrigen Konzentrationen Wachstumsvorgänge hemmen, ohne selbst Enzymcharakter zu besitzen. Diese Definition grenzte ein Antibiotikum von einem Chemotherapeutikum ab, welches nicht in der Natur vorkommt. Heutzutage werden alle Antibiotika als Chemotherapeutika bezeichnet, unabhängig von ihrem Ursprung.

Der Begriff Chemotherapie wurde 1906 von dem deutschen Arzt und Chemiker Paul Ehrlich geprägt. Als Zielsetzung definierte er die selektive "Abtötung der Parasiten ohne eine Schädigung des Organismus...wir müssen chemisch zielen lernen!"² Einige Jahre später, im Jahr 1909, entwickelte er zusammen mit dem Chemiker Alfred Bertheim und dem Naturwissenschaftler Sahachiro Hata mit Salvarsan ("Heilendes Arsen") das erste synthetische Arzneimittel gegen die Infektionskrankheit Syphilis.³



Weitere 20 Jahre später wurde in der Arbeitsgruppe von Gerhard Domagk die antibiotische Aktivität von Sulfonamiden entdeckt. Das große Interesse an den Sulfonamiden überschattete zunächst die Beschreibung der antibakteriellen Aktivität des Naturstoffs Penicillin durch Alexander Fleming im Jahr 1929.⁴ Es sollte noch bis 1941 dauern, bis ein β -Lactamantibiotikum das erste Mal in einem klinischen Test untersucht wurde.⁵ Damit begann die Ära der β -Lactamantibiotika. Bis heute stellen diese Verbindungen die wichtigsten Mittel gegen bakterielle Infektionen dar. Allerdings macht die fortlaufende Anpassung der Bakterien selbst an die wirksamsten Arzneimittel stetige Innovationen in der Entwicklung neuer Medikamente notwendig.

2 Angriffsorte verschiedener Antibiotika

Antibiotika greifen in lebenswichtige Reaktionsabläufe oder zelluläre Systeme der Bakterien ein. Man unterscheidet im Wesentlichen fünf verschiedene Angriffsorte (Abbildung 1).^{1,2}

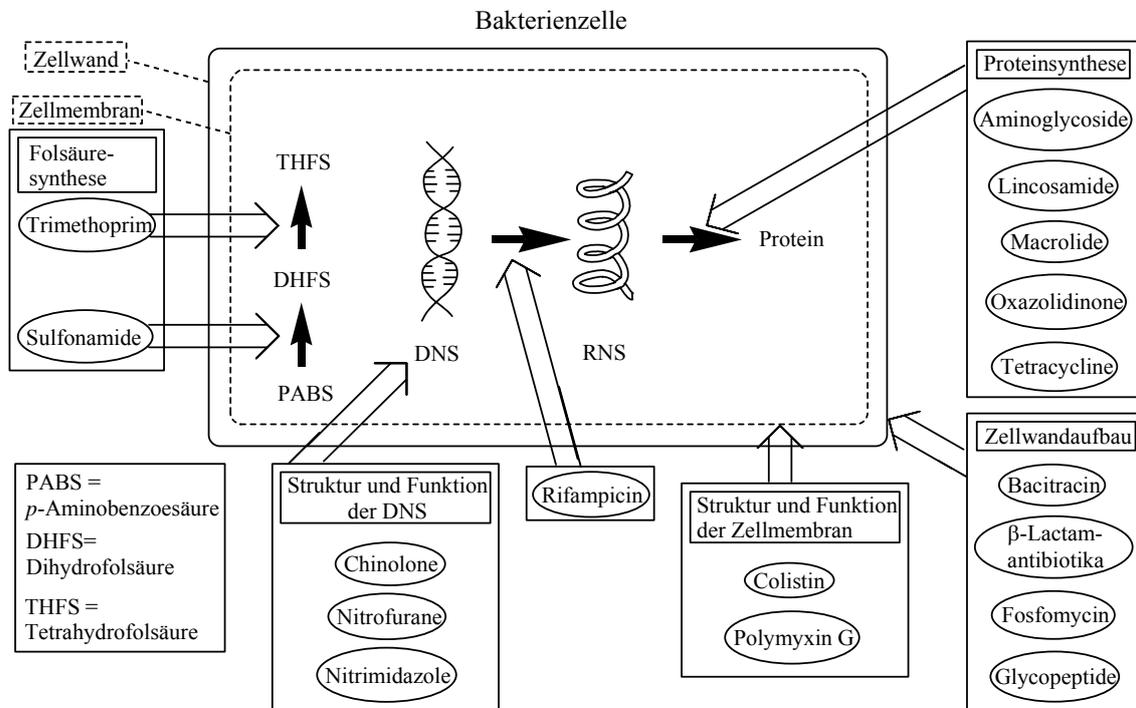


Abbildung 1: Angriffspunkte verschiedener Antibiotika in der Bakterienzelle

3 Wirkungsweise der β -Lactamantibiotika

Der Angriffspunkt der β -Lactamantibiotika ist die Biosynthese der bakteriellen Zellwand. Sie blockieren Enzyme, welche für den letzten Schritt des Aufbaus der Bakterienzellwand während der Zellteilung benötigt werden. Diese werden generell als Penicillin-bindende Proteine (PBP) bezeichnet. Antibiotika aus der Klasse der β -Lactame wirken bei wachsenden Keimen bakterizid und bei ruhenden Keimen bakteriostatisch.

3.1 Klassifizierung der Bakterien nach Gram

Man klassifiziert Bakterien aufgrund ihres Zellwandaufbaus grundsätzlich in zwei Gruppen. Auf der einen Seite stehen die Gram-positiven Spezies, welche eine dicke Mureinschicht aufweisen, auf der anderen Seite die Gram-negativen Spezies, bei denen die Mureinschicht viel dünner ist und welche eine zweite Lipidmembran besitzen (Abbildung 2).

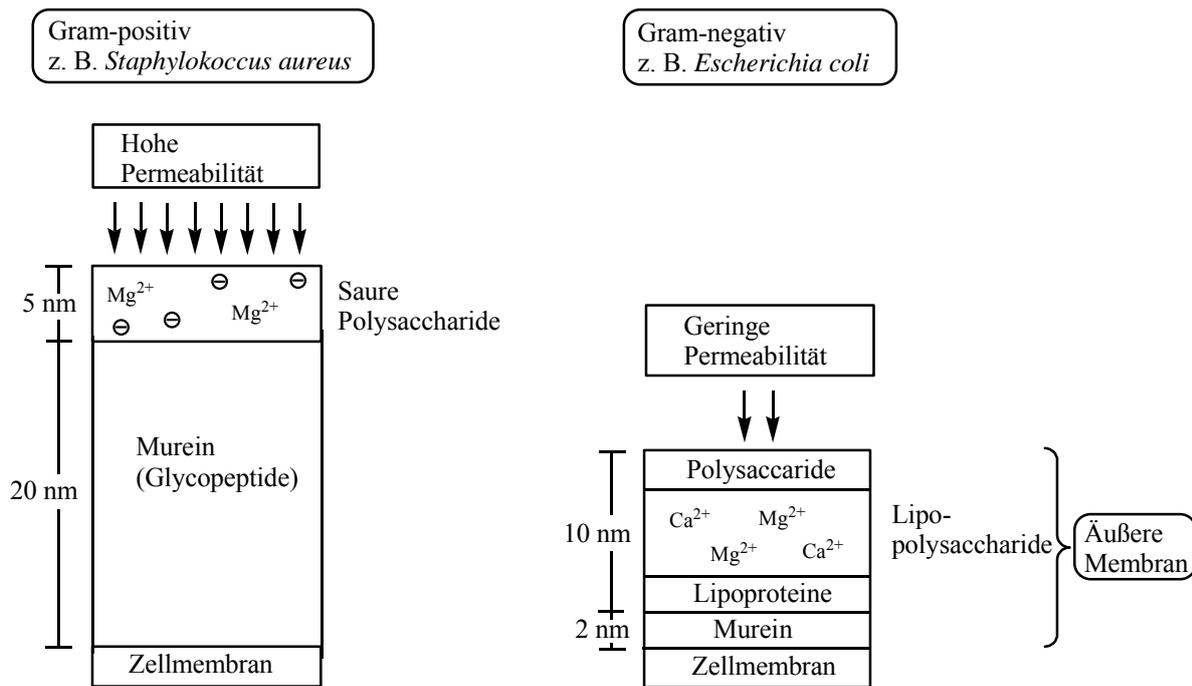


Abbildung 2: Schema des bakteriellen Zellwandaufbaus

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts hatte H. C. J. Gram herausgefunden, dass sich Bakterien so nach ihrer Anfärbbarkeit unterscheiden lassen. Dazu werden die Bakterien mit einem alkohollöslichen, blau-violetten Lack (Gentianviolett und Iod) angefärbt, welcher in die Mureinschicht intercaliert. Dann werden die Bakterien mit Alkohol behandelt. Bei Gram-negativen Spezies kann der Lack aufgrund der viel dünneren Mureinschicht leicht wieder ausgewaschen werden. Anschließend folgt eine Gegenfärbung, welche die Gram-negativen Bakterien rot färbt.⁶

Der unterschiedliche Aufbau der Zellwand hängt mit den verschiedenen Stoffwechselsystemen der Bakterien zusammen.

Gram-negative Bakterien haben ein breit ausgebildetes Synthesepotential. Sie sind damit relativ autark in ihrem Stoffwechsel. Sie benötigen lediglich Glucose als Kohlenstoffquelle, anorganisches Nitrat als Stickstoffquelle und einige Mineralsalze.

Gram-positive Bakterien hingegen benötigen Proteine, Vitamine und andere Wachstumsstoffe, da sie diese nicht selbst produzieren können.

In Gram-negativen Bakterien bestehen die Zellwände aus einem dünnen Mureingerüst, welches nach außen hin mit mehreren Schichten aus Lipoproteinen und Lipopolysacchariden be-

deckt ist. Diese Zellwände besitzen deshalb nur eine geringe Permeabilität. Bei Gram-positiven Bakterien ist die Mureinschicht viel dicker, allerdings können polare und unpolare Verbindungen diese Zellwände besser durchdringen.

Dieser Unterschied in der Beschaffenheit der Zellwand hat gravierende Auswirkungen auf die Empfindlichkeit der Bakterien gegenüber vielen Arten von Antibiotika. Diese müssen ebenfalls, wie die von der Zelle zum Überleben benötigten Substanzen, zunächst die Zellwand passieren, bevor sie ihre Wirkung entfalten können.

3.2 Aufbau der Bakterienzellwand

Bakterienzellen sind von einer Mureinhülle umgeben, welche das Gerüst der Zelle bildet. Diese Mureinhülle ist ein Peptidoglycan aus kurzen Peptidketten und längeren Zuckerketten. Die Polysaccharidstränge bestehen aus den β -1,4-glycosidisch verknüpften Aminozuckern *N*-Acetylglucosamin und *N*-Acetylmuraminsäure. Diese werden durch kurze Peptidketten aus unterschiedlichen D- und L-Aminosäuren miteinander verbunden. Die Sequenz der Ketten kann bei verschiedenen Spezies variieren.²

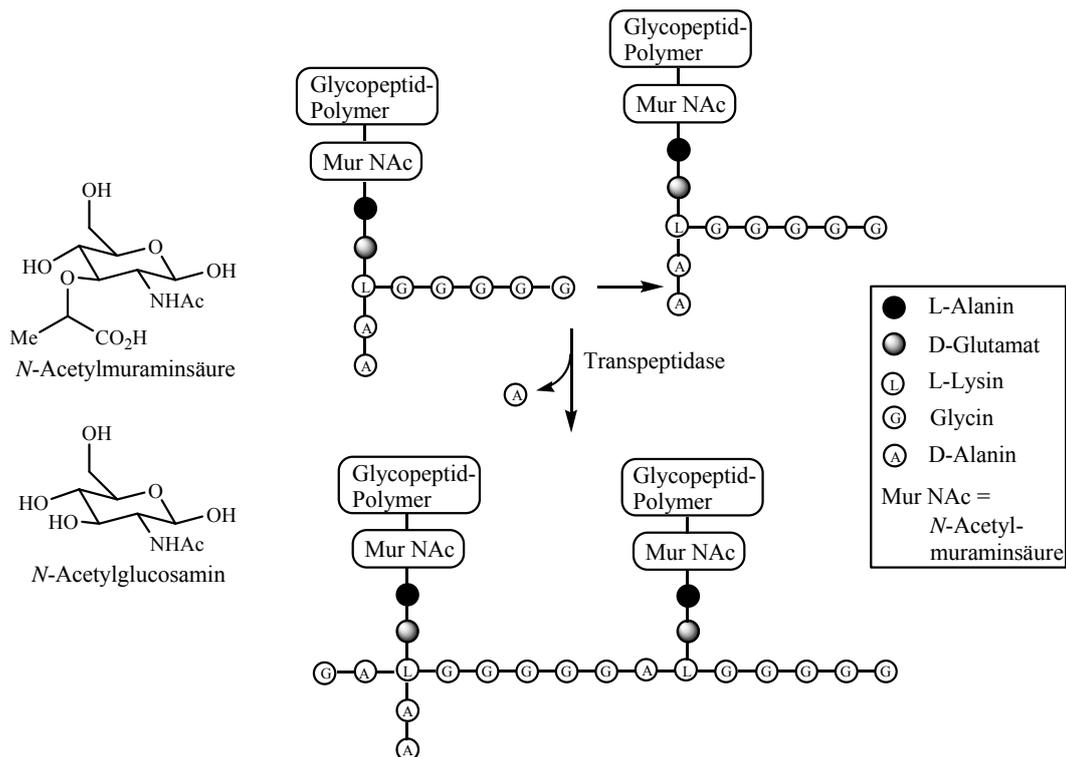


Abbildung 3: Quervernetzung der Peptidoglycanschicht in *E. coli*. In anderen Bakterien enthalten die Peptidketten verschiedene AS.

Der geregelte Ablauf der Zellwandsynthese bei der Zellteilung und dem Zellwachstum ist für die Zelle überlebenswichtig, da die Zelle ohne eine stabile Struktur aufgrund des osmotischen Drucks platzen würde. Die Synthese der Peptidoglycanschicht läuft stufenweise ab.

Zunächst wird das Glycanpolymer aufgebaut. Im Anschluss daran werden die einzelnen Polysaccharidstränge quervernetzt. Dies ist der Angriffspunkt der β -Lactamantibiotika.

3.3 Hemmung der Zellwandsynthese durch β -Lactamantibiotika

Die Wirkungsweise der β -Lactamantibiotika beruht auf einer Hemmung des letzten Schritts der Peptidoglycansynthese. Dort werden mittels einer Transpeptidase die einzelnen Polysaccharidstränge miteinander vernetzt. Da die β -Lactame dem D-Alanyl-D-Alaninrest, welcher das Substrat der Transpeptidase darstellt, strukturell sehr ähnlich sind (Abbildung 4), binden die β -Lactamantibiotika unter Ringöffnung an das aktive Zentrum der Transpeptidase und blockieren diese.^{1,2}

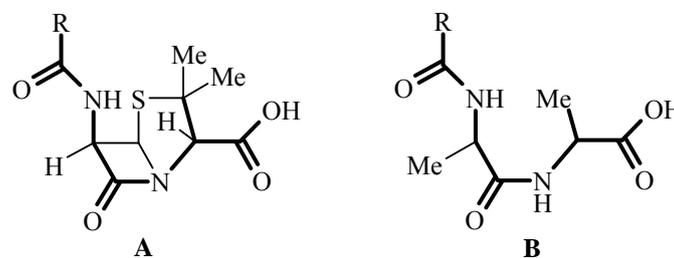


Abbildung 4: Strukturelle Ähnlichkeit von Penicillin (A) und dem D-Alanyl-D-Alaninrest eines Glycopeptid-polymers (B)

Da die Polysaccharidstränge nicht mehr quervernetzt werden, die anderen Prozesse der Zellteilung aber nicht oder nur sehr geringfügig behindert werden, kommt es in der Zelle zu einem verstärkten Abbau der Zellwand und schließlich zur Zytolyse.

Bakterienzellen besitzen jedoch eine enorme Anpassungsfähigkeit an äußere Einflüsse, und so sind viele Bakterien bereits kurz nach der Einführung der Antibiotika resistent geworden.

4 Bakterielle Resistenzen gegen Antibiotika

4.1 Resistenzentwicklung

Ein Keim gilt als resistent gegen ein bestimmtes Antibiotikum, wenn die MHK (= Minimale Hemm-Konzentration) höher liegt als die höchste *in vivo* erreichbare (nicht toxische) Serum- oder Gewebekonzentration.

Man unterscheidet zwischen primärer, auch als intrinsisch bezeichneter Resistenz, die vorliegt, wenn der Erreger schon vor der Behandlung gegenüber dem Chemotherapeutikum resistent ist, und sekundärer oder erworbener Resistenz, die erst im Laufe der Behandlung auftritt.

4.1.1 Intrinsische Resistenz

Man spricht von intrinsischer Resistenz, wenn ein Bakterium bereits vor Beginn der Behandlung mit einem Chemotherapeutikum resistent ist. Intrinsische Resistenz bedeutet, dass das Bakterium in einer bestimmten (chemischen) Umgebung überleben kann. Die wichtigsten Ursachen der intrinsischen Resistenz wurden in einem Übersichtsartikel von Hayes und Wolf zusammengefasst (Tabelle 1).⁹

Ursachen der Resistenz	Dauer der Resistenz	Häufigkeit der Resistenz innerhalb der Population
Fehlen der Zielstruktur	Permanent	Alle Zellen
Spezies-spezifische Struktur des Ziels	Permanent	Alle Zellen
Hohe Detoxifizierungskapazität	Permanent	Alle Zellen
Geringe Aufnahme des Chemotherapeutikums	Variabel	Variabel
Zellcycluseffekte	Variabel	Variabel
Adaptive Änderung	Vorübergehend	Alle Zellen
Stressreaktion	Vorübergehend	Alle Zellen

Tabelle 1: Ursachen für intrinsische Resistenz nach Hayes und Wolf

In den meisten Fällen tritt intrinsische Resistenz vor Kontakt mit dem Chemotherapeutikum in 10 bis 100 % der Population auf. Sie ist damit viel häufiger als die erworbene Resistenz, welche in der Regel durch eine spontane Mutation (Wahrscheinlichkeit etwa 10^{-6}) entsteht.

4.1.2 Erworbene Resistenz

Man spricht von erworbener Resistenz, wenn ein resistenter Stamm oder eine resistente Zelllinie aus einer zuvor nicht resistenten Population entsteht. Auch in diesem Fall wurden mehrere Mechanismen beschrieben, nach denen eine solche Resistenz auftreten kann (Tabelle 2).

Mechanismus	Dauer der Resistenz
Natürliche Selektion	Permanent
Konstitutive adaptive Änderung	Permanent
Konstitutive Stressreaktion	Permanent
Gentransfer	Benötigt fortgesetzte Selektion
Genervielfältigung	Benötigt fortgesetzte Selektion

Tabelle 2: Mechanismen zum Erwerb von Resistenz nach Hayes und Wolf⁹

Bakterien erwerben Resistenzen im Wesentlichen über zwei verschiedene Prozesse. Diese sind zum einen Mutation und Selektion von schützenden Genen (chromosomale Resistenz), und zum anderen der Gentransfer über mobile genetische Elemente wie Plasmide und Transposons (extrachromosomale Resistenz). Die anderen Prozesse spielen im Vergleich dazu nur eine untergeordnete Rolle.⁹

Die chromosomale Resistenz entsteht durch Mutationen in der chromosomalen DNS. Sie verbreitet sich durch Zellteilung und ist somit artgebunden. Ein Gentransfer dagegen kann auch zwischen verschiedenen Spezies stattfinden. Dies ist der Hauptgrund für die schnelle Verbreitung von Resistenzen gegen neue Antibiotika.

Es wird anhand der Geschwindigkeit der Resistenzentwicklung zwischen einer One-step- (Streptomycin-Typ) und einer Multi-step- (Penicillin-Typ) Resistenz unterschieden. One-step-Resistenz tritt wenige Tage nach Therapiebeginn, oder *in vitro* nach ein- bis viermaliger Exposition des Keims gegenüber dem Wirkstoff auf. Eine Multi-step-Resistenz entwickelt sich dagegen stufenweise. Grund hierfür ist häufig, dass das Protein, also der Angriffspunkt des Antibiotikums, an mehreren Stellen im Erbgut der Zelle kodiert ist. Somit sind mehrere Mutationsschritte zur Ausprägung des Resistenzmerkmals nötig. Diese Art von Resistenzsteigerung tritt bei allen β -Lactamantibiotika, aber auch bei Aminoglycosid-Antibiotika und bei Linezolid auf.⁷

4.2 Resistenzmechanismen

Seit der Einführung der β -Lactame in der Behandlung von bakteriellen Infektionen in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts existiert ein Wettlauf der pharmazeutischen Forschung mit der Entwicklung von Resistenzen gegen neue Antibiotika. Waren im Jahr 1941 noch nahezu alle Stämme von *S. aureus* empfindlich gegenüber Penicillin G, traten 1944 bereits einige Stämme auf, die mittels eines Enzyms Penicilline abbauen konnten. Heutzutage sind weit über 95 % aller Stämme von *S. aureus* resistent gegenüber Penicillin und Ampicillin.⁸

Eine ganze Reihe von biochemischen Mechanismen kann Resistenzen gegen bestimmte Chemotherapeutika verursachen.⁹ Diese sind:

- reduzierte Aufnahme des Antibiotikums aufgrund einer modifizierten Zellwand
- verstärktes Entfernen des Antibiotikums über verbesserte Effluxpumpen
- reduzierte metabolische Aktivierung des Antibiotikums
- verstärkte metabolische Desaktivierung des Antibiotikums
- Isolierung des Antibiotikums in der Zelle, um Kontakt mit dem Angriffspunkt zu vermeiden
- Erhöhung der Konzentration des von dem Antibiotikum angegriffenen Proteins durch Überproduktion in der Zelle
- Änderungen in der Struktur des angegriffenen Proteins
- Übertragung der Funktionen des vom Antibiotikum angegriffenen Proteins auf andere Proteine in der Zelle
- Verbesserung der Reparaturmechanismen in der Zelle

Häufig entsteht Resistenz gegenüber einer bestimmten Substanz durch ein Zusammenspiel mehrerer der erwähnten Mechanismen. Dieses Phänomen hat die Forschung an Resistenzmechanismen in den letzten Jahren erheblich erschwert.¹⁰ Insbesondere bei den Transport- und den Desaktivierungsmechanismen wird häufig gleichzeitige Resistenz gegen mehrere strukturell ähnliche Verbindungen beobachtet. Man spricht in diesem Fall von Kreuzresistenz. Diese tritt z.B. bei Penicillinen und Cephalosporinen auf. Beide Verbindungsklassen werden größtenteils durch die gleichen Enzyme, die β -Lactamasen, hydrolysiert.

4.3 β -Lactamasen

Bakterien stellen β -Lactamasen her, um sich gegen β -Lactamantibiotika zu wehren. Diese Enzyme bewirken die Hydrolyse der β -Lactam-Bindung.¹¹ Wie auch PBPs (Penicillin bindende Proteine) bilden β -Lactamasen mit Penicillinen einen Acyl-Enzym-Komplex. Diese Tatsache und die ähnliche Aminosäuresequenz lassen vermuten, dass sich die β -Lactamasen aus den Peptidoglycan-synthetisierenden Enzymen entwickelt haben. Die genetische Information zu ihrer Bildung kann entweder chromosomal oder Plasmid-codiert vorliegen. Die Existenz von β -Lactamasen wurde bereits 1940, kurz nach der Entdeckung des Penicillins, festgestellt. Schon damals bestand die Sorge, dass diese Enzyme sich Plasmid-vermittelt auf zahlreiche Bakterienpopulationen verteilen würden. Tatsächlich verbreiteten sich diese Enzyme noch viel schneller als befürchtet.

Die Zahl der neu identifizierten β -Lactamasen steigt stetig an. Es sind etliche Ansätze unternommen worden, sie in verschiedene Klassen einzuteilen. Diese richten sich stark nach den Schwerpunkten der jeweiligen Forscher. In der medizinischen Forschung wird eine Einteilung nach Aktivität gegenüber verschiedenen Verbindungsklassen und der Hemmbarkeit durch Inhibitoren bevorzugt, während Strukturbiologen und Biochemiker Enzyme eher nach ihrer Aminosäure-Sequenz und ihrer Struktur einteilen.^{10,12}

4.3.1 Klassifizierung der β -Lactamasen nach Funktionalität

Man unterscheidet vier funktionelle Hauptgruppen nach ihrem Substratprofil und ihrer Hemmbarkeit durch Clavulansäure (Tabelle 3).

Hauptgruppe	Bevorzugte Substrate	Gehemmt durch Clavulansäure
1	Cephalosporine	Nicht ausreichend
2 ^{a)}	Penicilline und Cephalosporine	Ja
3 ^{b)}	Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme	nein
4 ^{c)}	n.a.	n.a.

- a) Die zweite Gruppe unterteilt sich in 8 weitere Untergruppen, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen wird.
 b) Die 3. Gruppe enthält die noch recht seltenen Metalloenzyme auf Zn-Basis
 c) Die 4. Gruppe ist nur klein und nicht exakt definiert, dort werden unzureichend beschriebene β -Lactamasen eingeordnet.

Tabelle 3: Klassifizierung von β -Lactamasen nach ihrer Funktionalität¹⁰

Weitere Klassifizierungen berücksichtigen, durch welche Chemikalien die Enzyme gehemmt werden oder ob sie chromosomal oder plasmid-codiert arbeiten.

4.3.2 Molekulare Klassifizierung von β -Lactamasen

In der biochemischen Forschung wird häufig eine ursprünglich von Ambler eingeführte Unterteilung¹² in vier Klassen (A-D) verwendet (Tabelle 4).

Klasse	Reaktives Zentrum	Art des Enzyms	Beispiel
A	Serin	Penicillinasen	<i>S. aureus</i>
B	Zink	ESBL	<i>B. cereus</i>
C	Serin	Cephalosporinasen	<i>P. aeruginosa</i>
D	Serin	ESBL	<i>A. xylosoxidans</i>

(ESBL = Extending Spectrum Beta Lactamases)

Tabelle 4: Klassifizierung von β -Lactamasen basierend auf ihrer Struktur

Die Klassen, A, C, und D enthalten in der reaktiven Tasche einen Serinrest und zwei Aminosäuren davon entfernt einen Lysinrest.

- In Klasse A sind viele der klinisch wichtigen Enzyme zusammengefasst. Sie sind auf Plasmiden kodiert und auf andere Spezies oft übertragbar. Ihre bevorzugten Substrate sind Penicilline, deshalb werden sie auch häufig als Penicillinasen bezeichnet.
- Klasse C Enzyme besitzen ebenfalls diese Struktur, liegen jedoch auf Chromosomen kodiert vor. Ihr bevorzugtes Substrat sind die Cephalosporine, deshalb werden sie häufig als Cephalosporinasen bezeichnet.
- Klasse D Enzyme sind im Gegensatz zu anderen β -Lactamasen in der Lage, stabilere β -Lactamsysteme zu hydrolysieren. Sie werden deshalb häufig als Breitspektrum- β -Lactamasen (ESBL, extended spectrum beta-lactamases) bezeichnet. Von den inzwischen über 450 verschiedenen identifizierten β -Lactamasen sind etwa ein Drittel ESBLs.^{13,14} Alle drei Gruppen von β -Lactamasen bilden einen Acyl-Enzym-Komplex, welcher schließlich zur Hydrolyse des β -Lactamrings führt.
- Klasse B Enzyme sind hingegen Breitspektrum-Metallo-Enzyme. Diese stellen für β -Lactamantibiotika ein besonderes Problem dar, denn sie sind einerseits gegen alle Verbindungen dieser Klassen aktiv und sie werden andererseits nur durch chelatbildende Reagenzien, welche Zink binden, inhibiert.¹⁵

4.4 Funktionsweise von β -Lactamasen

Es wurde bald vermutet, dass sich β -Lactamasen aus den Penicillin-bindenden Proteinen (PBP), welche den Angriffspunkt der β -Lactamantibiotika darstellen, entwickelt haben. So findet man ihren Wirkmechanismus auch bei den Reaktionen, die bei Auftreffen des Antibiotikums am Zielort eintreten.

Durch einen nucleophilen Angriff der Lactamase am Carbonylkohlenstoff des β -Lactamrings wird der Vierring geöffnet und damit das Antibiotikum inaktiviert. Bei den β -Lactamasen des Typs A, C und D ist das Nucleophil die Hydroxylgruppe eines Serins. Bei den Metallo- β -Lactamasen fungiert dagegen ein an das Metallatom angelagertes Wassermolekül als Nucleophil.

In einem zweiten Schritt wird dann der Enzym-Acyl-Komplex gespalten, und das nun hydrolysierte Antibiotikum als offenkettige β -Aminocarbonsäure freigesetzt (Abbildung 5). Hierin unterscheiden sich β -Lactamasen von PBPs. Bei letzteren ist der Enzym-Acyl-komplex sehr viel schlechter hydrolysierbar und das Enzym ist somit inhibiert.

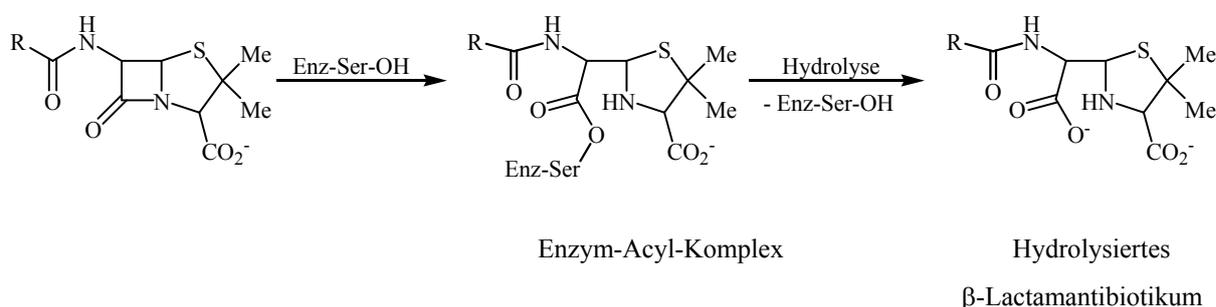


Abbildung 5: Skizzierter Mechanismus der Hydrolyse von Penicillin mittels einer β -Lactamase

Der Wirkort von β -Lactamasen unterscheidet sich insofern, dass Gram-positive Keime ihre Lactamasen an das umgebende Medium abgeben (Gruppenschutz), während sie bei den Gram-negativen Bakterien im periplasmatischen Raum verbleiben (Individualschutz).

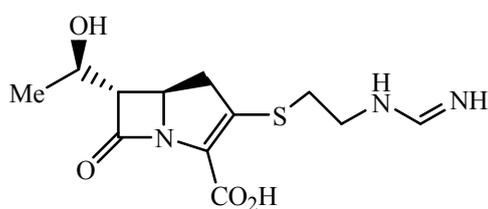
4.5 Strategien gegen β -Lactamasen

Nachdem die ersten β -Lactamasen identifiziert waren, wurden in der pharmazeutischen Forschung zwei verschiedene Strategien entwickelt, um die dadurch entstehenden Resistenzen zu umgehen.

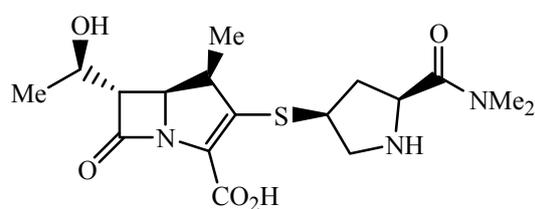
So wurden Antibiotika konstruiert, welche stabiler gegenüber β -Lactamasen sind. Dies führte zu einer immensen Zahl von neuen Acylamino-penamnen und -cephemen. Häufig wurde

dabei festgestellt, dass die Moleküle zwar stabiler gegenüber β -Lactamasen waren, jedoch eine proportional dazu verringerte antibiotische Aktivität aufwiesen.¹⁶

Im Rahmen dieser Forschungen wurden auch die Carbapeneme, die antibiotisch wirksamste Gruppe der β -Lactamantibiotika, entwickelt. Die Carbapeneme Imipenem und Meropenem zählen bis heute zu den erfolgreichsten Antibiotika überhaupt.



Imipenem



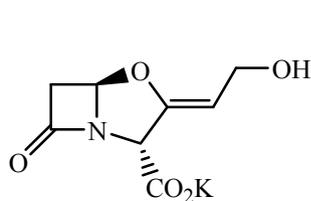
Meropenem

Daneben wurde eine zweite Strategie verfolgt. Die Enzyme, welche β -Lactame abbauen, können durch geeignete Inhibitoren in ihrer Funktion gestört werden. Dadurch sollte das Wirkungsspektrum von wirksamen, aber β -Lactamase-empfindlichen Antibiotika erweitert werden. Andere, selbst nicht notwendigerweise antibiotisch wirksame Verbindungen sollen die β -Lactamasen abfangen und den Antibiotika so „den Weg zum Ziel freimachen“.

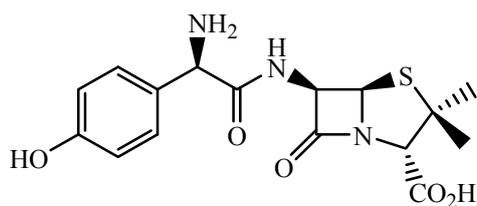
4.6 β -Lactamaseinhibitoren

4.6.1 Clavulansäure

Der erste Erfolg auf der Suche nach geeigneten Inhibitoren war die Isolierung und Charakterisierung von Clavulansäure im Jahr 1976 aus *Streptomyces clavuligerus*. Die wichtigste Formulierung, Augmentin, ein Kombinationspräparat aus Amoxicillin und dem Kaliumsalz der Clavulansäure, hatte im Jahr 2000 einen weltweiten Umsatz von 1.5 Mrd. US-Dollar erbracht. Seitdem ist der Umsatz deutlich eingebrochen, was hauptsächlich durch die Einführung zahlreicher Generika begründet werden kann.



Kaliumclavulanat



Amoxicillin

Clavulansäure ist ein guter Inhibitor für einen großen Teil der klinisch relevanten Klasse A β -Lactamasen. Sie verfügt aber auch über eine mäßige Wirksamkeit gegenüber Klasse D, jedoch keinerlei Wirksamkeit gegenüber Klasse B und C Enzymen.¹⁷ Mechanistische Studien der Wechselwirkung von Clavulansäure mit β -Lactamasen haben ergeben, dass es sich dabei um ein so genanntes „Suicide-“ oder „Mechanismus-basiertes“ Reagenz handelt. Dies bedeutet, dass das Enzym die Verbindung als potentielles Substrat erkennt, der Hydrolysemechanismus jedoch von dem normalen Verlauf abweicht und zu einer Inhibierung und/oder Inaktivierung des Enzyms führt (Abbildung 6).¹⁸

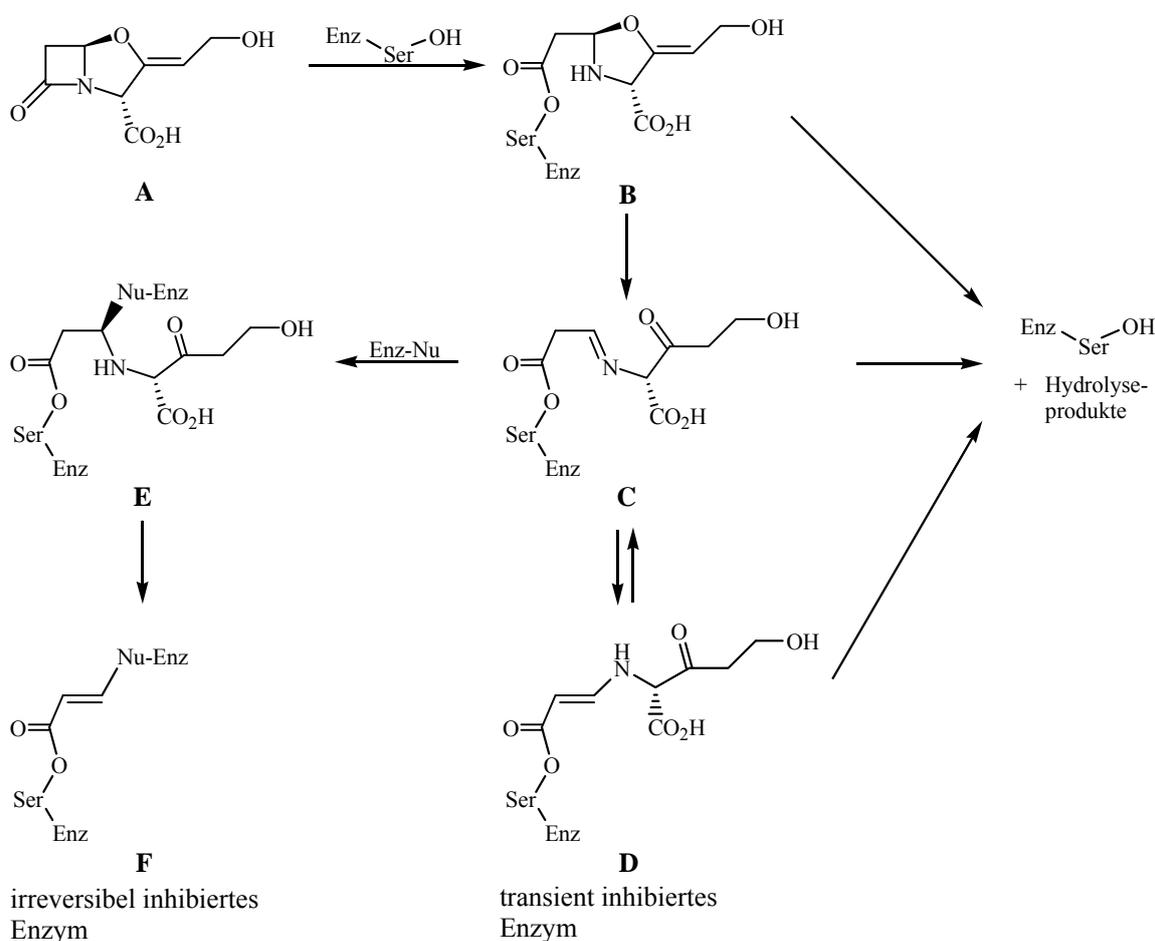


Abbildung 6: Derzeit angenommener Mechanismus der Inhibierung von Klasse A β -Lactamasen durch Clavulansäure

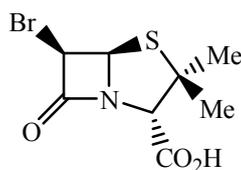
Im ersten Schritt wird das Serin in der aktiven Tasche acyliert (Struktur **B**). Dann öffnet sich der Oxazolidinring und das entstehende Imin **C** kann zum Enamin **D** tautomerisieren. Zwar kann das Enzym von allen drei Verbindungen wieder abgespalten werden, allerdings ist vor allem das Enamin **D** relativ hydrolysestabil. Deshalb wird Verbindung **D** als transient inhibierter Komplex bezeichnet. Irreversible Inhibierung erfolgt durch den Angriff eines wei-

teren Nucleophils des Enzyms an der Iminspezies **C** unter Bildung von Struktur **E**. Durch anschließende β -Eliminierung entsteht der stabile Acrylester **F**.¹⁹

4.6.2 Pename und Penamsulfone

Neben Clavulansäure existieren noch etliche weitere Verbindungen, welche nach einem ähnlichen wie dem eben beschriebenen Mechanismus als β -Lactamaseinhibitor wirken.

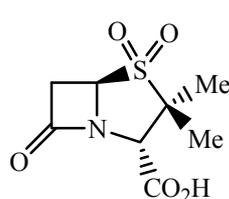
Bereits 1978 wurde erkannt, dass 6- β -Brompenicillansäure (Brobactam) als β -Lactamaseinhibitor wirksam ist.



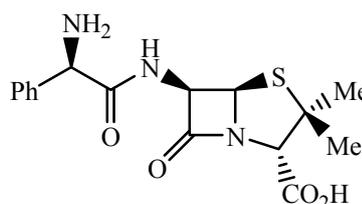
Brobactam

Durch weitere Modifikationen am Grundgerüst wurden zunächst Sulbactam synthetisiert. Es handelt sich dabei um einen weiteren Vertreter der „Suicide“-Inhibitoren. Sulbactam lässt sich in wenigen Stufen aus 6-Aminopenicillansäure (6-APA) herstellen.²⁰

Wie auch Clavulansäure hat es ein Heteroatom in 1-Position, welches als Abgangsgruppe von C5 reagieren kann. Sulbactam inhibiert etliche β -Lactamasen vollständig. Im Vergleich mit Clavulansäure ist es zwar schwächer gegenüber Klasse A Enzymen, hat aber bessere Inhibitoreigenschaften gegenüber Klasse C Enzymen. Sulbactam wird ebenfalls in Kombipräparaten, in Verbindung mit Ampicillin (UNACID, Sultamicillin) angewendet.

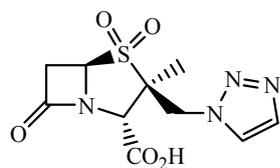


Sulbactam

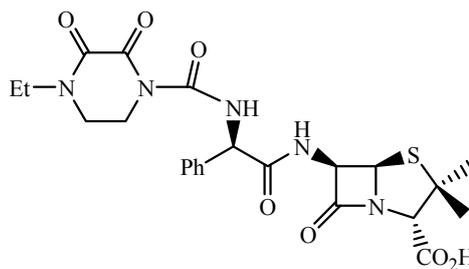


Ampicillin

Eine Weiterentwicklung stellt Tazobactam dar, welches in 2-Position eine Triazolylmethylgruppe trägt. Diese Verbindung zeigt gute Aktivität gegenüber TEM-1 Enzymen (Klasse A) und nachweisbare Aktivität gegenüber Klasse C Enzymen, welche von Clavulansäure nicht inhibiert werden. Die Verbindung wird zusammen mit Piperacillin verabreicht.



Tazobactam



Piperacillin

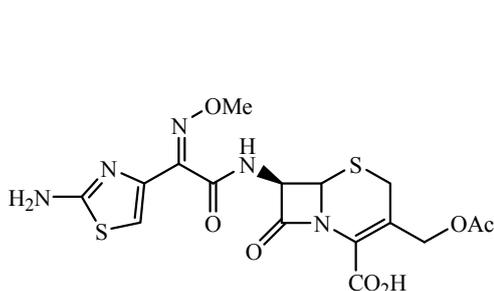
Peneme und Oxapeneme, welche einen sterisch anspruchsvollen Rest in 2-Position aufweisen, zeigen ebenfalls eine signifikante Inhibitoraktivität *in vitro*. Dies wird im Speziellen Teil dieser Arbeit (Kap. 5, S. 86) genauer diskutiert.

4.6.3 Carbapeneme und weitere β -Lactamaseinhibitoren

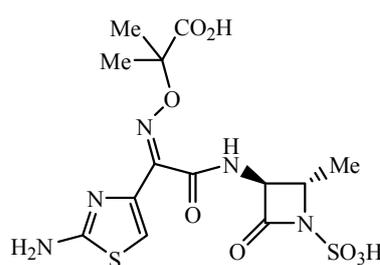
Viele Carbapeneme sind nicht nur hervorragende antibakterielle Mittel, sondern sie wirken auch als (reversible) β -Lactamaseinhibitoren.¹⁶ Bei den Carbapenemen kann der am β -Lactamring annellierte Fünfring nicht geöffnet werden. Somit ist, im Gegensatz zur Clavulansäure, nur eine vorübergehende Inhibierung des Enzyms möglich (vgl. Abbildung 6, Seite 14).

Dennoch konnte gezeigt werden, dass z. B. Imipenem in Kombination mit weiteren Carbapenemen einen deutlichen synergetischen Effekt liefert.^{16,21}

Daneben weisen auch Trineme, sowie einige Cepheme (Cefotaxim) und Monobactame (Aztreonam) gute Eigenschaften als β -Lactamaseinhibitoren auf.



Cefotaxim



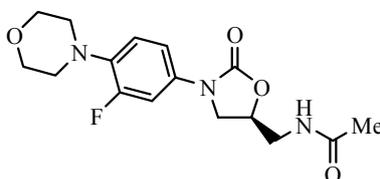
Aztreonam

Bis heute werden nur Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam auf breiter Basis als β -Lactamaseinhibitoren in der Medizin angewendet.

5 Linezolid - Das erste Oxazolidinon-Antibiotikum

5.1 Entdeckung

In den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden vermehrt Fälle von Vancomycin-resistenten Enterokokken in verschiedenen europäischen und amerikanischen Krankenhäusern beobachtet.²² Da diese Bakterienstämme resistent gegen nahezu alle anderen bekannten Antibiotika sind,²³ lag die Sterblichkeitsrate bei infizierten Patienten bei über 35 %. Aber auch bei einzelnen der viel aggressiveren und für Menschen noch deutlich gefährlicheren MRSA-Stämmen wurde bereits eine verminderte Suszeptibilität oder gar Resistenz gegen Vancomycin beobachtet.²⁴ Somit besteht die dringende Notwendigkeit, Antibiotika mit neuem Wirkmechanismus zu entwickeln, welche auch gegen die neu entstandenen resistenten Keime wirksam sind. Bereits 1978 wurden 3-Aryloxazolidinone als Mittel gegen pflanzliche Pathogene patentiert.²⁵ Diese wiesen auch geringfügige *in vitro* Aktivität gegen menschliche Pathogene auf. Mehrere Jahre der Forschung durch die Upjohn Company führten Ende 1995 zur Entwicklung von Linezolid.²⁶



Linezolid

Linezolid wird unter dem Handelsnamen Zyvoxid in Deutschland verkauft und stellt den ersten Vertreter dieser neuen Klasse von Antibiotika auf Oxazolidinonbasis dar.

5.2 Wirkungsmechanismus

Linezolid greift in den Translationsprozess der bakteriellen Proteinbiosynthese ein. Dabei bindet es an die 50S Untereinheit des prokaryontischen Ribosoms und verhindert die Bildung eines funktionsfähigen Initiationskomplexes für die Proteinsynthese.

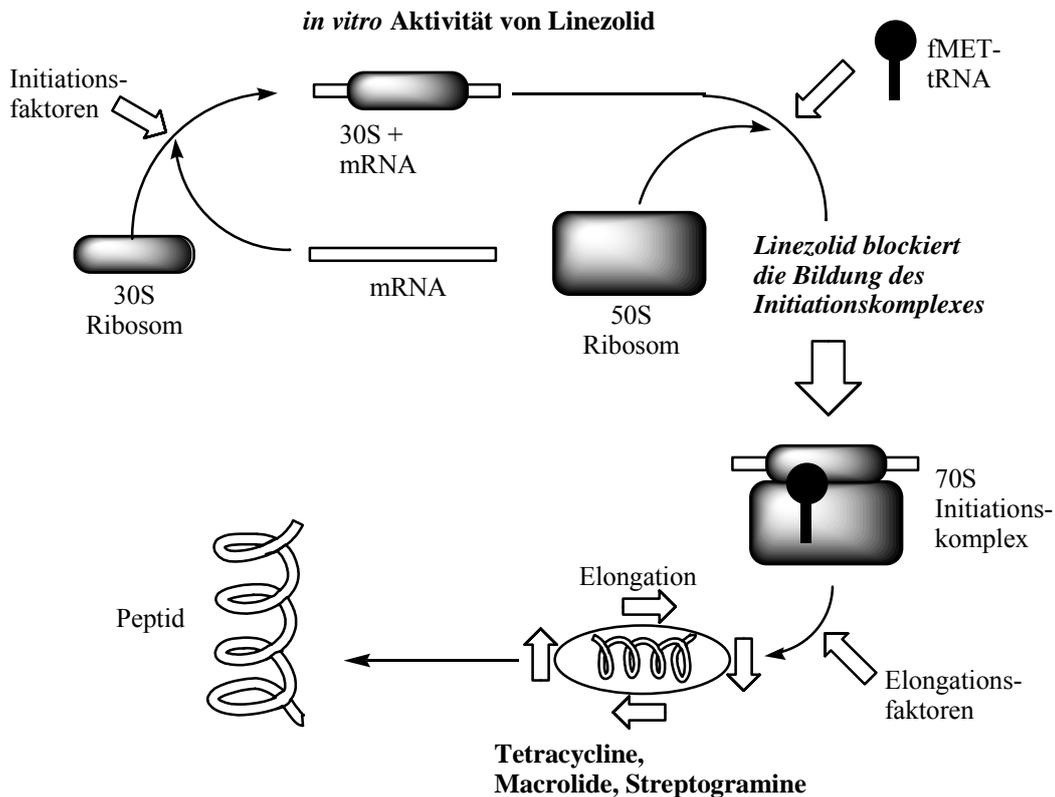


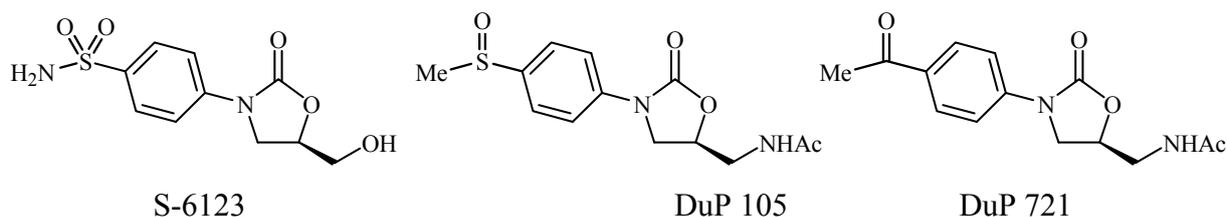
Abbildung 7: Angriffspunkt von Linezolid nach Livermore³²

Somit wird die Translation der mRNA unterbunden. Dies stellt einen Unterschied zu den bisher bekannten Proteinsyntheseinhibitoren, wie Macroliden und Tetracyclinen, dar, welche die RNA-Translation beginnen lassen und dann die Peptidverlängerung inhibieren. Dadurch hat Linezolid zwei bedeutende Vorteile. Es verhindert zum einen besonders effizient die Synthese von Virulenzfaktoren (Coagulase, Haemolysine und Protein A) in Bakterien.²⁷ Zum anderen hat es ein Ziel, welches sich von demjenigen der anderen bekannten Proteinsyntheseinhibitoren unterscheidet. Deshalb wird es auch durch rRNA-Methylasen, welche die Bindung von Macroliden, Clindamycin und Gruppe B Streptograminen verhindern, nicht in seiner Funktion geschwächt. Wie auch die meisten anderen wirkt Linezolid nur bakteriostatisch. Die Aminoglycoside sind als einzige bisher bekannte Proteinsyntheseinhibitoren stark bakterizid. Sie bewirken Fehler im Ablesen der mRNA in Bakterienzellen.

Bis auf wenige Ausnahmen sind Gram-negative Bakterien resistent gegen Oxazolidinone, was vermutlich an deren effizienteren Efflux-Pumpen liegt.²⁸

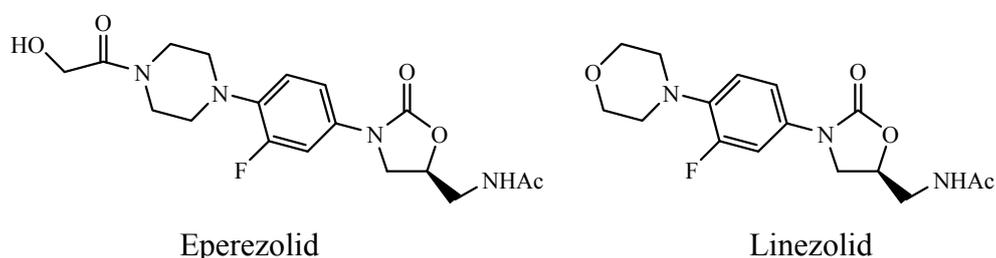
5.3 Struktur-Wirkungsbeziehungen

Der erste Hinweis auf eine antibiotische Aktivität von Oxazolidinonen wurde bereits 1978 gefunden: S-6123, ein von EI DuPont de Nemours & Co. patentiertes Pflanzenschutzmittel, war zwar nur schwach gegen humane Pathogene wirksam.²⁹ Erste Modifikationen führten zu den stärker wirksamen Verbindungen DuP 105 und DuP 721. Diese waren in Ratten nach 30 Tagen bei einer Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht lethal.²⁶



Umfangreiche Untersuchungen zeigten, dass 4-Piperazinylphenylsubstituenten gute antibiotische Aktivität und günstige pharmakokinetische Parameter aufweisen. Aus der Literatur der Chinolon-Antibiotika war bereits bekannt, dass Fluorsubstituenten in bestimmten Positionen des Aromaten die Wirksamkeit der Verbindungen erhöhen.³⁰

Eine weitere wichtige Erkenntnis war, dass ein elektronenreicher Aminosubstituent am Phenylring den Verbindungen ausgezeichnete antibiotische Aktivität und ein gutes Sicherheitsprofil verleiht.³¹ Schließlich gingen zwei Verbindungen, welche innerhalb der Fehlergrenzen gleiche Eigenschaften in den präklinischen Tests zeigten, in die klinische Phase I ein. Diese waren das Piperazinylderivat Eperezolid und das Morpholinylderivat Linezolid.



Ausschlaggebend für die Entscheidung über die weitere Entwicklung war das etwas bessere pharmakokinetische Verhalten von Linezolid in der klinischen Phase I. Dabei wurde erkannt, dass Linezolid zweimal, Eperezolid hingegen dreimal täglich verabreicht werden muss, um einen hinreichenden Wirkstoffspiegel im Blut aufrecht zu erhalten. Aufgrund dieses Vorteils wurde schließlich Linezolid für die weitere Entwicklung ausgewählt.

Schließlich wurden die für die antibiotische Aktivität und geringe Toxizität der Verbindung notwendigen Strukturbestandteile identifiziert (Abbildung 8).³²

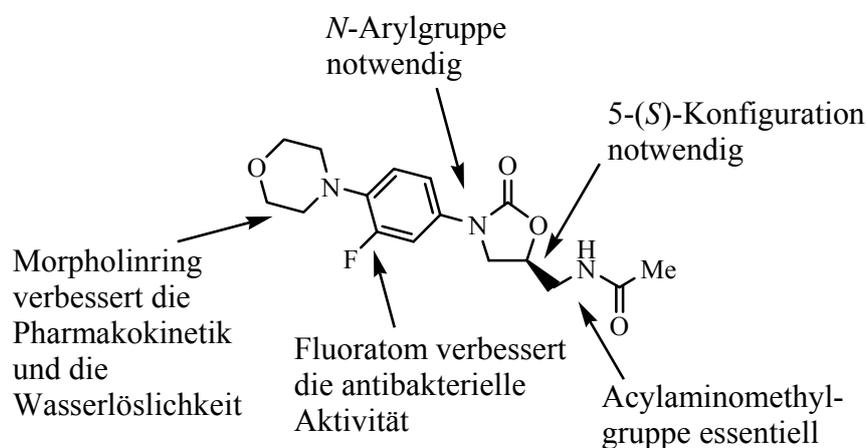


Abbildung 8: Struktur-Wirkungsbeziehungen, welche zur Entwicklung von Linezolid geführt haben

5.4 Wirkungsspektrum und klinische Studien

5.4.1 Antibakterielle *in-vitro*-Aktivität

In zahlreichen Studien wurde festgestellt, dass sich die MHK_{90} -Werte von Linezolid für Enterokokken, Pneumokokken, Staphylokokken und Streptokokken in einem Bereich von 0.5 bis 4 mg/L bewegen.^{32,34}

Wirkungsspektrum

Die antibiotische Aktivität von Linezolid ist aufgrund des bis jetzt einzigartigen Wirkmechanismus gegen fast alle Gram-positiven Spezies nahezu gleich, unabhängig von Resistenzen gegen andere Antibiotika. So ist die Aktivität gegen Methicillin-resistente und nicht resistente Staphylokokken gleich hoch,³³ ebenso gegen Vancomycin-empfindliche und Vancomycin-resistente Enterokokken³⁴ sowie gegen Penicillin- und/oder Macrolid-resistente Pneumokokken.³⁵ Das Wirkungsspektrum umfasst weiterhin etliche Anaerobier und einzelne Gram-negative Stämme. Dabei ist nicht bekannt, ob diese Stämme defiziente Effluxpumpen aufweisen, ihre Zellwände so durchlässig sind, dass der Efflux überlastet ist, oder sie ein ungewöhnlich empfindliches ribosomales Ziel besitzen.³⁶ Gegen medizinisch relevante Anaerobier wie *Clostridium* spp. und *Peptostreptokokkus* spp. sowie gegen wichtige Gram-negative Erreger hat Linezolid eine nur sehr geringe bis keine *in vitro*-Wirkung.

Jedoch wurde in einem zellfreien Assay aus Extrakten von *E. coli*, einem Gram-negativen Erreger, eine Linezolid-induzierte Inhibierung der bakteriellen Biosynthese beobachtet. Durch gezielte Mutagenese konnte gezeigt werden, dass eine bestimmte Transmembranpumpe, wel-

che die Anreicherung von Linezolid in der Zelle verhindert, in *E. coli* der Grund für die fehlende Wirkung von Linezolid ist.

Vancomycin hingegen ist zwar gegen Staphylokokken und Streptokokken etwas wirksamer, gegen Enterokokken ist es jedoch aufgrund der Verbreitung des VanA und des VanB-Enzyms nur noch eingeschränkt einsetzbar (Tabelle 5).³²

	MHKs (µg/mL)				
	<i>S. aureus</i>	MRSA	<i>S. pyogenes</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i> (VanA)
Vancomycin	1	2	0.5	<0.5	>16
Linezolid	4	4	2	2	4

Tabelle 5: Vergleich der *in-vitro*-Aktivität von Linezolid und Vancomycin

Bakteriostatische oder bakterizide Wirkung

Linezolid wirkt bei *in vitro*-Tests bakteriostatisch. In bisher durchgeführten Untersuchungen wurde die Keimzahl bei Enterokokken und Staphylokokken beim Vierfachen der minimalen Hemmungskonzentration (MHK) nur sehr geringfügig verringert.

Allerdings wurde beobachtet, dass Linezolid *in vivo* sehr rasch seine antibiotische Wirkung entfaltet, was für bakteriostatische Antibiotika im Allgemeinen sehr ungewöhnlich ist. In nachfolgenden *in vitro*-Studien wurde erkannt, dass schon bei 25 % des MHK-Wertes unter anderem die Hämolyseproduktion von *S. aureus* deutlich reduziert wird. Somit verhält sich Linezolid *in vitro* klar bakteriostatisch, *in vivo* ist es aufgrund der Reduzierung der Toxinproduktion ebenso wirksam wie ein bakterizider Wirkstoff.

5.4.2 *In vivo*-Aktivität

Bei der Entwicklung eines Antibiotikums müssen nicht nur die antibakterielle Wirksamkeit einer Substanz (Pharmakodynamik), welche durch *in vitro*- Tests ermittelt werden kann, sondern auch pharmakokinetische Eigenschaften berücksichtigt werden. Eine Substanz ist nur dann klinisch wirksam, wenn die Wirkstoffkonzentration im Organismus, insbesondere am Ort der Infektion, ausreichend lange antibakteriell wirksame Werte erreicht. Wichtige Kenn-
daten für die Behandlung mit Linezolid sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Bioverfügbarkeit	100 %
Maximalkonzentration im Plasma	1-2 h nach Einnahme
Halbwertszeit im Körper	5-7 h
Standarddosis	600 mg alle 12 h
Verabreichungsform	Intravenös und oral gleich wirksam
Maximalkonzentration im Serum	19 mg/L
Konzentration nach 12 h	6 mg/L ^{a)}
Verteilungsvolumen im Körperwasser	40 bis 50 L

a) Linezolid ist damit über 12 h lang wirksam, da die MHK-Werte für die meisten Bakterien nicht höher als 4 mg/L liegen.

Tabelle 6: Pharmakokinetische Daten von Linezolid^{37,38}

Metabolismus

Die Aufnahme von Linezolid wird durch Nahrung im Verdauungstrakt nicht beeinträchtigt, und es wird dort auch nicht metabolisiert. Lediglich die Maximalkonzentration im Plasma wird etwas verzögert erreicht. Linezolid wird größtenteils über eine nicht enzymatische oxidative Öffnung des Morpholin-Rings abgebaut. Insgesamt werden 86 % einer Dosis unverändert oder in Form der beiden Hauptmetabolite (PNU-141300 und PNU-142586) eliminiert (Abbildung 9). Beide weisen keine signifikante antibakterielle Aktivität auf.

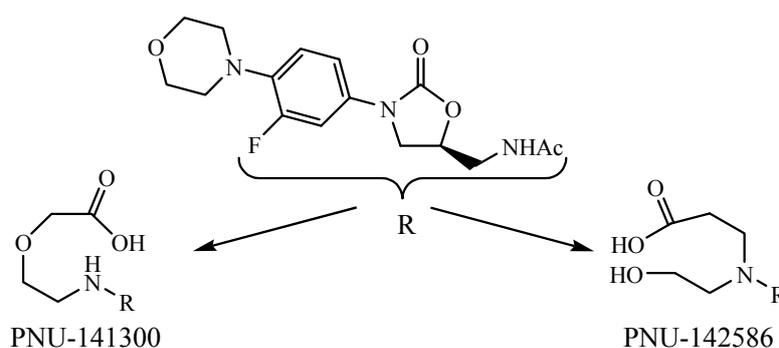


Abbildung 9: Linezolid und seine beiden Hauptmetabolite

Nebenwirkungen

In klinischen Studien traten Nebenwirkungen bei etwa 22 % der Probanden auf. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarrhoe (4.3 %), Übelkeit (3.4 %) und Kopfschmerzen (2.2 %). Allerdings ist Linezolid auch, wie viele andere Oxazolidinone, ein Inhibitor für das Enzym Monoaminoxidase (MAO). Dieses baut Noradrenalin und Serotonin im Körper ab. Die reversible Hemmung dieses Enzyms kann zu Aggressionen führen. Oxazolidinone werden deshalb auch als Antidepressiva (MAO-Hemmer) eingesetzt.³⁹ Bei längerer Therapie (mehr als 21 Tage) tritt häufig eine reversible Schädigung des Knochenmarks und nachfolgend eine Beeinträchtigung der Blutbildung (Myelotoxizität) auf.⁴⁰

5.5 Resistenzen gegen Linezolid

In zahlreichen *in vitro*-Studien vor der Zulassung von Linezolid wurden keine resistenten Gram-positiven Kokken gebildet. In den ersten Untersuchungen gelang es nur bei einem einzigen Stamm von *E. faecalis*, *in vitro* überhaupt einen mutationsbedingt resistenten Keim zu erzeugen, indem Bakterien vom Rand des Hemmhofs in Plattendiffusionstests sechsmal isoliert und wieder inkubiert wurden. Für *S. aureus* konnte mit dieser Methode keine mutationsbedingte Resistenzentwicklung festgestellt werden.

Inzwischen gelang es mehrmals, resistente Staphylokokken und Enterokokken zu isolieren. Dabei wurde festgestellt, dass die Ursache für die Resistenz eine Mutation in der 23S rRNA ist. Diese Mutation verändert vermutlich die Bindungsstelle von Linezolid. Die geringe Resistenzentwicklung in *S. aureus* wurde dadurch erklärt, dass diese Bakterien über vier bis sechs Genkopien der fraglichen Untereinheit verfügen und mindestens zwei davon verändert werden müssen, um tatsächlich Resistenz in den Bakterien zu erzeugen.

Allerdings kann Resistenz gegen Linezolid *in vivo* während der Therapie auftreten. So wurden in Phase III der klinischen Tests 14 Fälle von *E. faecium* und ein Fall mit *E. faecalis* beobachtet, in denen die Keime im Verlauf der Behandlung resistent gegenüber Linezolid wurden. Inzwischen wurden auch schon vereinzelte Fälle von Linezolid-resistenten *S. aureus*⁴¹ und mehrere Fälle von Vancomycin- und Linezolid-resistenten *E. faecium* und *E. faecalis*⁴² beschrieben. Betrachtet man die Geschwindigkeit der Resistenzentwicklungen in Bakterien weltweit, so scheint es nur eine Frage weniger Jahre zu sein, bis auch diese neuartigen Antibiotika auf breiter Fläche wirkungslos werden.

5.6 Weiterentwicklungen

5.6.1 Verbesserung der antibiotischen Aktivität

Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass die *in vitro*-Aktivität von Linezolid im Vergleich zu Vancomycin und auch zu Carbapenemen deutlich geringer ist, wenn der Keim gegen die Antibiotika nicht resistent ist. So beträgt der MHK-Wert von Vancomycin gegen den Standardkeim *S. aureus* Smith 0.78 µg/mL, derjenige von Linezolid hingegen 6.25 µg/mL.⁴³ Imipenem erreicht gegen diesen Keim einen MHK-Wert von 0.025 µg/mL.⁴⁴ Durch Modifikationen der Substituenten am Aromaten sowie an der C5-Seitenkette konnte die antibiotische Aktivität signifikant erhöht werden, so dass jetzt für Standardkeime mit Vancomycin vergleichbare MHK-Werte erreicht werden (Abbildung 10).

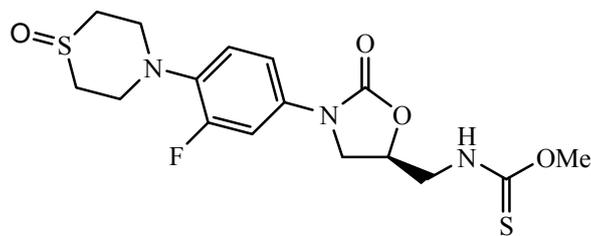


Abbildung 10: Beispiel für ein Oxazolidinon mit achtfach höherer *in vitro*-Aktivität als Linezolid

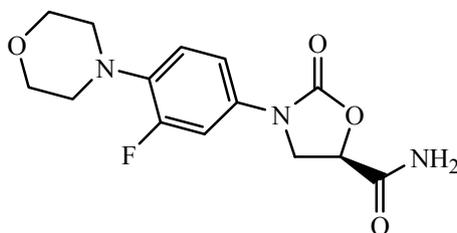
Auch Bioisostere zum Oxazolidinring wurden untersucht, allerdings konnte hier bislang noch keine Verbesserung der antibiotischen Aktivität erzielt werden. Diese werden im speziellen Teil dieser Arbeit (Kapitel 1, Seite 26) diskutiert.

Ein weiterer Ansatzpunkt besteht darin, ein Kombinationspräparat aus Linezolid und einem Inhibitor für Effluxpumpen zu entwickeln, um so das Wirkungsspektrum auf Gram-negative Keime auszudehnen. Mit einer Kombination aus Linezolid und L-Phenylalanyl-L-arginyl- β -naphthylamid, einem Effluxpumpeninhibitor, konnte *in vitro* ein Stamm von *E. coli* im Wachstum gehemmt werden.⁴⁵

5.6.2 Abschwächung der Nebenwirkungen

Die beiden gravierendsten Nebenwirkungen, welche bei der Verwendung von Linezolid auftreten, sind die Inhibierung der Monoaminoxidase A und die Myelotoxizität der Verbindung. Die Myelotoxizität beschränkt die Anwendung von Linezolid bislang auf maximal 21 Tage, aufgrund der Schädigung des Knochenmarks und der damit verbundenen verminderten Herstellung roter Blutkörperchen.

Mitarbeiter der Firma Pfizer konnten zeigen, dass durch Einführung einer einfachen Amidgruppe (CONH₂) als Seitenkette in 5-Position des Heterocyclus sowohl die Myelotoxizität als auch MAO-Inhibition stark verringert werden konnten, ohne dabei die antibiotische Aktivität *in vitro* einzuschränken.⁴⁶



PF-00422602

Es werden derzeit, vor allem bei den privaten Pharmaunternehmen, große Anstrengungen unternommen, um die Nebenwirkungen von Oxazolidinonen zu reduzieren.

Allerdings ist bis jetzt noch keine weitere Verbindung aus der Klasse der Oxazolidinone bis in die klinische Phase I gelangt.

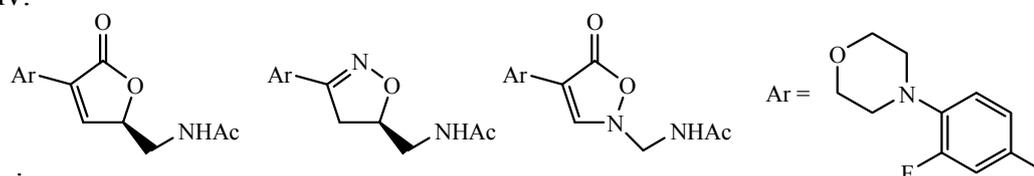
B: Spezieller Teil

1 Linezolid und strukturverwandte Verbindungen

Mit Linezolid gelangte im Jahr 2001 ein erstes Antibiotikum aus der Klasse der Oxazolidinone auf den Markt. Es verfügt *in vivo* über hohe Wirksamkeit gegen fast alle Gram-positiven Keime. Problematisch ist jedoch noch vor allem die Toxizität der Verbindung. Linezolid hemmt die Bildung von roten Blutkörperchen, was die Therapiedauer auf maximal 21 Tage beschränkt. Außerdem ist Linezolid gegenüber Gram-negativen Keimen nur in Einzelfällen antibiotisch wirksam. Deshalb werden Bioisostere zu Linezolid entwickelt, welche über eine höhere antibiotische Aktivität verfügen oder bei vergleichbarer antibiotischer Aktivität verminderte Nebenwirkung zeigen sollen.

In der Literatur sind bereits einige potentieller Bioisostere für den Oxazolidinonring beschrieben worden. Diese können in „aktive“ und „inaktive“ Verbindungen unterteilt werden, wobei „aktiv“ bedeutet, dass die Verbindungen *in vitro* eine mit Linezolid vergleichbare Aktivität aufweisen, während „inaktiv“ bedeutet, dass die antibiotische Aktivität deutlich geringer als die von Linezolid ist (Abbildung 11).

Aktiv:



Inaktiv:

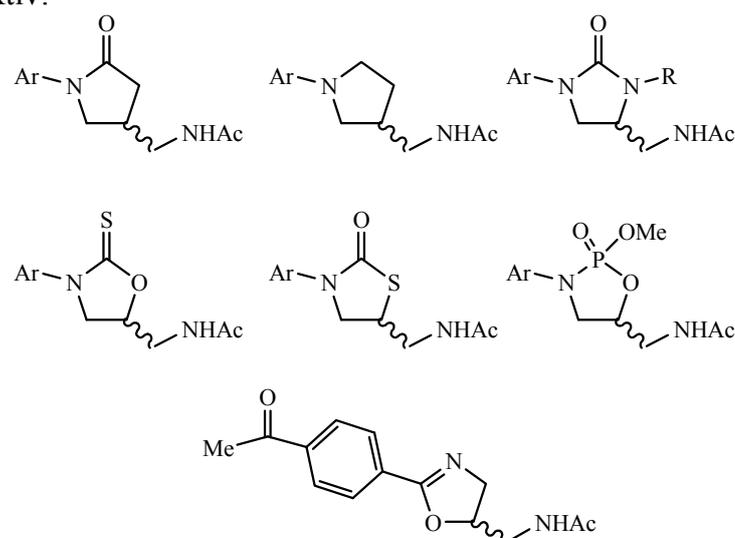
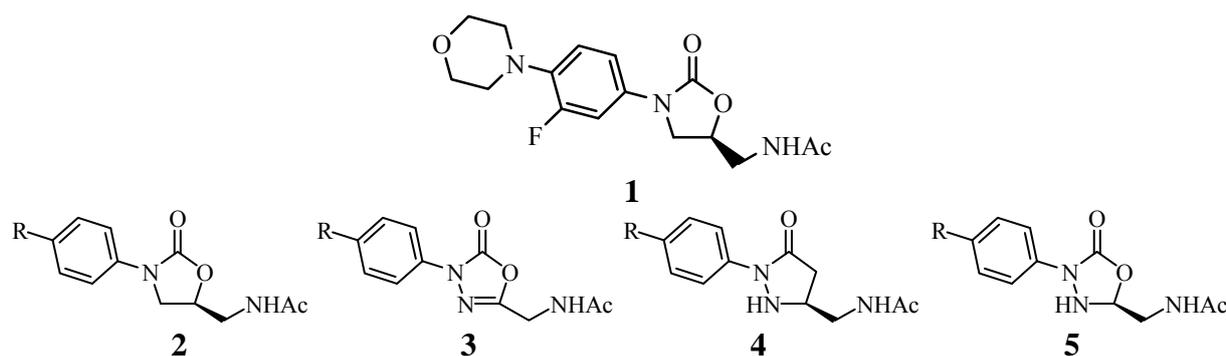


Abbildung 11: Bioisostere von Linezolid^{47,48,49}

Im Arbeitskreis Pfaendler wurde im Rahmen einer anderen Doktorarbeit bereits ein potentiell Bioisoster zu Linezolid synthetisiert (letzte Zeile in Abbildung 11). Dieses wies jedoch keinerlei antibiotische Aktivität auf.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Linezolid (**1**), die Oxazolidinone **2a** und **2b** und zwei Heterocyclen mit einem zweiten N-Atom im Fünfring hergestellt. Nach Gregory *et al.* verfügt das Oxazolidinon **2a** über eine nur sehr geringe antibiotische Aktivität.⁵⁰ Die *tert.*-Butyl-substituierte Verbindung **2b** hingegen weist nach Tokuyama *et al.* eine mit Linezolid vergleichbare Aktivität *in vitro* auf. Die bislang nicht literaturbekannten Verbindungen **3** und **4** unterscheiden sich strukturell nur geringfügig von den Referenzverbindungen **2** (Abbildung 12) und stellen somit ebenfalls potentielle Bioisostere zu den Oxazolidinonen dar. Die Verbindungen **5**, welche eine reduzierte Form der Heterocyclen **3** und somit das nächste Analogon zu den Oxazolidinonen **2** darstellen, konnten trotz zahlreicher Versuche auf unterschiedlichen Wegen nicht hergestellt werden.^{51,52}



Verbindungen **a**: R = H

Verbindungen **b**: R = *tert.*-Butyl

Abbildung 12: Linezolid (**1**) und zu Linezolid analoge Verbindungen

Im Folgenden wird zunächst auf die Synthese der einzelnen Verbindungen eingegangen, und am Ende des Kapitels werden die Ergebnisse der mikrobiologischen Tests diskutiert. Die Referenzsubstanzen **1** und **2** wurden nach modifizierten Literaturvorschriften dargestellt.^{50,51} Die Synthese der Diazolone **4** lehnte sich, soweit möglich, daran an. Die Heterocyclen **3** konnte in nur zwei Schritten aus dem entsprechenden Arylhydrazin und *N*-Acetylglycin hergestellt werden.

1.1 Darstellung von Linezolid

1.1.1 Syntheseplanung

Die Synthese von Linezolid (**1**) erfolgte, mit Ausnahme der letzte Stufe, nach der Vorschrift von Brickner *et al.*⁵³ Als Ausgangsverbindungen dienten Morpholin und 1,2-Difluor-4-nitrobenzol.

Eine Übersicht der gesamten Synthese zeigt Abbildung 13.

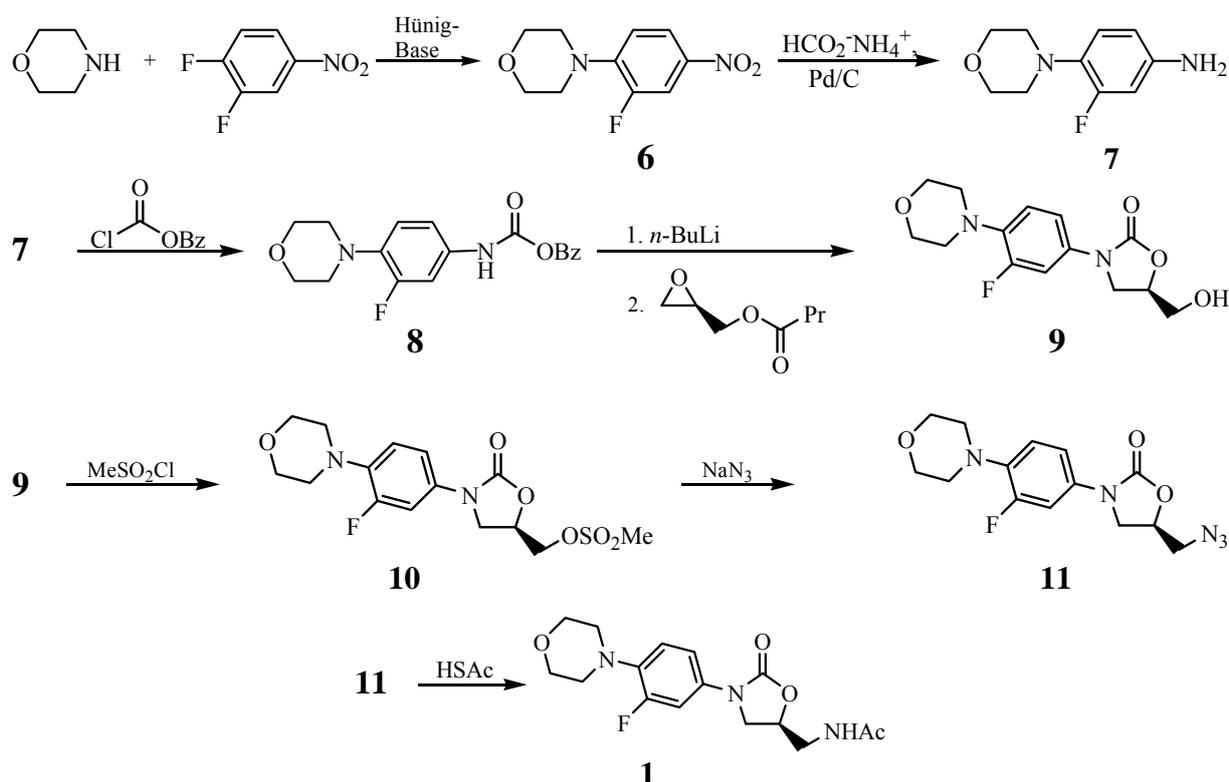


Abbildung 13: Synthese von Linezolid (**1**)

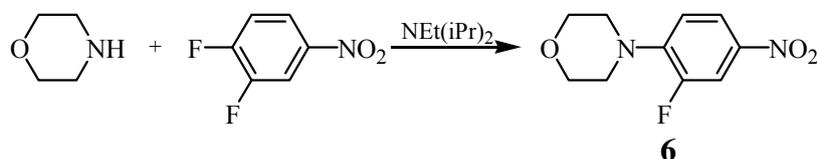
Aus Morpholin und 1,2-Difluor-4-nitrobenzol wurde der Nitroaromat **6** erhalten. Dieser wurde mittels Ammoniumformiat unter Pd/C-Katalyse zum zweifach substituierten Anilin **7** reduziert. Mit Chlorameisensäurebenzylester erhielt man das Carbamat **8**. Dieses setzte man nach Deprotonierung mit *n*-Butyllithium mit Glycidylbutyrat zum Oxazolidinon **9** um. Die Reaktion mit Mesylchlorid lieferte das Mesylat **10**, welches im nächsten Schritt mit NaN_3 nucleophil substituiert werden konnte. Man erhielt so das Azid **11**.

Brickner reduziert das Azid **11** zunächst mit Wasserstoff zum entsprechenden primären Amin und setzt dieses dann mit Essigsäureanhydrid zu Linezolid (**1**) um. Dieser Zwischenschritt konnte nach einer von Williams *et al.*⁵⁴ beschriebenen Methode eingespart werden.

Dazu wurde das Azid **11** mit Thioessigsäure umgesetzt. So wurde Linezolid (**1**) in guter Ausbeute erhalten.

1.1.2 Synthese von 4-(2-Fluor-4-nitrophenyl)-morpholin (**6**)

Als Ausgangsverbindung der Synthese wurde 1,2-Difluor-4-nitrobenzol verwendet. Aufgrund der elektronenziehenden Effekte des Fluoratoms in *ortho*-Position und der Nitrogruppe in *para*-Position wird die Elektrophilie des Aromaten deutlich gesteigert, was den nucleophilen Angriff begünstigt.⁵⁵ Den gleichen Effekt nutzt das Sanger-Reagenz. Er ermöglicht auch einem relativ schwachen Nucleophil wie Morpholin eine aromatische Substitutionsreaktion unter milden Bedingungen.⁵⁶



Das Produkt **6** wurde durch die Reaktion von 1,2-Difluor-4-nitrobenzol mit Morpholin erhalten. Nach wässriger Aufarbeitung und Umkristallisation aus Diethylether erhielt man das Produkt in 96 %iger Ausbeute als feinkristallinen, gelben Feststoff.

Das IR-Spektrum zeigte die beiden Banden der Nitrogruppe (1492 cm^{-1} , asymmetrisch; 1325 cm^{-1} , symmetrisch), welche durch die Konjugation mit dem Aromaten bei relativ niedrigen Wellenzahlen erschienen.⁵⁵ Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte der Morpholinring zwei Triplets (3.28 ppm und 3.87 ppm). Die drei Signale des dreifach substituierten Aromaten (6.91 ppm , 7.89 ppm und 7.98 ppm) waren durch die Kopplung zum Fluor weiter aufgespalten. Im Massenspektrum (EI) war neben dem Molekülpeak ($M/z = 226\text{ g/mol}$) ein Peak der Masse $M/z = 168\text{ g/mol}$ zu finden, welcher das Hauptfragment darstellt. Es wurde durch Abspaltung eines $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ -Fragments ($M/z = 58\text{ g/mol}$) durch α -Spaltung und Benzylspaltung aus dem Morpholinring gebildet (Abbildung 14).⁵⁷ Dieses Zerfallsmuster konnte bei einigen nachfolgenden Stufen ebenfalls beobachtet werden.

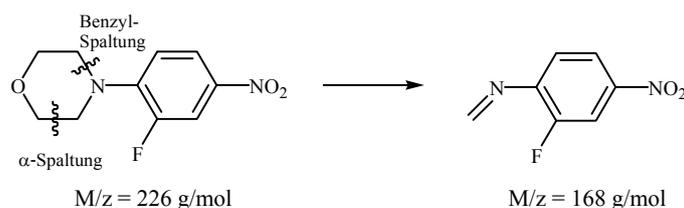
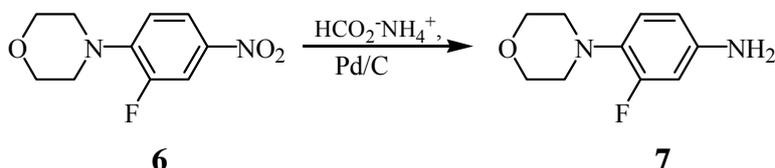


Abbildung 14: Bildung des Hauptfragments im EI-Massenspektrum von **6**

1.1.3 Katalytische Hydrierung des Nitroaromaten **6** zum 3,4-disubstituierten Anilin **7**

Die Nitrogruppe von **6** wurde durch oberflächenkatalysierte Hydrierung mit einem Pd/C-Katalysator reduziert.



Der benötigte Wasserstoff wurde allerdings nicht gasförmig eingesetzt, sondern auf der Katalysatoroberfläche aus Ammoniumformiat gemäß der formalen Zerfallsgleichung



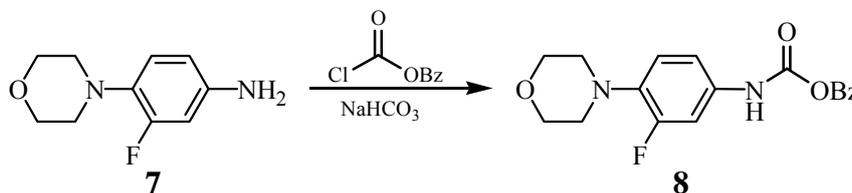
erzeugt.⁵⁸

Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Da nach sechs Stunden immer noch Ausgangsmaterial zu erkennen war, wurde frischer Katalysator zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Der Katalysator wurde nun abzentrifugiert. Nach wässriger Aufarbeitung erhielt man das Rohprodukt in 83 %iger Ausbeute als dunkelvioletter Feststoff. Weder in den NMR-Spektren noch im IR-Spektrum waren Verunreinigungen, etwa durch nicht abreagiertes Ausgangsmaterial, zu erkennen.

Das IR-Spektrum zeigte nun eine NH₂-Bande (3416 cm⁻¹). Es war keine Nitrobanden im Bereich um 1490 cm⁻¹ mehr zu erkennen, was die erfolgte Reduktion bestätigte. Im ¹H-NMR-Spektrum ergab die NH₂-Gruppe ein breites Singulett (3.59 ppm). Die Signale des dreifach substituierten Aromaten waren durch den elektronenschiebenden Effekt der NH₂-Gruppe Hochfeld-verschoben (6.40 ppm, 6.43 ppm und 6.80 ppm). Im Massenspektrum (EI) war neben dem Molekülpeak (M/z = 196 g/mol) der durch Benzyl- und α-Spaltung entstandene [M-C₃H₆O]⁺-Peak (M/z = 138 g/mol) zu erkennen (vgl. Abbildung 14, vorherige Seite). Wie bei der Nitroverbindung **6** stellte dieses Zersetzungsprodukt das Hauptfragment dar.

1.1.4 Darstellung des Carbamats **8**

Das disubstituierte Anilin **7** wurde mit Chlorameisensäurebenzylester unter Zusatz von NaHCO_3 umgesetzt.



Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt, anschließend auf Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Dieser wurde aus einem Aceton/Wasser-Gemisch (1:1) umkristallisiert. Man erhielt das Produkt in 87 %iger Ausbeute als lilafarbene Kristalle.

Die Verbindung wurde durch ein IR-Spektrum und durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren charakterisiert. Auch der Schmelzpunkt ($123.5\text{ }^\circ\text{C}$) stimmt sehr gut mit dem Literaturwert ($123\text{-}124\text{ }^\circ\text{C}$) überein. Im Massenspektrum (EI) erkannte man neben dem Molekülpeak ($M/z = 330\text{ g/mol}$) auch das disubstituierte Anilin **7** ($M/z = 196\text{ g/mol}$) und Ameisensäurebenzylester ($M/z = 137\text{ g/mol}$). Beide Fragmente sind durch den Bruch der Amidbindung im Massenspektrometer entstanden.

1.1.5 Ringschlussreaktion zum Oxazolidin-2-on **9**

Die Ringschlussreaktion zu Oxazolidinon erfolgte nach einer zuerst von Iwakura und Izawa beschriebenen Methode.⁵⁹ Die genannten Autoren liefern in ihrer Arbeit auch einen Vorschlag für den Mechanismus der Reaktion (Abbildung 15). Danach wird das Carbamat **8** zunächst mit *n*-Butyllithium am Stickstoff deprotoniert. Im zweiten Schritt greift das negativ geladene Stickstoffatom nucleophil am Oxiranring an. Der Dreiring wird geöffnet, und das als Zwischenstufe entstehende Alkoholat **A** greift seinerseits intramolekular an der Carbonylgruppe des Carbamats an. Dieser Schritt erfolgt so schnell, dass in keinem bekannten Fall das Alkoholat isoliert werden konnte. Dabei wird Benzylalkoholat abgespalten und unter Erhalt der Stereoinformation das Oxazolidinon **B** gebildet. Im letzten Schritt wird der Butansäureester durch freies Alkoholat gespalten. Man erhielt das Produkt **9** nach säulenchromatographischer Reinigung in 70%iger Ausbeute.

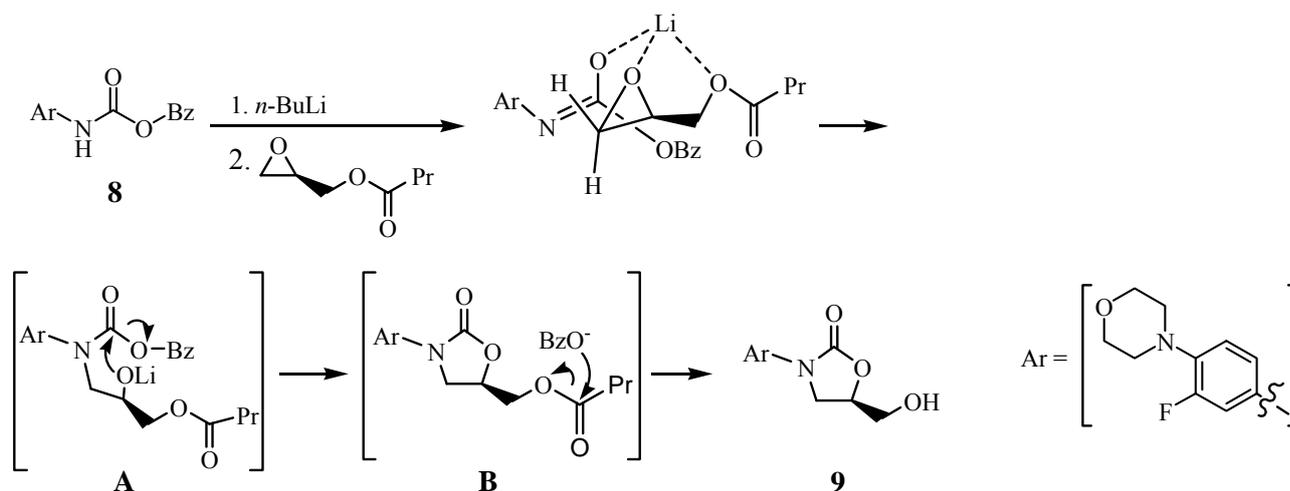
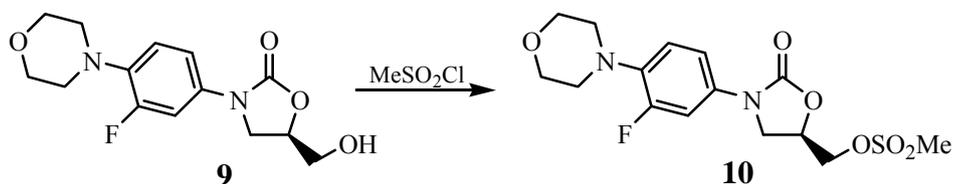


Abbildung 15: Mechanismus zur Bildung des Oxazolidinons **9** nach Iwakura und Izawa

Das IR-Spektrum wies die Banden der OH-Schwingung (3401 cm^{-1}), der C=O-Schwingung des Oxazolidinons (1730 cm^{-1}), der C=C-Valenzschwingung des Aromaten (1514 cm^{-1}) und der C-F-Schwingung (1227 cm^{-1}) auf. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erkannte man die Signale des Oxazolidinons (3.75 ppm, 3.96 ppm und 4.74 ppm) und der exocyclischen Methylengruppe (3.94 ppm und 3.99 ppm). Die Signale wurden mittels 2D-NMR-Spektroskopie und Inkrementrechnung zugeordnet. Im Massenspektrum fand sich neben dem Molekülpeak ($M/z = 296\text{ g/mol}$) wiederum der durch Verlust eines $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ -Fragments entstandene Peak ($M/z = 238\text{ g/mol}$).

1.1.6 Aktivierung der Hydroxygruppe als Mesylat **10**

Die Substitution der exocyclischen Hydroxygruppe von **9** erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde der Alkohol **9** mit Mesylchlorid zum Mesylat **10** umgesetzt, um eine gute Abgangsgruppe zu erzeugen.

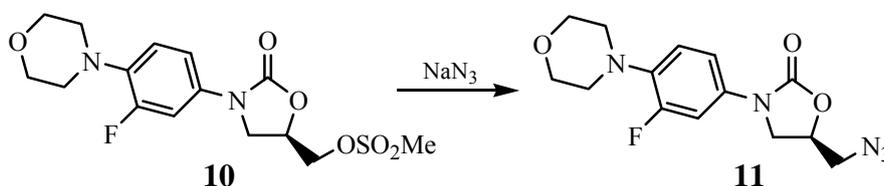


Dazu wurde Mesylchlorid zu einer Lösung des Alkohols **9** in CH_2Cl_2 unter Zusatz von Triethylamin zugetropft. Das Produkt **10** fiel nach kurzer Zeit als farbloser Feststoff aus. Es wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 82 % der Theorie.

Das IR-Spektrum zeigte neben der Carbamatbande (1745 cm^{-1}) auch die beiden Sulfonatbanden (1344 cm^{-1} und 1170 cm^{-1}). Da das Mesylat **10** in Chloroform nicht löslich war, wurde das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in d_6 -DMSO aufgenommen. Die Methylgruppe am Sulfonsäurerest lieferte ein Singulett bei 3.25 ppm. Die größte Veränderung ergab sich bei den exocyclischen Methylenprotonen, die im Alkohol **9** bei 3.94 ppm und 3.99 ppm erschienen, während sie im Mesylat **10** aufgrund des elektronenziehenden Effekts Tieffeld-verschoben bei 4.95 ppm auftauchten. Da das Mesylat **10** nicht lagerbar war, wurde es unverzüglich weiter eingesetzt.

1.1.7 Darstellung des Azids **11** durch nucleophile Substitution

Der mesylierte Alkohol **10** konnte in einem zweiten Schritt mit Natriumazid nucleophil substituiert werden.



Die Reaktion wurde bei $75\text{ }^\circ\text{C}$ in DMF durchgeführt. Der Reaktionsfortschritt konnte mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt werden. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das Produkt **11** in 88 %iger Ausbeute als farblosen Feststoff.

Die Verbindung zeigte im IR-Spektrum die charakteristische Azidbande (2093 cm^{-1}), die Carbamatbande (1743 cm^{-1}) sowie die C=C-Bande des Aromaten (1517 cm^{-1}) und die C-F-Bande (1218 cm^{-1}). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte sich eine deutliche Hochfeldverschiebung des Signals der exocyclischen Methylenprotonen (3.80 ppm und 4.03 ppm) im Vergleich zum Mesylat **10** (dort nur ein Signal, 4.95 ppm). Im Massenspektrum (EI) war neben dem Molekülpeak ($M/z = 321\text{ g/mol}$) auch ein Peak bei $M/z = 208\text{ g/mol}$ zu sehen. Dieser konnte durch den schon bei den anderen Verbindungen erwähnten Verlust eines $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ -Fragments und der zusätzlichen Abspaltung der CH_2N_3 -Gruppe durch α -Spaltung erklärt werden (Abbildung 16).

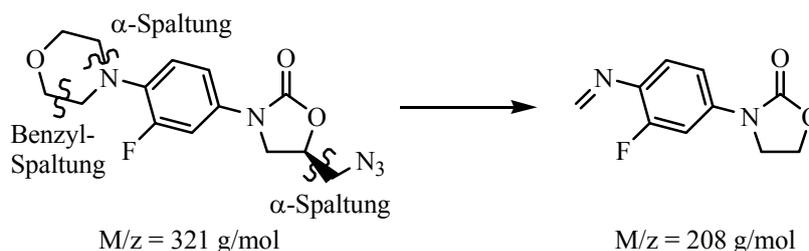


Abbildung 16: Fragmentierung des Azids **11** im Massenspektrum (EI)

1.1.8 Umsetzung des Azids **11** mit Thioessigsäure zu Linezolid (**1**)

In der von Brickner *et al.* beschriebenen Synthese von Linezolid wird das Azid **11** nun zum Amin hydriert und dieses anschließend mit Essigsäureanhydrid zum Acetamid **1** (Linezolid) umgesetzt. Allerdings konnten William und Mitarbeiter an mehreren Beispielen zeigen, dass organische Azide mit Thiocarbonsäuren direkt die entsprechenden Carbonsäureamide bilden. Der tatsächliche Mechanismus ist noch nicht zweifelsfrei geklärt. Eine zwischenzeitliche Reduktion des Azids zum Amin durch die Thiosäure konnte aber ausgeschlossen werden. Vermutlich entsteht über eine [2+3]-Cycloaddition ein Dihydrothiaziazol **A** als Zwischenstufe. Dieses zerfällt, entweder schrittweise oder konzertiert über eine retro-[2+3]-Reaktion, zum Amid **1**, N₂ und Schwefel.^{54,60} Der derzeit angenommene Mechanismus wird in Abbildung 17 kurz skizziert.

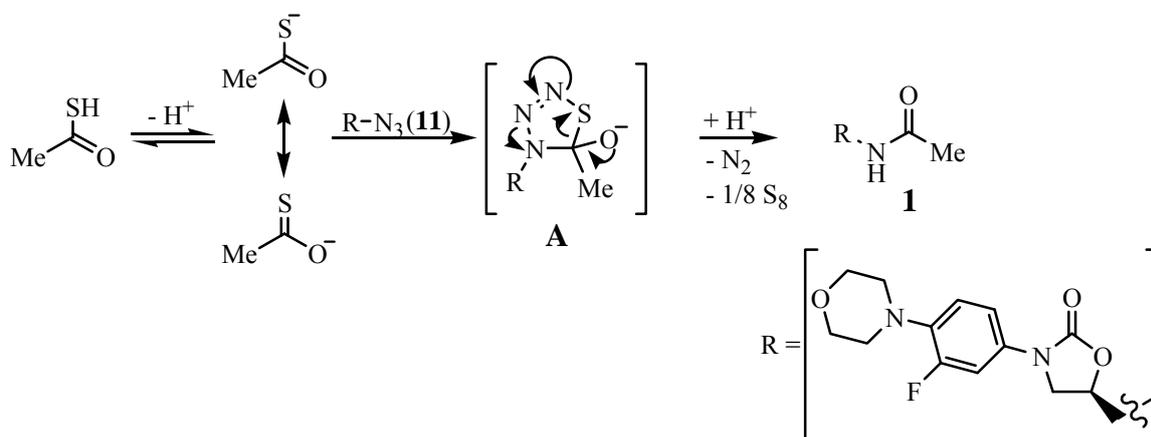


Abbildung 17: Vermuteter Mechanismus der Amidbildung aus Thioessigsäure und organischen Aziden^{54,60}

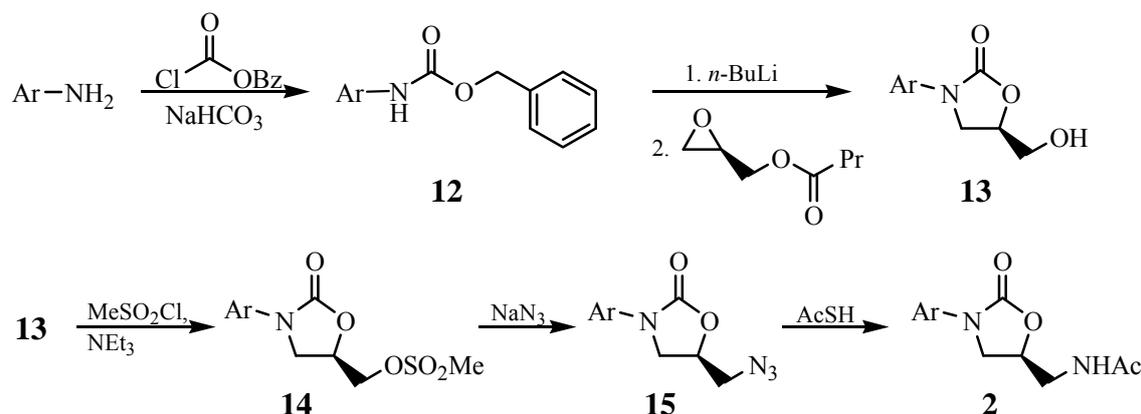
Die Reaktion erfolgte in Thioessigsäure, welche sowohl als Reagens als auch als Lösungsmittel diente. Der Reaktionsverlauf konnte mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt werden. Dazu wurden Proben der Reaktionsmischung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgearbeitet und mit Ethylacetat extrahiert. Nach 72 h bei 40 °C war im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen. Die Reaktionsmischung wurde ohne weitere Aufarbeitung chromatographiert, wobei zunächst mit einem unpolaren Toluol/Ethylacetat-Laufmittelgemisch (Mischungsverhältnis 9:1) überschüssige Thioessigsäure eluiert wurde. Man erhielt Linezolid (**1**) in 79 %iger Ausbeute.

Im IR-Spektrum konnten die Carbamatbande (1735 cm⁻¹) sowie die beiden überlagerten Amidbanden (1660 cm⁻¹), eine C=C-Bande des Aromaten (1514 cm⁻¹) und die C-F-Bande (1227 cm⁻¹) identifiziert werden. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte nun eine Acetylgruppe (Singulett, 2.05 ppm), die beiden Triplett des Morpholinrings (3.05 ppm und 3.86 ppm)

sowie, teilweise überlagert, die Signale des Oxazolidinons (3.75 ppm, 4.01 ppm und 4.76 ppm) und der exocyclischen Methylengruppe (3.61 ppm, 3.69 ppm). Im Massenspektrum (EI) wurde der Molekülpeak ($M/z = 337$ g/mol) als Hauptfragment gefunden. Die Substanz wurde weiterhin durch eine Elementaranalyse charakterisiert.

1.2 Synthese der Oxazolidinone 2a,b

Die Synthesen verliefen in Analogie zur Darstellung von Linezolid (**1**) (Abbildung 18).



Verbindungen **a**: Ar = Phenyl

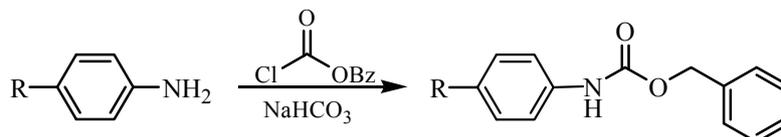
Verbindungen **b**: Ar = 4-*tert.*-Butylphenyl

Abbildung 18: Synthese der Arylderivate **2**

Aus Anilin (Verbindungen **a**) bzw. 4-*tert.*-Butylanilin (Verbindungen **b**) und Chlorameisensäurebenzylester wurden zunächst die Carbamate **12** hergestellt, welche mit Glycidylbutyrat die Oxazolidinone **13** bildeten. Dann wurde die exocyclische OH-Gruppe als Sulfonsäureester **14** aktiviert und zu den Aziden **15** umgesetzt. Diese reagierten mit Thioessigsäure zu den Amiden **2**.

1.2.1 Darstellung der Benzylarylcarbamate **12**

Anilin bzw. 4-*tert.*-Butylanilin wurde mit Chlorameisensäurebenzylester unter Zugabe von NaHCO₃ zu den Carbamaten **12** umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhielt man das Produkt **12a** in 47 %iger Ausbeute als gelben Feststoff. Produkt **12b** wurde in 67 %iger Ausbeute erhalten.



Verbindung **a**: R = H

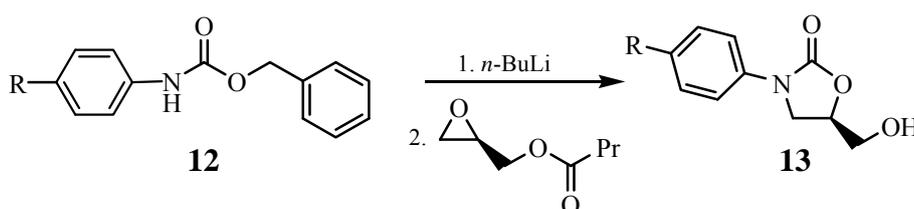
12

Verbindung **b**: R = *tert.*-Butyl

In den IR-Spektren konnte jeweils die Banden der C=O-Valenzschwingung des Carbamats (1688 cm⁻¹ **12a** bzw. 1694 cm⁻¹, **12b**) identifiziert werden. Die Verbindungen wurden durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren charakterisiert. Im Massenspektrum (EI) war jeweils der Molekülpeak (M/z = 227 g/mol, **12a** und M/z = 283 g/mol, **12b**) erkennbar.

1.2.2 Ringschlussreaktion zu den 3-Aryloxazolidin-2-onen **13**

Die Carbamate **12** wurden mit *n*-Butyllithium bei -78 °C deprotoniert, was zu einer türkisgrünen Färbung der Lösung führte. Nun gab man Glycidylbutyrat zu. Die Reaktionsmischung färbte sich dabei hellgelb. Nach dem auf Seite 32 (Abbildung 15) beschriebenen Mechanismus wurden so die Oxazolidinone **13** erhalten.



Verbindung **a**: R = H

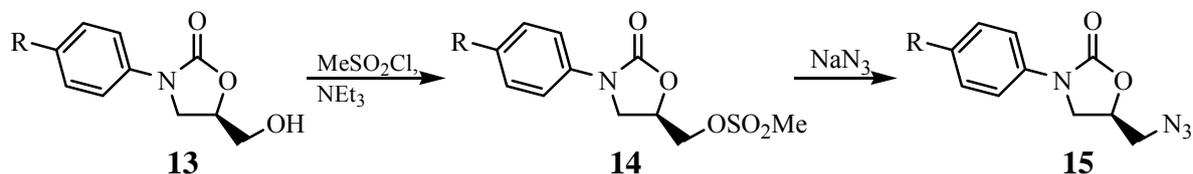
Verbindung **b**: R = *tert.*-Butyl

Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Man arbeitete wässrig auf und chromatographierte das Rohprodukt. Die Ausbeute betrug 55 % (**13a**) bzw. 45 % (**13b**).

Die IR-Spektren zeigten jeweils die C=O-Valenzschwingungsbande des Oxazolidinons (1710 cm⁻¹, **13a** bzw. 1738 cm⁻¹, **13b**). Die ¹H- und die ¹³C-NMR-Spektrum lieferten vergleichbare Signale wie die Linezolid-Vorstufe **9**. Im Massenspektrum (EI) war jeweils der Molekülpeak (M/z = 193 g/mol, **13a** und M/z = 250 g/mol, **13b**) identifizierbar.

1.2.3 Aktivierung der Alkohole **13** als Mesylate **14**

Um aus den Alkoholen **13** die Azide **15** zu erhalten, mussten erstere zunächst mittels Mesylchlorid aktiviert werden.



Verbindung **a**: R = H

Verbindung **b**: R = *tert.*-Butyl

Die Mesylate **14** wurden in CH₂Cl₂ bei 0 °C gebildet. Man erhielt das Produkt nach wässriger Aufarbeitung in 74 %iger (**14a**) bzw. 99%iger (**14b**) Ausbeute.

Im IR-Spektrum konnten die Carbonylschwingungsbande des Oxazolidinons (1741 cm⁻¹, **14a**, bzw. 1748 cm⁻¹, **14b**) und die Banden des Sulfonsäureesters (1338 cm⁻¹ und 1169 cm⁻¹, **14a**, bzw. 1334 cm⁻¹ und 1172 cm⁻¹, **14b**) identifiziert werden. Im ¹H-NMR-Spektrum erschien die Methylgruppe des Sulfonsäureesters in beiden Verbindungen bei 3.10 ppm. Im Massenspektrum wurde jeweils der Molekülpeak (M/z = 271 g/mol, **14a**; M/z = 327 g/mol, **14b**) gefunden.

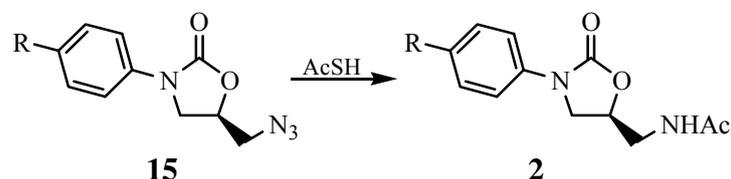
1.2.4 Darstellung der Azide **15** durch nucleophile Substitution

Die Azide **15** wurden aus den Mesylaten **14** durch nucleophile Substitution mit Natriumazid erhalten. Dazu refluxierte man eine Lösung von **14** in trockenem DMF 4 h lang mit zwei Äquivalenten NaN₃. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man die Azide schließlich in 58 %iger (**15a**) bzw. 49 %iger (**15b**) Ausbeute.

Charakteristisch in den IR-Spektrum der Verbindungen war die Azidbande (2102 cm⁻¹, **15a**, bzw. 2103 cm⁻¹, **15b**). Die Verbindungen wurden durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie charakterisiert. Im Massenspektrum (EI) fand man jeweils den Molekülpeak (M/z = 218 g/mol, **15a** und 274 g/mol, **15b**).

1.2.5 Synthese der Acetamide **2**

Die Azide **15** wurden mit Thioessigsäure umgesetzt und lieferten die Acetamide **2** nach dem auf Seite 34 (Abbildung 17) beschriebenen Mechanismus.



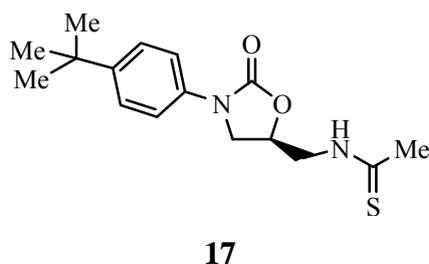
Verbindung **a**: R = H

Verbindung **b**: R = *tert.*-Butyl

Thioessigsäure diente in dieser Reaktion sowohl als Reagenz als auch als Lösungsmittel. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Dazu mussten die Proben mit Essigester verdünnt und mit NaHCO₃ gewaschen werden, um die Thioessigsäure weitgehend zu entfernen. Die Reaktion verlief im Vergleich zur Darstellung von Linezolid **1**, etwa gleich schnell. Das Produkt wurde in 36 %iger (**2a**) bzw. 68 %iger (**2b**) Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten.

Im ¹H-NMR-Spektrum erschien die Acetamidgruppe in beiden Verbindungen bei 2.02 ppm. Das Massenspektrum (EI) zeigte jeweils den Molekülpeak (M/z = 234 g/mol, **2a** bzw. M/z = 290 g/mol, **2b**). Beide Verbindungen wurden durch hochaufgelöste Massenspektren charakterisiert.

Bei der Reaktion von **15b** mit Thioessigsäure konnte als Nebenprodukt das Thioacetamid **17** in 20 %iger Ausbeute isoliert werden. Das ¹H-NMR-Spektrum dieser Verbindung unterscheidet sich nur geringfügig von dem von **2b**, allerdings erscheint im ¹³C-NMR-Spektrum das Signal des Thiocarbonylkohlenstoffs deutlich tieffeldverschoben bei 204 ppm im Vergleich zu 171 ppm bei Verbindung **2b**. Die Substanz wurde weiterhin durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum und eine Elementaranalyse charakterisiert.



1.3 Darstellung der Dihydro-oxadiazolone 3

Im Rahmen dieses Projekts sollte herausgefunden werden, ob Fünfringe mit einem weiteren Stickstoffatom in 4-Position eine mit Oxazolidinonen vergleichbare antibiotische Wirkung aufweisen.

1.3.1 Bisheriger Wissensstand

Nour el-Din *et al.*^{61,62} beschreiben die Synthese von 1,3,4-Oxadiazolidin-2-onen über die Reaktion eines Nitrons mit Phenylisocyanat in einer [3+2]-Cycloaddition. Die Autoren postulieren, dass zunächst ein 1,2,4-Oxadiazolidin-5-on entsteht, welches anschließend über eine 1,3-sigmatrope Umlagerung zum 1,3,4-Oxadiazolidin-2-on umlagert.⁶²

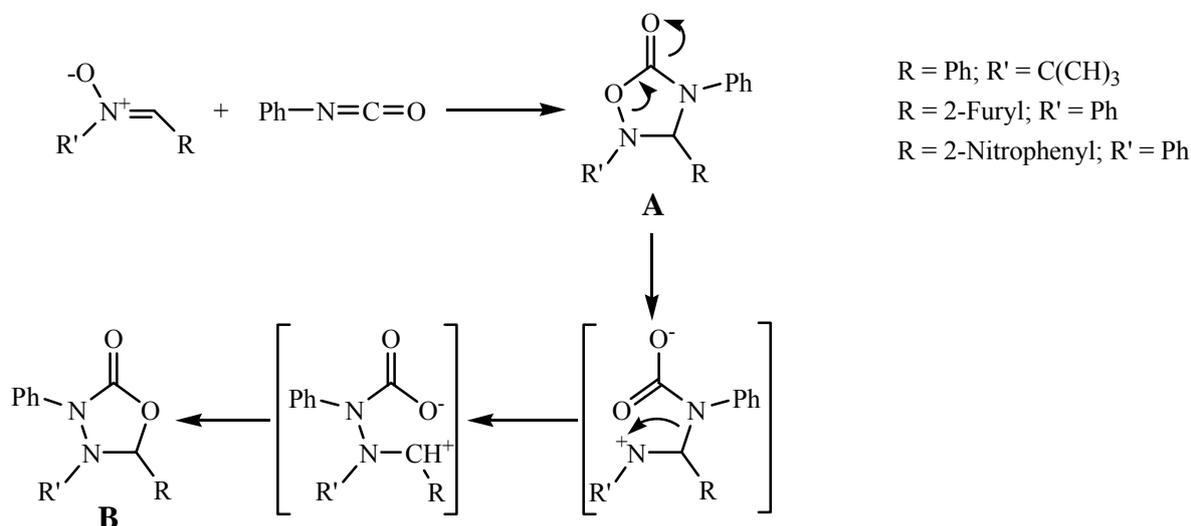


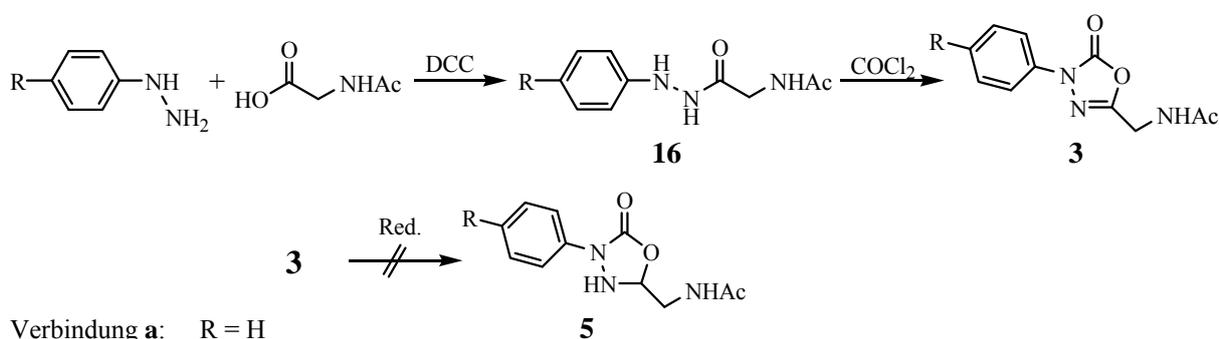
Abbildung 19: In der Literatur beschriebene Darstellung von 1,3,4-Oxadiazolidinonen

Allerdings ist umstritten, ob auf diesem Weg tatsächlich 1,3,4-Oxadiazolidin-2-one entstehen. Arbeiten von Huisgen *et al.*⁶³ sowie eine von Whittaker und Mitarbeitern durchgeführte Studie⁶⁴ zeigen, dass die postulierte Umlagerung vom 1,2,4-Oxadiazolidin-5-on **A** zum 1,3,4-Oxadiazolidin-2-on **B** in keinem der von ihnen untersuchten Fällen stattfindet. Dies konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse eines 1,2,4-Oxadiazolidin-5-ons **A** belegt werden.

1.3.2 Syntheseplanung

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde eine andere Syntheseroute entworfen, bei der die Konstitution des Produkts unzweifelhaft feststand. Als Ausgangsmaterial diente *N*-Acetylglycin, welches die benötigte Acetamid-Funktionalität bereits besitzt.

Zunächst wurden nach Waldmann *et al.*⁶⁵ aus dem entsprechenden Arylhydrazin und *N*-Acetylglycin mittels Dicyclohexyl-carbodiimid (DCC) die Hydrazide **16** hergestellt. Die Hydrazide wurden nach Gante⁶⁶ mit Phosgen umgesetzt und lieferten die Dihydrooxadiazolone **3**. Diese sollten dann zu den Oxadiazolidinonen **5** reduziert werden (Abbildung 20).



Verbindung **a**: R = H

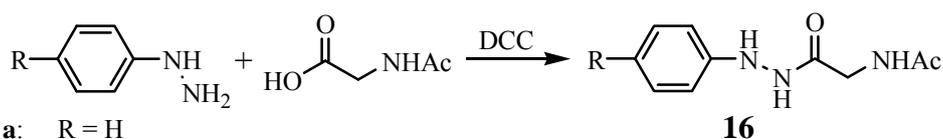
Verbindung **b**: R = *tert.*-Butyl

Abbildung 20: Syntheseplanung zur Darstellung der Oxadiazolidinone **5**

Leider wurden trotz zahlreicher Versuche keine Reaktionsbedingungen gefunden, unter denen sich die C=N-Bindung unter Erhalt der C=O-Funktionalitäten des Moleküls reduzieren ließ.

1.3.3 Darstellung der *N*-Acetylglycinarylhydrazide **16**

In der Literatur sind zahlreiche Möglichkeiten zur Darstellung von Phenylhydraziden aus Aminocarbonsäuren und Phenylhydrazin beschrieben.^{55,67} Die besten Resultate wurden erzielt, indem *N*-Acetylglycin nach Waldmann *et al.*⁶⁵ mit DCC aktiviert und anschließend mit dem entsprechenden Arylhydrazin umgesetzt wurde.



Verbindung **a**: R = H

Verbindung **b**: R = *tert.*-Butyl

Da 4-*tert.*-Butylphenylhydrazin als Hydrochlorid vorlag, musste dieses zunächst in Diethylether suspendiert und mit einer stöchiometrischen Menge 1N NaOH ausgeschüttelt

werden. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Man erhielt so reines 4-*tert.*-Butylphenylhydrazin als gelbliches Öl.

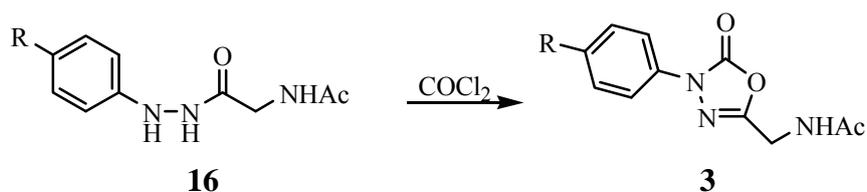
Die *N*-acetylierte Aminosäure wurde in CH₂Cl₂ vorgelegt und eine 0.2 molare Lösung des Arylhydrazins in Ethylacetat, sowie eine 0.2 molare Lösung von DCC in CH₂Cl₂ zugegeben.

Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft, der Rückstand in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und über Nacht gerührt. Dabei fiel das Produkt zusammen mit Dicyclohexylharnstoff als amorpher Feststoff aus. Nach Säulenchromatographie konnte das reine Produkt in 67 %iger (**16a**) bzw. 27 %iger (**16b**) Ausbeute erhalten werden.

Im IR-Spektrum konnte man die überlagerten Carbonylschwingungsbanden des Hydrazids und des Acetamids (1683 cm⁻¹, **16a**, bzw. 1696 cm⁻¹, **16b**) erkennen. Beide Verbindungen wurden durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren charakterisiert. Im Massenspektrum (EI) konnte neben dem Molekülpeak (M/z = 207 g/mol) auch der durch den Verlust eines Acetylfragments entstandene Peak (M/z = 165 g/mol) identifiziert werden. Die Identität der Substanz wurde weiterhin durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum und eine Elementaranalyse bestätigt.

1.3.4 Darstellung der *N*-(4-Aryl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-acetamide **3**

Die Ringschlussreaktion von Carbonsäurehydraziden zu Dihydro-[1,3,4]-oxadiazolonen mit Phosgen wurde von Dornow und Bruncken beschrieben.⁶⁸



Verbindung **a**: R = H

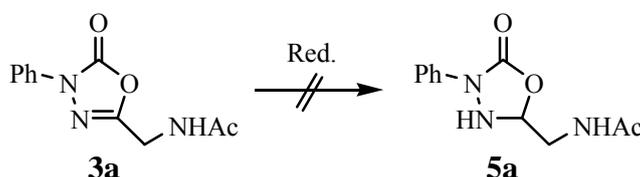
Verbindung **b**: R = *tert.*-Butyl

Abweichend von der Literaturvorschrift wurde die Reaktion jedoch nicht unter Phosgenatmosphäre durchgeführt. Stattdessen wurde eine 20 %ige Phosgenlösung in Toluol eingesetzt. Als Lösungsmittel wurde ein THF/Toluol-Gemisch (1:1) verwendet. Das Rohprodukt begann bereits während der Zugabe der Phosgenlösung auszufallen, dennoch musste die Reaktionsmischung mehrere Stunden gerührt werden, bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr erkennbar war. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und chromatographisch aufgereinigt. Man erhielt das Produkt in 88 %iger (**3a**) bzw. 35 %iger (**3b**) Ausbeute als farblosen Feststoff.

Das IR-Spektrum zeigte die Carbonylschwingungsbanden des Carbamats (1778 cm^{-1} , **3a**, bzw. 1773 cm^{-1} , **3b**) und des Amids (1650 cm^{-1} , **3a**, bzw. 1652 cm^{-1} , **3b**). Beide Verbindungen wurden durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren charakterisiert. Das Massenspektrum (EI) zeigte jeweils den Molekülpeak ($M/z = 233\text{ g/mol}$, **3a** und $M/z = 289\text{ g/mol}$, **3b**). Das Produkt **3a** wurde weiterhin durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum, das Produkt **3b** auch durch eine Elementaranalyse charakterisiert.

1.3.5 Versuche zur Darstellung der Oxadiazolidinone 5

Die Dihydro-oxadiazolone **3** sollte zu den Oxazolidinonen **5** reduziert werden. Dazu wurde ein Reduktionsmittel gesucht, welches selektiv $\text{N}=\text{C}$ -Gruppen reduziert. Diese Reaktionen wurden am Beispiel der phenylsubstituierten Verbindung **3a** untersucht.



Verwendete man LiAlH_4 ⁶⁹ als Reduktionsmittel, so führte dies auch bei tiefer Temperatur und exakter Stöchiometrie zur Zersetzung des Ausgangsmaterials. Mit NaBH_4 ⁷⁰ und mit Boran⁷¹ zeigte sich hingegen keinerlei Reaktion. In der Literatur findet man zahlreiche Arbeiten zur Reduktion von Iminen, während Carbonsäureimide kaum behandelt werden.

Fortschritte im Bereich der Reduktion von Iminen wurden von Borch *et al.* mittels NaBH_3CN erzielt.⁷² Allerdings wurde auch mit diesem Reagens im vorliegenden Fall keine Reduktion beobachtet. Übersichtsartikel von Layer⁷³ sowie von Kobayashi und Ishitani⁷⁴ erwähnen als Möglichkeiten zur Reduktion von Imin-Funktionalitäten die oberflächenkatalysierte Hydrierung mit Wasserstoff sowie die Reduktion mittels diverser Metalle. In der aktuellen Literatur findet sich häufig Trichlorsilan⁷⁵ als Reduktionsmittel, welches zusammen mit einem chiralen Katalysator zur enantioselektiven Synthese von Aminosäuren aus Iminen eingesetzt wird.⁷⁶ Allerdings konnte auch mit diesen Methoden das gewünschte Produkt nicht erhalten werden. Nach Brown kann die Reduktionskraft von Natriumborhydrid durch Lewis-Säuren wie AlCl_3 verstärkt werden. Diese Reaktionsbedingungen führten jedoch wie bei LiAlH_4 zur Zersetzung des Produkts.

Verschiedene Versuche zur Reduktion von **3a** sind in Abbildung 21 dargestellt.

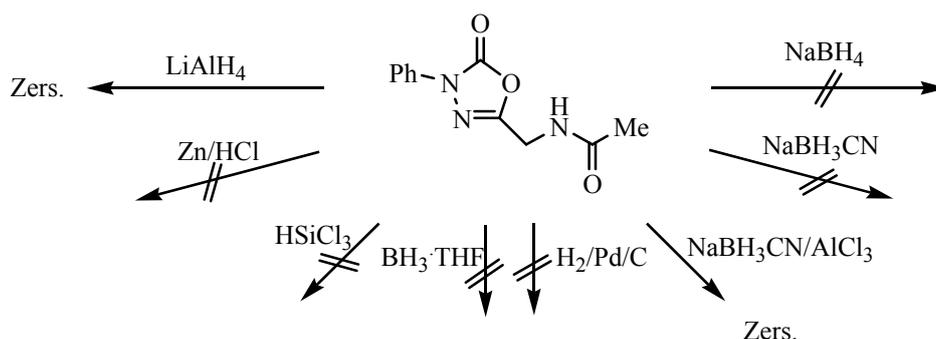
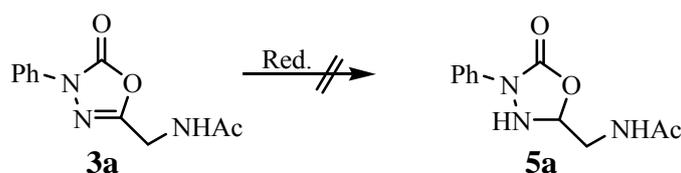


Abbildung 21: Versuche zur Reduktion des Oxadiazolons **3a**

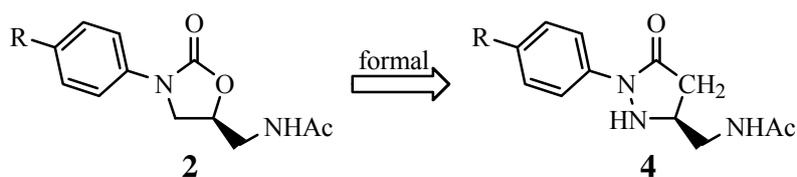
Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt und das Rohprodukt $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht. Es zeigte sich, dass starke Reduktionsmittel das Ausgangsmaterial zersetzen, während unter milderen Bedingungen keine Reaktion beobachtet wurde. Damit wurde deutlich, dass eine Synthese des *N*-Analogons **5** zur Oxazolidinonstruktur von Linezolid auf dem beschriebenen Weg nicht gelingen konnte.



Weitere potentielle Bioisostere zu den Oxazolidinonen wurden mit den Pyrazolidinonen **4** erhalten.

1.4 Darstellung der *N*-(1-Aryl-5-oxo-pyrazolidin-3-ylmethyl)-acetamide **4**

Ein weiterer strukturell ähnlicher Grundkörper mit einem Stickstoffatom in 4-Position wurde erhalten, indem man den Sauerstoff in der 1-Position des Oxazolidinons formal durch eine Methylengruppe ersetzte. So wurde eine weitere präparativ zugängliche Ringstruktur, nämlich ein Pyrazolidinon, geschaffen. Dieses Grundgerüst konnte anschließend nach den bei der Synthese von Linezolid beschriebenen Methoden funktionalisiert werden.

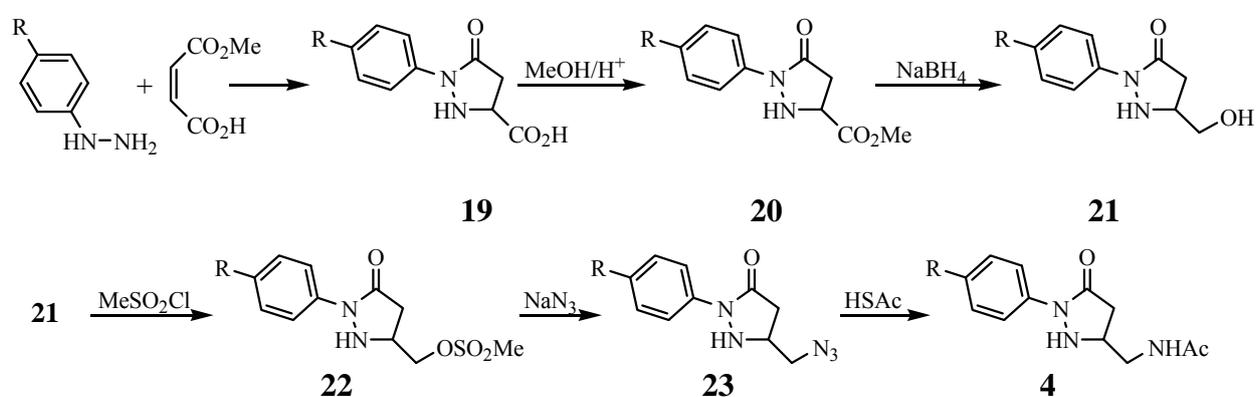


Verbindung **a**: R = H

Verbindung **b**: R = *tert.*-Butyl

1.4.1 Syntheseplanung

Nach Knorr und Duden kondensiert Maleinsäure mit Phenylhydrazin zur 1-Phenylpyrazolidinon-3-carbonsäure (**19a**).⁷⁷ Einfacher noch wurden die Verbindungen **19** nach einer Patentvorschrift von Fleming und Jones erhalten, indem das entsprechende Arylhydrazin mit Maleinsäuremonomethylester umgesetzt wurde. Aus den Carbonsäuren **19** wurden die Methyl ester **20** hergestellt. Diese ließen sich leicht zu den Alkoholen **21** reduzieren. Nun konnten die Synthesen weitgehend analog zur Darstellung der Oxazolidinone **2** weitergeführt werden. Nach Aktivierung der Alkoholfunktion als Sulfonsäureester **22** erhielt man mit NaN_3 die Azide **23**, welche mit Thioessigsäure die Amide **4** ergaben. In Abbildung 22 werden die Syntheseschritte zusammengefasst.



Verbindung **a**: R = H

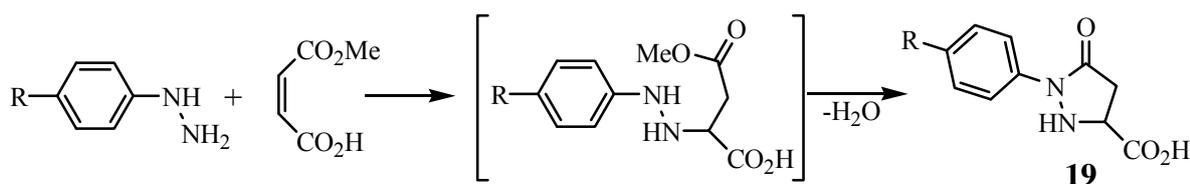
Verbindung **b**: R = *tert.*-Butyl

Abbildung 22: Synthese der Pyrazolidinone **4**

Auf diesem Weg wird das Produkt **4** zwar als Racemat erhalten, eine eventuell vorhandene antibiotische Aktivität sollte in den Plattentests aber dennoch erkennbar sein.

1.4.2 Ringschlussreaktion zu den 1-Aryl-5-oxo-pyrazolidin-3-carbonsäuren **19**

Durch die Reaktion von Maleinsäuremonomethylester und dem entsprechenden Arylhydrazin werden die Carbonsäuren **19** erhalten.⁷⁸ Dies ist mechanistisch durch eine 1,4-Addition des endständigen N-Atoms des Phenylhydrazins und eine anschließende Kondensationsreaktion zu erklären (Abbildung 23).⁷⁹



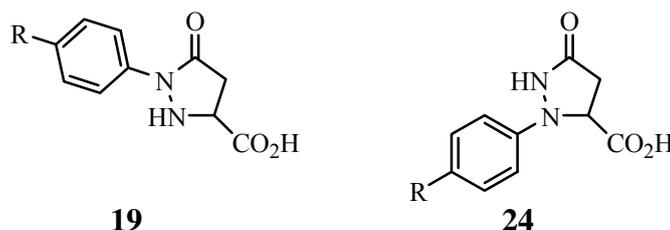
Verbindung a: R = H

Verbindung b: R = tert.-Butyl

Abbildung 23: Skizzierter Mechanismus zur Bildung von **19**⁷⁹

Das Arylhydrazin und Maleinsäuremonomethylester wurden in einer wässrigen Lösung von Na_2CO_3 über Nacht refluxiert. Nach Ansäuern der Reaktionsmischung fiel das Rohprodukt aus. Es wurde mit Diethylether verrieben und **19a** zusätzlich zweimal aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt so die Carbonsäuren **19** in 17 %iger (**19a**) bzw. 49 %iger (**19b**) Ausbeute.

Im IR-Spektrum konnte man die C=O-Schwingungsbanden der Carbonsäure (1722 cm^{-1} , **19a**, bzw. 1734 cm^{-1} , **19b**) und des Pyrazolidinons (1645 cm^{-1} , **19a**, bzw. 1653 cm^{-1} , **19b**) identifizieren. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigten die NH-Gruppe des Pyrazolidinons als breites Singulett mit einem Integral von 2 Protonen, was darauf hinwies, dass das Produkt als α -Aminosäure in zwitterionischer Form vorliegt. Beide Verbindungen wurden durch hochaufgelöste Massenspektren charakterisiert. Allerdings konnten die spektroskopischen Daten nicht zweifelsfrei der Carbonsäure **19** oder der isomeren Form **24** zugeordnet werden.



Verbindung a: R = H

Verbindung b: R = tert.-Butyl

Die Strukturaufklärung erfolgte mittels einer Röntgenstrukturanalyse. Aus einem Wasser/Ethanol-Gemisch (3:2) konnten aus der Carbonsäure **19a** hinreichend große Kristalle gezüchtet werden. So konnte der vorliegenden Verbindung eindeutig Struktur **19a** zugeordnet werden. Die asymmetrische Einheit des Kristalls enthält drei Moleküle **19a**, wobei einmal die *R*-Form und einmal die *S*-Form sowie, statistisch fehlgeordnet, entweder die *R*- oder die *S*-Form vorliegt. Ein Ausschnitt aus der Elementarzelle ist in Abbildung 24 dargestellt.

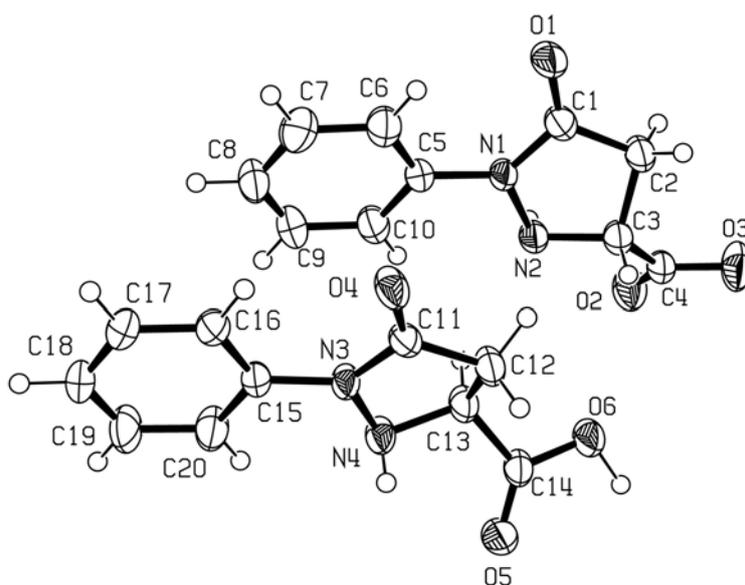
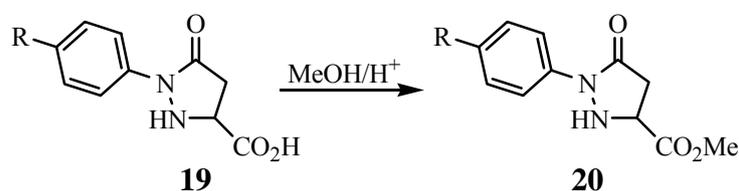


Abbildung 24: Ausschnitt aus der Elementarzelle von **19a**. Dargestellt sind zwei der drei in der EZ enthaltenen Moleküle. Man erkennt deutlich die unterschiedliche Konfiguration der Seitenkette (C3, *R*-Konfiguration, bzw. C13, *S*-Konfiguration).

1.4.3 Veresterung der Carbonsäuren **19** zu den 1-Aryl-5-oxo-pyrazolidin-3-carbonsäuremethylestern **20**

Die Carbonsäuren **19** wurden nun verestert, da die Methylester **20** sich einfach mit NaBH_4 zu den Alkoholen **21** reduzieren lassen.⁸⁰



Verbindung **a**: R = H

Verbindung **b**: R = *tert.*-Butyl

Dazu refluxierte man die Carbonsäuren **19** in Methanol. Als Katalysator dienten einige Tropfen konz. Schwefelsäure (für **19a**) bzw. Thionylchlorid (für **19b**). Die Reaktionsmischungen wurden eingedampft, in Chloroform aufgenommen und wässrig

aufgearbeitet. Der Ester **20a** wurde zusätzlich chromatographiert. Man erhielt die Methylester in 90 %iger (**20a**) bzw. 92%iger (**20b**) Ausbeute.

Im IR-Spektrum konnten die Esterschwingungsbanden (1737 cm^{-1} , **20a**, bzw. 1741 cm^{-1} , **20b**) identifiziert werden. Die Methylgruppe des Esters erschien im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 3.85 ppm als Singulett. Die Ester **20** wurden durch hochaufgelöste Massenspektren weiter charakterisiert. Im Massenspektrum (EI) von **20a** war neben dem Molekülpeak ($M/z = 220\text{ g/mol}$) auch ein $[\text{C}_6\text{H}_5]$ -Fragment ($M/z = 77\text{ g/mol}$) zu erkennen. Weiterhin fand sich im Massenspektrum ein durch α -Spaltung an der CO_2Me -Gruppe entstandenes Fragment ($M/z = 161\text{ g/mol}$) (Abbildung 25).

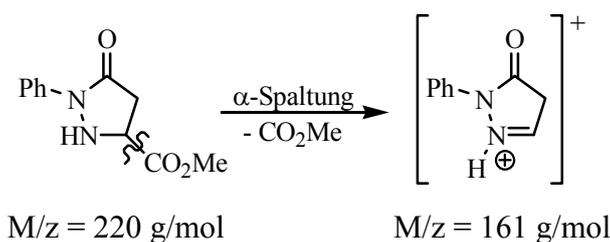
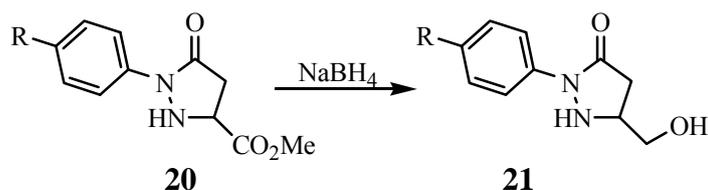


Abbildung 25: Bedeutendste Fragmentierungsreaktion der 3-substituierten Pyrazolidinone im EI-Massenspektrum

Dieses Fragment wurde in den Massenspektren aller nachfolgenden Verbindungen gefunden und stellt in der Regel das Hauptfragment dar.

1.4.4 Reduktion der Ester **20** zu den Alkoholen **21**

Die Ester **20** wurden mit NaBH_4 in THF unter Zusatz von wenig Methanol zu den Alkoholen **21** reduziert.



Verbindung **a**: $\text{R} = \text{H}$

Verbindung **b**: $\text{R} = \text{tert.}-\text{Butyl}$

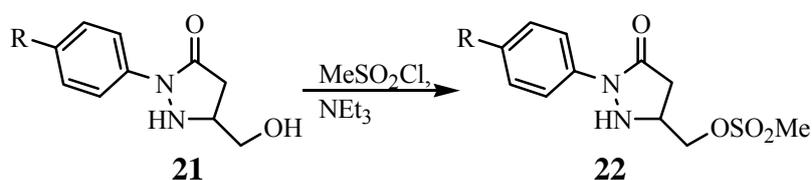
Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach zwei Stunden war kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen. Die Reaktionsmischung wurde wässrig ausgearbeitet und das Rohprodukt chromatographiert. Das Produkt wurde in 83 %iger (**21a**) bzw. 64 %iger (**21b**) Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

In den IR-Spektren waren die Amidbande (1664 cm^{-1} , **20a**, bzw. 1660 cm^{-1} , **20b**) identifizierbar. Die Esterschwingungsbande im Bereich um 1740 cm^{-1} war nicht mehr vorhanden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erkannte man die neu entstandene Hydroxymethyl-gruppe als Dublett bei 3.67 ppm (**21a**) bzw. 3.65 ppm (**21b**). Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum fehlten

ebenfalls die Signale des Methylesters, stattdessen konnte mittels des DEPT-Spektrums die exocyclische CH₂-Gruppe identifiziert werden. Das Massenspektrum (EI) zeigte jeweils den Molekülpeak (M/z = 192 g/mol, **21a** und M/z = 248 g/mol, **21b**). Der Alkohol **21a** wurde durch eine Elementaranalyse, der Alkohol **21b** durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum charakterisiert.

1.4.5 Darstellung der Mesylate **22** aus den Alkoholen **21**

Die Mesylate **22** wurden aus den Alkoholen **21** mit Mesylchlorid in CH₂Cl₂ hergestellt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach wässriger Aufarbeitung erhielt man die Mesylate **22** in 66 %iger **22a** bzw. 99 %iger **22b** Ausbeute.



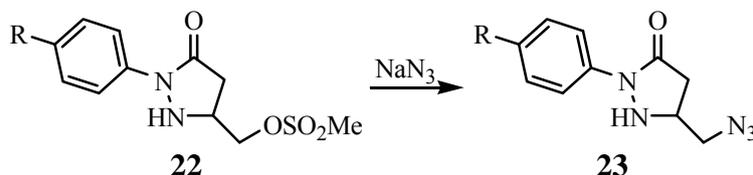
Verbindung **a**: R = H

Verbindung **b**: R = *tert.*-Butyl

Im IR-Spektrum wurden jeweils die Amidbande (1686 cm⁻¹, **22a**, bzw. 1684 cm⁻¹, **22b**) auch die beiden Schwingungsbanden der SO₂-Gruppe (1347 cm⁻¹ und 1169 cm⁻¹, **22a**, bzw. 1365 cm⁻¹ und 1216 cm⁻¹, **22b**) identifiziert. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte die Methylgruppe des Sulfonsäureesters als Singulett bei 3.04 ppm (**22a**) bzw. 3.06 ppm (**22b**). Im Massenspektrum (EI) war jeweils der Molekülpeak als [M+H]⁺-Fragment (M/z = 271 g/mol, **22a**) bzw. [M]⁺-Fragment (M/z = 326 g/mol, **22b**) zu erkennen.

1.4.6 Darstellung der Azide **23** durch nucleophile Substitution

Wie auch bei den Oxazolidinonen erfolgte die Darstellung der Azide **23** durch nucleophile Substitution der Mesylate mit NaN_3 in DMF. Die Reaktionsmischung wurde 2 h lang refluxiert und anschließend wässrig aufgearbeitet. Man erhielt die Azide **23** in jeweils 74 %iger Ausbeute.



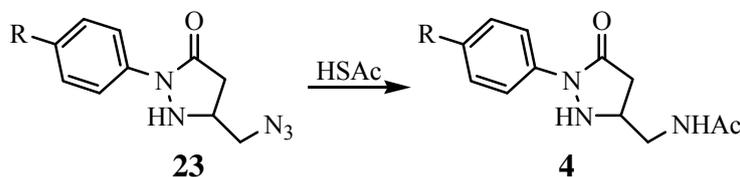
Verbindung **a**: R = H

Verbindung **b**: R = *tert.*-Butyl

Charakteristisch im IR-Spektrum war die Azidbande (2097 cm^{-1} , **23a**, bzw. 2099 cm^{-1} , **23b**). Beide Verbindungen wurden durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren charakterisiert. Das Massenspektrum (EI) wies jeweils den Molekülpeak ($M/z = 217\text{ g/mol}$, **23a** und $M/z = 217\text{ g/mol}$, **23b**).

1.4.7 Reaktion der Azide **23** mit Thioessigsäure zu den Acetamiden **4**

Die Azide **23** wurden mit Thioessigsäure zu den Acetamiden **4** umgesetzt.



Verbindung **a**: R = H

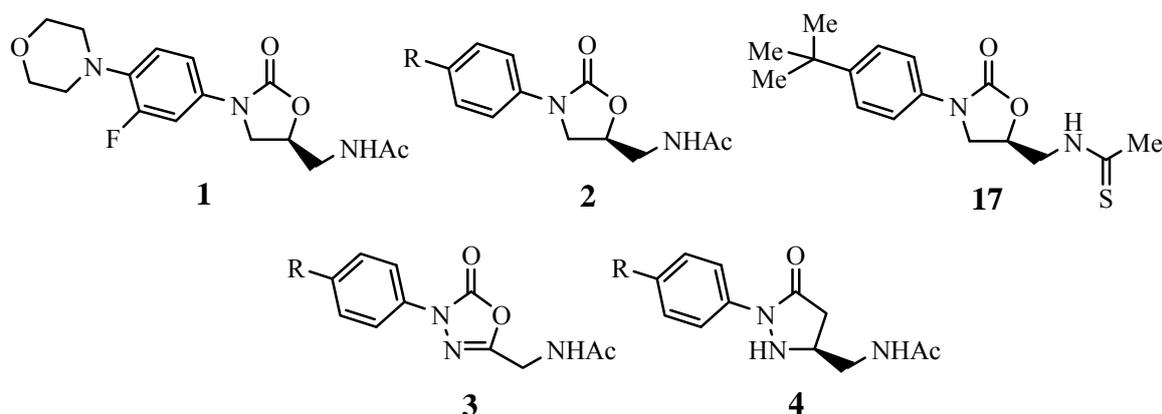
Verbindung **b**: R = *tert.*-Butyl

Nach 24 h war im DC kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen. Die Produkte **4a** und **4b** wurden nach chromatographischer Reinigung in 54 %iger Ausbeute erhalten.

Beide Verbindungen wurden durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie durch hochaufgelöste Massenspektren charakterisiert.

1.5 Plattendiffusionstests

Die antibakterielle Wirksamkeit der hergestellten Oxazolidinone **1**, **2a** und **2b** sollte mittels Plattendiffusionstests mit jener der modifizierten Heterocyclen **3a** und **3b** sowie **4a** und **4b** verglichen werden. Dazu wurden auf Agarplatten mit verschiedenen Gram-negativen und Gram-positiven Bakterienstämmen beimpft. Dann setzte man Filzplättchen mit je 25 µg der zu testenden Substanz, gelöst in DMSO, auf. Linezolid (**1**) wurde in wässriger Lösung aufgetragen. Die Substanzen diffundieren nun von den Filzplättchen nach außen. Dadurch entsteht ein Konzentrationsgradient um die Plättchen herum. Die Agarplatten wurden über Nacht bei 37 °C bebrütet. Nun konnte der Hemmhofdurchmesser [mm] abgemessen werden. Dieser ist ein Maß für die antibiotische Wirksamkeit der Verbindungen, wobei die Wirksamkeit einer Substanz exponentiell mit dem Hemmhofdurchmesser zunimmt.⁸¹ Als Referenz dienten Plättchen mit 25 µg Amoxicillin. Abbildung 26 zeigt alle in den Plattendiffusionstests untersuchten Verbindungen. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der Plattendiffusionstests aufgeführt.



Verbindungen **a**: R = H

Verbindungen **b**: R = *tert.*-Butyl

Abbildung 26: In den Plattendiffusionstests untersuchte Verbindungen

Verbindung	<i>S. Aur.</i> 1104	<i>S. aur.</i> 25466	<i>S. aur.</i> Innsbr.	<i>Enterococcus</i> <i>faecalis</i> EK 94	<i>Enterococcus</i> <i>faecalis</i> RES	<i>E. coli</i>
Linezolid 1	30	30	28	26	27	0
2a	0	0	0	0	0	0
2b	28	30	27	23	23	0
17	33	33	30	29	29	0
3a	0	0	0	9	6	0
3b	0	0	0	7	8	0
4a	0	0	0	0	0	0
4b	0	0	0	0	7	0
Amoxicillin	31	15	8	27	28	18

Tabelle 7: Hemmhofdurchmesser in den Plattendiffusionstests nach 24 h

In den Plattendiffusionstests erwiesen sich lediglich Linezolid **1** und die *tert.*-Butyl-substituierten Oxazolidinone **2b** und **17** als antibiotisch aktiv. Dabei fällt auf, dass die *tert.*-Butyl-substituierte Verbindung **2b** nahezu gleich wirksam ist wie das Morpholinyl-substituierte Linezolid (**1**). Vergleicht man damit die Aktivität des Thioacetamids **17**, stellt man fest, dass diese Verbindung noch aktiver ist als Linezolid (**1**). Eine geeignete Seitenkette in 5-Position hat demnach den größeren Einfluss auf die antibiotische Aktivität der Verbindungen als das Substitutionsmuster des Aromaten. Mehrere Arbeitsgruppen weltweit beschäftigen sich intensiv mit der Synthese von Oxazolidinonen mit verschiedenen Seitenketten in 5-Position. So konnten Tokuyama *et al.* an mehreren Beispielen zeigen, dass Thioacetamide in der Seitenkette antibiotisch wirksamer sind als Acetamide.

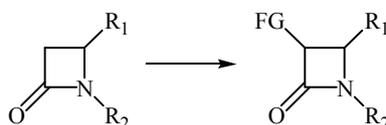
Keine Verbindung aus dem Bereich der Oxazolidinone zeigt Aktivität gegenüber den Gram-negativen *E. Coli*-Zellen.

An den am Aromaten unsubstituierten Verbindungen **2a**, **3a** und **4a** wurden die Synthesen erprobt und optimiert. Die Substanzen wiesen keine antibiotische Aktivität auf.

Aber auch die Verbindungen mit einer *tert.*-Butylgruppe am Aromaten, in denen Modifikationen am Heterocyclen vorgenommen worden waren, erwiesen sich als nicht wirksam. Die synthetisierten Heterocyclen sind demnach als Alternative zum Oxazolidinon nicht geeignet.

2 Modellreaktion zur Funktionalisierung von Azetidinonen

In früheren Arbeiten im AK Pfaendler wurde gezeigt, dass Clavulansäure am Vierring nur in geringer Ausbeute funktionalisiert werden kann.^{84,86} In der Literatur sind etliche Reaktionen bekannt, um eine funktionelle Gruppe in die 3-Position eines Azetidinonsystems einzuführen.



Es sollten zunächst an einem einfachen Beispiel verschiedene Methoden erprobt werden, entsprechende Reaktionen durchzuführen. Die optimierten Reaktionsbedingungen sollten dann auf das empfindlichere Clavulansäuresystem übertragen werden.

Das „4,7-Azetidinon“ **25** eignet sich als Ausgangsverbindung, da es gut kristallisierbar ist. Wie auch Clavulansäure weist die Verbindung ein N,O-Vollacetalssystem auf. Sie ist eine Zwischenstufe in der von Woodward und Pfaendler beschriebenen Totalsynthese von in 6-Position funktionalisierten Penemen.⁸²

Der Bicyclus **25** kann aus 4-Acetoxyazetidinon **26** in zwei Schritten hergestellt werden (Abbildung 27).

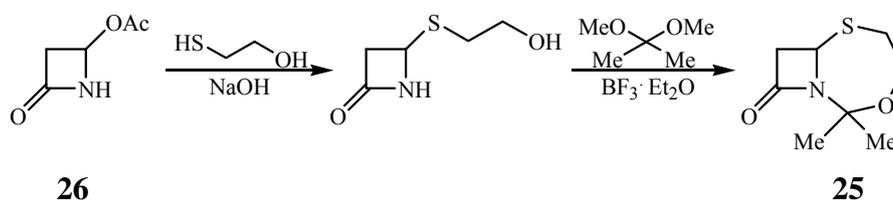
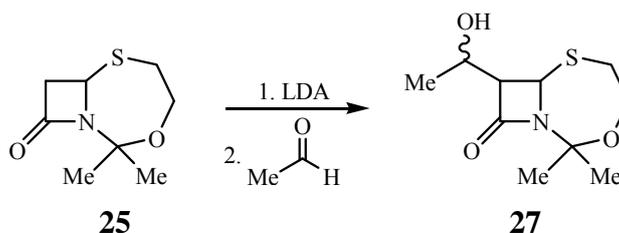


Abbildung 27: Synthese des „4,7-Azetidinons“ **25**

Für die hier beschriebenen Untersuchungen konnte auf im Arbeitskreis vorhandene Substanz zurückgegriffen werden.

2.1 Syntheseplanung

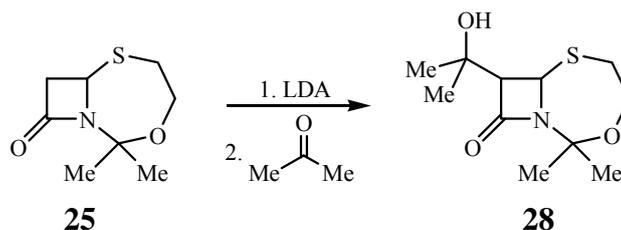
Das „4,7-Azetidinon“ **25** kann mit LDA in 3-Position des β -Lactamrings deprotoniert und mit Acetaldehyd oder Formaldehyd funktionalisiert werden. Die Seitenkette wird dabei stereoselektiv in trans-Position zum Siebenring eingeführt.^{82,83} Man erhält so ein Epimerengemisch aus den beiden 1-Hydroxyethylderivaten **27** in guter Ausbeute.



Es sollten nun möglichst milde Reaktionsbedingungen gefunden werden, um weitere Elektrophile unterschiedlicher Reaktivität als Seitenketten in Verbindung **25** einzuführen. Als Elektrophile dienten Aceton, Pivaloylchlorid und Trimethylsilylchlorid. Die gängigen Li-Basen Li-HMDS und LDA erwiesen sich als gut geeignet für diese Reaktionen. Aber auch mit der deutlich schwächeren Hünig-Base konnte das gewünschte Produkt erhalten werden.

2.2 Reaktion mit Aceton

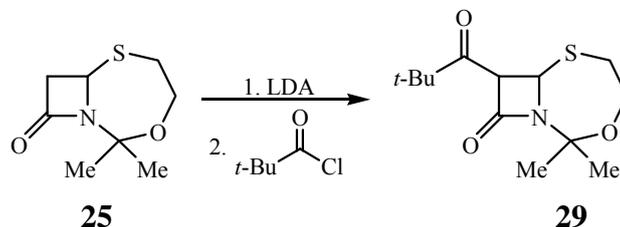
Das „4,7-Azetidinon“ **25** wurde mit LDA deprotoniert und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Aceton umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhielt man das gewünschte Produkt **28** in 76 %iger Ausbeute.



Das IR-Spektrum der Verbindung wies neben der β -Lactambande (1718 cm^{-1}) eine OH-Schwingungsbande (3447 cm^{-1}) auf. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erschienen die beiden Methylgruppen der Seitenkette bei 1.27 ppm und 1.38 ppm. Die Signale wurden mittels Inkrementrechnung und Vergleich mit dem Spektrum der Ausgangsverbindung zugeordnet. Die Kopplungskonstante von 2.57 Hz zwischen den beiden Protonen am Vierring wies auf trans-Stellung der Seitenkette zum Siebenring hin. Weiterhin wurde die Verbindung durch ein $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum, ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) und eine Elementaranalyse charakterisiert.

2.3 Reaktion mit Pivaloylchlorid

Das mit LDA deprotonierte „4,7-Azetidinon“ **25** wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Pivaloylchlorid umgesetzt. Man erhielt das Produkt **29** nach wässriger Aufarbeitung und Chromatographie in 75 %iger Ausbeute.

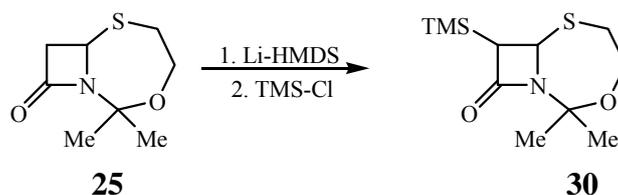


Im IR-Spektrum waren die β -Lactambande (1750 cm^{-1}) und eine neue Carbonylbande (1695 cm^{-1}) erkennbar. Die *tert.*-Butylgruppe lieferte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Signal bei 1.19 ppm. Auch bei dieser Verbindung weist die Kopplungskonstante zwischen den beiden Protonen des β -Lactamrings auf *trans*-Stellung der Pivaloylgruppe zum Siebenring hin. Die Verbindung wurde zusätzlich durch ein $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum, ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) und eine Elementaranalyse charakterisiert.

2.4 Silylierungen

2.4.1 Deprotonierung mit Li-HMDS

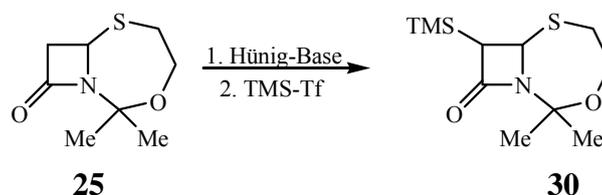
Das „4,7-Azetidinon“ **25** wurde mit Li-HMDS deprotoniert und anschließend mit TMS-Cl zur silylierten Verbindung **30** umgesetzt. Die Ausbeute betrug 86 % nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung.



Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte die Signale der TMS-Gruppe bei 0.14 ppm. Die Silylgruppe steht wiederum in *trans*-Stellung zum Siebenring. Die Verbindung **30** wurde weiterhin durch ein $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum, ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) und eine Elementaranalyse charakterisiert.

2.4.2 Deprotonierung mit Hünig-Base

Ein Ziel der Modellreaktionen war, möglichst milde Reaktionsbedingungen für die Funktionalisierung des β -Lactamrings zu finden. Deshalb wurde das „4,7-Azetidinon“ **25** bei 0 °C mit Hünig-Base und TMS-Triflat umgesetzt.



Auf diesem Weg erhielt man Verbindung **30** in 23 %iger Ausbeute. Die IR-, ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren des Produkts waren identisch mit denjenigen der Verbindung, welche mittels Li-HMDS erhalten wurde.

Das Produkt wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert. So konnten für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erzeugt werden (Abbildung 28).

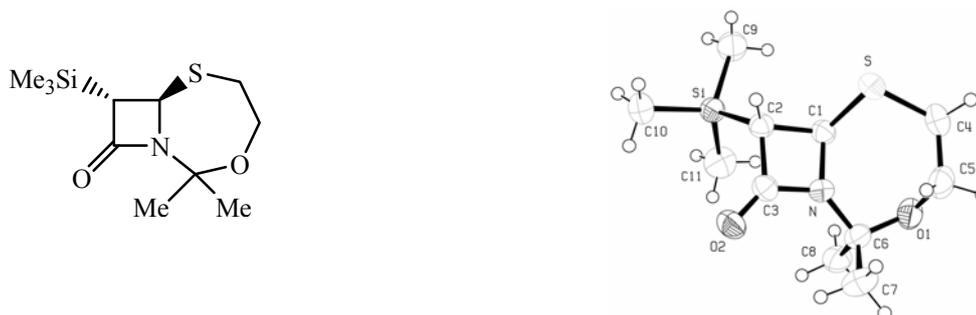


Abbildung 28: Röntgenstrukturanalyse von **30**. Die *trans*-Stellung der TMS-Gruppe zum Siebenring ist deutlich erkennbar

Die Identität des Produkts konnte eindeutig geklärt und das Vorliegen der *trans*-Konfiguration bestätigt werden.

2.5 Zusammenfassende Betrachtungen

Es zeigte sich, dass die Modellverbindung **25** mit den eingesetzten Elektrophilen problemlos und mit guten Ausbeuten funktionalisiert werden konnte. Als geeignete Basen erwiesen sich Li-HMDS und LDA. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Reaktion, wenn auch in deutlich geringerer Ausbeute, mit der vergleichsweise schwachen Hünig-Base erfolgen kann.

3 Synthese 6-substituierter Clavulansäurederivate

Im AK Pfaendler gab es bereits früher Untersuchungen mit dem Ziel, Clavulansäure in der 6-Position zu funktionalisieren.⁸⁴ So sollten, wie auch in der Literatur beschrieben, β -Lactamaseinhibitoren mit größerer Wirksamkeit erhalten werden. Allerdings war bislang nur die Funktionalisierung mit Aceton in geringer Ausbeute gelungen. Es sollte untersucht werden, ob die Ausbeute durch die Verwendung stabilerer Schutzgruppen verbessert werden kann.

Clavulansäure ist ein Derivat des 4-Oxa-1-aza-bicyclo[3.2.0]heptan-7-ons, welches in Analogie zur Nomenklatur anderer bicyclischer β -Lactamsysteme als Clavam bezeichnet wird. In Abbildung 29 sind die beiden in der Literatur gängigen Nummerierungen der Atome dargestellt. In dieser Arbeit wird die Nummerierung nach IUPAC verwendet, soweit nicht anders angegeben.

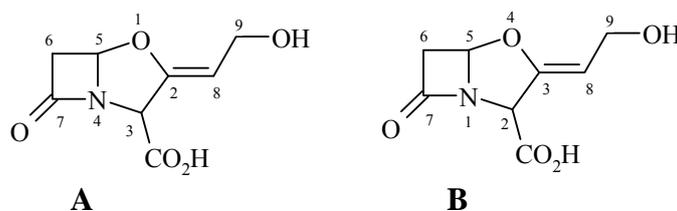
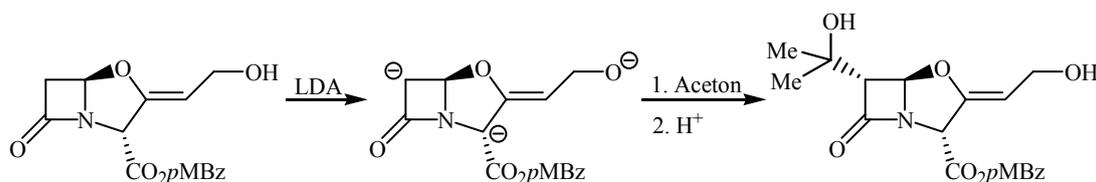


Abbildung 29: Nummerierung der Atome des Clavulansäuregerüsts als Clavam (**A**) und nach IUPAC (**B**)

3.1 Problemstellung

Howarth und Luk haben als erste die Darstellung von 6-substituierten Clavulansäureestern beschrieben.⁸⁵ Sie deprotonierten Clavulansäure-4-methoxybenzylester mit LDA. Dann gaben sie Carbonylverbindungen, wie Aceton oder Formaldehyd zu und konnten so die gewünschten Produkte in sehr geringer Ausbeute isolieren.

Es wird angenommen, dass die Reaktion über ein intermediär entstehendes Trianion verläuft. Die Ausbeute ist mit 2 % angegeben, wobei 5 % des Ausgangsmaterials zurückerhalten wurden.



Als problematisch erwies sich vor allem, dass das Proton in 6-Position nur die dritthöchste Acidität im Molekül besitzt. Sowohl die OH-Gruppe als auch die CH-Gruppe in 2-Position werden leichter deprotoniert. Im AK Pfaendler wurde festgestellt, dass die Ausbeute durch

Zugabe von TMS-Chlorid zur Reaktionsmischung auf 14 % erhöht werden kann. Außerdem konnte im Arbeitskreis bereits gezeigt werden, dass weder die TES- noch die MOM-Schutzgruppe eine weitere Verbesserung der Ausbeute erbrachte.

3.2 Versuchsplanung

Es wurden verschiedene Möglichkeiten untersucht, um die Ausbeute der Reaktion weiter zu erhöhen. Dazu führte man die TBDMS-Gruppe als stabilere Schutzgruppe für die Alkoholgruppe ein. Für die Carbonsäurefunktion wurde neben dem Methoxybenzyl-, dem Nitrobenzyl- und dem Benzylester auch der basenstabile Cumylester eingesetzt. Außerdem wurde die für die Reaktion verwendete Base variiert. So kamen neben Li-HMDS und LDA auch *n*-BuLi sowie Cs₂CO₃ zum Einsatz. Die Resultate dieser Untersuchung bestätigten die bisher erhaltenen Ergebnisse.⁸⁶ Außerdem konnte eine wichtige Nebenreaktion aufgeklärt werden. Die Ausbeute konnte jedoch nicht weiter erhöht werden.

3.3 Modifikationen an der Carbonsäurefunktionalität

Ausgehend von Kaliumclavulanat (**31**) wurden der Nitrobenzylester **32**, der Benzylester **33** und der Methoxybenzylester **34** synthetisiert. Weiterhin wurden das Benzylamid **36** und der TBDMS-geschützte Cumylester **42** ausgehend vom Benzylester dargestellt.

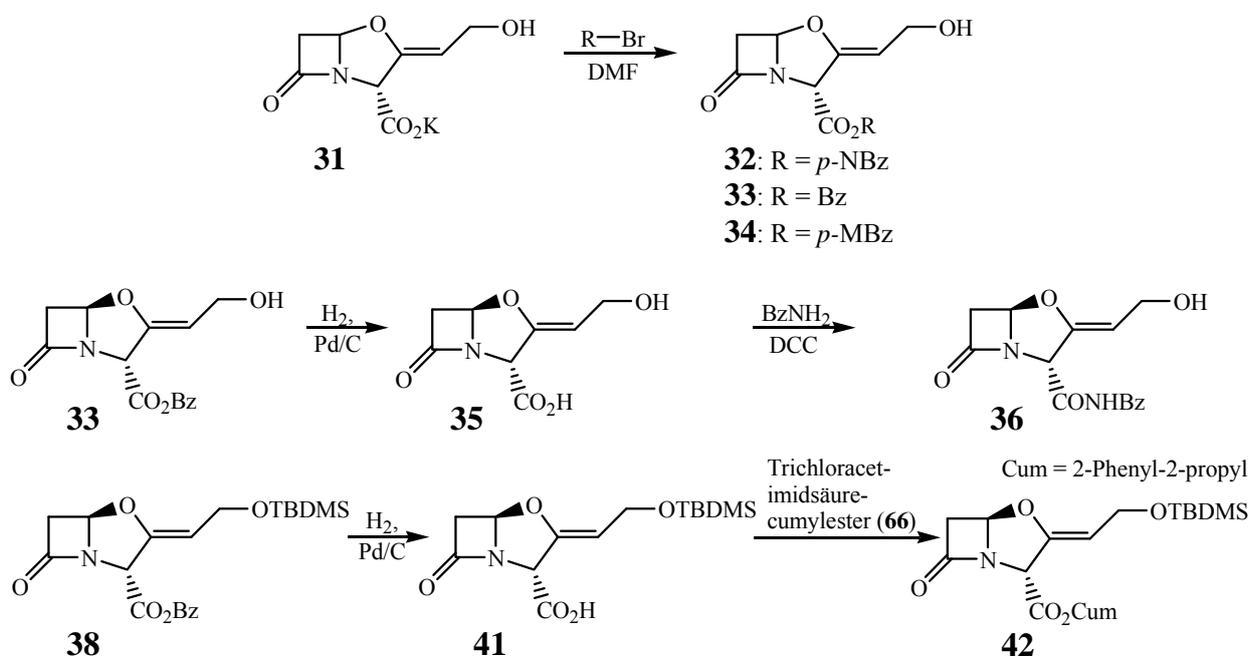
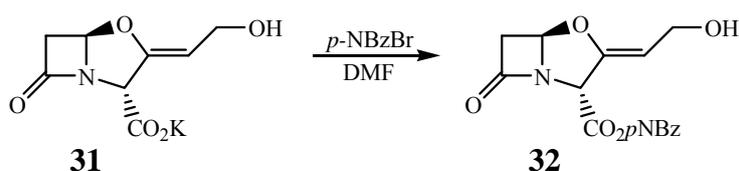


Abbildung 30: Modifikationen an der Carbonsäurefunktion von Clavulansäure

Im Folgenden wird zunächst die Synthese der verschiedenen Clavulansäureester beschrieben. In den weiteren Abschnitten werden die Silylierungen der Verbindungen **32-34** und die Umsetzungen mit Elektrophilen diskutiert.

3.3.1 Darstellung von Clavulansäure-*p*-nitrobenzylester (**32**)

Kaliumclavulanat (**31**) reagierte mit 4-Nitrobenzylbromid in DMF zum Nitrobenzylester **32**. Dieser wurde nach wässriger Aufarbeitung in 98 %iger Ausbeute erhalten.⁸⁷



Im IR-Spektrum konnten die β -Lactambande (1780 cm^{-1}) sowie die Esterbande (1737 cm^{-1}) und die beiden Nitrobanden (1517 cm^{-1} , asymmetrisch und 1341 cm^{-1} , symmetrisch) identifiziert werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnte man die charakteristischen Signale des Clavulansäuresystems erkennen. Weiterhin wurde die Verbindung $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopisch sowie durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) charakterisiert.

3.3.2 Darstellung von Clavulansäurebenzylester (**33**)

Die Synthese des Benzylesters **33** verlief analog zur Synthese des 4-Nitrobenzylester **32**. Das Produkt wurde wässrig aufgearbeitet und chromatographiert. Man erhielt den Benzylester **33** in 99 %iger Ausbeute.

Im IR-Spektrum waren die β -Lactambande bei 1795 cm^{-1} und die Esterbande bei 1745 cm^{-1} zu erkennen. Die Verbindung wurde außerdem mittels eines ^1H - und eines $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums, eines hochaufgelösten Massenspektrums (ESI) und einer Elementaranalyse charakterisiert.

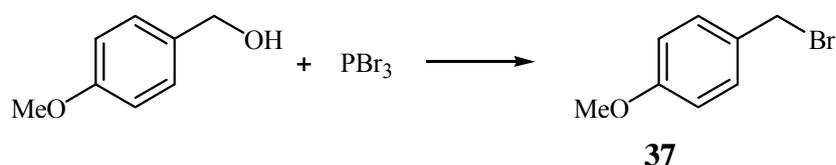
Der Benzylester **33** und der silylierte Benzylester **38** dienten vorwiegend als Ausgangsmaterial für die Darstellung von freier Clavulansäure (**35**) bzw. der silylierten Clavulansäure **41**, welche für die Umsetzung zum Benzylamid **36** bzw. zum Cumylester **42** benötigt wurden.

3.3.3 Darstellung von Clavulansäure-*p*-methoxybenzylester (34)

Die Reaktion von Kaliumclavulanat (**31**) mit 4-Methoxybenzylbromid (**37**) lieferte den 4-Methoxybenzylester **34**. 4-Methoxybenzylbromid (**37**) erhielt man in der Reaktion von 4-Methoxybenzylalkohol mit PBr_3 .

3.3.3.1 Synthese von *p*-Methoxybenzylbromid (37)

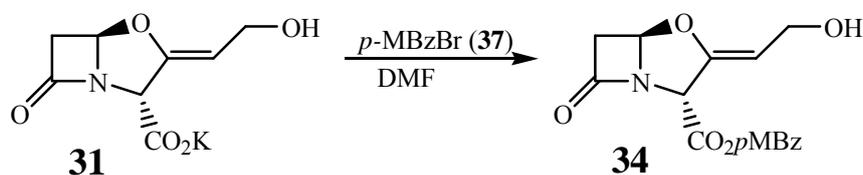
Die Verbindung wurde bereits im AK Pfaendler synthetisiert.^{84,88} Anhand der vorliegenden Vorschrift konnte die Synthese problemlos nachvollzogen werden.



4-Methoxybenzylalkohol wurde mit PBr_3 bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zu *p*-Methoxybenzylbromid in 99 %iger Ausbeute umgesetzt. Im IR-Spektrum wurde neben den Schwingungsbanden des Aromaten (1608 cm^{-1} , 1584 cm^{-1} und 1511 cm^{-1}) auch die C-Br-Schwingungsbande (592 cm^{-1}) erkannt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte die Substanz ein Singulett für die Methoxygruppe (3.81 ppm) und ein Singulett für die benzylicischen Protonen (4.51 ppm) sowie zwei Dubletts für den para-disubstituierten Aromaten (6.87 ppm und 7.33 ppm).

3.3.3.2 Clavulansäure-*p*-methoxybenzylester (34)

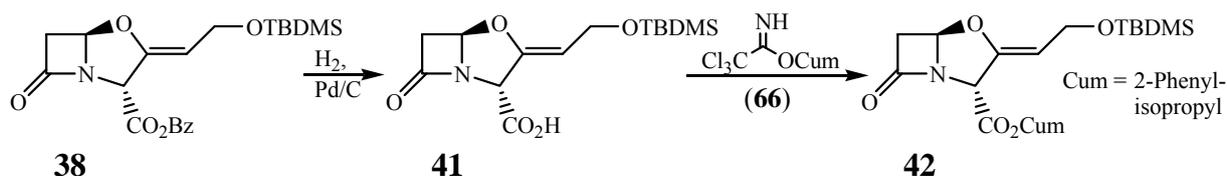
Kaliumclavulanat (**31**) reagierte mit *p*-Methoxybenzylbromid (**37**) in 98 %iger Ausbeute zum Ester **34**.



Im IR-Spektrum waren eine starke β -Lactambande bei 1798 cm^{-1} und eine Esterbande bei 1742 cm^{-1} erkennbar. Die Verbindung wurde weiterhin durch ^1H - und ^{13}C -Spektren und durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) charakterisiert.

3.3.4 Hydrierung des TBDMS-geschützten Benzylesters **38** und Umsetzung zum Cumylester **42**

In der Synthese von 3-(1'-Hydroxyethyl)-proclavaminsäure (**49**) hatte sich der Cumylester als stabiler als der weitaus häufiger in der Literatur beschriebene Nitrobenzylester erwiesen. Deshalb wurde aus Clavulansäure mit dem Trichloracetimidat **66** (s. Seite 80) der Cumylester **42** dargestellt. Die Veresterung gelang allerdings nur bei bereits geschützter OH-Gruppe.



Das Trichloracetimidat **66** verestert jedoch nur Carbonsäuren zu Cumylestern. Die Salze von Carbonsäuren reagieren nicht. Allerdings lässt sich Clavulansäure nicht direkt aus ihrem Kaliumsalz erhalten.

Deshalb wurde der Benzylester **38** katalytisch hydriert, um so die Carbonsäure **41** zu erzeugen. Dabei muss darauf geachtet werden, die Wasserstoffaufnahme rechtzeitig abubrechen, da sonst auch die exocyclische Doppelbindung hydriert werden kann. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt die TBDMS-geschützte Clavulansäure **41** als spröden weißen Schaum.

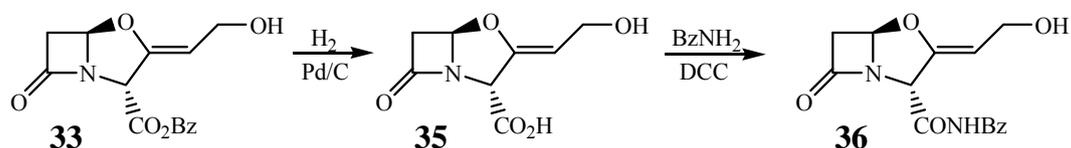
Für diese Reaktion ist der Benzylester gegenüber dem 4-Nitrobenzylester und dem 4-Methoxybenzylester zu bevorzugen, da sich das bei der Hydrierung entstehende Toluol (Sdp. 110 °C/ 1 bar) im Vakuum deutlich leichter entfernen lässt als *p*-Toluidin (Sdp. 200 °C/ 1 bar)⁸⁹ oder 4-Methoxytoluol (Sdp. 174 °C/ 1 bar).⁹⁰

Die TBDMS-geschützte Clavulansäure **41** wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und unverzüglich mit dem Trichloracetimidat **66** umgesetzt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Man erhielt den TBDMS-geschützten Clavulansäurecumylester **42** nach Säulenchromatographie in 44 %iger Ausbeute bezüglich des Benzylesters.

Im IR-Spektrum wies die Verbindung eine β-Lactambande (1798 cm⁻¹) und eine Esterbande (1745 cm⁻¹) auf. Die beiden Methylgruppen des Cumylesters erschienen im ¹H-NMR-Spektrum als Singulett (1.80 ppm und 1.81 ppm). Die Verbindung wurde weiterhin durch ein ¹³C-NMR-Spektrum und ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) charakterisiert.

3.3.5 Darstellung von Clavulansäurebenzylamid (**36**)

Im Rahmen der Versuche, stabilisierte Clavulansäurederivate herzustellen, wurde auch das Benzylamid **36** synthetisiert. Als Ausgangsmaterial benötigte man Clavulansäure (**35**), welche zunächst mit DCC aktiviert und anschließend mit Benzylamin umgesetzt wurde.⁸⁷



Eine Lösung von Clavulansäure (**35**) erhielt man durch katalytische Hydrierung des Benzylesters **33** in THF. Zu dieser Lösung wurde nun DCC und Benzylamin gegeben. Nach zwei Stunden filtrierte man den entstandenen Dicyclohexylharnstoff ab und reinigte das Rohprodukt säulenchromatographisch. Man erhielt das Benzylamid **36** in 37 %iger Ausbeute bezüglich des Benzylesters **33** als farblosen kristallinen Feststoff.

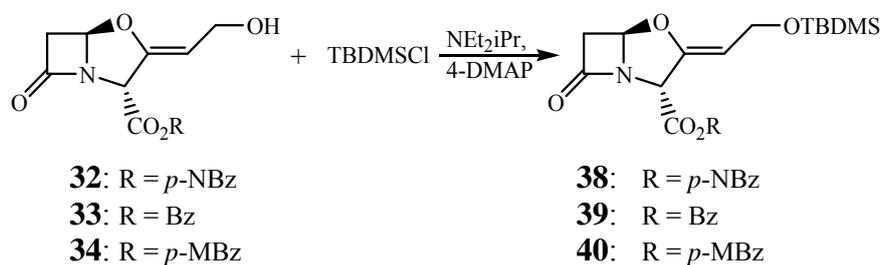
Im IR-Spektrum waren die β -Lactambande bei 1799 cm^{-1} und die Amidbande bei 1703 cm^{-1} zu erkennen. Die Verbindung wurde weiterhin durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie und eine Elementaranalyse charakterisiert.

3.4 Modifikationen an der 9-Position von Clavulansäure

J. Friedrich konnte zeigen, dass gegenüber der TMS-Gruppe weder die TES-Gruppe noch die MOM-Schutzgruppe die Ausbeute verbessern konnte. Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit der bislang noch nicht verwendete, stabilere TBDMS-Ether eingesetzt.

3.4.1 Schutz der Ester **32-34** als TBDMS-Ether

Die 9-Position der Ester **32-34** wurde mit Hünig-Base deprotoniert und unter Zugabe von 0.1 Äquivalent DMAP mit TBDMS-Chlorid umgesetzt.⁹¹ Man erhielt das Produkt nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie in 74 %iger Ausbeute für den 4-Nitrobenzylester **38**, in 62 %iger Ausbeute für den Benzylester **39**, und in 77 %iger Ausbeute für den 4-Methoxybenzylester **40**.

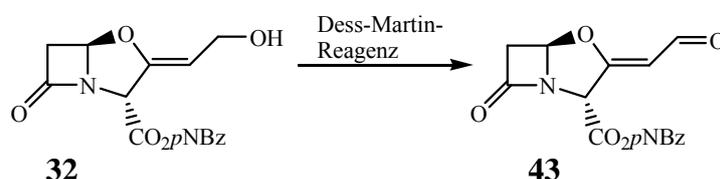


Im IR-Spektrum wiesen alle drei Verbindungen eine starke β -Lactambande im Bereich von 1800 cm^{-1} auf. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der drei Verbindungen waren bis auf den Aromatenbereich weitgehend identisch. Die TBDMS-Gruppe erschien im ^1H -NMR-Spektrum bei 0.05 ppm und 0.90 ppm . Alle drei Verbindungen wurden durch hochaufgelöste Massenspektren (ESI), der Benzylester **39** auch durch eine Elementaranalyse charakterisiert.

3.4.2 Oxidation zum Clavulanaldehyd **43**

Die geringe Stabilität der Clavulansäurederivate gegenüber Basen ist teilweise durch eine Isomerisierung der Doppelbindung in den Fünfring zu erklären. Diese führt zum instabileren Oxapenem. Durch Konjugation mit einer Aldehydgruppe sollte die Isomerisierung verringert werden.

Aldehyde von Clavulansäureestern wurden von Brown *et al.* durch Oxidation der Alkoholfunktion mit Pyridiniumchlorochromat oder Braunstein in Ausbeuten zwischen 5 und 15 % erhalten. In dieser Arbeit wurde die Oxidation mit dem Dess-Martin-Reagenz⁹² in deutlich höherer Ausbeute durchgeführt.

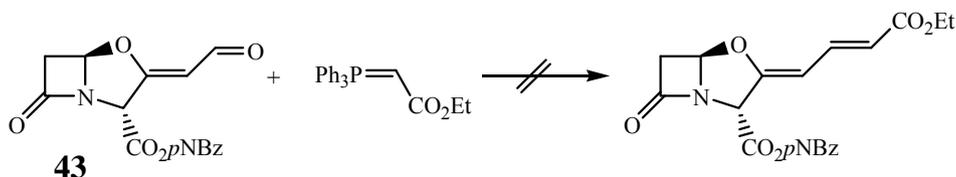


Der 4-Nitrobenzylester **32** wurde in CH_2Cl_2 mit dem Dess-Martin-Reagenz umgesetzt. Der Verlauf der Reaktion wurde über Dünnschichtchromatographie verfolgt. Die Reaktionsmischung wurde nach beendeter Reaktion filtriert, das Filtrat eingedampft und das Rohprodukt direkt chromatographiert. Der Aldehyd **43** konnte in 46 %iger Ausbeute isoliert werden.

Allerdings wurde bei der Oxidation, wie auch von Brown *et al.* beschrieben, ein untrennbares 2:1 Gemisch aus dem E- und dem Z-Isomer erhalten. Die Unterscheidung gelang durch ^1H -NMR-Spektroskopie. Im E-Isomer erschien das Signal des olefinischen Protons bei 5.56 ppm , und damit um etwa 0.40 ppm Tieffeld-verschoben gegenüber dem Signal im Z-Isomer (5.17 ppm). Dies ist durch den entschirmenden Effekt des Sauerstoffs im Fünfring zu erklären.⁸⁷ Das Aldehyd-Proton erschien bei 9.09 ppm (E-Isomer) bzw. 10.01 ppm (Z-Isomer). Die Zuordnung der Signale im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum zum jeweiligen Isomer erfolgte über 2D-NMR-Spektren. Im IR-Spektrum war neben der des β -Lactams (1801 cm^{-1}) und des Esters (1747 cm^{-1}) nun eine weitere Carbonylschwingungsbande (1669 cm^{-1}),

Aldehyd) zu erkennen. Die Verbindung wurde weiterhin durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) charakterisiert.

Allerdings konnte bei der Umsetzung des Aldehyds mit Elektrophilen kein identifizierbares Produkt erhalten werden. Auch der Versuch, das System durch eine Wittig-Reaktion⁹³ weiter zu stabilisieren, schlug fehl.



Es wurde beobachtet, dass sich die Reaktionsmischung im Verlauf der Reaktion dunkelrot färbt. Das IR-Spektrum des Rohprodukts wies keine β -Lactambande mehr auf. Deshalb wurden die Versuche zur Wittig-Reaktion nicht weiter verfolgt.

3.5 Untersuchung zur Basenstabilität des TBDMS-geschützten Clavulansäure-4-nitrobenzylesters **38**

In einer Modellreaktion (Kap. 2.4.2, S. 55) gelang die Silylierung eines β -Lactamsystems unter Vermittlung von Hünig-Base. Unter identischen Reaktionsbedingungen konnte jedoch mit Clavulansäureestern kein Produkt identifiziert werden. Deshalb wurde in einer Messreihe mit einem Zweistrahl-IR-Spektrometer (Perkin Elmer Ratio Recording Spektrometer) die Stabilität des TBDMS-geschützten Clavulansäure-4-nitrobenzylesters **38** gegenüber Hünig-Base untersucht.

Dazu wurde in die Referenzküvette eine Lösung von 30 μ L Hünig-Base (0.13 mmol) in 1.0 mL CH_2Cl_2 eingefüllt. Die Messzelle wurde mit einer Lösung von 20 mg (0.045 mmol) des 4-Nitrobenzylesters **38** in 500 μ L der Referenzlösung befüllt. In regelmäßigen Abständen wurden IR-Spektren der Reaktionsmischung aufgenommen. Dabei konnte beobachtet werden, wie die charakteristischen Schwingungsbanden mit der Zeit an Intensität verlieren (Abbildung 31).

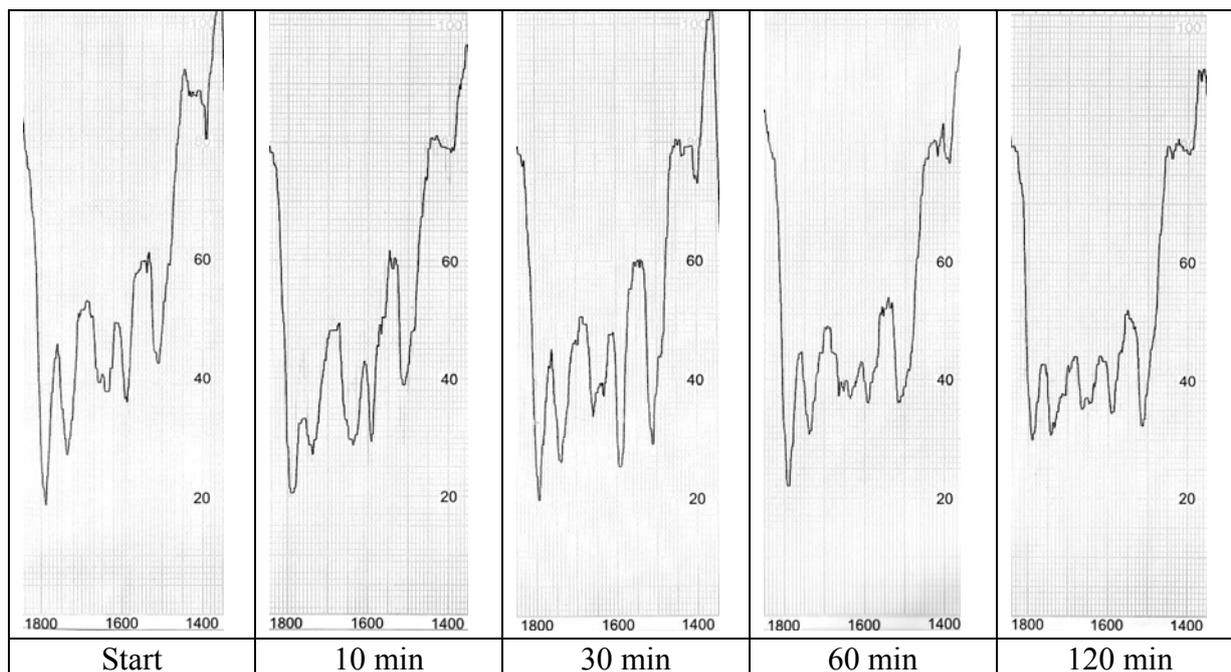


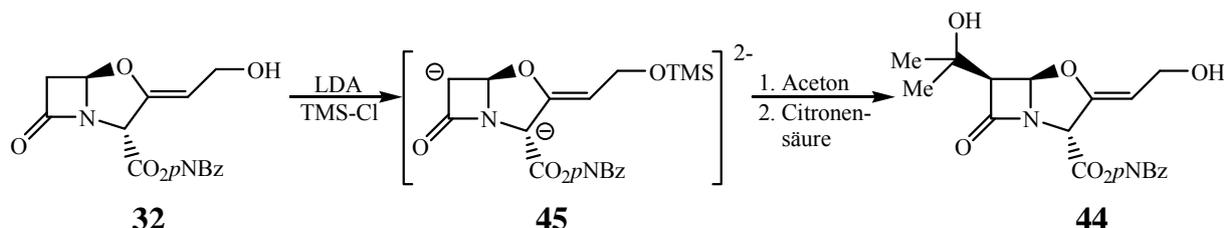
Abbildung 31: Veränderung des IR-Spektrums von **38** mit Hünig-Base

In einem zweiten Versuch deprotonierte man Verbindung **38** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit LDA deprotoniert und rührte 1 h lang. Anschließend wurde verdünnt und wässrig aufgearbeitet. Das Ausgangsmaterial konnte in lediglich 20 %iger Ausbeute erhalten werden. 4-Nitrobenzylalkohol wurde in 65 %iger Ausbeute isoliert. Somit konnte die bereits häufig beobachteten Tendenz zur Spaltung des 4-Nitrobenzylesters als Grund für die geringen Ausbeuten nachgewiesen werden.

3.6 Umsetzung der Clavulansäureester 32-34 und der TBDMS-geschützten Ester 38-41 mit Aceton

3.6.1 Reaktionen der Clavulansäureester 32-34

Der Nitrobenzylester **32** wurde mit Aceton analog zur im Arbeitskreis optimierten Vorschrift für den 4-Methoxybenzylester **34** umgesetzt.



Zunächst wurde die freie OH-Gruppe mit einem Äquivalent LDA deprotoniert und anschließend mit TMS-Cl vorübergehend geschützt. Dann wurden bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ zwei weitere Äquivalente LDA zugegeben. Dabei bildete sich das tiefrote Dianion **45**. Dieses wurde nun mit Aceton umgesetzt. Nach 20 min wurde wässrig aufgearbeitet und über Nacht mit 0.01 %iger Zitronensäurelösung gerührt. Nach anschließender Säulenchromatographie konnte das Produkt in 14 %iger Ausbeute isoliert werden. Dies stellte einen deutlichen Fortschritt gegenüber der in der Patentschrift⁸⁵ beschriebenen Ausbeute von 2 % dar und bestätigte die bisher im Arbeitskreis erzielten Resultate.

Das IR-Spektrum der Verbindung zeigte eine β -Lactambande (1791 cm^{-1}), sowie eine Esterschwingungsbande (1749 cm^{-1}) und die beiden Nitrobanden (1520 cm^{-1} und 1345 cm^{-1}).

Die Umsetzung der 4-methoxybenzylgeschützten Clavulansäure **34** mit Aceton lieferte ebenfalls eine Ausbeute von 14 %. Bei beiden Verbindungen wurde beobachtet, dass der Ester unter Freisetzung des entsprechenden Alkohols während der Reaktion gespalten wurde.

Ohne die Zugabe von TMS-Chlorid konnte weder das Ausgangsmaterial noch das gewünschte Produkt isoliert werden. Auch die Reaktion des Benzylesters **33** mit Aceton lieferte kein Produkt. Verwendete man statt Aceton ein anderes Elektrophil, wie Acetaldehyd oder Formaldehyd, konnte kein definiertes Produkt erhalten werden.

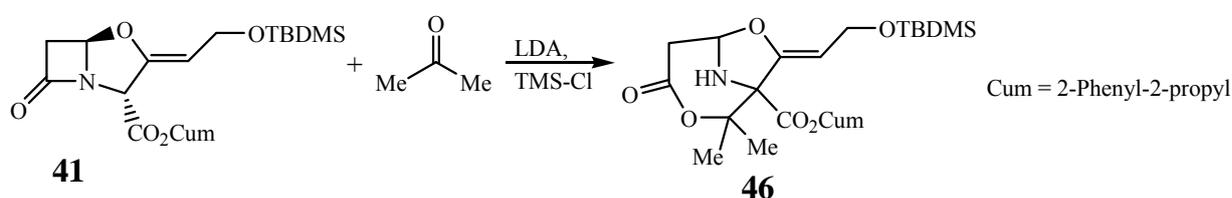
3.6.2 Reaktion der TBDMS-geschützten Clavulansäureester 38-40

Verwendete man den TBDMS-geschützten *p*-Nitrobenzylester **38**, den Benzylester **39** oder den *p*-Methoxybenzylester **40** für die Umsetzung mit Aceton, so führte dies überraschenderweise zu einer deutlich geringeren Ausbeute. In noch höherem Maße als bei den intermediär TMS-geschützten Verbindungen **32-34** konnte hier die Spaltung des Esters festgestellt werden. Im Fall des *p*-Nitrobenzylesters **38** wurde *p*-Nitrobenzylalkohol in 66 %iger Ausbeute, basierend auf dem eingesetzten Ester, isoliert.

Auch die Zugabe von weiterem TMS-Cl zur Reaktionsmischung zeigte keinen positiven Effekt.

3.6.3 Reaktion des TBDMS-geschützten Cumylesters 41 mit Aceton

Der Cumylester **41** reagierte mit Aceton in 24 %iger Ausbeute zum Produkt **46**, welches nach seinem hochaufgelösten Massenspektrum die erwartete Summenformel aufwies. Die NMR- und IR-Spektren zeigten jedoch, dass es sich bei der Verbindung nicht um das gewünschte Produkt handelte. Was war geschehen?



Im IR-Spektrum war eine starke Carbonylbande (1729 cm^{-1}) zu erkennen. Die bei Clavulansäurederivaten üblicherweise im Bereich von 1800 cm^{-1} auftretende β -Lactambande war jedoch nicht mehr vorhanden.

Die Signale des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums konnten unter Zuhilfenahme von 2D-NMR-Spektren zunächst einzelnen Fragmenten zugeordnet werden. So war die TBDMS-geschützte Seitenkette einschließlich des dreifach substituierten Doppelbindungssystems zu erkennen. Weiterhin konnte ein $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CHNH}$ -Fragment identifiziert werden, wie es ein geöffneter β -Lactamring aufweist. Signale bei 1.45 ppm und 1.72 ppm zeigten das Vorhandensein eines weiteren $\text{C}_q(\text{CH}_3)_2$ -Fragments neben dem des Cumylesters (1.81 ppm und 1.86 ppm) im Molekül. Auffallend war das Fehlen des Protons in α -Position zum Clavulansäureester, welches üblicherweise bei etwa 5.10 ppm als Dublett mit einer Kopplungskonstante von etwa 1.0 Hz erschien.

Aus diesen Daten wurde dem Produkt die Struktur **46** zugeordnet. Ein Vorschlag für den Mechanismus der Reaktion ist in Abbildung 32 dargestellt.

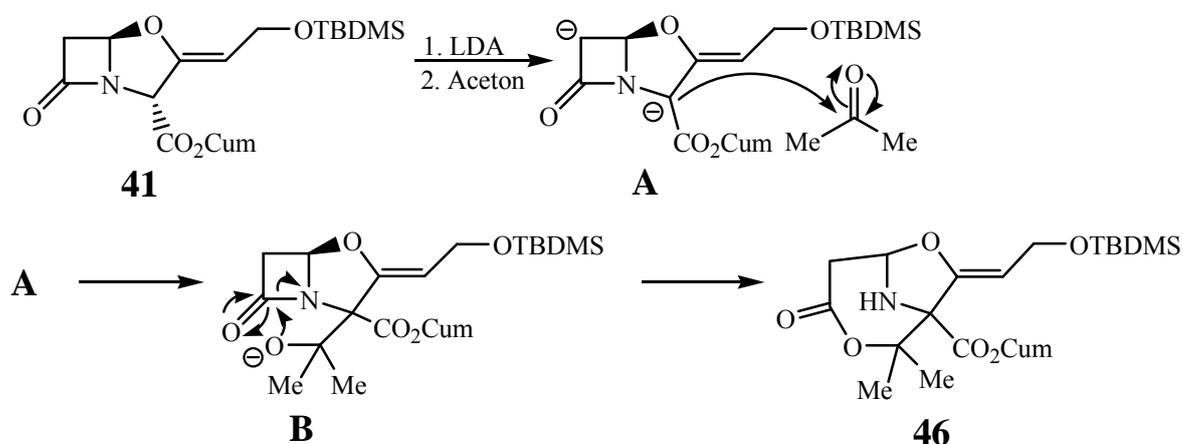


Abbildung 32: Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung von **46**

Das Produkt wurde vermutlich über einen in zwei Schritten ablaufenden Mechanismus gebildet. Zunächst wurde demnach das Dianion **A** gebildet. Dann erfolgte ein nucleophiler Angriff auf die Carbonylgruppe des Acetons. So entstand das Addukt **B**. In einem zweiten Schritt wurde der β -Lactamring von dem negativ geladenen Sauerstoff des Addukts **B** intramolekular angegriffen und geöffnet. So wurde eine 3,7-Dioxa-9-aza-bicyclo[4.2.1]-nonan-Grundstruktur erzeugt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Produkt **46** erhalten.

Die Struktur des Produkts **46** konnte widerspruchsfrei den erhaltenen NMR-Spektren zugeordnet werden. Dazu wurden die 2D-NMR-Spektren (COSY, HSQC und HMBC) und die aus dem Massenspektrum bekannten Summenformel verwendet. Auch steht die Struktur im Einklang mit dem IR-Spektrum. Abbildung 33 zeigt die für die Strukturaufklärung und die Zuordnung der Signale verwendeten $^3J(\text{C}, \text{H})$ -Kopplungen aus dem HMBC-Spektrum der Verbindung **46**.

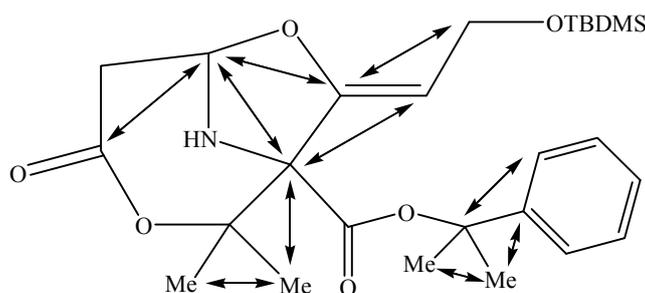


Abbildung 33: Für die Strukturaufklärung verwendete $^3J(\text{C}, \text{H})$ und $^4J(\text{C}, \text{H})$ -Kopplungen im HMBC-Spektrum von **46**.

Mit dem abgebildeten Mechanismus kann auch erklärt werden, warum ein Überschuss an TMS-Cl die Ausbeute bei den Reaktionen des *p*-Nitro- **38** und des *p*-Methoxybenzylesters **40** im Vergleich zur Patentvorschrift verbessert hat. In diesen Fällen wurde so die bevorzugt reagierende Stelle des Dianions **A** möglicherweise abgefangen, bevor ein nucleophiler Angriff auf Aceton erfolgte, und die Nebenreaktion so unterbunden. Bei der Aufarbeitung wurde die Silylgruppe dann wieder abgespalten.

3.7 Zusammenfassende Betrachtungen

Im Rahmen dieser Arbeit gelang die Synthese einiger bis dahin noch nicht beschriebener Clavulansäurederivate, nämlich der TBDMS-geschützten Ester **38-40** und des Cumylesters **41**. Clavulansäure-4-nitrobenzylesters **32** wurde 6-Position mit Aceton in einer Ausbeute von 14 % funktionalisiert, was eine deutliche Verbesserung gegenüber der in der Originalliteratur angegebenen Ausbeute von 2 % darstellt. Die bisher im Arbeitskreis erzielten Erkenntnisse wurden so bestätigt.

Als Gründe für die geringen Ausbeuten konnten einerseits die geringe Stabilität sowohl der Esterschutzgruppen als auch des β -Lactamrings unter den Reaktionsbedingungen identifiziert werden. Andererseits konnte gezeigt werden, dass das Elektrophil auch an der 2-Position des Clavulansäuresystems angreifen kann, was in der Folge zu einer Öffnung des β -Lactamrings führt.

4 Darstellung von 3-(1'-Hydroxyethyl)-proclavaminsäure (49)

In der Biosynthese von Clavulansäure (35) ist die Proclavaminsäure (48) die letzte monocyclische Vorstufe, bevor der Oxazolidinring geschlossen wird.

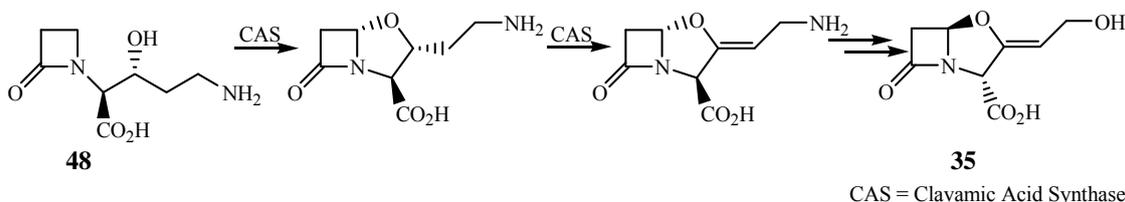


Abbildung 34: Biosynthese von Clavulansäure^{88,94}

Ziel dieses Projekts war es, 3-(1'-Hydroxyethyl)-substituierte Proclavaminsäure 49 herzustellen. Diese könnte dann möglicherweise mittels *Streptomyces clavuligerus* in 6-(1'-Hydroxyethyl)-substituierte Clavulansäure umgewandelt werden.

Die Biosynthese und auch eine Totalsynthese⁹⁵ von Proclavaminsäure (48) sind bekannt. Anhand der Literaturvorschriften wurde eine Synthese von 49 ausgehend von „Kaneka-Azetidinon“ 50 entwickelt.

4.1 Syntheseplanung

Für die Synthese der substituierten Proclavaminsäure 49 musste die von Townsend beschriebene Darstellung von unsubstituierter Proclavaminsäure (48) deutlich abgewandelt werden. Einige der beschriebenen Reaktionen waren nicht auf das vorliegende Substrat übertragbar. Die schließlich erfolgreiche Syntheseroute ist in Abbildung 35 dargestellt.

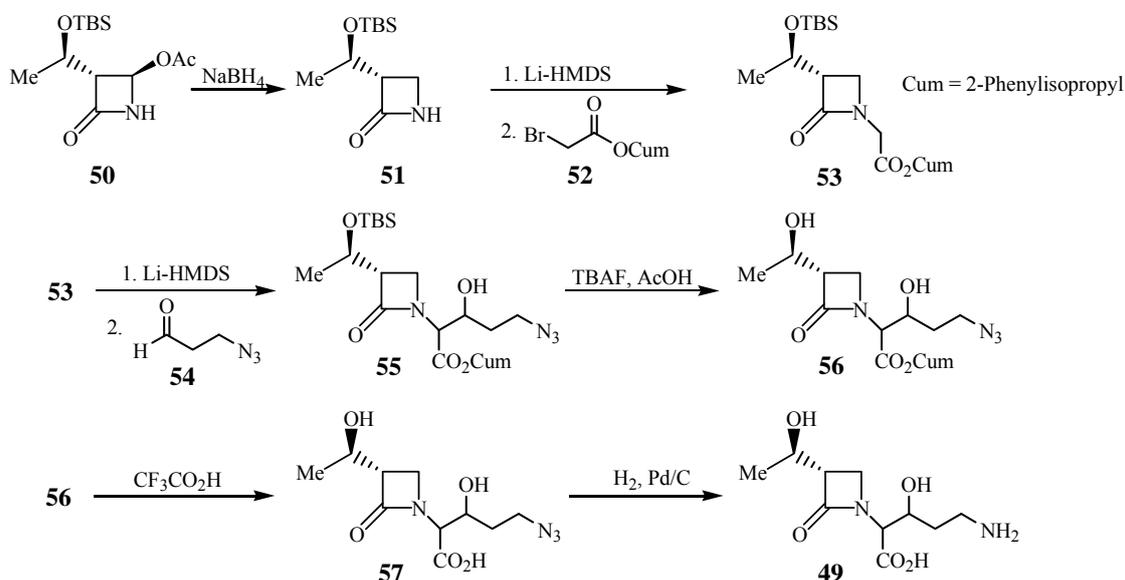


Abbildung 35: Synthese von (1-Hydroxyethyl)-proclavaminsäure (49)

Kaneka-Azetidinon **50** wurde mittels NaBH_4 zum Azetidinon **51** reduziert. Dieses wurde deprotoniert und mit dem sterisch gehinderten Bromessigsäurecumylester (**52**) zum Ester **53** umgesetzt. Eine Aldol-Reaktion mit 3-Azidopropionaldehyd (**54**) lieferte das Aldol **55**. Die Silyl-Schutzgruppe konnte mit TBAF abgespalten werden. Man erhielt so Verbindung **56**. Diese behandelte man zunächst mit Trifluoressigsäure, um die freie Carbonsäure **57** zu erzeugen, aus welcher durch katalytische Hydrierung die δ -Aminosäure **49** dargestellt wurde.

Im Folgenden werden die verschiedenen untersuchten Wege zur Synthese von **49** und die dabei gewonnenen Erkenntnisse diskutiert.

4.2 Syntheseroute über den Phenylthioether **59**

Anfangs wurde versucht, die von Townsend beschriebene Methode möglichst analog nachzuvollziehen. So wurde zunächst der Phenylthioether **59** hergestellt. Nach Townsend trägt die Thiophenylgruppe zur Kontrolle der Stereochemie bei der nachfolgenden Aldol-Reaktion bei. In Anlehnung an Townsend wurde versucht, die Thiophenylgruppe radikalisch abzuspalten (Abbildung 36).

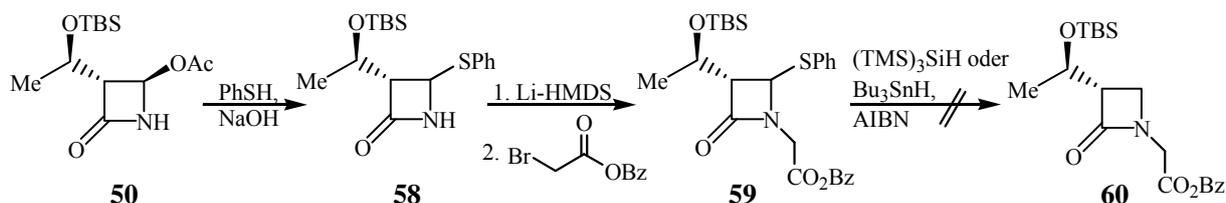
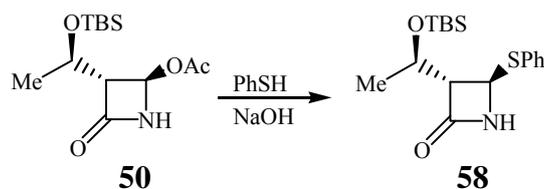


Abbildung 36: Syntheseroute über den Phenylthioether (**59**)

Die Spaltung des Thioethers in Verbindung **59** gelang jedoch nicht.

4.2.1 Darstellung des Phenylsulfanyl-azetidin-2-ons **58**

In Analogie zu Townsend *et al.* wurde zunächst das Phenylsulfanyl-azetidinon **58** hergestellt. Die Literaturvorschrift beschreibt eine zweistufige Synthese, ausgehend von racemischem 4-Acetoxy-azetidinon. Dies macht eine zusätzliche Stufe für die Racematspaltung erforderlich. Das „Kaneka-Azetidinon“ **50** liegt jedoch bereits enantiomerenrein vor. Deshalb konnte nach einer von Moreira *et al.*⁹⁶ beschriebenen Methode das Produkt **58** in einer Stufe hergestellt werden.



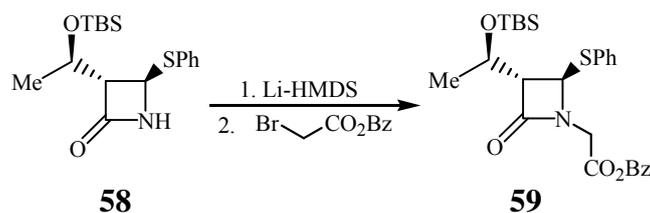
Zunächst wurde Thiophenol mit Natronlauge deprotoniert. Anschließend wurde das „Kaneke-Azetidinon“ **50** zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung kristallisierte man das Rohprodukt aus *n*-Hexan um. Man erhielt das Azetidinon **58** in 70 %iger Ausbeute als farblose Nadeln.

Das IR-Spektrum der Verbindung wies eine NH-Bande (3076 cm^{-1}) sowie eine β -Lactambande (1759 cm^{-1}) auf. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erschien das Azetidinonsystem als ein Dublett (5.08 ppm , H4) und ein Dublett von Dubletts (3.03 ppm , H3), die NH-Gruppe ein breites Singulett (5.60 ppm).

Die Seitenkette in 3-Position wies, neben den Singulett der TBDMS-Gruppe (0.05 ppm , 0.07 ppm und 0.87 ppm) ein Dublett (1.21 ppm , CH_3) und ein Dublett von Quartetts (4.23 ppm , CH) auf. Dieses Muster wurde bei allen in diesem Kapitel beschriebenen Verbindungen weitgehend unverändert gefunden. Das Massenspektrum (EI) zeigte die beiden durch Abspaltung der Thiophenylgruppe entstandenen Fragmente $[\text{M-SPh}]^+$ ($M/z = 228\text{ g/mol}$) und $[\text{HSPh}]^+$ ($M/z = 110\text{ g/mol}$).

4.2.2 Umsetzung des Azetidinons **58** mit Bromessigsäurebenzylester

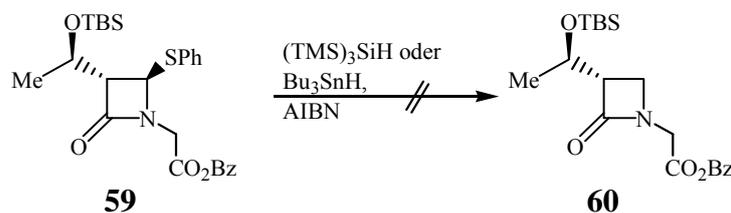
Das Azetidinon **58** wurde mit Li-HMDS deprotoniert und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Bromessigsäurebenzylester umgesetzt.



Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhielt man Verbindung **59** in 46 %iger Ausbeute. Im IR-Spektrum konnte nun neben der β -Lactambande (1768 cm^{-1}) auch eine Esterbande (1744 cm^{-1}) identifiziert werden. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte nun zusätzliche Signalsätze für die beiden diastereotopen Methylengruppen. Ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) bestätigte die Summenformel der Verbindung.

Als nächster Schritt war die radikalische Abspaltung der Thiophenylgruppe vom Azetidinon vorgesehen. In einer Reihe von Testansätzen zeigte sich jedoch, dass sich diese Gruppe im

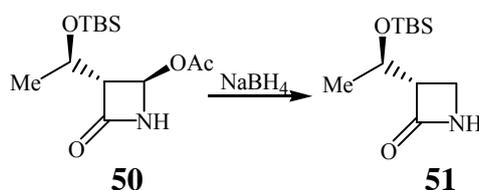
Fall des 3-substituierten Azetidinons **59** nicht radikalisch abspalten lässt. Verbindung **60** konnte auf diesem Weg nicht erhalten werden.



Deshalb musste die Syntheseroute geändert werden, so dass der Substituent in 4-Position bereits vor der Reaktion mit dem Bromessigsäureester abgespalten wurde.

4.3 Defunktionalisierung des Kaneka-Azetidinons **50**

Die 4-Position des „Kaneka-Azetidinons“ **50** kann mittels NaBH_4 selektiv defunktionalisiert werden.⁹⁷



Dazu versetzte man das Azetidinon **50** in einem Isopropanol/Wasser-Gemisch mit NaBH_4 . Dabei kam es zu einer mäßigen Gasentwicklung. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Die Spots konnten am Besten mit Molybdatophosphorsäurelösung sichtbar gemacht werden. Man erhielt das Produkt als farblosen Feststoff in 62 %iger Ausbeute.

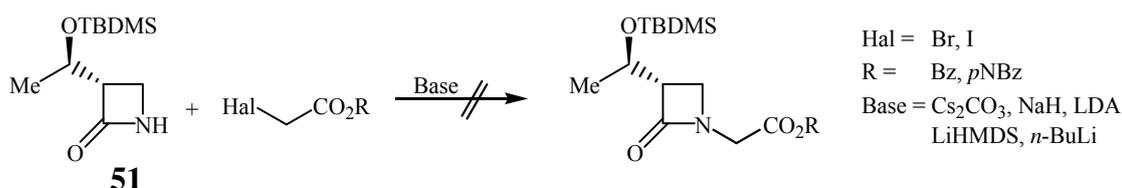
Das IR-Spektrum zeigte den Verlust der Acetylbande, wies aber eine starke β -Lactambande (1740 cm^{-1}) auf. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte der β -Lactamring das auch bei allen anderen Verbindungen dieses Typs beobachtete Aufspaltungsmuster (Dubletts von Dubletts für die beiden diastereotopen Protonen in 4-Position [3.29 ppm und 3.35 ppm] sowie ein komplexeren Multiplett für das Proton in 3-Position [3.22 ppm]). Die Verbindung wurde weiterhin durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) und eine Elementaranalyse charakterisiert.

4.4 Umsetzung des Azetidinons **51** mit gängigen Halogenessigsäureestern

Nachdem das in 4-Position unsubstituierte Azetidinon **51** als erste Stufe der Synthese etabliert war, wurde nun versucht, mit Halogenessigsäureestern die entsprechenden 2-Azetidinylessigsäureester zu erhalten.

4.4.1 Syntheseveruche nach Literaturvorschriften

Häufig verwendete Basen für diesen Reaktionstyp sind Cs_2CO_3 ,⁹⁸ NaH ,⁹⁹ sowie LDA , Li-HMDS ¹⁰⁰ und $n\text{-BuLi}$.¹⁰¹ Im AK Pfaendler wurden bereits ähnliche Reaktionen mit Iodessigsäure-*p*-nitrobenzylester durchgeführt.^{83,102} Es sind allerdings nur sehr wenige Reaktionen mit 4-unsubstituierten Azetidinonen beschrieben.¹⁰³ Für diese Reaktionen wird meist Cs_2CO_3 als Base eingesetzt.

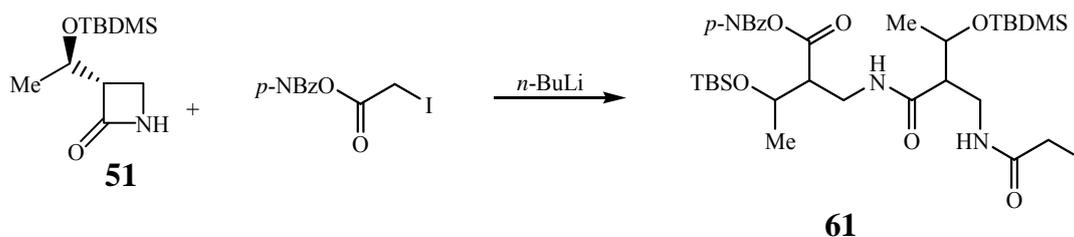


Jedoch führten die in der Literatur beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht zum gewünschten Ergebnis. Es wurden verschiedene Halogenessigsäureester mit dem Azetidinon **51** umgesetzt. Allerdings konnte bei keiner der Reaktionen das gewünschte Produkt isoliert werden. Auch die Erkenntnisse aus der Reaktion des 4-Thiophenyl-substituierten Azetidinons **58** mit Bromessigsäurebenzylester ließen sich nicht auf das vorliegende Problem übertragen.

Die Stabilität von **51** gegenüber starken Basen konnte in einem einfachen Deprotonierungsexperiment überprüft werden. Dazu wurde das Azetidinon **51** bei -78 °C mit einer stöchiometrischen Menge $n\text{-BuLi}$ versetzt, 60 Minuten gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend sauer aufgearbeitet. Das Ausgangsmaterial konnte in 86 %iger Ausbeute nach Chromatographie zurückerhalten werden. Daraus folgerte man, dass das Azetidinon **51** hinreichend basenstabil war. Außerdem lieferte auch die Reaktion mit schwächeren Basen nicht das gewünschte Produkt.

4.4.2 Reaktion des Azetidinons **51** mit Iodessigsäure-*p*-nitrobenzylester

Die Reaktion von **51** mit Iodessigsäure-*p*-nitrobenzylester lieferte in 34 %iger Ausbeute bezüglich der eingesetzten Menge an Azetidinon **51** ein kristallines Produkt. Mittels eines hochaufgelösten Massenspektrums (ESI) und einer Röntgenstrukturanalyse wurde die Substanz überraschenderweise als Verbindung **61** identifiziert.



Unter Zuhilfenahme der 2D-NMR-Spektren und Inkrementrechnungen konnten alle ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale eindeutig zugeordnet werden. Dabei lieferte die durch das Iodatomb verursachte Hochfeldverschiebung des im ORTEP-Plot (Abbildung 37) mit C1 bezeichneten Atoms (-0.65 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum) einen nützlichen Ausgangspunkt.

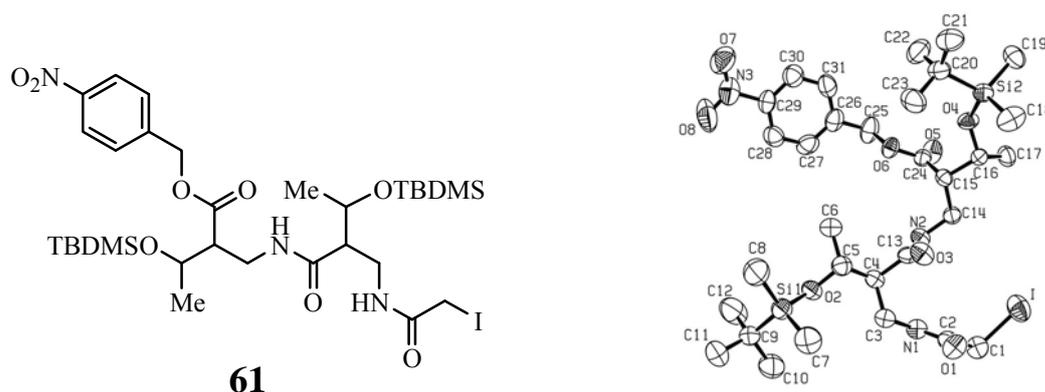
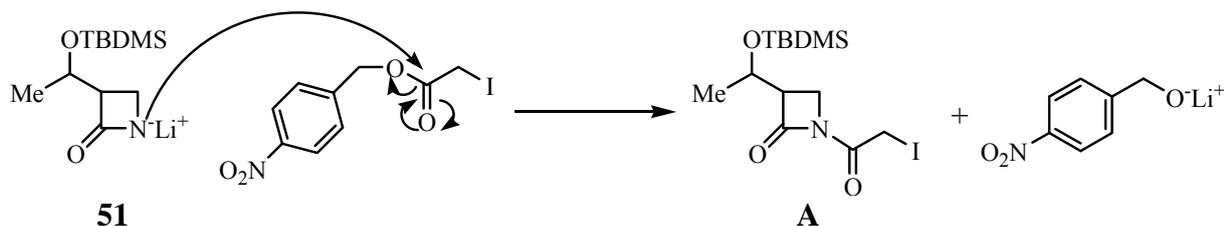


Abbildung 37: ORTEP-Plot von **61**. Wasserstoffatome wurden zugunsten der Übersichtlichkeit weggelassen.

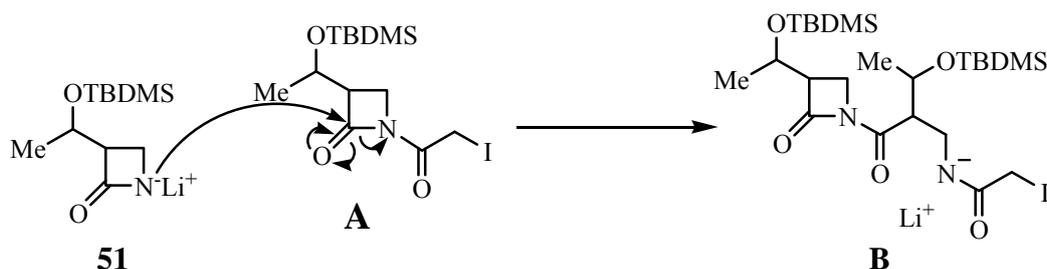
Das Molekül enthält zwei vom Azetidinon **51** stammende Bauteile, welche über eine Amidbindung miteinander verknüpft sind. Außerdem sind eine Iodessigsäuregruppe und eine Nitrobenzylgruppe zu erkennen.

Der Reaktionsmechanismus verläuft vermutlich in drei Schritten. Beabsichtigt war ja die Substitution des Iodatoms von Iodessigsäurebenzylester. Im ersten Schritt greift das Azetidinon jedoch stattdessen nucleophil an der Carbonylgruppe des Iodessigsäurebenzylesters an. Es bildet sich Zwischenstufe **A**. Im zweiten Schritt greift dann ein weiteres Azetidinon an und öffnet den Vierring von Verbindung **A**. So entsteht die Zwischenstufe **B**. Im dritten Schritt erfolgt ein Angriff von 4-Nitrobenzylalkoholat auf Zwischenstufe **B**. Man erhält schließlich das Produkt **61**. Der vermutete Mechanismus ist in Abbildung 38 dargestellt.

Schritt 1: Nucleophiler Angriff von **51** auf die Carbonylgruppe des Iodessigsäureesters



Schritt 2: Nucleophiler Angriff eines zweiten Azetidinons **51** auf Zwischenstufe **A**



Schritt 3: Nucleophiler Angriff des Nitrobenzylalkoholats auf Zwischenstufe **B**

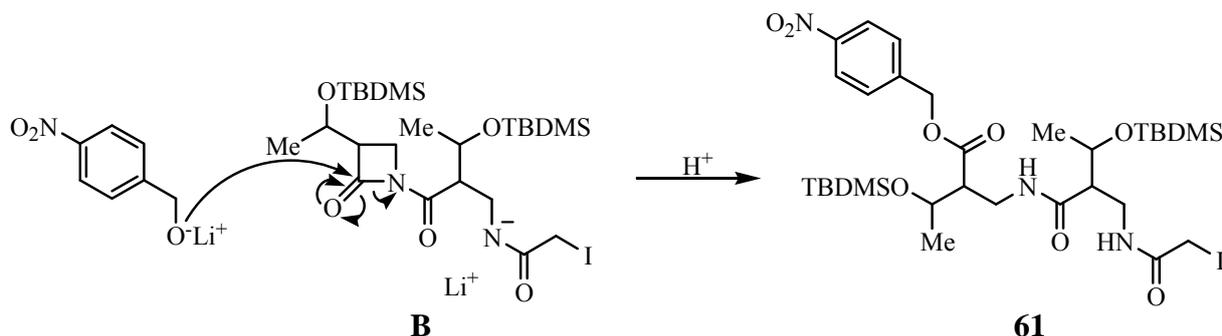


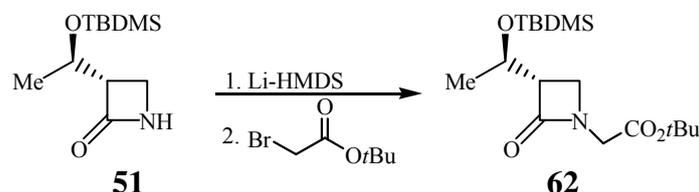
Abbildung 38: Vermuteter Mechanismus für die Bildung von **61**

Aus diesen Erkenntnissen konnten Anforderungen an einen Halogenessigsäureester gestellt werden, welcher das gewünschte 2-Azetidinylessigsäurederivat liefern würde.

Die Carbonylgruppe des Esters sollte nur schwer nucleophil angreifbar sein. Weiterhin sollte das Alkoholat, sollte es doch teilweise gebildet werden, ein möglichst schwaches Nucleophil sein. Dies sollte verhindern, dass das Alkoholat den β -Lactamring öffnen kann. Diese Kriterien trafen auf den kommerziell erhältlichen Bromessigsäure-*tert.*-butylester zu. Tatsächlich gelang es, das 2-Azetidinylessigsäurederivat **62** durch die Umsetzung des Azetidinons **51** mit diesem Ester herzustellen.

4.4.3 Darstellung des 2-Azetidinyllessigsäure-*tert*-butylesters **62**

Das Azetidinon **51** wurde mit Li-HMDS deprotoniert und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Bromessigsäure-*tert*-butylester umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhielt man das Produkt **62** in 69 %iger Ausbeute.



Im IR-Spektrum war nun neben der β -Lactambande (1760 cm^{-1}) auch eine Esterbande (1739 cm^{-1}) zu erkennen. Das ^1H - und das ^{13}C -NMR-Spektrum bestätigten die Struktur des Produkts. Die Verbindung wurde weiterhin durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) charakterisiert.

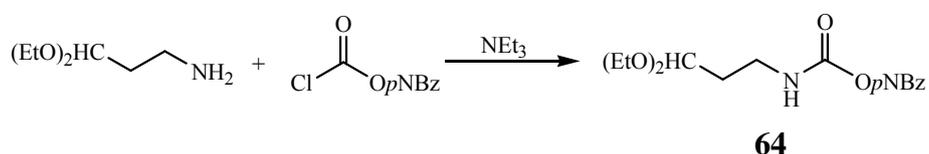
4.5 Synthese von Aldehyden für die Aldol-Reaktion

Townsend setzt den 2-Azetidinyllessigsäureester mit *N*-geschütztem 3-Aminopropionaldehyd **65** um. Dieser musste zunächst in zwei Stufen hergestellt werden. Dieser Aldehyd lieferte mit dem Substrat **62** jedoch nicht das gewünschte Produkt.

Deshalb wurde in einer einstufigen Reaktion 3-Azidopropionaldehyd (**54**) dargestellt. Dieser konnte dann auch erfolgreich in der Aldol-Reaktion eingesetzt werden.

4.5.1 Darstellung des Carbamats **64**

Die Herstellung von *N*-geschütztem 3-Aminopropionaldehyd **65** erfolgte in zwei Schritten. Zunächst setzte man nach Teshima *et al.*¹⁰⁴ 1-Amino-3,3-diethoxypropan mit Chlorameisensäure-4-nitrobenzylester zum Carbamat **64** um.

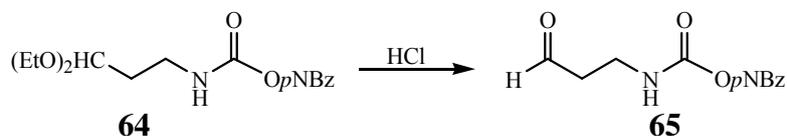


Die Reaktion verlief bei Raumtemperatur in CHCl₃ unter Zugabe von Triethylamin. Nach wässriger Aufarbeitung der Reaktionsmischung erhielt man das Produkt **64** in 92 %iger Ausbeute.

Das IR-Spektrum zeigte neben der Urethanbande (1708 cm^{-1}) auch die beiden Banden der Nitrogruppe (1518 cm^{-1} und 1345 cm^{-1}). Die Substanz wurde durch ein ^1H -NMR-Spektrum und durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) charakterisiert.

4.5.2 Hydrolyse des Acetals zum Aldehyds 65

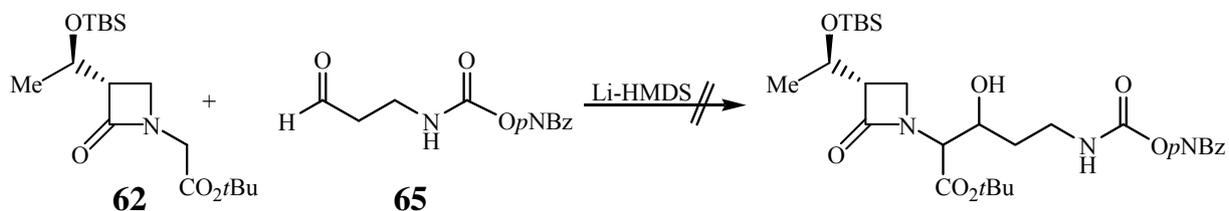
Durch saure Hydrolyse des Acetals **64** erhielt man den Aldehyd **65**.



Eine Lösung des Acetals **64** in Aceton wurde unter Zugabe einer katalytischen Menge 0.1 N HCl eine Stunde lang refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde anschließend eingedampft, der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen und wässrig aufgearbeitet. Man erhielt das Produkt **65** in 98 %iger Ausbeute.

Im IR-Spektrum wies die Verbindung eine NH-Schwingungsbande (3339 cm^{-1}), zwei überlagerte Carbonylbanden (1701 cm^{-1}) und die beiden Banden der Nitrogruppe (1514 cm^{-1} und 1344 cm^{-1}) auf. Die Aldehydgruppe lieferte im $^1\text{H-NMR}$ ein Signal bei 9.80 ppm und im $^{13}\text{C-NMR}$ bei 201.07 ppm. Weiterhin wurde die Substanz durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) charakterisiert.

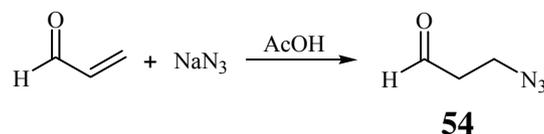
Allerdings beobachtete man bei der Reaktion des Aldehyds **65** mit dem 2-Azetidinyllessigäureester **62** lediglich eine Zersetzung von **65** unter Abspaltung von *p*-Nitrobenzylalkohol.



Deshalb wurde mit 3-Azidopropionaldehyd (**54**) ein anderer Aldehyd als Synthesebaustein verwendet.¹⁰⁵

4.5.3 Darstellung von 3-Azidopropionaldehyd (**54**)

Die Aldol-Reaktion des 2-Azetidinylessigsäureesters **62** mit dem Aldehyd **65** verlief nicht erfolgreich. Deshalb wurde der Aldehyd **54** nach Davies *et al.*¹⁰⁶ aus Acrolein und NaN_3 in Eisessig hergestellt.



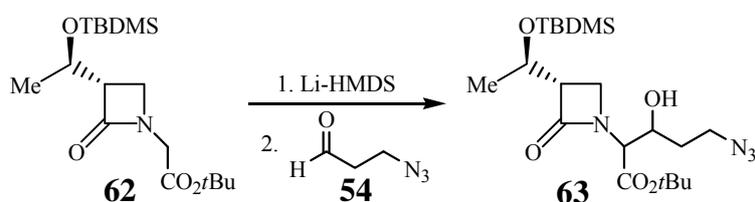
Zu einer Lösung von Acrolein in Eisessig tropfte man bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ eine wässrige Lösung von NaN_3 langsam zu, wobei die zuvor sehr viskose Lösung wieder leichter rührbar wurde. Wichtig ist es hier, die NaN_3 -Lösung möglichst langsam zuzutropfen. Tropft man zu schnell zu, kann die Zersetzung des Produkts anhand einer charakteristischen Rosafärbung beobachtet werden. Nach 2.5 h verdünnte man die Reaktionsmischung mit 10 mL Diethylether und arbeitete wässrig auf. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei Raumtemperatur entfernt, um die Zersetzung des Produkts zu minimieren. Man erhielt den Azidopropionaldehyd (**54**) als farbloses Öl. Er konnte ohne Reinigung weiter eingesetzt werden. Bei dem Versuch, das Rohprodukt im Hochvakuum zu destillieren, beobachtete man eine schnelle und vollständige Zersetzung.

Das IR-Spektrum wies eine charakteristische Azidbande (2092 cm^{-1}) und eine Carbonylbande (1718 cm^{-1}) auf. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war kein von olefinischen Protonen stammendes Signal mehr zu erkennen. Die Aldehydgruppe erschien im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 9.81 ppm und im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bei 199.35 ppm. Weiterhin konnte im Massenspektrum ein $[\text{M}-\text{H}]^-$ -Peak identifiziert werden.

Die Substanz färbte sich bei Lagerung auch noch bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ unter N_2 innerhalb weniger Stunden hellrosa und hatte sich nach zwei bis drei Tagen vollständig zersetzt. Deshalb wurde die Verbindung **54** für jeden Ansatz frisch hergestellt.

4.6 Aldol-Reaktion des 2-Azetidinylessigsäureesters **62** mit dem Aldehyd **54**

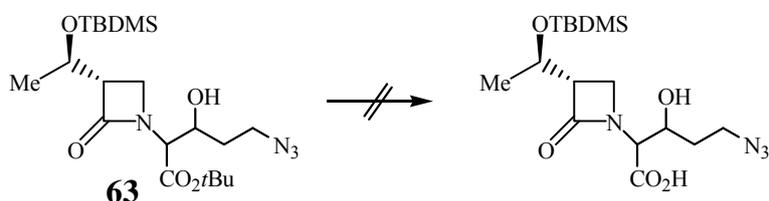
Die α -Position des Esters **62** wurde mittels Li-HMDS deprotoniert und das entstandene Anion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit dem Aldehyd **54** zu Verbindung **63** umgesetzt.¹⁰⁷



Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach 1.5 h war keine Veränderung der Produktverhältnisse mehr feststellbar. Die Reaktionsmischung wurde mit Eisessig in THF angesäuert, mit Ethylacetat versetzt und wässrig aufgearbeitet. Man erhielt das Produkt **63** nach chromatographischer Reinigung in 62 %iger Ausbeute als farbloses Öl.

Das IR-Spektrum des Produkts **63** zeigte die Azidbande (2096 cm^{-1}) und eine überlagerte Carbonylschwingungsbande (1725 cm^{-1} , Ester und β -Lactam). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war nur noch ein einzelnes α -ständiges Proton zur Estergruppe zu erkennen (Dublett, 3.79 ppm). Mittels 2D-NMR-Spektroskopie konnten alle Signale der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren eindeutig zugeordnet werden. Weiterhin wurde die Substanz durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) charakterisiert.

Mehrere Testansätze zeigten jedoch, dass sich der *tert.*-Butylester von der Verbindung **63** nicht spalten lies, ohne den β -Lactamring zu hydrolysieren.



Das Prinzip, einen sterisch gehinderten Bromessigsäureester zu verwenden, hatte sich als grundsätzlich erfolgreich erwiesen. Deshalb wurde nun der gelegentlich in der Peptidsynthese eingesetzte Cumylester verwendet.¹⁰⁸ Dieser sollte bezüglich seiner Reaktivität und seiner sterischen Hinderung dem *tert.*-Butylester recht ähnlich sein, lässt sich aber leichter als dieser wieder abspalten.

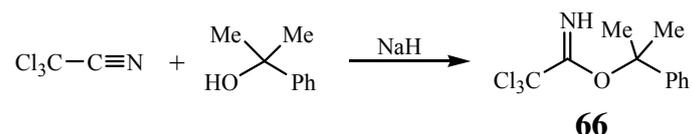
4.7 Synthese von Bromessigsäurecumylester (52)

Nachdem sich der *tert.*-Butylester nicht selektiv von Verbindung **63** abspalten lies, wurden strukturell ähnliche Alternativen gesucht. Als nahe liegend erschien es, einen 2-Phenylisopropyl[=Cumyl]ester zu verwenden. Dieser kann nach Lowe¹⁰⁹ in Gegenwart eines *tert.*-Butylesters gespalten werden.

Der Synthese von Bromessigsäurecumylester erfolgte anhand einer allgemeinen Arbeitsvorschrift in zwei Schritten. Zunächst wurde das Trichloracetimidat **66** hergestellt, welches dann mit Bromessigsäure zum Bromessigsäurecumylester (**52**) umgesetzt wurde.

4.7.1 Aktivierung des tertiären Alkohols als Trichloracetimidssäureester

Aufgrund des stark positivierten Nitril-Kohlenstoffatoms in Trichloracetonitril ist es möglich, Alkohole unter Basenkatalyse direkt an die Dreifachbindung des Nitrils anzulagern.¹¹⁰ So werden die sehr säurelabilen Imidsäureester der Trichloressigsäure erhalten.



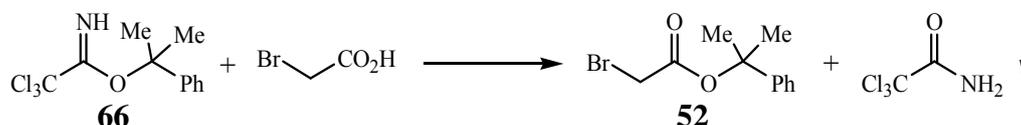
Diese reagieren mit Carbonsäuren unter Umesterung. Dabei wird Trichloracetamid abgespalten. Die Reaktion kann genutzt werden, um sterisch stark gehinderter Ester zu bilden.¹¹¹

Eine etherische Lösung von 2-Phenyl-2-propanol reagierte mit Trichloracetonitril, katalysiert durch 0.1 Äquivalente NaH, zum Trichlorimidsäureester **66**. Man erhielt ein rotbraunes Öl in 87 %iger Ausbeute, welches bei Kugelrohrdestillation im Hochvakuum 2-Phenylisopropanol abspaltet und deshalb nicht destillativ gereinigt werden kann.

Im IR-Spektrum des Rohprodukts konnten eine NH-Schwingungsbande (3336 cm⁻¹), die Imidbande (1660 cm⁻¹), sowie eine C-Cl-Schwingungsbande (791 cm⁻¹) identifiziert werden. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt die beiden Methylgruppen als Singulett (1.89 ppm), den Phenylring (Multipllett, 7.38 ppm) und die NH-Gruppe als breites Singulett (8.20 ppm). Im Massenspektrum sind drei der aufgrund der Isotopenverteilung (³⁵Cl/³⁷Cl) vorhandenen [M+H]⁺-Peaks (M/z = 279 g/mol; M/z = 281 g/mol; M/z = 283 g/mol) zu erkennen.

4.7.2 Darstellung von Bromessigsäurecumylester (**52**)

Das Trichloracetimidat **66** reagierte mit Bromessigsäure zum Ester **52**.



Das Trichloracetimidat **66** wurde zu einer Lösung von Bromessigsäure in CH_2Cl_2 gegeben und über Nacht gerührt.

Cramer betrachtet die Reaktion als nucleophile Substitution am O-gebundenen Alkylkohlenstoff des Esters.

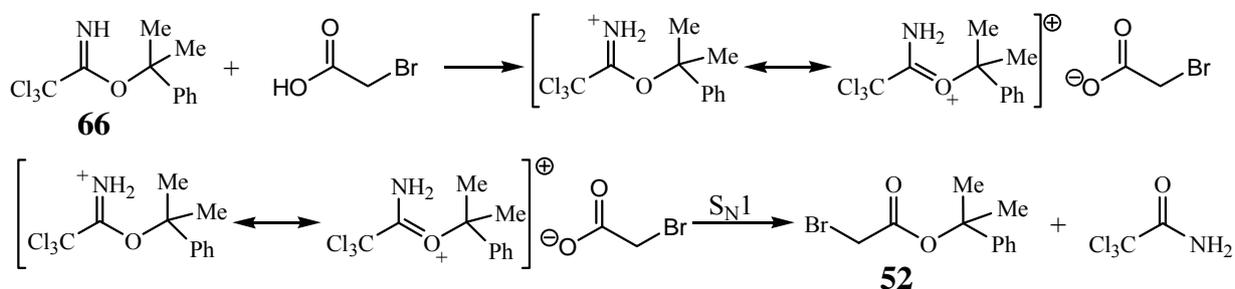


Abbildung 39: Mechanismus zur Bildung von Cumylestern am Beispiel des Bromessigsäurecumylesters

Mehrere Reinigungsschritte waren nötig, um den Bromessigsäureester **52** zu isolieren. Das ausgefallene Trichloracetimidat wurde zunächst abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft, mit Pentan versetzt und wiederum filtriert. So konnte Trichloracetamid vollständig aus dem Produkt entfernt werden. Nun wurde das Filtrat eingedampft, der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, um Reste nicht abreagierter Bromessigsäure abzutrennen. Als letzter Schritt wurde eine Kugelrohrdestillation ($65\text{ }^\circ\text{C}$, 1×10^{-3} mbar) durchgeführt, um überschüssiges 2-Phenylisopropanol abzutrennen. Der Ester **52** zersetzte sich dabei jedoch teilweise. Wurde die Destillation zu lange fortgeführt, erhielt man das eingesetzte 2-Phenylisopropanol unter Spaltung des Esters quantitativ zurück.

Das Rohprodukt wurde deshalb nur so lange destilliert, bis die Verunreinigungen mit 2-Phenylisopropanol laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weniger als 10 % der Gesamtmasse ausmachten. Die Substanz konnte mit diesem Reinheitsgrad weiter verwendet werden.

Im IR-Spektrum der Verbindung wurde eine Esterschwingungsbande (1732 cm^{-1}) gefunden. Die Imidbande (1660 cm^{-1}) aus der Vorstufe **66** war nicht mehr vorhanden. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte Singulets für die beiden Methylgruppen (1.81 ppm) und die Methylengruppe (3.79 ppm) sowie ein Multipllett für die Phenylgruppe (7.38 ppm).

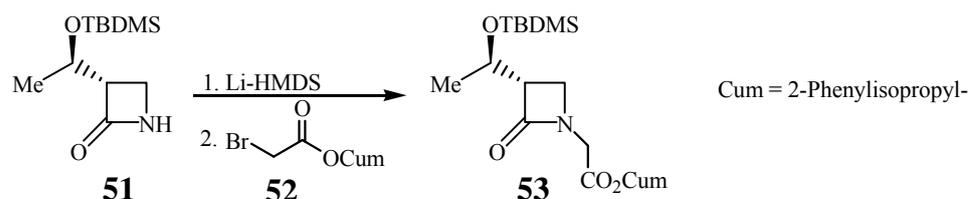
Die Verunreinigung durch 2-Phenyl-2-propanol waren als Singulett (1.63 ppm, CH₃-Gruppen) zu erkennen. Das Signal des Phenylrings ist durch das Signal des Produkts überdeckt. Die Verbindung wurde weiterhin durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) charakterisiert.

4.8 Synthese von 3-(1'-Hydroxyethyl)-proclavaminsäure (49)

Mit dem Bromessigsäurecumylester (**52**) stand nun neben dem entsprechenden *tert.*-Butylester ein zweites Reagens zur Verfügung, welches mit dem Azetidion **51** das gewünschte 2-Azetidinylessigsäurederivat **53** lieferte. Die Zielverbindung, (1'-Hydroxyethyl)-substituierte Proclavaminsäure (**49**), konnte nun tatsächlich dargestellt werden.

4.8.1 Darstellung des 2-Azetidinylessigsäurecumylesters **53**

Der Cumylester **53** wurde analog zum *tert.*-Butylester **62** hergestellt. Als Base diente LiHMDS.

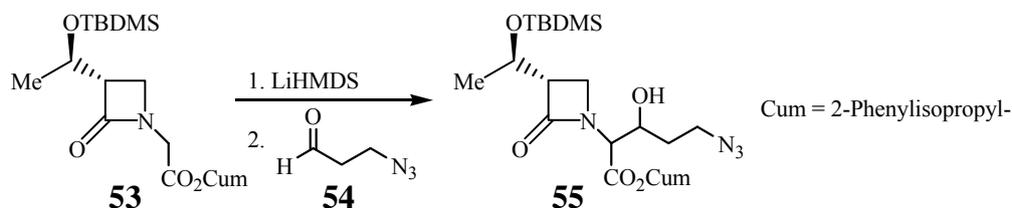


Während der *tert.*-Butylester **62** allerdings in 69 %iger Ausbeute erhalten wurde, konnte das Produkt **53** in lediglich 30 %iger Ausbeute isoliert werden. Dies ist vermutlich damit zu erklären, dass der Cumylesters **53** etwas weniger stabil als der *tert.*-Butylester ist.

Das IR-Spektrum zeigte eine überlagerte Carbonylschwingung (1740 cm⁻¹) für den Ester und das β-Lactamsystem. Die Verbindung wurde durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren charakterisiert. Die Signale wurden mittels Inkrementrechnung und Vergleich mit den Ausgangsverbindungen zugeordnet. Die Substanz wurde weiterhin durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) charakterisiert.

4.8.2 Aldol-Reaktion des 2-Azetidinylessigsäureesters **53** mit 3-Azidopropionaldehyd (**54**)

Der Ester **53** wurde in α -Position deprotoniert und mit frisch hergestelltem 3-Azidopropionaldehyd (**54**) umgesetzt. So erhielt man das Aldoladdukt **55**.

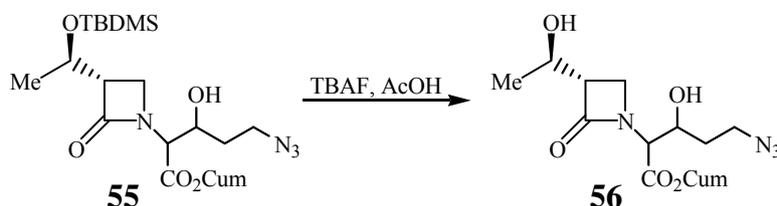


Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Um eine vollständige Reaktion zu gewährleisten, wurden nach vier Stunden zusätzliche 0.1 Äquivalente Aldehyd **54** zugegeben und langsam von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf Raumtemperatur erwärmt. Nach wässriger Aufarbeitung und Chromatographie wurden zwei diastereomere Enantiomerenpaare isoliert. Aus den Kopplungskonstanten und der Karplus-Kurve¹¹² konnten Hinweise darauf gefunden werden, dass es sich bei der ersten Fraktion (37 % Ausbeute) um *like* ($2R,3R$ und $2S,3S$) Enantiomere und bei der zweiten Fraktion (16 % Ausbeute) um *unlike* ($2R,3S$ und $2S,3R$) Enantiomere handelt. Beide Verbindungen wiesen im IR-Spektrum neben der charakteristischen Azidbande (2099 cm^{-1} bzw. 2097 cm^{-1}) auch eine β -Lactambande (1737 cm^{-1} bzw. 1726 cm^{-1}) auf. Die Signale der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren konnten mittels 2D-NMR-Spektroskopie und Inkrementrechnung sowie Vergleich mit den Spektren der Ausgangsverbindungen eindeutig zugeordnet werden. Beide Verbindungen wurden durch hochaufgelöste Massenspektren (ESI) charakterisiert.

Mit dieser Reaktion war nun das Grundgerüst der substituierten Proclavaminsäure vollständig aufgebaut. In den weiteren Reaktionen wurde das *unlike*-Enantiomerenpaar eingesetzt, da diese Konfiguration auch in der natürlich vorkommenden Proclavaminsäure vorliegt.

4.8.3 Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe

Die TBDMS-Gruppe wurde mit einer Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF abgespalten.¹¹³



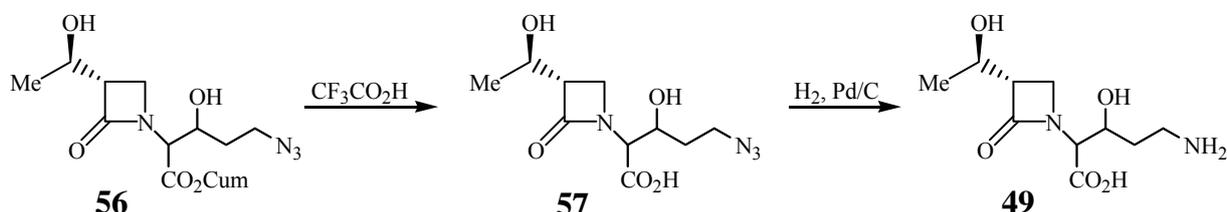
Die Verbindung **55** wurde in THF gelöst, mit Eisessig und einer 1N Lösung von TBAF in THF versetzt und refluxiert. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach wässriger Aufarbeitung und Chromatographie erhielt man den entschützten Alkohol **56** in 57 %iger Ausbeute.

Im IR-Spektrum erkannte man eine OH-Schwingungsbande (3392 cm^{-1}) und eine Azidbande (2097 cm^{-1}) neben der überlagerten Carbonylbande (1723 cm^{-1}).

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zeigten den Verlust der TBDMS-Schutzgruppe. Die Signale wurden mittels Inkrementrechnung und Vergleich mit dem Spektrum der Ausgangsverbindung zugeordnet. Die Verbindung **56** wurde außerdem durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) charakterisiert.

4.8.4 Entschützung zur 3-(1-Hydroxyethyl)-proclavaminsäure (**49**)

Die Cumylgruppe wird nach Literaturvorschriften mit Trifluoressigsäure abgespalten.¹¹⁴ Deshalb wurde diese Reaktion vor der Hydrierung des Azids zum Amin¹¹⁵ durchgeführt.



Dazu wurde der Ester **56** in CH_2Cl_2 mit TFA versetzt. Nach 45 min war im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen. Bei der Aufarbeitung musste die gute Wasserlöslichkeit der Carbonsäure berücksichtigt werden.

Das Rohprodukt wurde im Hochvakuum getrocknet. Dann wurde es in einem EtOH/ H_2O -Gemisch (2:1) gelöst und über Pd/C hydriert. Der Verlauf der Hydrierung wurde mittels

Dünnschichtchromatographie mit einem essigsäuren Laufmittelgemisch (Tol/AcOH/H₂O 5:5:1) verfolgt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb ein farbloser Schaum. Eine präparative HPLC lieferte das Produkt **49** in 43 %iger Ausbeute über beide Stufen.

Im IR-Spektrum erschien die β -Lactambande mit 1714 cm⁻¹ bei einer relativ niedrigen Wellenzahl. Die Carbonsäurebande erschien bei 1669 cm⁻¹. Die Azidbande im Bereich von 2100 cm⁻¹ war nicht mehr vorhanden. ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden in D₂O aufgenommen, da die Verbindung in organischen Lösungsmitteln schwer löslich war. Im ¹H-NMR-Spektrum wurde die Spaltung des Cumylesters durch den Verlust der Signale im Bereich von 1.80 ppm und im Aromatenbereich bestätigt. Die Verbindung wurde weiterhin durch ein ¹³C-NMR-Spektrum und ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) charakterisiert.

4.9 Zusammenfassende Betrachtungen

Die 3-(1'-Hydroxyethyl)-substituierte Proclavaminsäure **49** konnte ausgehend von „Kaneka-Azetidinon“ **50** in sechs Stufen synthetisiert werden. Der bereits literaturbekannte Syntheseweg von Proclavaminsäure erwies sich dabei als nur teilweise gangbar.

Die Reaktion des in 4-Position unsubstituierten Azetidinons **51** mit Halogenessigsäureestern gelang nur mit sterisch gehinderten Estern. Für die Synthese von 6-substituierter Clavulansäure ist dieser Weg auf Grund der geringen Gesamtausbeute und des hohen Arbeitsaufwands im Vergleich zur direkten Umsetzung von Clavulansäureestern mit Carbonylverbindungen (Kapitel 3.6, S. 65) nicht geeignet. Zu beachten ist auch, dass die letzte Reaktion, also der enzymatische Ringschluss zur *S*-Hydroxyethylclavulansäure, die Reaktionssequenz noch verlängert und weitere aufwändige Untersuchungen erfordert hätte.

5 Versuche zur Synthese eines hydrolysestabilen Carbapenems

Peneme und Oxapeneme mit sterisch anspruchsvollen Resten in 2-Position und einer 1'-Hydroxyethylseitenkette sind sehr hydrolysestabil und trotz ihrer geringen Reaktivität biologisch aktiv.¹¹⁶ So besitzt das Oxapenem **67** nicht nur antibiotische Aktivität, sondern wirkt auch als Inhibitor für ein breites Spektrum an β -Lactamasen. Das Penem **68** weist mit einer Hydrolysehalbwertszeit von 16 Tagen bei 37 °C eine bemerkenswerte Stabilität auf. Die Inhibitionswirkung ist jedoch bei 37 °C niedriger als beim analogen Oxapenem **67**.^{117,118}

Die Synthese des Oxapenems **67** erfolgte über eine basenkatalysierte Ringschlussreaktion mit einem in 4-Position aktivierten Azetidinon (Abbildung 40).

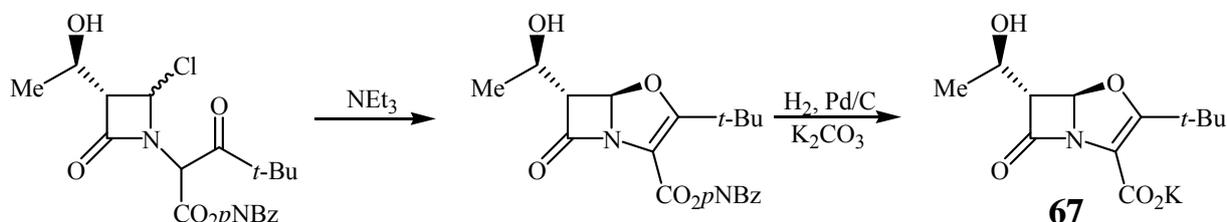


Abbildung 40: Letzte Schritte zur Synthese des Oxapenems **67**

Dieser Reaktionsweg lässt sich nicht auf die Synthese von Carbapenemen übertragen. Das Penem **68** hingegen wurde nach der so genannten Oxalimid-Route erhalten. Im Schlüsselschritt wird nach einer von Budt *et al.*¹¹⁹ beschriebenen Reaktion der Fünfring mit Hilfe von Alkylphosphonigsäurediethylestern geschlossen (Abbildung 41).¹¹⁷

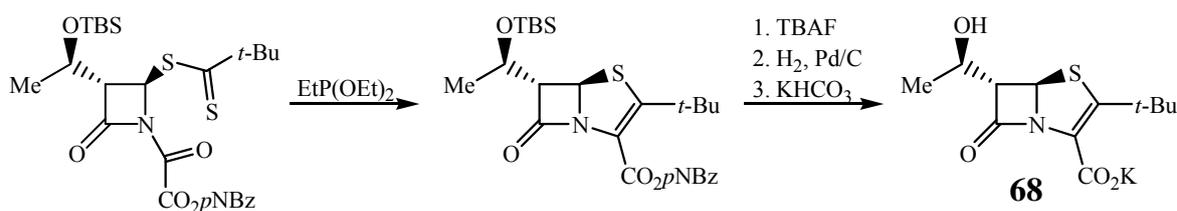
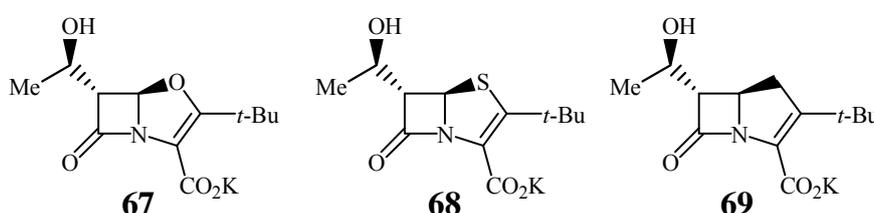


Abbildung 41: Schlüsselschritte zur Synthese des Penems **68**

Die entsprechende Carbapenemverbindung **69** ist bis jetzt noch nicht literaturbekannt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Versuche unternommen, diese Verbindung herzustellen.



5.1 Versuche zur intramolekularen Wittig-Reaktion

5.1.1 Syntheseplanung

Die vielseitigste Methode zur Darstellung von 2-alkylsubstituierten Penemen ist die intramolekulare Wittig-Reaktion. Ähnliche Reaktionen wurden im AK Pfaendler bereits früher durchgeführt.¹²⁰ Deshalb stand das Azetidinon **70** als Ausgangsmaterial zur Verfügung. In einer dreistufigen Reaktionsfolge wurde daraus in Analogie zu einer von Pfaendler und Woodward beschriebenen Penemsynthese¹²¹ das Phosphoran **74** synthetisiert.

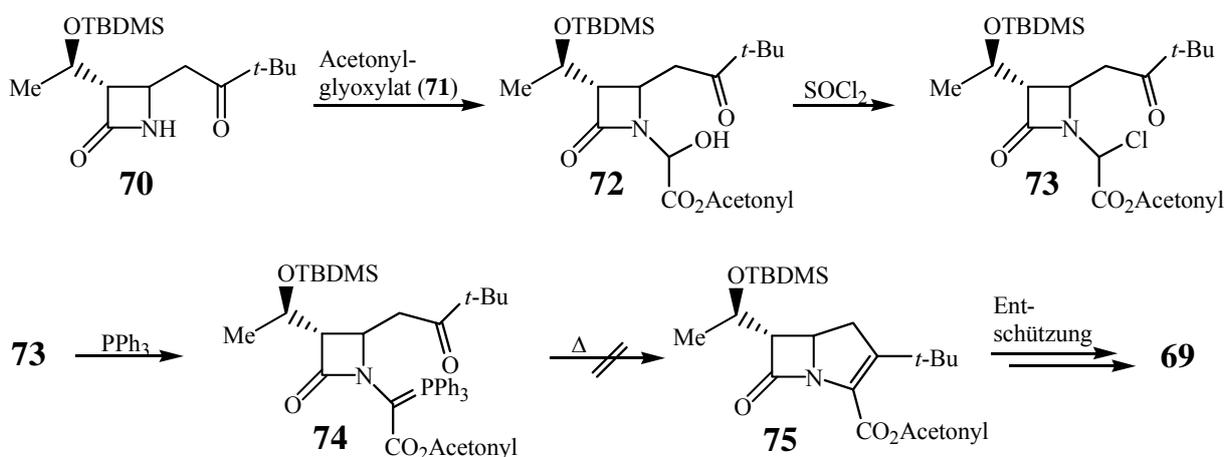
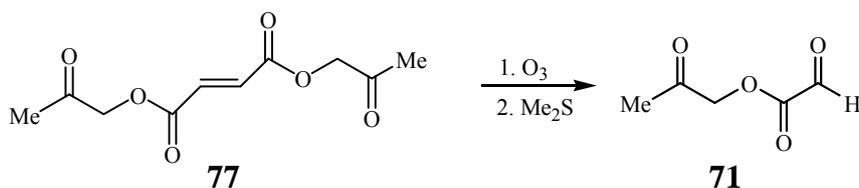


Abbildung 42: Geplante Synthese des Carbapenems **69** über das Phosphoran **74**.

Der Ringschluss des Phosphorans **74** zum Carbapenemsystem **75** in refluxierendem Xylol gelang jedoch nicht. Der wahrscheinlichste Grund hierfür ist die sterischen Hinderung durch die *tert.*-Butylgruppe.

5.1.2 Darstellung von Acetonyl-glyoxylat (**71**)

Zunächst musste das Glyoxylat **71** durch Ozonolyse von Fumarsäurebisacetonyl-ester (**77**) hergestellt werden. Dieser wird erhalten, indem man das Dinatriumsalz von Fumarsäure mit Chloraceton umsetzt. Für die hier beschriebenen Reaktionen konnte auf im Arbeitskreis vorhandene Vorräte zurückgegriffen werden.



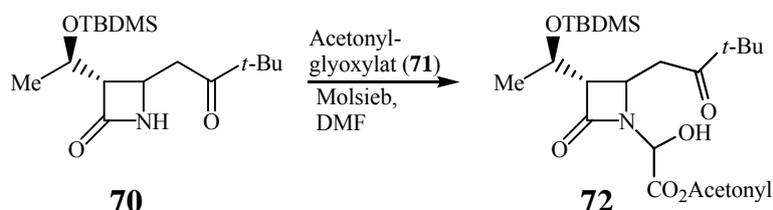
Der Fumarsäureester **77** wurde in CH₂Cl₂ bei -15 °C ozonolysiert. Nachdem im ¹H-NMR-Spektrum einer mit Dimethylsulfid reduzierten Probe kein olefinisches Proton mehr

erkennbar war, wurde der Ansatz reduktiv aufgearbeitet. Das teilweise hydratisierte Glyoxylat (**71**) wurde im Hochvakuum destilliert und als farbloses, viskoses Öl in 47 %iger Ausbeute erhalten.

Im IR-Spektrum wurden die Carbonylbanden des Esters (1759 cm^{-1}), sowie des Ketons und des Aldehyds (1728 cm^{-1}) identifiziert. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wies die Verbindung ein Aldehyd-Proton (9.36 ppm) und die beiden Signale des Acetonylesters (2.13 ppm und 4.94 ppm) auf.

5.1.3 Umsetzung des Azetidinons **70** mit dem Glyoxylat **71**

Die Reaktion erfolgte in Toluol bei $40\text{ }^\circ\text{C}$, wobei auch Molekularsieb (3 \AA) in die Reaktionsmischung gegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde wässrig aufgearbeitet und das Rohprodukt **72** als gelbliches Öl in 75 %iger Ausbeute erhalten.

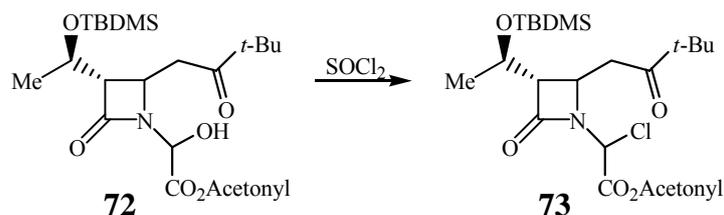


Im IR-Spektrum waren eine OH-Bande (3358 cm^{-1}) und drei Carbonylbanden (1757 cm^{-1} , β -Lactam; 1737 cm^{-1} , Ester; 1703 cm^{-1} , Keton) erkennbar. Die Verbindung wurde außerdem durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum charakterisiert.

Da das Addukt **72** sich als zu empfindlich für eine weitere Reinigung durch Säulenchromatographie erwies, wurde es unverzüglich weiter umgesetzt.

5.1.4 Chlorierung der Alkoholfunktion des Addukts **72**

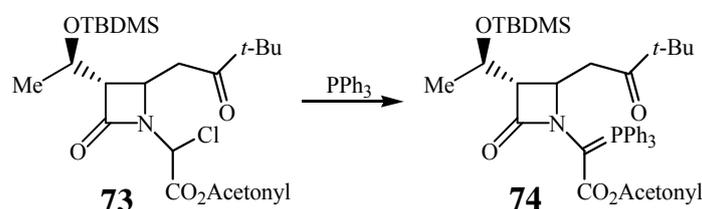
Das Addukt **72** wurde mit Thionylchlorid unter Zugabe von Triethylamin zu Verbindung **73** chloriert. Der Reaktionsverlauf konnte mit einem Blasenähler über die Gasentwicklung verfolgt werden. Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz wässrig aufgearbeitet. Man erhielt Verbindung **73** als braunes Öl.



Im IR-Spektrum wurden drei Carbonylbanden (1767 cm^{-1} , β -Lactam; 1738 cm^{-1} , Ester; 1703 cm^{-1} , Keton) identifiziert. Die OH-Bande im Bereich um 3350 cm^{-1} war nicht mehr vorhanden. Die Verbindung **73** wurde weiterhin durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum charakterisiert. Auch diese Verbindung konnte nicht säulenchromatographisch aufgereinigt werden.

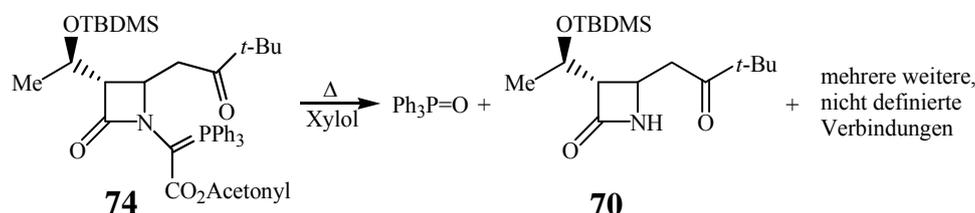
5.1.5 Umsetzung des Chlorids **73** mit Triphenylphosphan

Die Verbindung **73** wurde in THF mit Triphenylphosphan umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhielt man das Phosphoran **74** als farblosen Schaum.



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum waren die drei Phenylringe im Bereich von 7.50 ppm erkennbar. Das Phosphoratomb lieferte im $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum ein Signal bei 22.54 ppm. Die Verbindung wurde weiterhin durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum (ESI) und eine Elementaranalyse charakterisiert.

Allerdings war die beabsichtigte Ringschlussreaktion zum Carbapenem nicht erfolgreich. Die Reaktionsmischung wurde mehrere Stunden in Xylol refluxiert, bis im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr erkennbar war. Bei niedrigeren Temperaturen wurde keinerlei Reaktion beobachtet.



Es konnten neun verschiedene Produkte in meist geringen Mengen isoliert werden. Das Hauptprodukt konnte als Triphenylphosphanoxid identifiziert werden, welches mit einer Ausbeute von 63 % bezüglich des Ausgangsmaterials isoliert wurde. Als einzige Fraktion mit einer β -Lactambande im IR-Spektrum wurde überraschenderweise das Azetidinon **70** in

2.6 %iger Ausbeute isoliert. Dieses war offenbar entstanden, indem die Seitenkette vom β -Lactamring abgespalten wurde. Eine Verunreinigung des Ausgangsmaterials mit Verbindung **70** konnte aufgrund der vorangegangenen Analytik und des deutlich unterscheidbaren R_f -Werts ausgeschlossen werden.

Somit wurde gezeigt, dass der Fünfring über eine intramolekulare Wittig-Reaktion mit dem Phosphoran **74** nicht geschlossen werden kann. Deshalb versuchte man nun den Ringschluss zum Carbapenem über die so genannte Oxalimid-Route.

5.2 Versuche zur Synthese des Carbapenems **69** über die „Oxalimid-Route“

5.2.1 Syntheseplanung

Der charakteristische Schritt der „Oxalimid-Route“ zur Synthese von Penemen ist die Reaktion von Mono-4-nitrobenzyloxalylchlorid (**78**) mit einem Azetidinon. Setzt man das Azetidinon **70** ein, erhält man das Oxalimid **79**. In Abbildung 43 ist die geplante Synthese dargestellt.

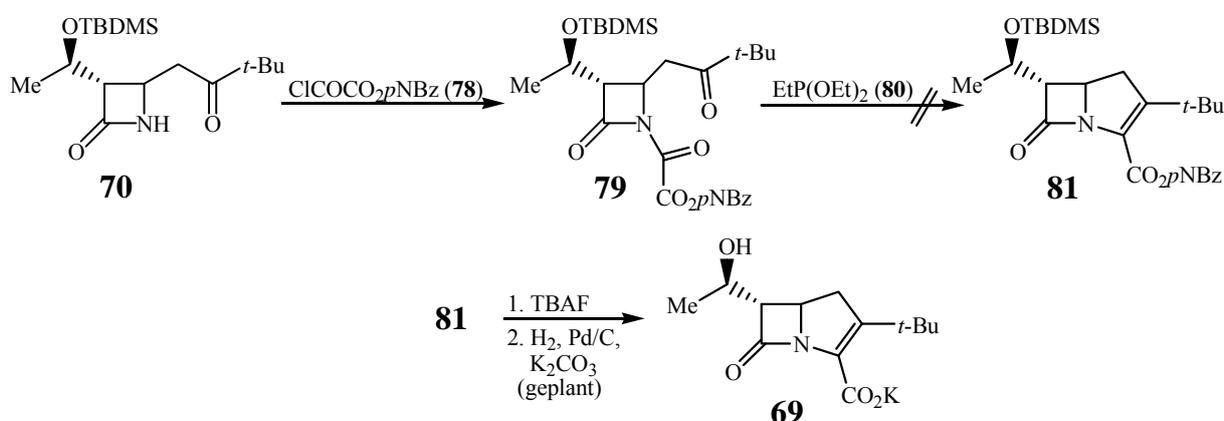
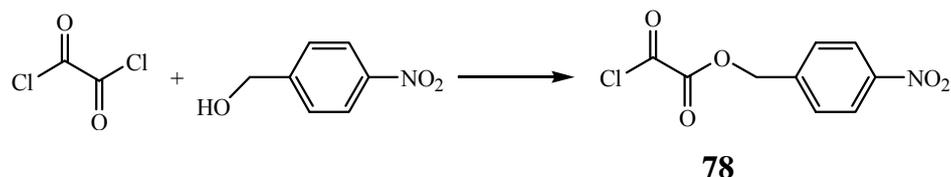


Abbildung 43: Geplante Synthese des Carbapenems **69** über das Oxalimid **79**

Das Azetidinon **70** wurde mit dem Oxalsäurederivat **78** zum Oxalimid **79** umgesetzt. Für den Ringschluss zum Carbapenem **81** nach Budt¹¹⁹ wurde der Phosphonigsäureester **80** verwendet. Allerdings gelang diese Reaktion nicht.

5.2.2 Darstellung des Oxalsäurederivats **78**

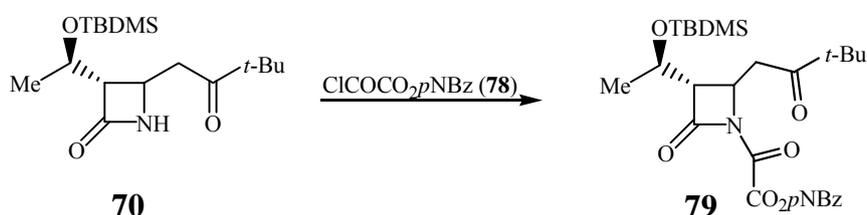
Die Synthese des Mono-4-nitrobenzyloxalylchlorids (**78**) erfolgte nach einer Vorschrift aus dem AK Pfaendler.¹²² Dazu wurde Oxalylchlorid mit einer stöchiometrischen Menge 4-Nitrobenzylalkohol umgesetzt und das Produkt im Hochvakuum destilliert. Man erhielt Verbindung **78** in 85 %iger Ausbeute als farblosen Feststoff.



Im IR-Spektrum der Substanz wurden zwei Carbonylbanden (1788 cm^{-1} , Säurechlorid; 1759 cm^{-1} , Ester) und die Nitrobanden (1515 cm^{-1} , asymmetrisch; 1346 cm^{-1} , symmetrisch) identifiziert. Die Verbindung wurde weiterhin durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie und eine Elementaranalyse charakterisiert.

5.2.3 Darstellung des Oxalimids **79**

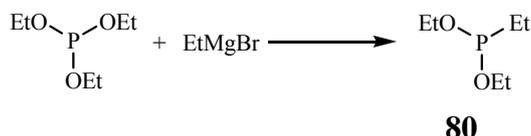
Das Azetidinon **70** wurde mit dem Oxalsäurederivat **78** zum Oxalimid **79** umgesetzt.



Die Verbindung wies im IR-Spektrum mehrere Carbonylbanden auf (1803 cm^{-1} , β -Lactam; 1755 cm^{-1} , Ester; 1695 cm^{-1} , Imid und Keton, überlagert). Außerdem konnten die Banden der asymmetrischen (1523 cm^{-1}) und der symmetrischen (1345 cm^{-1}) NO_2 -Schwingungen identifiziert werden. Weiterhin wurde die Substanz durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren und ein hochaufgelöstes Massenspektrum charakterisiert.

5.2.4 Darstellung des Phosphorreagens **80**

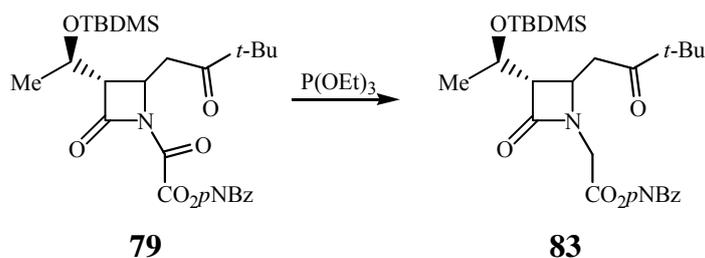
Das für den Ringschluss nach Budt benötigte Phosphorreagenz **80** musste zunächst frisch hergestellt werden. Eine Grignardreaktion von Triethylphosphit mit Ethylmagnesiumbromid lieferte das Produkt **80** in guter Ausbeute.¹²³



Im ³¹P-NMR-Spektrum lieferte das Phosphorat ein Signal bei 184.8 ppm. Im ³¹P-NMR-Spektrum konnte erkannt werden, dass die Substanz noch geringfügig durch das Ausgangsmaterial verunreinigt war. Es gelang nicht, dieses destillativ vollständig abzutrennen. Es wurde jedoch erwartet, dass dies die Umsetzung nicht stören würde.

5.3 Versuche zur Ringschlussreaktion mit Phosphorreagenzien

Budt beschreibt als optimales Reagenz für die Cyclisierung von Penemsystemen den Ethylphosphonigsäureester **80**. Verbindung **79** zeigte jedoch keine Reaktion mit diesem Reagens. Setzte man dagegen Verbindung **79** mit Triethylphosphit in refluxierendem Xylol um, erhielt man neben anderen, nicht identifizierten Zersetzungsprodukten die desoxygenierte Verbindung **83** in 17 %iger Ausbeute.



Es konnte somit gezeigt werden, dass die gängigen Synthesemethoden für die Darstellung des Penems **68** nicht auf die Synthese des Carbapenems **69** übertragbar sind.

C: Experimenteller Teil

1 Allgemeine Arbeitstechnik

1.1 Physikalische Messgeräte

^1H -NMR-Spektroskopie

Geräte: Varian Mercury 200 (200 MHz)
 Bruker ARX 300 (300 MHz)
 Varian VXR 400 S (400 MHz)
 Bruker AMX 600 (600 MHz)

Das jeweils verwendete Gerät und das deuterierte Lösungsmittel können aus den experimentellen Daten der einzelnen Verbindungen entnommen werden. Die Messungen erfolgten, wenn nicht anders angegeben, ohne internen Standard. Es wurde jeweils auf das NMR-Signal des verwendeten Lösungsmittels kalibriert.

Die Nummerierung der Atome in den Verbindungen ist aus den beistehenden Zeichnungen ersichtlich und entspricht aus Gründen der einheitlichen Darstellung nicht immer den IUPAC-Regeln. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm, die Kopplungskonstanten J sind in Hertz [Hz] angegeben. Diastereotope Protonen werden mit der Nummer des Kohlenstoffatoms und dem Zusatz a oder b bezeichnet.

Die Signalmultiplizität ist wie folgt abgekürzt:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, dd = Dublett von Dubletts, dt = Dublett von Triplett, tt = Triplett von Triplett, dq = Dublett von Quartetts.

Die Signalform wird manchmal als breit (br) bezeichnet. Die Auswertung der Spektren erfolgte nach erster Ordnung. Von einigen Verbindungen wurden 2D-NMR Spektren (COSY) aufgenommen, um die eindeutige Zuordnung von Signalen zu erleichtern.

^{13}C -NMR-Spektroskopie

Geräte: Bruker ARX 300 (75 MHz)
 Varian VXR 400 S (100 MHz)
 Bruker AMX 600 (150 MHz)

Die ^{13}C -Spektren sind ^1H -breitbandenkoppelt und in der Regel ohne internen Standard aufgenommen. Die Kalibrierung erfolgte über das ^{13}C -Signal des verwendeten Lösungsmittels. Es wurden von den meisten Verbindungen entweder DEPT-Spektren oder 2D-NMR Spektren (HSQC und HMBC) aufgenommen, um die eindeutige Zuordnung der

einzelnen Signale zu erleichtern. Weiterhin wurde die Zuordnung durch Inkrementrechnung und Daten von Vergleichssubstanzen unterstützt.

³¹P-NMR-Spektroskopie

Gerät: Varian Mercury 200 (80 MHz)

Die ³¹P-NMR-Spektren wurden ¹H-breitbandenkoppelt mit Triphenylphosphat (−18 ppm) als internen Standard aufgenommen.

IR-Spektroskopie

Geräte: Perkin Elmer 1420 Ratio Recording
Nicolet 520 FT IR-Spektrometer

Die Substanzen wurden in der Regel als Reinsubstanzfilm aufgenommen. Für die Beobachtung eines Reaktionsverlaufs wurden IR-Spektren von 2-3%igen CH₂Cl₂-Lösungen in NaCl-Küvetten aufgenommen. In den Datensätzen werden sind nur starke und charakteristische Banden aufgeführt.

Die Absorptionsbanden werden wie folgt charakterisiert:

vs = sehr stark; s = stark; m = mittel; w = schwach

Massenspektren

Geräte: Finnigan MAT 90
Finnigan MAT 95 Q

Massenspektren wurden, je nach Substanz, mit folgenden Ionisationsmethoden aufgezeichnet: EI (Elektronenionisation), CI (Chemische Ionisation), ESI (Elektronenstoßionisation), FAB (Fast-Atom-Bombardement). Die jeweils verwendete Methode ist bei den experimentellen Daten angegeben.

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der LMU München durchgeführt und Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel mit Analysengeräten der Firma Heraeus/Elementar (Vario EL) bestimmt.

Schmelzpunktbestimmung

Gerät: Büchi SMP 535

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

1.2 Reagenzien und Lösungsmittel

Die verwendeten Chemikalien stammen von den Firmen Fluka, Aldrich und Acros. 2,2-Dimethyl-3-oxa-6-thia-1-az1-bicyclo[5.2.0]nonan-9-on („4,7-Azetidinon“) und Fumarsäurediacetonylester wurden im Arbeitskreis hergestellt. (3R, 4R)-4-Acetoxy-3-[(R)-(tert.-Butyl-dimethylsilyloxy)-ethyl]-azetidin-2-on stammt von der Firma Kaneka. Kaliumclavulanat ist eine Spende der Firma Hexal.

Die Qualität der Chemikalien ist für die Darstellung der Ausgangsverbindungen ausreichend. Die verwendeten Lösungsmittel wurden, falls erforderlich, gemäß der üblichen Literaturmethoden getrocknet. THF wurde vor Gebrauch unter Stickstoff über LiAlH_4 refluxiert und frisch abdestilliert. Als Schutzgas für feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurde Stickstoff verwendet.

1.3 Präparative Methodik

Auf die Beschreibung von Standardapparaturen wird verzichtet. Flüssige Substanzen und Lösungen wurden bei Arbeiten unter N_2 mit Einwegspritzen oder Hamilton-Spritzen über ein gasdichtes Septum in das Reaktionsgefäß gespritzt. Lösungsmittel wurden zunächst am Rotationsverdampfer abdestilliert und anschließend Reste des Lösungsmittels im Hochvakuum abgezogen.

Bei den meisten Reaktionen konnte der Reaktionsverlauf mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt werden. Die Substanzen der Reaktionslösung wurden durch ihre Fluoreszenz unter UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) sowie durch Anfärben mit Iod in der Iodkammer sichtbar gemacht. Bei einigen Reaktionen gelang es, den Reaktionsverlauf $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch oder IR-spektroskopisch zu verfolgen.

Proben für Elementaranalysen wurden ein bis zwei Tage in einem mit P_4O_{10} und Paraffin beladenen Exsiccator unter Hochvakuum getrocknet.

1.4 Chromatographische Verfahren

Für die analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte mit Kieselgel-60-F₂₅₄-Fertigplatten (Schichtdicke 0.25 mm) der Firma Merck, die präparative Trennung und Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 der Firma Merck. Die Korngrößen betragen 0.040 – 0.060 mm verwendet. Für die Trennung von Substanzgemischen gelangte in der Regel an der 30- bis 50-fachen Menge Kieselgel zur

Anwendung. Die jeweils verwendete Menge an Kieselgel sowie das verwendete Laufmittelgemisch sind in den Versuchsbeschreibungen angegeben.

1.5 Plattendiffusionstests

Verwendete Materialien

Nährlösung: OXOID Mueller-Hinton Broth dehydrated (21g pro Liter, pH = 7.3 ± 0.1 / 25 °C)

Agar: OXOID Mueller-Hinton Agar (38 g pro Liter, pH = 7.3 ± 0.1 / 25 °C)

Bakterienstämme:

Gram-positiv: *Staphylococcus aureus* DSM 1104 (S. Aur. 1104)

Staphylococcus aureus 25466 (S. Aur. res.)

Staphylococcus aureus Innsbruck (S. Innsbruck)

Enterococcus faecalis EK 94 (E. Faecalis EK94)

Enterococcus faecalis res. (E. Faecalis res)

Gram-negativ : *Escherichia coli* DSM 1103 (E. Coli 1103)

Plattendiffusionstests

Für die Tests verwendete man originalverpackte Kunststoffpetrischalen und sterilisierte Geräte. Das Anzüchten der Bakterien erfolgte durch Bebrüten einer bakterienhaltigen Nährlösung bei 37 °C im Brutschrank. Die Lösung wurde anschließend mit steriler 0.9 %iger Kochsalzlösung auf den McFarland-Standard verdünnt. In eine Petrischale gab man jeweils 20 mL einer 2 h im Wasserdampf sterilisierten und auf 50 °C abgekühlten Agarlösung. Die verdünnte Bakterienlösung wurde mit einem Wattebausch gleichmäßig aufgetragen. Nun legte man sterile Filzplättchen auf die Schicht und trug mit einer Hamiltonspritze 25 µg der zu untersuchenden Substanz als 0.2 %ige Lösung in DMSO auf. Als Referenz diente Amoxicillin (Testplättchen, 25 µg).

Die Agarplatten wurden für 20 h im Brutschrank bei 37 °C inkubiert und anschließend die biologische Aktivität der Substanzen über den Hemmhofdurchmesser festgestellt.

2 Synthese von Linezolid

2.1 4-(2-Fluor-4-nitrophenyl)-morpholin (6)

In einem 50 mL Zweihalskolben mit Tropftrichter und Innenthermometer werden 4.36 mL (87 g/mol, 4.360 g, 50 mmol, 1.0 g/mL, 1.1 Äq.) Morpholin in 25 mL EtOAc gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 5 mL (159 g/mol, 7.184 g, 45.2 mmol, 1.437 g/mL, 1.0 Äq.) 1,2-Difluor-4-nitrobenzol langsam zugetropft, wobei darauf geachtet wird, dass die Temperatur nicht über 10 °C steigt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei bildet sich ein gelber Niederschlag.

Die Reaktionsmischung wird mit 40 mL CH₂Cl₂, 150 mL EtOAc und 70 mL Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als 11.10 g gelblichen Feststoff. Dieser wird aus 50 mL Diethylether umkristallisiert. Man erhält das Produkt als 9.82 g gelben, feinkristallinen Feststoff.

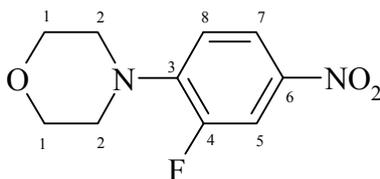
$M(C_{10}H_{11}N_2O_3F) = 226 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 9.82 g (96 %)

Smp.: 111-112 °C (Zers.)

IR:

$\nu \text{ [cm}^{-1}\text{]} =$ 3051 w (CH₂); 2851 w (CH); 1601 m (C=C, Ar.); 1492 s (NO₂, asym.); 1325 s (NO₂, sym.); 1241 vs (C-F); 1122 s; 1049 m; 915 vs.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 3.28 (t, 4H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 4.8$ Hz, H2); 3.87 (t, 4H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 4.8$ Hz, H1); 6.91 (dd, 1H, $^3J_{\text{H7-H8}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{H8-F}} = 9.0$ Hz, H8); 7.89 (dd, 1H, $^3J_{\text{H5-F}} = 13.2$ Hz, $^4J_{\text{H5-H7}} = 2.7$ Hz, H5); 7.98 (dd, $^3J_{\text{H7-H8}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{H5-H7}} = 2.7$ Hz, 1H, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 50.12 (C2); 66.80 (C1); 112.82 (C5); 117.09 (C8); 121.19 (C7); 141.04 (C6); 145.66 (C3); 154.19 (C4).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 226.1 ($[\text{M}]^+$, 63.5 %); 225.1 (5.1 %); 168.1 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}]^+$, 100 %); 138.1 (19.0 %); 122.1 (10.7 %); 94.0 (6.1 %).

2.2 3-Fluor-4-morpholin-4-yl-anilin (7)

In einem ausgeheizten 250 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 400 mg Pd/C (10 %) in 25 mL THF und 95 mL Methanol vorgelegt. Nach Zugabe von 10.0 g (63 g/mol, 159 mmol, 4 Äq.) Ammoniumformiat wird die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Nun wird eine Lösung von 9.00 g (226 g/mol, 39.8 mmol) 4-(2-Fluor-4-nitrophenyl)-morpholin (**6**) in 50 mL Methanol zugetropft und das Reaktionsgemisch 6 h lang bei 0 °C gerührt. Ein DC zeigt noch Reste des Ausgangsmaterials. Es werden weitere 200 mg Pd/C (10 %) zugegeben und über Nacht gerührt.

Der Katalysator wird abzentrifugiert, die Reaktionsmischung wird filtriert und auf etwa ein Drittel des ursprünglichen Volumens eingengt. Es werden 80 mL Wasser und 100 mL EtOAc hinzu gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 50 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit 10 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Produkt als 1.83 g violetten Feststoff.

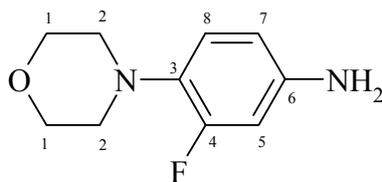
$M(\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}) = 196 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.83 g (83 %)

Smp.: 119-120 °C (Zers.)

IR:

$\nu \text{ [cm}^{-1}\text{]} =$ 3416 w (NH₂); 3334 w (CH₂); 2939 w; 2864 w; 2822 w (CH); 1640 m; 1511 vs (C=C, Ar.); 1271 m; 1219 s (C-F); 1107 vs; 814 m.



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 2.97 (t, 4H, ³J_{H1-H2} = 4.8 Hz, H2); 3.59 (s, br, 2H, NH₂); 3.85 (t, 4H, ³J_{H1-H2} = 4.8 Hz, H1); 6.40 (dd, 1H, ³J_{H7-H8} = 8.4 Hz, ⁴J_{H5-H7} = 2.4 Hz, H7); 6.43 (dd, 1H, ³J_{H5-F} = 13.2 Hz, ⁴J_{H5-H7} = 2.4 Hz, H5); 6.80 (dd, 1H, ³J_{H7-H8} = 8.4 Hz, ⁴J_{H8-F} = 9.0 Hz, H8).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 51.99 (C2); 67.38 (C1); 104.22 (C5); 110.86 (C7); 120.53 (C8); 143.04 (C3); 156.19 (C6); 157.81 (C4).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 196.2 ([M⁺], 58.4%); 195.2 (3.6 %); 138.1 ([M-C₃H₆O]⁺, 100 %); 137.1 (26.6 %); 83.0 (5.5 %).

2.3 *O-Benzyl-N-(3-fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)-carbamat (8)*

In einem 100 mL Rundkolben werden 1.533 g (196.22 g/mol; 7.81 mmol) 3-Fluoro-4-morpholin-4-yl-anilin (**7**) und 1.312 g (84 g/mol; 15.62 mmol; 2 Äq.) NaHCO₃ in 25 mL Aceton und 13 mL Wasser vorgelegt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und langsam 1.155 mL (170.59 g/mol; 1.386 g; 8.12 mmol; 1.2 g/mL; 1.04 Äq.) Chlorameisensäurebenzylester zugetropft. Nach ca. 2 min fällt ein weißer cremeartiger Niederschlag aus. Es wird über Nacht gerührt.

Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser (25 g Eis, 60 mL Wasser) gegossen und dann abfiltriert. Man erhält das Rohprodukt als 3.855 g (6.8 mmol) kristallinen Feststoff.

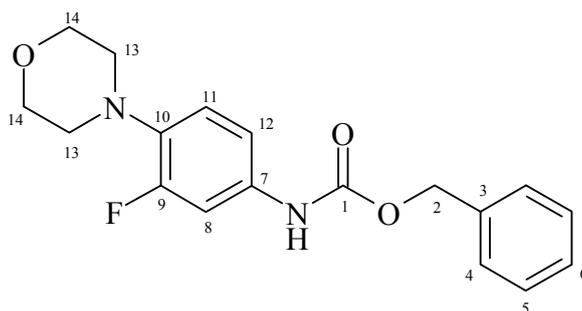
Das Rohprodukt wird aus 18 mL eines Aceton/Wasser-Gemischs (1:1) umkristallisiert. Man erhält das Produkt als 2.256 g lilafarbene Kristalle.

$$M(\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3) = 330.35 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 2.256 g (87 %)

Smp.: 123.5 – 124.5 °C

IR:
 $\nu [\text{cm}^{-1}] =$ 3318 m (NH); 2948 w (CH₂); 2849 w (CH); 1702 vs (C=O); 1531 vs (C=C, Ar.); 1376 w; 1274 m; 1236 s (C–F); 1114 m.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 3.00 (t, 4H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 4.6$ Hz, H13); 3.90 (t, 4H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 4.6$ Hz, H14); 5.20 (s, 2H, H2); 6.60 (d, 1H, $^3J_{\text{H8-F}} = 16.9$ Hz, H8); 6.86 (dd, $^3J_{\text{H11-H12}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{H11-F}} = 9.0$ Hz, H11); 6.97 (d, $^3J_{\text{H11-H12}} = 8.5$ Hz, H12); 7.30 (s, br, 1H, NH); 7.35 (m, 5H, H4,H5,H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 51.37 (C13); 67.24 (C14); 67.36 (C2); 108.01 (d, $^2J_{\text{C10-F}} = 27.6$ Hz, C10); 114.66 (C9); 119.21 (C8); 128.60 (C12); 128.87 (C7); 136.14 (C11); 119.23, 128.65, 153.47, 155.10 (C3-C6); 156.73 (C1).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 330.1 ($[\text{M}]^+$, 13.5 %); 196.1 ($[\text{M}-\text{CO}_2\text{Bz}]$ 84.8 %); 139.1 (10.3 %); 138.1 (100 %); 137.1 (39.8 %); 91.1 (52.1 %), 65.0 (10.4 %); 44.0 (58.8 %).

2.4 (5R)-3-(3-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (9)

In einem ausgeheizten 50 mL Schlenkkolben wird unter N₂ eine Lösung aus 1.850 g (330.35 g/mol; 5.6 mmol) *O*-Benzyl-*N*-(3-fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)carbammat (**8**) in 23 mL trockenem THF vorgelegt und auf –78 °C gekühlt. Nun werden im Verlauf von 20 min 5.6 mL (5.6 mmol) einer 1 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan zugetropft. Die Lösung wird dabei zuerst dunkelbraun, dann grünlich. Es wird nach dem Zutropfen 35 min bei –78 °C gerührt, anschließend wird eine Lösung aus 0.810 mL (144.17 g/mol; 0.823 g; 5.71 mmol; 1.018 g/mL; 1.02 Äq.) Glycidylbutyrat in 1.14 mL trockenem THF im Verlauf von 30 min zugetropft. Die Lösung wird dabei dunkelbraun. Zehn Minuten nach beendeter Zugabe zeigt ein DC noch keine Veränderung des Reaktionsgemisches.

Es werden erneut über 20 min 5.6 mL (5.6 mmol) der 1 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei –78 °C wird die Kühlung entfernt, und über Nacht bei RT gerührt. Im DC ist jetzt ein kein Edukt mehr zu erkennen.

Nach Versetzen der Reaktionsmischung mit 0.9 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung fällt ein weißer Niederschlag aus. Es werden 20 mL EtOAc, 10 mL gesättigte NH₄Cl-Lösung und 5 mL Wasser zugegeben. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase dreimal mit je 15 mL EtOAc ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als 2.928 g gelbes Öl.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (90 g Kieselgel, Laufmittel EtOAc, Fraktionsgröße 50 mL). Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 8-16 als 1.162 g farbloses Öl.

$$M(\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}) = 296.3 \text{ g/mol}$$

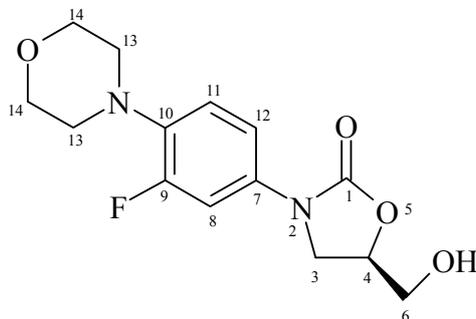
Ausbeute: 1.162 g (70 %)

DC: R_f = 0.13 (EtOAc), UV-aktiv und Anfärben mit Iod

Smp.: 112 °C – 114 °C

IR:

ν [cm^{-1}] = 3401 m (OH); 2850 m (CH); 1730 vs (C=O); 1514 s (C=C, Ar.); 1417 s; 1330 w; 1227 s (C-F); 1174 m; 1107 m; 1043 s; 934 m; 800 m; 752 m.

 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 2.40 (s, br, 1H, OH); 3.05 (t, 4H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 4.6$ Hz, H13); 3.75 (dd, 1H, $^2J = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 3.6$ Hz, H3a); 3.86 (t, 4H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 4.6$ Hz, H14); 3.94 (dd, $^2J = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{H4-H6a}} = 10.6$ Hz, H6a); 3.96 (dd, $^2J = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 7.0$ Hz, H3b); 3.99 (dd, 1H, $^2J = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{H4-H6b}} = 10.6$ Hz, H6b); 4.74 (ddt, 1H, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 3.6$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 7.0$ Hz, $^3J_{\text{H4-H6}} = 10.6$ Hz, H4); 6.92 (dd, 1H, $^3J_{\text{H11-H12}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H11-F}} = 9.1$ Hz, H11); 7.12 (dd, $^3J_{\text{H11-H12}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H8-H12}} = 2.3$ Hz, H12); 7.44 (dd, 1H, $^3J_{\text{H8-F}} = 14.4$ Hz, $^4J_{\text{H8-H12}} = 2.3$ Hz, H8).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (150MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 46.60 (C3); 51.23 (C13); 63.00 (C6); 67.19 (C14); 72.67 (C4); 107.80 (d, $^3J_{\text{C8-F}} = 26.17$ Hz, H8); 114.14 (C12); 119.01 (d, $^3J_{\text{C11-F}} = 4.1$ Hz, C11); 133.47 (d, $^2J_{\text{C10-F}} = 10.4$ Hz, C10); 136.66 (d, $^3J_{\text{C7-F}} = 9.0$ Hz, C7); 154.92 (d, $^1J_{\text{C9-F}} = 15.3$ Hz, C9); 156.55 (C1).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 297.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 40 %); 296.0 ($[\text{M}]^+$, 25 %); 238.1 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}]^+$, 100 %); 164.1 (34.3 %); 163.1 (17.7 %); 151.1 (60 %); 150.1 (64 %); 149.0 (60 %); 138.1 (31 %).

2.5 [(5*R*)-3-(3-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl-methansulfonat (10)

In einem 50 mL Rundkolben werden 1.000 g (296 g/mol; 3.41 mmol) (5*R*)-3-(3-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-on (**9**) in 20 mL CH₂Cl₂ bei 0 °C vorgelegt und 0.934 mL (101 g/mol; 0.680 g; 6.72 mmol; 0.728 g/mL; 1.97 Äq.) Triethylamin zugefügt. Im Verlauf von 15 min werden 0.367 mL (114.55 g/mol; 0.543 g; 1.98 g/mL; 4.74 mmol; 1.39 Äq.) Methansulfonylchlorid zugetropft. Dabei bildet sich ein farbloser Niederschlag. Nach 20-minütigen Rühren bei 0 °C ist im DC kein Edukt mehr zu erkennen.

Der Niederschlag wird abfiltriert und dreimal mit je 3 mL Wasser gewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man das Rohprodukt als 1.045 g amorpher Feststoff, welcher unverzüglich, ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

$M(C_{15}H_{19}N_2O_6SF) = 374.39 \text{ g/mol}$

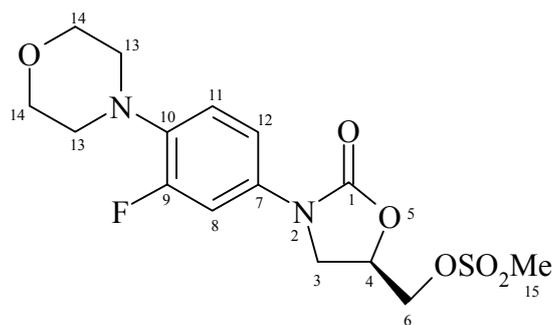
Ausbeute: 1.045 g (82 %)

DC: $R_f = 0.19$ (EtOAc), UV-Aktiv und anfärben mit Iod

Smp.: 183 °C – 184 °C

IR:

$\nu [\text{cm}^{-1}] =$ 2972 w (CH₂); 2825 w (CH); 1743 vs (C=O); 1514 s (C=C, Ar.); 1344 s (RSO₃R'); 1228 s (C-F); 1170 vs (RSO₃R'); 1110 s; 997 s; 973 s; 801 s.



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO):

δ [ppm] = 2.95 (t, 4H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 4.2$ Hz, H13); 3.25 (s, 3H, H15); 3.73 (t, 4H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 4.2$ Hz, H14); 3.80 (m, 1H, H4); 4.12 (dd, 1H, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 8.8$ Hz, H3a); 4.45 (m, 1H, H3b); 4.95 (m, 2H, H6); 7.10 (m, 1H, H7); 7.20 (m, 1H, H6); 7.50 (d, $^3J_{\text{H8-F}} = 16.7$ Hz, 1H, H9).

2.6 (5R)-5-(Azidomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (11)

In einem 50 mL Rundkolben mit Rückflusskühler und Blasenähler werden 833 mg (374 g/mol; 2.36 mmol) des Sulfonats **10** in 18 mL DMF vorgelegt und 588 mg (65 g/mol; 9.04 mmol; 3.83 Äq.) NaN_3 zugefügt, 7 h bei 75 °C und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Dabei bildet sich ein farbloser Niederschlag. Ein DC zeigt, dass kein Edukt mehr vorhanden ist.

Die Reaktionsmischung wird mit 14 mL EtOAc und 35 mL Wasser versetzt, wobei sich der Niederschlag wieder auflöst. Nach der Trennung der Phasen wird die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt als 780 mg gelblichen amorphen Feststoff.

Das Rohprodukt wird chromatographisch aufgereinigt (23 g Kieselgel, Laufmittelgemisch Tol/EtOAc 1:1, Fraktionsgröße 20 mL). Man erhält das Produkt als 668 mg farblosen Feststoff aus den Fraktionen 4-6.

$M(\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}) = 321.31$ g/mol

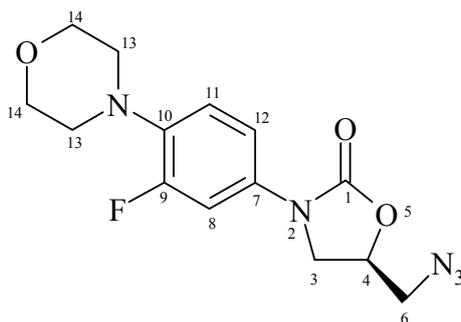
Ausbeute: 668 mg (88 %)

DC: $R_f = 0.49$ (EtOAc); UV-Aktiv und anfärben mit Iod

Smp.: 102 – 103 °C

IR:

ν [cm^{-1}] = 2964 m (CH_2); 2917 m; 2853 m (CH); 2093 vs (Azid); 1743 vs ($\text{C}=\text{O}$); 1517 s ($\text{C}=\text{C}$, Ar.); 1218 s ($\text{C}-\text{F}$); 1110 s; 746 m.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 3.04 (t, 4H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 4.6$ Hz, H13); 3.57 (dd, 1H, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 4.5$ Hz, H3a); 3.68 (dd, 1H, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 4.4$ Hz, H3b); 3.80 (dd, 1H, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J_{\text{H4-H6a}} = 6.2$ Hz, H6a); 3.85 (t, 4H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 4.6$ Hz, H14); 4.03 (dd, 1H, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J_{\text{H4-H6b}} = 8.9$ Hz, H6b); 4.78 (dddd, 1H, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 4.5$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 4.4$ Hz, $^3J_{\text{H4-H6a}} = 6.2$ Hz, $^3J_{\text{H4-H6b}} = 8.9$ Hz, H4); 6.92 (dd, 1H, $^3J_{\text{H11-H12}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{H11-F}} = 9.1$ Hz, H11); 7.12 (dd, $^3J_{\text{H11-H12}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{H8-H12}} = 2.13$ Hz, H12); 7.44 (dd, 1H, $^3J_{\text{H8-F}} = 14.3$ Hz, $^4J_{\text{H8-H12}} = 2.13$ Hz, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 47.68 (C3); 51.21 (C13); 53.24 (C6); 67.15 (C14); 70.84 (C4); 107.70 (d, $^2J_{\text{C8-F}} = 26.3$ Hz, C8); 114.15 (C12); 119.07 (d, $^3J_{\text{C11-F}} = 4.1$ Hz, C11); 133.13 (d, $^2J_{\text{C10-F}} = 10.4$ Hz, C10); 136.76 (d, $^3J_{\text{C7-F}} = 8.93$ Hz, C7); 154.47 (d, $^1J_{\text{C9-F}} = 15.2$ Hz, C9); 156.51 (C1).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 321.1 ($[\text{M}]^+$, 100%); 208.1 (15%); 191.0 (85.6%); 190.0 (69.5%); 163.9 (29.5%); 150.0 (63.5%); 149.0 (30.2%); 136.0 (15.1%); 122.0 (11.1%).

2.7 [(5S)-3-(3-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl-acetamid (1) (Linezolid)

In einem 10 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 549 mg (321.31 g/mol; 1.71 mmol) des Azids **11** mit 2.68 mL (76.11 g/mol; 2.863 g; 37.62 mmol; 1.07 g/mL; 22 Äq.) Thioessigsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 40 °C erwärmt und 72 h lang gerührt. Nach dieser Zeit ist im DC kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden.

Die Reaktionsmischung wird in 2 mL Tol/EtOAc 1:1 aufgenommen und chromatographiert (30 g Kieselgel, Fraktionsgröße 30 mL). Als Laufmittelgemisch wird Tol/EtOAc 9:1 bis Fraktion 10, Tol/EtOAc 2:1 bis Fraktion 21, EtOAc bis Fraktion 26 und EtOAc/MeOH 5:1 bis Fraktion 35 verwendet. Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 29-30 als 454 mg farblosen Feststoff.

$M(C_{16}H_{20}N_3O_4F) = 337.35 \text{ g/mol}$

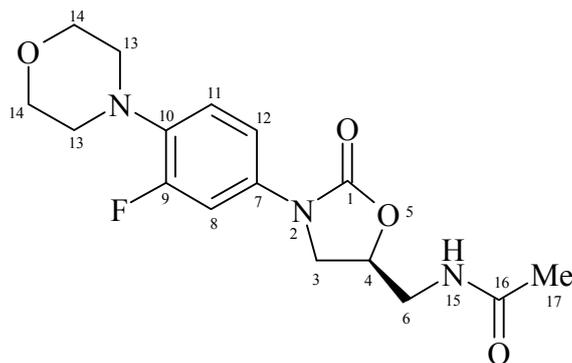
Ausbeute: 454 mg (79 %)

DC: R_f = 0.08 (Tol/EtOAc = 9:1), UV-Aktiv und anfärben mit Iod

Smp.: 181 °C

IR:

$\nu \text{ [cm}^{-1}\text{]} =$ 3332 s (NH); 1735 vs (C=O); 1660 s (C=O, Amid); 1514 s (C=C Ar.); 1423 s; 1334 m; 1273 m; 1227 s (C-F); 1197 s; 1115 s; 1080 m; 1050 m; 935 m; 869 m; 755 m; 662 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 2.05 (s, 3H, H17); 3.05 (t, 4H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 4.6$ Hz, H13); 3.61 (ddd, 1H, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{H4-H6a}} = 6.1$ Hz, $^3J_{\text{H6a-H15}} = 6.0$ Hz, H6a); 3.69 (ddd, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{H4-H6b}} = 5.9$ Hz, $^3J_{\text{H6b-H15}} = 3.2$ Hz, H6b); 3.75 (dd, 1H, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 6.8$ Hz, H3a); 3.86 (t, 4H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 4.6$ Hz, H14); 4.01 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 8.9$ Hz, H3b); 4.76 (dddd, 1H, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H4-H6a}} = 6.1$ Hz, $^3J_{\text{H4-H6b}} = 5.9$ Hz, H4); 6.22 (s, br, 1H, H15); 6.91 (dd, 1H, $^3J_{\text{H11-H12}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{H11-F}} = 9.1$ Hz, H11); 7.06 (dd, $^3J_{\text{H11-H12}} = 8.7$ Hz, $^4J_{\text{H8-H12}} = 2.1$ Hz, H12); 7.42 (dd, 1H, $^3J_{\text{H8-F}} = 14.3$ Hz, $^4J_{\text{H8-H12}} = 2.1$ Hz, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 23.33 (C17); 42.17 (C6); 47.85 (C3); 51.20 (C13); 67.16 (C14); 72.13 (C4); 107.74 (d, $^2J_{\text{C8-F}} = 26.4$ Hz, C8); 114.12 (C12); 119.06 (d, $^3J_{\text{C11-F}} = 3.9$ Hz, C11); 133.14 (d, $^2J_{\text{C10-F}} = 10.2$ Hz, C10); 136.73 (d, $^3J_{\text{C7-F}} = 8.5$ Hz, C7); 154.53 (d, $^1J_{\text{C9-F}} = 15.1$ Hz, C9); 156.51 (C1); 171.29 (C16).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 337.3 ($[\text{M}]^+$, 100 %); 319.3 (7.9 %); 293.3 (23.8 %); 234.3 (16.8 %); 209.2 (20.9 %); 196.2 (8 %); 176.2 (8.2 %); 164.1 (5.6 %); 151.2 (6.9 %); 150.1 (5.8 %); 149.1 (5.1 %); 138.1 (7 %); 85.1 (5.8 %); 44.0 (5.6 %).

Elementaranalyse:

	C	H	N
berechnet (%)	56.97	5.98	12.46
gefunden (%)	56.94	5.68	12.41

3 Synthese von (5S)-N-((2-Oxo-3-phenyloxazolidin-5-yl)-methyl)-acetamid (2a)

3.1 Benzylphenylcarbamat (12a)

Zu einer Lösung von 1.82 mL (93.1 g/mol, 1.86 g, 1.02 g/mL, 20 mmol) Anilin in 34 mL Aceton in einem 100 mL Rundkolben werden bei 0 °C 40 mL (4.23 g, 105.50 g/mol, 40 mmol, 2 Äq.) einer 10%igen wässrigen Natriumcarbonatlösung gegeben. Dann werden über einen Zeitraum von drei Minuten 3.40 mL (170.60 g/mol, 4.09 g; 1.20 g/mL, 24 mmol; 1.2 Äq.) Chlorameisensäurebenzylester zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fällt ein weißer Niederschlag aus. Im DC ist nun kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen.

Das Reaktionsgemisch wird nun mit 10 mL Wasser versetzt, die Phasen getrennt und anschließend die wässrige Phase zweimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 mL Wasser und danach mit 10 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 4.88 g gelben Feststoff.

Das Rohprodukt wird durch Chromatographie (150 g Kieselgel Tol/EtOAc 19:1, Fraktionsgröße 150 mL) gereinigt. Man erhält das Produkt nach Entfernen des Lösungsmittels aus den Fraktionen 4 und 5 als 2.15 g gelben Feststoff.

$M(C_{14}H_{13}NO_2) = 227 \text{ g/mol}$

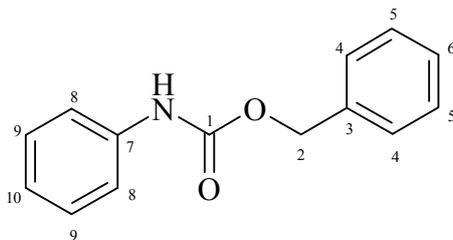
Ausbeute: 2.15 g (9.47 mmol, 47 %)

DC: $R_f = 0.42$ (Tol/EtOAc 19:1), UV-aktiv und Anfärben mit Iod

Smp.: 76 - 77 °C

IR:

ν [cm⁻¹] = 3269 w (NH); 1688 s (C=O); 1598 m (C=C Ar.); 1543 s (C=C Ar.); 1443 m; 1315 m; 1236 vs; 694 vs.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 5.22 (s, 2H, H₂); 6.64 (bs, 1H, NH); 7.08 (t, 1H, H₁₀); 7.28-7.44 (m, 9H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 67.28 (C₂); 118.94 - 129.32 (C_{Ar}); 138.01 (C₃); 136.31 (C₇); 154.00 (C₁).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 227.2 ([M⁺], 11.9 %); 183.2 (17.8 %); 92.1 (9.9 %); 91.1 ([PhCH₂]⁺, 100 %);
77.1 ([C₆H₅]⁺, 5.7 %); 65.1 ([C₅H₅]⁺, 10.9 %); 51.0 ([C₄H₃]⁺, 3.0 %).

3.2 (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-phenyloxazolidin-2-on (13a)

In einen ausgeheizten 250 mL Schlenkkolben wird unter N₂ 1.73 g (227 g/mol; 7.62 mmol) Benzylphenylcarbammat (**12a**) in 52 mL trockenem THF vorgelegt. Die Lösung wird auf –78 °C gekühlt und es werden im Verlauf von 5 Minuten 5.7 mL (9.1 mmol; 1.2 Äq.) einer 1.6 Molaren Lösung von *n*-BuLi in Hexan zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei –78 °C gerührt. Zu der nun grün gefärbten Lösung werden 1.30 mL (144.17 g/mol, 1.32 g, 1.018 g/mL, 9.16 mmol; 1.2 Äq.) Glycidylbutyrat zugegeben. Die Farbe der Lösung ändert sich von grün nach gelb. Nach 1 h bei –78 °C wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und man rührt weitere 5 h.

Die klare, gelbe Lösung wird nun mit 20 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit 25 mL EtOAc extrahiert und anschließend werden die vereinigten organischen Phasen je einmal mit 25 mL Wasser und 30 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Man erhält das Rohprodukt als gelbes Öl. Es wird an 50 g Kieselgel (Laufmittel EtOAc, Fraktionsgröße 50 mL) chromatographiert. Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 3 bis 5 als 811 mg gelben Feststoff.

$M(\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3) = 193 \text{ g/mol}$

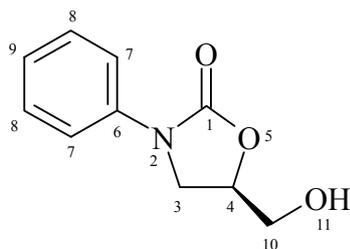
Ausbeute: 811 mg (4.20 mmol, 55 %)

DC: R_f = 0.32 (EtOAc), UV-aktiv und Anfärben mit Iod

Smp.: 132 - 133 °C

IR:

$\nu [\text{cm}^{-1}] =$ 3200 w (OH); 2942 w; 2511 m; 1710 vs (C=O); 1597 w (C=C Ar.); 1485 m (C=C Ar.); 1420 m; 1146 s; 754 vs.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD):

δ [ppm] = 3.32 (m, 1H, H11); 3.71 (dd, 1H, $^2\text{J} = 12.5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H3a-H4}} = 3.5$ Hz, H3a); 3.85 (dd, 1H, $^2\text{J} = 12.5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H3b-H4}} = 3.3$ Hz, H3b); 3.94 (dd, 1H, $^2\text{J} = 8.9$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H4-H10a}} = 6.5$ Hz, H10a); 4.13 (dd, überlappend, 1H, $^2\text{J} = 8.9$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H4-H10b}} = 6.5$ Hz, H10b); 4.74 (dddd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H3a-H4}} = 3.5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H3b-H4}} = 3.3$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H4-H10a}} = 6.5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H4-H10b}} = 6.5$ Hz, H3); 7.14 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H8-H9}} = 7.6$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H7-H9}} = 1.2$ Hz, H9); 7.38 (dd, 2H, $^3\text{J}_{\text{H8-H9}} = 7.6$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H7-H9}} = 3.2$ Hz, H8); 7.58 (dd, 2H, $^3\text{J}_{\text{H7-H8}} = 3.2$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H7-H9}} = 1.2$ Hz, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD):

δ [ppm] = 46.6 (C3); 62.1 (C10); 73.9 (C4); 118.6 (C7); 124.0 (C9); 128.8 (C8); 138.6 (C6); 156.1 (C1).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 193.2 ($[\text{M}^+]$, 100 %); 162.2 ($[\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$, 8.1 %); 148.2 (4.5 %); 130.1 (10.8 %); 118.1 (19.7 %); 106.1 (48.1 %); 77.1 (49.2 %).

3.3 (5*R*)-(2-Oxo-3-phenyloxazolidin-5-yl)methyl-methansulfonat (14a)

In einem ausgeheizten 50 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 705 mg (193 g/mol; 3.65 mmol) (*R*)-5-(Hydroxymethyl)-3-phenyloxazolidin-2-on (**13a**) in 31 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und es werden langsam nacheinander 1.30 mL (101.19 g/mol, 936 mg, 0.72 g/mL; 9.25 mmol, 2.5 Äq.) Triethylamin und 340 µL (115 g/mol, 503 mg, 1.48 g/mL, 4.38 mmol; 1.2 Äq.) Methansulfonylchlorid zugefügt. Es wird weitere 5 h bei 0 °C unter N₂ gerührt. Ein DC zeigt nach dieser Zeit keinen Eduktflecken mehr.

Die Mischung wird mit 3 mL Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 3 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit 2 mL Wasser und mit 2 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt.

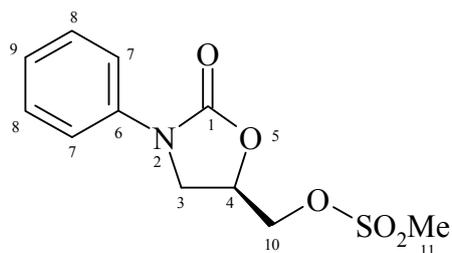
Man erhält das Rohprodukt als 735 mg gelben Feststoff, welcher ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung verwendet wird.

$$M(C_{11}H_{13}NO_5S) = 271 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 735 mg (2.71 mmol, 74 %)

IR:

ν [cm⁻¹] = 3033 w; 2938 w (CH₂); 1741 vs (C=O); 1598 m (C=C, Ar.); 1487 s (C=C, Ar.); 1419 s; 1338 vs (RSO₃R'); 1237 s; 1168 vs (RSO₃R'); 1133 vs; 947 vs.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 3.10 (s, 3H, H11); 3.97 (dd, 1H, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 6.2$ Hz, H3a); 4.17 (dd, überlappend, 1H, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 6.2$ Hz, H3b); 4.43 (dd, 1H, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J_{\text{H4-H10a}} = 4.3$ Hz, H10a); 4.51 (dd, 1H, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J_{\text{H4-H10b}} = 3.8$ Hz, H10b); 4.93 (tdd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 6.2$ Hz, $^3J_{\text{H4-H10a}} = 4.3$ Hz, $^3J_{\text{H4-H10b}} = 3.8$ Hz, H3); 7.18 (d, 1H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.5$ Hz, H9); 7.39 (dd, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{H7-H8}} = 7.5$ Hz, H7); 7.53 (d, 2H, $^3J_{\text{H7-H8}} = 7.5$ Hz, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 38.18 (C11); 46.83 (C3); 68.29 (C10); 69.69 (C4); 118.68 (C7); 124.87 (C9); 129.47 (C8); 134.0 (C6); 138.0 (C1).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 271.1 ($[\text{M}^+]$, 100 %); 162.1 (13 %); 148.1 (15.9 %); 132.1 (23 %); 130.1 (52.3 %); 104.1 (83.9 %); 77.0 (55.8 %).

3.4 (5R)-5-(Azidomethyl)-3-phenyloxazolidin-2-on (15a)

Zu einer Lösung von 735 mg (271 g/mol; 2.7 mmol) (5R)-(2-Oxo-3-phenyloxazolidin-5-yl)methylmethansulfonat (**14a**) in 16.5 mL trockenem DMF werden unter N₂ 351 mg (65 g/mol; 5.4 mmol; 2 Äq.) Natriumazid zugefügt und unter Rückfluss bei 80 °C 4 h lang gerührt.

Die Mischung wird mit 15 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase mit 20 mL EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und je einmal mit 15 mL Wasser und 15 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 544 mg gelbes Öl.

Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (20 g Kieselgel, Toluol/EtOAc 19:1, Fraktionsgröße 20 mL) gereinigt. Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 7 bis 15 als 340 mg weißen Feststoff.

$$M(C_{10}H_{10}N_4O_2) = 218 \text{ g/mol}$$

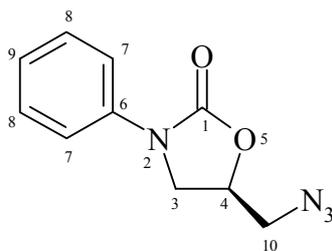
Ausbeute: 340 mg (1.56 mmol, 58 %)

DC: R_f = 0.18 (Tol/EtOAc 19:1), UV-aktiv und Anfärben mit Iod

Smp.: 77 °C

IR:

ν [cm⁻¹] = 3289 w; 2924 w; 2857 w; 2102 s (Azid); 1731 s (C=O); 1650 w; 1598 m (C=C Ar.); 1501 vs; 1414 vs; 1283 s; 1131 vs; 749 vs.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 3.59 (dd, 1H, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 4.7$ Hz, H3a); 3.71 (dd, 1H, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 4.5$ Hz, H3b); 3.88 (dd, 1H, $^2J = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H4-H10a}} = 8.9$ Hz, H10a); 4.10 (dd, 1H, $^2J = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H4-H10b}} = 8.9$ Hz, H10b); 4.79 (tdd, 1H, $^3J_{\text{H4-H10}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 4.7$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 4.5$ Hz, H3); 7.19 (dd, 1H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 17.0$ Hz, $^4J_{\text{H7-H9}} = 2.4$ Hz, H9); 7.38 (dd, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 17.0$ Hz, $^3J_{\text{H7-H8}} = 4.0$ Hz, H8); 7.55 (dd, 2H, $^3J_{\text{H6-H7}} = 4.0$ Hz, $^4J_{\text{H7-H9}} = 2.8$ Hz, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 47.70 (C3); 53.29 (C10); 70.78 (C4); 118.53 (C7); 124.59 (C9); 129.37 (C8); 138.11 (C6); 154.16 (C1).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 218.1 ($[\text{M}^+]$, 95.5 %); 161.1 ($[\text{M}-\text{CH}_2\text{N}_3]^+$, 100 %); 118.1 (51.8 %); 77.0 (93.4 %).

3.5 (5S)-N-((2-Oxo-3-phenyloxazolidin-5-yl)methyl)-acetamid (2a)

In einem 10 mL Schlenkkolben werden 100 mg (218 g/mol; 0.46 mmol) (5R)-5-(Azidomethyl)-3-phenyloxazolidin-2-on (**15a**) vorgelegt. Unter N₂ werden 0.72 mL (76.11 g/mol, 770 mg; 1.07 g/mL; 10.12 mmol; 22 Äq.) Thioessigsäure zugetropft. Die gelbe Reaktionsmischung wird 3 Tage unter N₂ bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird die überschüssige Thioessigsäure am Rotationsverdampfer abdestilliert (40 °C, 10 mbar) und der Rückstand ohne weitere Aufarbeitung chromatographiert (5 g Kieselgel, Tol/EtOAc 9:1, ab Fraktion 20: Tol/EtOAc 3:1, Fraktionsgröße 5 mL).

Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 44 bis 55 als 38 mg weißen Feststoff.

$$M(C_{12}H_{14}N_2O_3) = 234 \text{ g/mol}$$

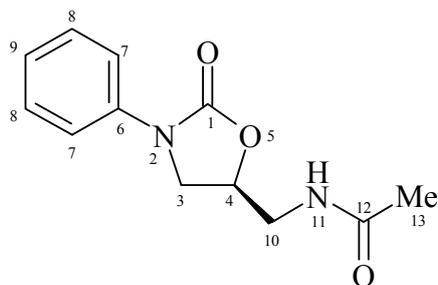
Ausbeute: 38 mg (36 %)

DC: R_f = 0.10 (Tol/EtOAc; 9:1), UV-aktiv und Anfärben mit Iod

Smp.: 128 °C

IR:

ν [cm⁻¹] = 3297 m; 2360 w; 1753 m (C=O, Carbamat); 1731 vs (C=O, Amid); 1653 s; 1545 s (C=C, Ar.); 1406 s; 1221 s; 1049 m; 747 s.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 2.02 (s, 3H, H13); 3.60 (dt, 1H, $^2\text{J} = 14.7$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H4-H10a}} = 6.2$ Hz, H10a); 3.71 (ddd, 1H, $^2\text{J} = 14.7$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H4-H10b}} = 6.4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H10b-H11}} = 3.32$ Hz, H10b); 3.79 (dd, 1H, $^2\text{J} = 9.1$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H3a-H4}} = 6.8$ Hz, H3a); 4.07 (dd, 1H, $^2\text{J} = 9.2$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H3b-H4}} = 6.8$ Hz, H3b); 4.78 (ddd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H4-H10b}} = 9.2$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H3a-H4}} = 6.2$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H3b-H4}} = 6.4$ Hz, H4); 6.28 (bs, 1H, H11); 7.15 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H8-H9}} = 7.4$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H7-H9}} = 2.5$ Hz, H10); 7.37 (dd, 2H, $^3\text{J}_{\text{H8-H9}} = 7.4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H7-H8}} = 4.1$ Hz, H8); 7.50 (dd, 2H, $^3\text{J}_{\text{H7-H8}} = 4.1$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H7-H9}} = 2.5$ Hz, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 23.35 (C13); 42.24 (C10); 47.83 (C3); 72.13 (C4); 118.59 (C7); 124.62 (C9); 129.38 (C8); 138.11 (C6); 154.73 (C1); 171.29 (C12).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 234.2 ($[\text{M}^+]$, 44.8 %); 190.2 (66.8 %); 162.1 ($[\text{M-CH}_2\text{NHAc}]^+$, 61.2 %); 131.1 (75.1 %); 130.1 (97.8 %); 93.1 (100 %); 77.0 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 72.8 %); 43.0 (53.1 %).

4 Synthese von (5S)-N-((2-Oxo-3-(4-*tert.*-butylphenyl)-oxazolidin-5-yl)-methyl)-acetamid (2b)

4.1 Benzyl-(4-*tert.*-butyl-phenyl)-carbammat (12b)

In einem 100 mL Rundkolben werden 1.492 mg (149 g/mol, 10 mmol) 4-*tert.*-Butylanilin in 30 mL Aceton vorgelegt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 1.680 g (84 g/mol, 20 mmol, 2 Äq.) von Natriumhydrogencarbonat in 15 mL Wasser dazugegeben. Dann werden über einen Zeitraum von drei Minuten 1.47 mL (170 g/mol, 1.77 g; 1.20 g/mL, 10.4 mmol; 1.04 Äq.) Chlorameisensäurebenzylester zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fällt ein weißer Niederschlag aus. Im DC ist nun kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen.

Das Reaktionsgemisch wird nun auf 100 mL Eiswasser gegossen. Dabei fällt weiteres Produkt aus. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus 5 mL Di-*n*-Butylether umkristallisiert. Man erhält das Produkt als 1.895 g farblose Kristalle.

$$M(\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2) = 283 \text{ g/mol}$$

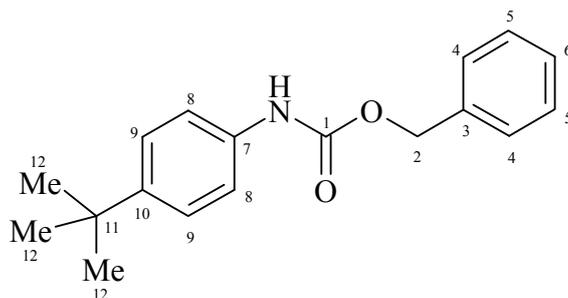
Ausbeute: 1.895 g (6.70 mmol, 67 %)

DC: $R_f = 0.75$ (Tol/EtOAc 1:1), UV-aktiv und Anfärben mit Iod

Smp.: 99 °C

IR:

ν [cm^{-1}] = 3335 w (NH); 1694 s (C=O); 1596 m (C=C Ar.); 1539 s (C=C Ar.); 1439 m; 1319 m; 1230 vs; 740 vs.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.35 (s, 9H, H12); 5.24 (s, 2H, H2); 6.80 (bs, 1H, NH); 7.34-7.45 (m, 9H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 31.42 (C12); 34.32 (C11); 66.96 (C2); 118.64 – 128.80 (C_{Ar}); 135.16 (C3);
136.17 (C7); 146.48 (C10); 153.50 (C1).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 283.2 ($[\text{M}^+]$, 2.0 %); 149.1 ($[\text{tert.-Butylanilin}]^+$, 100 %).

GC-MS (Hochauflösung, EI):

M/z [g/mol] = 283.1580 ($[\text{M}]^+$, ber. 283.1572).

4.2 (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-(4-tert.-butyl-phenyl)-oxazolidin-2-on (13b)

In einen ausgeheizten 250 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 1.30 g (283 g/mol; 4.6 mmol) Benzyl-4-(tert.-butyl)phenyl-carbamat (**12b**) in 35 mL trockenem THF vorgelegt. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt und es werden im Verlauf von 5 Minuten 3.44 mL (5.51 mmol; 1.2 Äq.) einer 1.6 Molaren Lösung von *n*-BuLi in Hexan zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei -78 °C gerührt. Zu der dunkelgelb gefärbten Lösung werden 770 µL (144.17 g/mol, 794 g, 1.018 g/mL, 5.51 mmol; 1.2 Äq.) Glycidylbutyrat zugegeben. Die Reaktionsmischung klart dabei etwas auf. Nach 1 h bei -78 °C wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und man rührt weitere 5 h.

Die klare, gelbe Lösung wird nun mit 10 mL EtOAc und 15 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit 15 mL EtOAc extrahiert und anschließend werden die vereinigten organischen Phasen je einmal mit 15 mL Wasser und 10 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Man erhält das Rohprodukt als gelbes Öl. Es wird an 90 g Kieselgel (Laufmittel Tol/EtOAc 1:1, Fraktionsgröße 70 mL) chromatographiert. Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 6 bis 8 als 515 mg gelben Feststoff.

$$M(C_{14}H_{19}NO_3) = 249 \text{ g/mol}$$

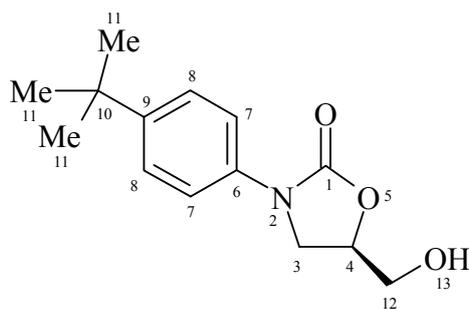
Ausbeute: 515 mg (2.07 mmol, 45 %)

DC: R_f = 0.18 (Tol/EtOAc 1:1), UV-aktiv und Anfärben mit Iod

Smp.: 99 °C

IR:

ν [cm⁻¹] = 3315 w (OH); 2957 w; 1738 vs (C=O); 1615 w (C=C Ar.); 1479 m (C=C Ar.); 1425 m; 1152 m; 1135 m; 833 m; 755 m.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD):

δ [ppm] = 1.30 (s, 9H, H11); 2.85 (s, br, H13); 3.73 (dd, 1H, $^2J = 13.0$ Hz, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 2.2$ Hz, H3a); 3.98 (m, 3H, H3, H12b); 4.72 (m, 1H, H4); 7.38 (dd, 2H, $^3J_{\text{H7-H8}} = 8.55$ Hz, $^4J_{\text{H8-H8}'} = 3.58$ Hz, H8); 7.45 (dd, 2H, $^3J_{\text{H7-H8}} = 8.55$ Hz, $^4J_{\text{H7-H7}'} = 2.3$ Hz, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD):

δ [ppm] = 31.3 (C11); 34.3 (C10); 46.5 (C3); 62.8 (C12); 73.0 (C4); 118.2 (C7); 125.9 (C8); 135.4 (C6); 147.2 (C9); 155.0 (C1).

GC-MS (Hochauflösung, EI):

M/z [g/mol] = 267.1696 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, ber. 267.1709); 250.1432 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 250.1443).

4.3 (5*R*)-(3-(4-*tert.*-Butyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-yl)methylmethansulfonat (14b)

In einem ausgeheizten 25 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 630 mg (249 g/mol; 2.53 mmol) (*R*)-5-(Hydroxymethyl)-3-(4-*tert.*-butylphenyl)-oxazolidin-2-on (**13b**) in 10 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und es werden langsam nacheinander 702 µL (101.19 g/mol, 511 mg, 0.72 g/mL; 5.06 mmol, 2 Äq.) Triethylamin und 204 µL (115 g/mol, 404 mg, 1.48 g/mL, 3.54 mmol; 1.4 Äq.) Methansulfonylchlorid zugefügt. Es wird 3 h bei 0 °C unter N₂ gerührt. Dabei bildet sich ein farbloser Niederschlag. Ein DC zeigt nach dieser Zeit keinen Eduktflecken mehr.

Die Mischung wird mit 5 mL Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 10 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit 3 mL Wasser und mit 3 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt.

Man erhält das Rohprodukt als 815 mg gelben Feststoff, welcher ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung verwendet wird.

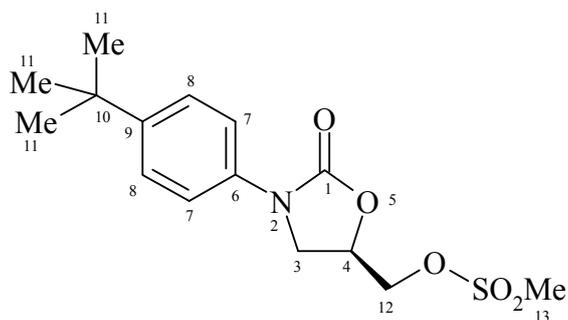
$$M(C_{15}H_{21}NO_5S) = 327 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 815 mg (2.53 mmol, 99 %)

Smp.: 150 °C (Zers.)

IR:

ν [cm⁻¹] = 3016 w; 2957 w (CH₂); 1748 vs (C=O); 1612 m; 1485 s (C=C, Ar.); 1426 s; 1357 vs (RSO₃R'); 1220 s; 1172 vs (RSO₃R'); 1139 m; 952 s; 830 m.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.31 (s, 9H, H11); 3.10 (s, 3H, H13); 3.95 (dd, 1H, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 6.1$ Hz, H3a); 4.17 (dd, überlappend, 1H, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 6.1$ Hz, H3b); 4.56 (dd, 1H, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J_{\text{H4-H12a}} = 4.0$ Hz, H12a); 4.51 (dd, 1H, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J_{\text{H4-H12b}} = 4.0$ Hz, H12b); 4.91 (tdd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 6.1$ Hz, $^3J_{\text{H4-H12a}} = 4.0$ Hz, $^3J_{\text{H4-H12b}} = 4.0$ Hz, H3); 7.42 (m, 4H, H7, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 31.3 (C11); 34.4 (C10); 37.9 (C13); 46.6 (C3); 68.2 (C12); 69.4 (C4); 118.3 (C7); 126.0 (C8); 134.9 (C6); 147.7 (C9); 153.9 (C1).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 327.1 ($[\text{M}^+]$, 13.6 %); 312.1 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 100 %); 172.0 (15.0 %).

GC-MS (Hochauflösung, EI):

M/z [g/mol] = 327.1131 ($[\text{M}]^+$, ber. 327.1140).

4.4 (5R)-5-Azidomethyl-3-(4-tert.-butyl-phenyl)-oxazolidin-2-on (15b)

In einem ausgeheizten 25 mL Schlenkkolben mit Septum werden unter N₂ 811 mg (327 g/mol; 2.48 mmol) (5R)-(2-Oxo-3-(4-tert.-butylphenyl)-oxazolidin-5-yl)-methylmethansulfonat (**14b**) in 18 mL trockenem DMF vorgelegt. Es werden 322 mg (65 g/mol; 4.96 mmol; 2 Äq.) Natriumazid zugefügt und unter Rückfluss bei 80 °C 4 h lang gerührt.

Die Reaktionsmischung wird mit 15 mL Wasser und 10 mL EtOAc versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 15 mL EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und je einmal mit 10 mL Wasser und 10 mL gesättigter NaCl-Lösung extrahiert, dann über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 810 mg gelbes Öl.

Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Toluol/EtOAc 19:1, Fraktionsgröße 25 mL) gereinigt. Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 6 bis 10 als 330 mg weißen Feststoff.

$$M(C_{14}H_{18}N_4O_2) = 274 \text{ g/mol}$$

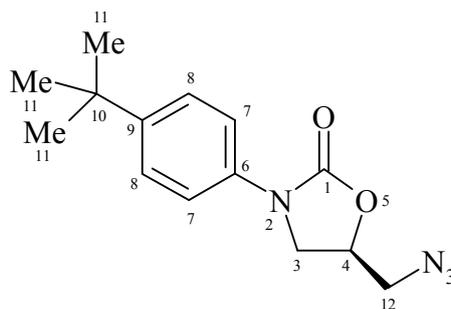
Ausbeute: 330 mg (1.20 mmol, 49 %)

DC: R_f = 0.14 (Tol/EtOAc 19:1), UV-aktiv und Anfärben mit Iod

Smp.: 66 °C

IR:

ν [cm⁻¹] = 2962 w (CH₂); 2868 w; 2103 s (Azid); 1733 s (C=O); 1653 w; 1608 m (C=C Ar.); 1490 s; 1407 s; 1283 s; 1216 s; 1131 vs; 834 s; 754 m.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.31 (s, 9H, H11); 3.57 (dd, 1H, $^2\text{J} = 13.2$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H3a-H4}} = 4.6$ Hz, H3a); 3.68 (dd, 1H, $^2\text{J} = 13.2$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H3b-H4}} = 4.6$ Hz, H3b); 3.85 (dd, 1H, $^2\text{J} = 9.0$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H4-H12a}} = 6.2$ Hz, H12a); 4.09 (dd, 1H, $^2\text{J} = 8.9$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H4-H12b}} = 8.9$ Hz, H12b); 4.77 (tdd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H4-H12}} = 8.9$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H3a-H4}} = 4.6$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H3b-H4}} = 4.6$ Hz, H3); 7.40 (dd, 2H, $^3\text{J}_{\text{H7-H8}} = 9.0$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H8-H8}'} = 2.9$ Hz, H8); 7.46 (dd, 2H, $^3\text{J}_{\text{H7-H8}} = 9.0$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H7-H7}'} = 2.5$ Hz, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 31.27 (C11); 34.31 (C10); 47.47 (C3); 53.03 (C12); 70.58 (C4); 118.12 (C7); 125.94 (C8); 135.19 (C6); 147.35 (C9); 154.05 (C1).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 274.1 ($[\text{M}^+]$, 46.3 %); 259.1 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 100 %); 146.1 (47.8 %).

GC-MS (Hochauflösung, EI):

M/z [g/mol] = 274.1422 ($[\text{M}]^+$, ber. 274.1430).

4.5 **(5S)-N-[3-(4-*tert.*-Butyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamid (2b) und (5S)-N-[3-(4-*tert.*-Butyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-thioacetamid (17)**

In einem 10 mL Schlenkkolben werden 70 mg (274 g/mol; 0.29 mmol) (5*R*)-5-(Azidomethyl)-3-(4-*tert.*-butyl-phenyl)-oxazolidin-2-on (**15b**) vorgelegt. Unter N₂ werden 0.5 mL (76 g/mol, 0.54 g; 1.07 g/mL; 7.1 mmol; 25 Äq.) Thioessigsäure zugetropft. Die gelbe Reaktionsmischung drei Tage lang unter N₂ bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird die überschüssige Thioessigsäure am Rotationsverdampfer abdestilliert (40 °C, 10 mbar) und der Rückstand ohne weitere Aufarbeitung chromatographiert (5 g Kieselgel, Tol/EtOAc 4:1, ab Fraktion 26: EtOAc, Fraktionsgröße 3 mL).

Man erhält das Thioacetamid **17** aus den Fraktionen 14 bis 22 als 18 mg weißen, wachsartigen Feststoff und das Acetamid **2b** als 57 mg farblosen Schaum aus den Fraktionen 35-45.

Hauptprodukt: Acetamid **2b**

$M(C_{12}H_{14}N_2O_3) = 290 \text{ g/mol}$

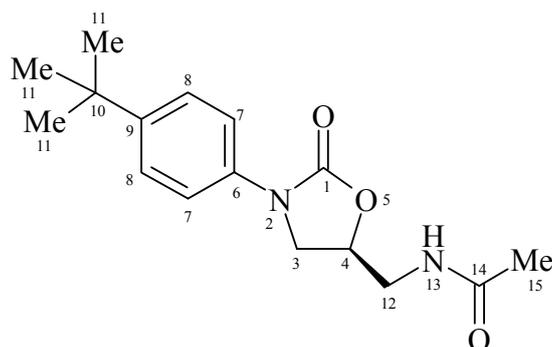
Ausbeute: 57 mg (0.197 mmol, 68 %)

DC: $R_f = 0.10$ (EtOAc), UV-aktiv und Anfärben mit Iod

Smp.: 145 °C

IR:

$\nu [cm^{-1}] =$ 3273 m (CH₂); 2363 w (CH); 1739 (C=O, Carbamat, Amid, überlagert); 1653 s; 1558 s (C=C, Ar.); 1409 s; 1228 s; 1054 m; 751 m.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.30 (s, 9H, H11); 2.02 (s, 3H, H15); 3.60 (dt, 1H, $^2\text{J} = 14.7$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H4-H12a}} = 6.1$ Hz, H12a); 4.04 (dd, 1H, $^2\text{J} = 14.7$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H4-H12b}} = 6.1$ Hz, H12b); 3.78 (dd, 1H, $^2\text{J} = 9.0$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H3a-H4}} = 6.7$ Hz, H3a); 4.05 (dd, 1H, $^2\text{J} = 9.0$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H3b-H4}} = 7.5$ Hz, H3b); 4.76 (m, 1H, H4); 6.26 (t, 1H, $^3\text{J}_{\text{H12-H13}} = 5.2$ Hz, H13); 7.38 (dd, 2H, $^3\text{J}_{\text{H7-H8}} = 9.0$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H8-H8'}} = 2.4$ Hz, H8); 7.42 (dd, 2H, $^3\text{J}_{\text{H7-H8}} = 9.0$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H7-H7'}} = 2.5$ Hz, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 23.11 (C15); 31.29 (C11); 34.33 (C10); 41.96 (C12); 47.64 (C3); 71.86 (C4); 118.21 (C7); 125.96 (C8); 135.21 (C6); 147.43 (C9); 154.57 (C1); 171.01 (C14).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 290.1 ($[\text{M}^+]$, 23 %); 275.1 (15 %); 246.2 (41 %); 231.1 (51 %); 172.1 (68 %); 162.1 (100 %).

GC-MS (Hochauflösung, EI):

M/z [g/mol] = 290.1603 ($[\text{M}]^+$, ber. 290.1630).

Nebenprodukt: Thioacetamid **17**

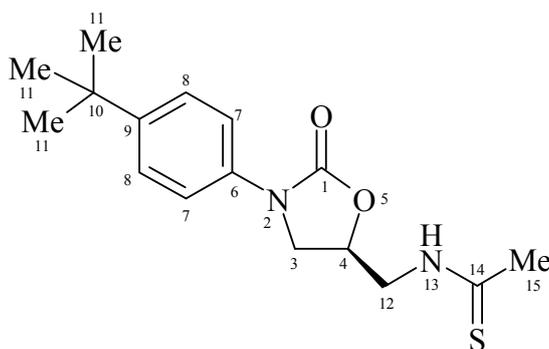
$M(\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}) = 306$ g/mol

Ausbeute: 18 mg (0.059 mmol, 20 %)

DC: $R_f = 0.16$ (Tol/EtOAc; 4:1), UV-aktiv und Anfärben mit Iod

IR:

ν [cm^{-1}] = 2961 m; 2362 w; 1739 s (C=O, Carbamat); 1700 s; 1540 m; 1456 s; 1365 s (C=S); 1092 s; 1017 s; 798 vs.

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.30 (s, 9H, H11); 2.59 (s, 3H, H15); 3.85 (dt, 1H, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J_{\text{H4-H12a}} = 6.9$ Hz, H12a); 4.04 (dd, 1H, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J_{\text{H4-H12b}} = 6.3$ Hz, H12b); 4.10 (dd, 1H, $^2J = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H3a-H4}} = 9.1$ Hz, H3a); 4.22 (dd, 1H, $^2J = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H3b-H4}} = 6.8$ Hz, H3b); 4.98 (m, 1H, H4); 6.28 (bs, 1H, H13); 7.38 (s, 4H, H7,H8).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 31.26 (C11); 33.86 (C10); 34.35 (C15); 47.77 (C12); 47.98 (C3); 71.15 (C4); 118.44 (C7); 126.00 (C8); 134.89 (C6); 147.75 (C9); 154.87 (C1); 203.68 (C14).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 306.3 ($[\text{M}^+]$, 8 %); 247,3 ($[\text{M-C(=S)Me}]^+$, 6 %); 216.2 (19 %); 162.2 (100 %); 147.2 (18%); 89.1 (10 %).

Elementaranalyse:

	C	H	N	S
berechnet (%)	62.71	7.24	9.14	10.46
gefunden (%)	63.02	7.41	8.79	10.00

5 Synthese von *N*-(5-Oxo-4-phenyl-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-acetamid (3a)

5.1 *N*-Acetylglycin-phenylhydrazid (16a)

In einem 250 mL Rundkolben werden 1.170 g (117 g/mol, 10 mmol) *N*-Acetylglycin in 20 mL THF vorgelegt. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt und gleichzeitig eine Lösung von 1.080 g (108 g/mol, 10 mmol) Phenylhydrazin in 50 mL Ethylacetat und eine Lösung von 2.060 g (206 g/mol, 10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 50 mL CH₂Cl₂ zugegeben. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer auf 2 mL Volumen eingeeengt, anschließend mit 50 mL CH₂Cl₂ versetzt und über Nacht gerührt. Dabei entstehen eine rötlich gefärbte Lösung und ein farbloser Niederschlag. Dieser wird abfiltriert und mit 10 mL CH₂Cl₂ gewaschen.

Das Filtrat wird eingedampft und der erhaltene farblose Feststoff (3.922 g) wird durch Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH 9:1, 50 g Kieselgel, Fraktionsgröße 50 mL) gereinigt. Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 6-25 als 1.389 g weißen Feststoff.

$$M(\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2) = 207.23 \text{ g/mol}$$

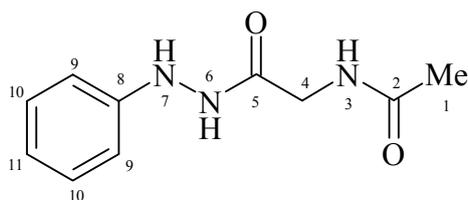
Ausbeute: 1.389 g (67 %)

DC: R_f = 0.27 (EtOAc/MeOH 9:1)

Smp.: 210 °C (Zersetzung)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3280 m (NH); 1716 m (C=O, Hydrazid); 1683 m (C=O, Amid); 1620 s; 1601 s (C=C, ar.); 1547 s; 1439 s; 1426 s; 1374 s; 1270 s; 1223 s; 1026 m; 994 m; 966 m; 749 s; 691 s.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO):

δ [ppm] = 1.80 (s, 3H, H1); 3.48 (d, 2H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 5.65$ Hz, H4); 6.70 (m, 3H, H9, H11); 7.07 (m, 2H, H10); 7.62 (d, 1H, $^3J_{\text{H6-H7}} = 2.60$ Hz, H7); 8.13 (t, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 5.65$ Hz, H3); 9.63 (d, 1H, $^3J_{\text{H6-H7}} = 2.60$ Hz, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO):

δ [ppm] = 22.4 (C1); 40.8 (C4); 112.1 (C9); 118.3 (C11); 128.5 (C10); 149.1 (C8); 168.9 (C2); 169.7 (C5).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 207 ($[\text{M}]^+$, 13 %); 165 ($[\text{M} - \text{Ac}]^+$, 4 %); 108 ($[\text{PhN}_2\text{H}_3]^+$, 100 %); 77 ($[\text{Ph}]^+$, 12 %); 43 ($[\text{AcN}]^+$, 34 %).

GC-MS (Hochauflösung, EI):

M/z [g/mol] = 207.0996 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 207.1008).

Elementaranalyse:

	C	H	N
berechnet (%)	57.96	6.32	20.28
gefunden (%)	57.91	6.14	19.94

5.2 *N*-(5-Oxo-4-phenyl-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-acetamid (**3a**)

Zu einer Lösung von 1.00 g (205 g/mol; 4.8 mmol) *N*-Acetylglycinphenylhydrazid (**16a**) in 2 mL Toluol und 2 mL THF in einem 10 mL Rundkolben mit Blasenzähler werden bei 0 °C 5.32 mL einer 20%igen Phosgenlösung (entspricht 990 mg Phosgen, 99 g/mol; 10 mmol; 2 Äq.) zugetropft. Nach der Zugabe von ca. 2/3 der Phosgenlösung fällt ein farbloser Niederschlag aus. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Der Niederschlag wird abfiltriert und mit 10 mL Toluol gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und durch Säulenchromatographie (EtOAc, 30 g Kieselgel, Fraktionsgröße 30 mL) gereinigt.

Man erhält das Produkt als 984 mg weißen Feststoff aus den Fraktionen 3-6.

$$M(C_{11}H_{11}N_3O_3) = 233.22 \text{ g/mol}$$

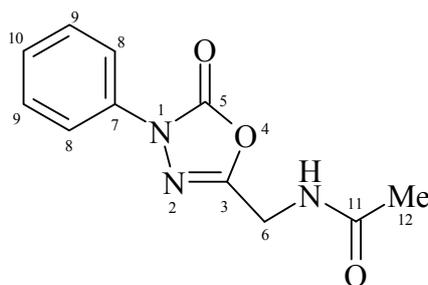
Ausbeute: 984 mg (88 %)

DC: $R_f = 0.3$ (EtOAc, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

Smp.: 120 °C

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 3290 s (NH); 1778 vs (C=O, Carbamat); 1650 s (C=O, Amid); 1549 s (C=C, ar.); 1499 s (C=C, ar.); 1347 s; 1266 m; 1132 m; 1107 m; 950 s; 822 m; 746 s; 732 s; 689 s.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD):

δ [ppm] = 2.03 (s, 3H, H12); 4.38 (s, 2H, H6), 7.26 (t, 1H, $^3J_{\text{H9-H10}} = 7.4$ Hz, H10); 7.44 (dd, 2H, $^3J_{\text{H9-H10}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.8$ Hz, H9); 7.78 (d, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.8$ Hz, C8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

δ [ppm] = 21.15 (C12); 34.39 (C6); 118.16 (C8); 126.03 (C10); 129.03 (C9); 136.23 (C7); 151.19 (C5); 154.02 (C3); 172.47 (C11).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 233 ($[\text{M}]^+$, 100 %); 190 ($[\text{M} - \text{Ac}]^+$, 17 %); 119 ($[\text{PhNCO}]^+$, 44%); 77 ($[\text{Ph}]^+$, 11 %); 43 ($[\text{AcN}]^+$, 48 %).

GC-MS (Hochauflösung, EI):

M/z [g/mol] = 233.0795 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 233.0800).

6 Synthese von *N*-(4-(4-*tert.*-Butyl-phenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-acetamid (3b)

6.1 *N*-Acetylglycin-(4-*tert.*-butylphenyl)-hydrazid (16b)

In einem 100 mL Rundkolben werden 521 mg (117 g/mol, 4.45 mmol) *N*-Acetylglycin in 10 mL THF vorgelegt. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt und gleichzeitig eine Lösung von 890 mg (200 g/mol, 4.45 mmol) 4-*tert.*-Butylphenylhydrazin Hydrochlorid und 774 µL (129 g/mol, 4.45 mmol, 0.742 g/mL, 574 mg) Hünig-Base in 25 mL Ethylacetat und eine Lösung von 917 mg (206 g/mol, 4.45 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 25 mL CH₂Cl₂ zugegeben. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer auf 1 mL Volumen eingeeengt, anschließend mit 25 mL CH₂Cl₂ versetzt und über Nacht gerührt. Dabei entstehen eine rötlich gefärbte Lösung und ein farbloser Niederschlag. Dieser wird abfiltriert und mit 5 mL CH₂Cl₂ nachgewaschen.

Das Filtrat wird eingedampft und der erhaltene orange Schaum (1.58 g) wird durch Säulenchromatographie (EtOAc, ab Fraktion 17 EtOAc/MeOH 9:1, 50 g Kieselgel, Fraktionsgröße 50 mL) gereinigt. Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 19-24 als 313 mg weißen Feststoff.

$$M(\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2) = 263.16 \text{ g/mol}$$

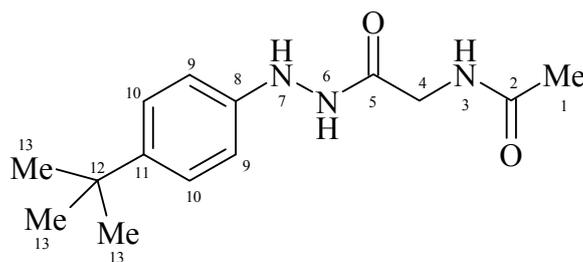
Ausbeute: 313 mg (27 %)

DC: R_f = 0.09 (EtOAc)

Smp.: 245-247 °C (Zersetzung)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3237 m (NH); 1696 m (C=O, Hydrazid); 1677 m (C=O, Amid); 1631 s; 1550 s; 1512 s; 1266 m; 1186 m; 1030 m; 827 m; 720 m; 610 m.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO):

δ [ppm] = 1.22 (s, 9H, H13); 1.86 (s, 3H, H1); 3.74 (d, 2H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 5.9$ Hz, H4); 6.65 (d, 2H, $^3J_{\text{H9-H10}} = 8.7$ Hz, H9); 7.14 (d, 2H, $^3J_{\text{H9-H10}} = 8.7$ Hz, H10); 7.47 (d, 1H, $^3J_{\text{H6-H7}} = 3.0$ Hz, H7); 8.15 (t, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 5.9$ Hz, H3); 9.65 (d, 1H, $^3J_{\text{H6-H7}} = 3.0$ Hz, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO):

δ [ppm] = 22.4 (C1); 31.39 (C13); 34.1 (C12); 40.9 (C4); 112.1 (C9); 125.1 (C10); 140.8 (C11); 146.8 (C8); 168.9 (C2); 169.8 (C5).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 263 ($[\text{M}]^+$, 32 %); 248 (11 %); 164 ($[\text{t-Bu-PhN}_2\text{H}_3]^+$, 66 %).

GC-MS (Hochauflösung, EI):

M/z [g/mol] = 263.1637 ($[\text{M}]^+$, ber. 263.1634).

Elementaranalyse:

	C	H	N
berechnet (%)	63.85	8.04	15.96
gefunden (%)	63.35	7.72	15.68

6.2 *N*-(4-(4-*tert.*-Butyl-phenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-acetamid (**3b**)

In einem 10 mL Rundkolben mit Blasenähler werden 173 mg (263 g/mol; 0.66 mmol) *N*-Acetylglycin-(4-*tert.*-butylphenyl)-hydrazid (**16b**) in 0.4 mL Toluol und 0.4 mL THF gelöst. Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt und 693 µL einer 20%igen Phosgenlösung (entspricht 130 mg Phosgen, 99 g/mol; 1.32 mmol; 2 Äq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei bildet sich ein farbloser Niederschlag.

Der Niederschlag wird abfiltriert und mit 1 mL Toluol gewaschen. Der Niederschlag wird am Hochvakuum getrocknet und durch Säulenchromatographie (Tol/EtOAc 1:1, 6 g Kieselgel, Fraktionsgröße 3 mL) gereinigt.

Man erhält das Produkt als 67 mg weißen Feststoff aus den Fraktionen 13-36.

$$M(C_{15}H_{19}N_3O_3) = 289.14 \text{ g/mol}$$

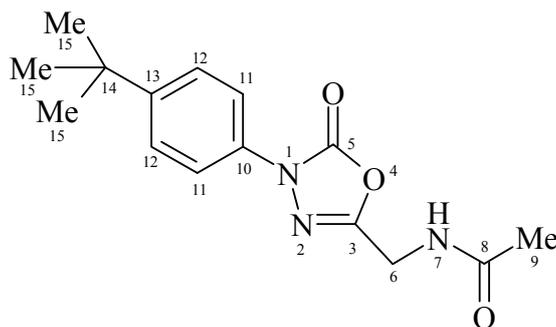
Ausbeute: 67 mg (35 %)

DC: $R_f = 0.33$ (EtOAc, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

Smp.: 110 °C

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 3267 s (NH); 1773 vs (C=O, Carbamat); 1652 s (C=O, Amid); 1516 s (C=C, ar.); 1472 m; 1347 s; 1216 s; 1132 m; 942 m; 833 m; 727 m.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD):

δ [ppm] = 1.31 (s, 9H, H15); 2.02 (s, 3H, H9); 4.38 (s, 2H, H6), 7.47 (d, 2H, $^3J_{\text{H11-H12}} = 9.07$ Hz, H12); 7.69 (d, 2H, $^3J_{\text{H11-H12}} = 9.07$ Hz, H11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

δ [ppm] = 22.87 (C9); 31.73 (C15); 35.34 (C14); 36.07 (C6); 119.30 (C11); 127.11 (C12); 134.93 (C10); 152.53 (C13); 155.05 (C5); 155.06 (C3); 173.89 (C8).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 289 ($[\text{M}]^+$, 42 %); 274 ($[\text{M} - \text{Me}]^+$, 100 %); 175 ($[(4\text{-tert.-BuPhNCO})^+$, 6 %); 43 ($[\text{AcN}]^+$, 11 %).

GC-MS (Hochauflösung, EI):

M/z [g/mol] = 289.1419 ($[\text{M}]^+$, ber. 289.1426).

Elementaranalyse:

	C	H	N
berechnet (%)	62.27	6.62	14.52
gefunden (%)	62.19	6.84	14.31

7 Synthese von *N*-(5-Oxo-1-phenyl-pyrazolidin-3-yl-methyl)-acetamid (4a)

7.1 5-Oxo-1-phenyl-pyrazolidin-3-carbonsäure (19a)

In einem 10 mL Rundkolben mit Rührfisch und Rückflusskühler werden 535 μL (108 g/mol, 5 mmol, 1.009 g/mL, 540 mg) Phenylhydrazin, 650 mg (130 g/mol, 5 mmol) Maleinsäuremonomethylester, 265 mg (106 g/mol, 2.5 mmol, 0.5 Äq.) Natriumcarbonat und 750 μL Wasser vermischt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 100 °C gerührt. Es entsteht ein schwarzbrauner, wachsartiger Feststoff. Die Reaktionsmischung wird nun mit 0.5 mL konz. HCl versetzt. Dabei bilden sich ein rotbrauner Feststoff und eine klare, wässrige Phase. Diese wird abpipettiert und der Rückstand mit 5 mL Et_2O verrieben.

Man erhält die Carbonsäure nach Filtration und Trocknung im Vakuum als 320 mg hellgelben Feststoff. Dieser wird zweimal aus je 5 mL Ethanol umkristallisiert. Man erhält das Produkt in als 173 mg farblose Kristalle.

$$M(\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3) = 206 \text{ g/mol}$$

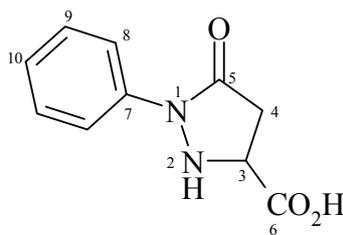
Ausbeute: 173 mg (0.84 mmol, 17 %)

DC: $R_f = 0.3$ (EtOAc, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

Smp.: 165 °C (beginnende Zersetzung, Blasenbildung)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 3224 m (NH); 2899 s; 1722 vs (C=O, Carbonsäure); 1645 vs (C=O, Ring); 1591 s (C=C, ar.); 1488 s (C=C, ar.); 1374 s; 1323 m; 1291 m; 1222 m; 1048 s; 869 m; 756 s; 732 s; 680 s.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO):

δ [ppm] = 2.45 (s, 2H, NH_2^+); 2.75 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.4$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 6.7$ Hz, H4a); 2.88 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.4$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 8.2$ Hz, H4b); 4.13 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 6.7$ Hz, H3); 7.05 (t, 1H, $^3J_{\text{H9-H10}} = 7.3$ Hz; H10); 7.30 (d, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.3$ Hz, H8); 7.83 (d, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.3$ Hz, H9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO):

δ [ppm] = 38.29 (C4); 56.00 (C3); 118.47 (C8) 124.15 (C10); 129.12 (C9); 139.71 (C7); 170.82 (C5); 173.10 (C6).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 205.0613 ($[\text{M-H}]^-$, ber. 205.0619).

7.2 5-Oxo-1-phenyl-pyrazolidin-3-carbonsäuremethylester (20a)

In einem 10 mL Rundkolben mit Rührfisch und Rückflusskühler werden 441 mg (206 g/mol, 2.14 mmol) 5-Oxo-1-phenyl-pyrazolidin-3-carbonsäure (**19a**) in 3 mL CH₂Cl₂ und 1 mL MeOH vorgelegt. Dann werden 10 µL konzentrierte Schwefelsäure zugetropft und die Reaktionsmischung unter Rückfluss erhitzt. Die zunächst trübe Reaktionsmischung klärt dabei auf. Nach 19 h erhält man eine klare Lösung. Ein DC zeigt nach dieser Zeit keinen Eduktflecken.

Das Lösungsmittelgemisch wird im Vakuum entfernt und das zurückbleibende orangegelbe Öl in 10 mL CHCl₃ aufgenommen. Die Lösung wird mit 3 mL ges. NaHCO₃-Lösung und anschließend zweimal mit 3 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet.

Man erhält das Produkt als 423 mg schwach gelb gefärbtes Öl, das bei -30 °C langsam weiße Kristalle bildet.

$$M(C_{11}H_{12}N_2O_3) = 220 \text{ g/mol}$$

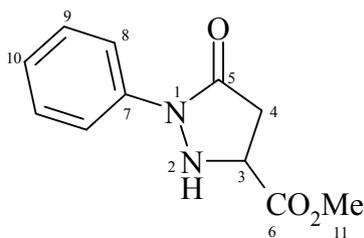
Ausbeute: 423 mg (1.92 mmol, 90 %)

DC: R_f = 0.33 (T/EtOAc 2:1, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

Smp.: 70 °C

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3230 m (NH); 2950 m (CH); 1737 vs (C=O, Ester); 1698 vs (C=O, Amid);
1592 m (C=C, ar.); 1489 m (C=C, ar.); 1450s; 1372 m; 1335 m; 1319 s; 1300 s;
1251 m; 1227 s; 1183 m; 1135 m; 1025 m; 967 m; 929 m; 901 w; 868 w;
784 m; 754 s; 689 s.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 2.99 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.3$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 9.3$ Hz, H4a); 3.00 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.32$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 8.8$ Hz, H4b); 3.85 (s, 3H, H11); 4.39 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 8.8$ Hz, H3); 7.14 (d, 1H, $^3J_{\text{H9-H10}} = 7.5$ Hz, H10); 7.37 (dd, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{H9-H10}} = 7.5$ Hz, H9); 7.82 (d, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.9$ Hz, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 37.94 (C4); 52.97 (C3); 55.32 (C11); 118.51 (C8); 124.74 (C10); 128.78 (C9); 138.20 (C7); 168.20 (C5); 171.24 (C6).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 220.2 ($[\text{M}]^+$, 100 %); 161.1 ($[\text{M} - \text{CO}_2\text{Me}]^+$, 97 %); 118 (11 %); 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 13 %).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 220.0848 ($[\text{M}]^+$, ber. 220.0855).

7.3 5-Hydroxymethyl-2-phenyl-pyrazolidin-3-on (21a)

In einem 10 mL Rundkolben mit Rückflusskühler werden 159 mg (220 g/mol; 0.72 mmol) 5-Oxo-1-phenyl-pyrazolidin-3-carbonsäuremethylester (**20a**) in 1 mL THF vorgelegt. Dann werden 30 mg (38 g/mol; 0.79 mmol; 1.1 Äq.) NaBH₄ zugegeben und die Mischung auf 60 °C erhitzt. Nun werden 170 µL MeOH zugegeben. Dabei kommt es zu einer heftigen Gasentwicklung. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dieser Zeit ist im DC kein Eduktfleck mehr zu erkennen.

Die Reaktionsmischung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, zurück bleibt ein weißer Schaum. Dieser wird mit 3 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 5 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 133 mg gelbliches Öl. Dieses wird durch Säulenchromatographie (5 g Kieselgel, Fraktionsgröße 5 mL, Laufmittel EtOAc) gereinigt. Man erhält das Produkt aus Fraktion 6 bis 15 als 115 mg farbloses Öl. Nach Lösen in CDCl₃ und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erstarrt es zu einem farblosen Feststoff.

$M(C_{10}H_{12}N_2O_2) = 192 \text{ g/mol}$

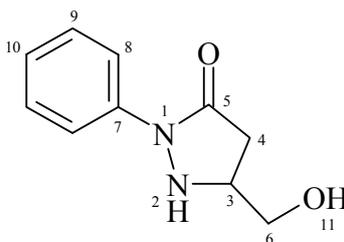
Ausbeute: 115 mg (0.60 mmol, 83 %)

DC: $R_f = 0.24$ (EtOAc, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

Smp.: 98-99 °C

IR (Film):

$\nu \text{ [cm}^{-1}\text{]} =$ 3395 s (NH); 2901 m (CH₂); 1664 vs (C=O, Amid); 1592 s (C=C, ar.); 1494 s (C=C, ar.); 1435 m; 1376 s; 1356 s; 1311 s; 1218 m; 1142 w; 1097 m; 1059 w; 1002 m; 924 m; 906 m; 870 m; 750 s; 692 m.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 2.60 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.8$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 7.9$ Hz, H4a); 2.91 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.8$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 7.7$ Hz, H4b); 3.67 (d, 2H, $^3J_{\text{H3-H6}} = 5.7$ Hz, H6); 3.77 (tdd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 7.7$ Hz; $^3J_{\text{H3-H6}} = 5.7$ Hz, H3); 7.13 (tt, 1H, $^3J_{\text{H9-H10}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H8-H10}} = 0.9$ Hz, H10); 7.35 (m, 2H, H8); 7.81 (m, 2H, H9)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 36.60 (C4); 55.30 (C3); 62.11 (C6); 118.64 (C8); 124.76 (C10); 129.02 (C9); 138.90 (C7); 170.97 (C5).

Elementaranalyse:

	C	H	N
berechnet (%)	62.49	6.29	14.57
gefunden (%)	61.89	5.92	14.36

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 192.2 ($[\text{M}]^+$, 85 %); 161.2 ($[\text{M} - \text{CH}_2\text{OH}]^+$, 100 %); 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 13 %).

7.4 **Methansulfonsäure-5-oxo-1-phenyl-pyrazolidin-3-yl-methylester (22a)**

In einem 50 mL Schlenkkolben mit Rührfisch werden unter N₂ 376 mg (192 g/mol; 1.97 mmol) 5-Hydroxymethyl-2-phenyl-pyrazolidin-3-on (**21a**) in 25 mL trockenem CH₂Cl₂ vorgelegt. Dann werden 2.0 mL (101 g/mol; 14 mmol; 0.728 g/mL; 1.46 g; 7 Äq.) Triethylamin zugefügt. Die Reaktionsmischung wird nun auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 247 mg (114 g/mol; 2.16 mmol; 1.1 Äq.) Mesylchlorid in 4 mL trockenem CH₂Cl₂ wird zugetropft. Es wird eine Stunde lang bei 0 °C und anschließend 28 h lang bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, dabei bleibt ein gelblicher Schaum zurück. Dieser wird nun mit 4 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 15 mL CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Produkt in 66 % Ausbeute als gelbliches Öl.

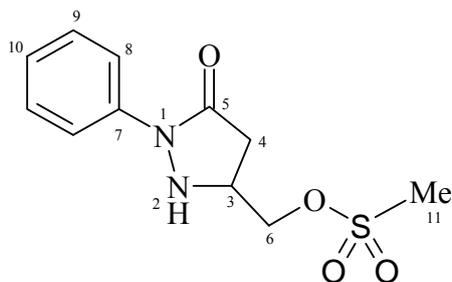
$$M(C_{11}H_{14}N_2O_4S) = 270 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 349 mg (1.29 mmol, 66 %)

DC: R_f = 0.44 (EtOAc, UV-aktiv und anfärben mit Jod, schmiert)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3233 w (NH); 2936 w (CH₂); 1686 s (C=O, Amid); 1594 m (C=C, ar.); 1496 s (C=C, ar.); 1347 vs (RSO₂R'); 1218 w; 1169 vs (SO₂); 959 s; 830 m; 748 s; 691 m.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 2.69 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.8$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 4.9$ Hz, H4a); 3.04 (s, 3H, H11); 3.04 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.8$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 4.9$ Hz, H4b); 4.03 (dddd, 1H, $^3J_{\text{H3-H6}} = 6.2$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6a}} = 5.9$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 4.9$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 4.9$ Hz, H3); 4.27 (dd, 1H, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 11.0$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6a}} = 5.9$ Hz, H6a); 4.37 (dd, 1H, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6b}} = 6.2$ Hz, H6b), 5.05 (s, br, 1H, H2); 7.14 (m, 1H, H10); 7.37 (m, 2H, H8), 7.82 (m, 2H, H9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 36.58 (C11); 37.93 (C4); 46.08 (C3); 68.48 (C6); 118.68 (C8); 124.97 (C10); 129.06 (C9); 138.63 (C7); 169.64 (C5).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 271.3 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 2 %); 191.2 ($[\text{M} - \text{SO}_2\text{Me}]^+$, 43 %); 161.2 ($[\text{M} - \text{CH}_2\text{OSO}_2\text{Me}]^+$, 100 %); 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 26 %).

7.5 5-Azidomethyl-2-phenyl-pyrazolidin-3-on (23a)

In einem 10 mL Rundkolben mit Rührfisch werden 118 mg (270 g/mol, 0.44 mmol) des Mesylats **22a** in 5 mL DMF vorgelegt. Es werden 114 mg (65 g/mol, 1.76 mmol, 4 Äq.) Natriumazid zugegeben und die Reaktionsmischung für 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dieser Zeit ist im DC kein Edukt mehr zu erkennen.

Nun werden 10 mL Wasser zugefügt und mit 20 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit 5 mL Wasser und zweimal mit je 5 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Produkt als 71 mg rötliches Öl.

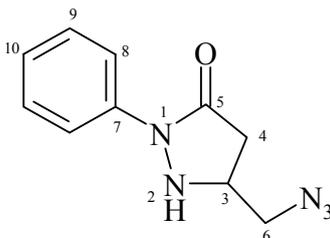
$$M(\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}) = 217 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 71 mg (0.33 mmol, 74 %)

DC: R_f = 0.56 (EtOAc, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3224 w (NH), 2925 w (CH₂), 2097 vs (Azid), 1668 vs (C=O, Amid), 1594 s (C=C, ar.), 1495 s (C=C, ar.), 1351 s, 1309 m, 1282 m, 1208 m, 1091 w, 1070 w, 902 w, 754 s, 691 m, 658 w.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 2.49 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 4.6$ Hz, H4a); 2.89 (m, 1H, H4b);
 3.24 (dd, 1H, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6a}} = 4.6$ Hz, H6a); 3.49 (dd, 1H, $^2J = 12.7$ Hz,
 $^3J_{\text{H3-H6b}} = 7.3$ Hz, H6b); 3.78 (m, 1H, H3); 4.75 (s, br, 1H, H2); 7.09 (t, 1H,
 $^3J_{\text{H9-H10}} = 4.3$ Hz, H10); 7.33 (m, 2H, H8), 7.82 (m, 2H, H9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 37.58 (C4); 52.51 (C6); 53.68 (C3); 118.41 (C9); 124.60 (C10); 128.80 (C8);
 138.60 (C7); 170.03 (C5).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 217.2 ($[\text{M}]^+$, 20 %); 161.2 ($[\text{M} - \text{CH}_2\text{N}_3]^+$, 60 %); 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 100 %).

7.6 *N*-(5-Oxo-1-phenyl-pyrazolidin-3-ylmethyl)-acetamid (4a)

In einem 5 mL Rundkolben mit Rührfisch und Blasenähler werden 53 mg (217 g/mol, 0.24 mmol) des Azids **23a** vorgelegt. Nun werden 0.4 mL (76 g/mol; 428 mg; 5.6 mmol, 1.07 g/mL, 23 Äq.) Thioessigsäure zugetropft. Dabei kommt es zu einer mäßigen Gasentwicklung. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt.

Die Substanz wird am Rotationsverdampfer von der überschüssigen Thioessigsäure befreit, in 0.5 mL EtOAc aufgenommen und chromatographiert (5 g Kieselgel, Fraktionsgröße 3 mL, Laufmittel Tol/EtOAc 9:1, ab Fraktion 13: T/EtOAc 2:1, ab Fraktion 20: Essigester).

Man erhält das Produkt als 30 mg farblosen Feststoff aus den Fraktionen 55 – 70.

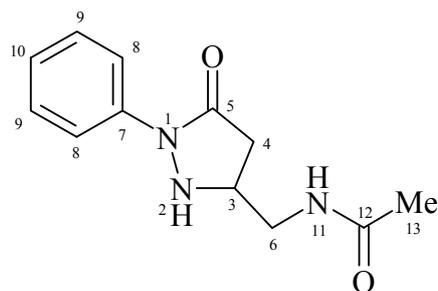
$$M(\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3) = 233 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 30 mg (0.13 mmol, 54 %)

DC: $R_f = 0.1$ (EtOAc, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 2926 w (NH); 1718 s (exocycl. Amid); 1641 s (endocycl. Amid); 1594 m (C=C, ar.); 1495 s (C=C, ar.); 1459 m; 1418 m; 1369 m; 1307 m; 1208 s; 1086 w; 1029 w; 909 m; 757 m; 727 s; 698 m.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$ 3:1):

δ [ppm] = 1.92 (s, 3H, H13); 1.94 (s, br, 1H, H2); 2.38 (d, 1H, $^2J = 17.2$ Hz, H4a); 3.11 (dt, 1H, $^2J = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 8.5$ Hz, H4b); 3.31 (dd, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6a}} = 5.6$ Hz, H6a); 3.40 (dd, 1H, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6b}} = 8.1$ Hz, H6b); 4.16 (s, br, H11); 4.91 (ddd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6a}} = 5.6$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6b}} = 8.1$ Hz, H3); 7.17 (td, 1H, $^3J_{\text{H9-H10}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{H8-H10}} = 1.1$ Hz, H10); 7.36 (dd, 2H, $^3J_{\text{H9-H10}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.8$ Hz, H9); 7.43 (dd, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H8-H10}} = 1.1$ Hz, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$ 3:1):

δ [ppm] = 22.40 (C13); 35.65 (C4); 42.08 (C6); 56.59 (C3); 120.06 (C8); 126.21 (C10); 129.30 (C9); 138.71 (C7); 171.2 (C5); 172.50 (C12).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 233.3 ($[\text{M}]^+$, 62 %); 161.2 ($[\text{M} - \text{CH}_2\text{NHAc}]^+$, 100 %); 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 26 %).

GC-MS (Hochauflösung, EI):

M/z [g/mol] = 233.1164 ($[\text{M}]^+$, ber. 233.1172).

8 Synthese von *N*-(1-(4-*tert.*-Butyl-phenyl)-5-oxo-pyrazolidin-3-yl-methyl)-acetamid (4b)

8.1 1-(4-*tert.*-Butyl-phenyl)-5-oxo-pyrazolidin-3-carbonsäure (19b)

In einem 100 mL Scheidetrichter werden 1.00 g (200 g/mol, 5 mmol) 4-*tert.*-Butylphenylhydrazin-hydrochlorid mit 50 mL Et₂O und 10 mL (20 mmol, 4 Äq.) 2M Natronlauge ausgeschüttelt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhält 4-*tert.*-Butylphenylhydrazin als 750 mg (164 g/mol, 4.57 mmol) weißes Pulver.

In einem 10 mL Rundkolben mit Rührfisch und Rückflusskühler werden 750 mg (164 g/mol, 4.57 mmol) 4-*tert.*-Butylphenylhydrazin, 595 mg (130 g/mol, 4.57 mmol) Maleinsäuremonomethylester, 242 mg (106 g/mol, 2.285 mmol, 0.5 Äq.) Natriumcarbonat und 750 µL Wasser vermischt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 100 °C gerührt. Es entsteht ein schwarzbrauner, wachsartiger Feststoff. Die Reaktionsmischung wird nun mit 0.5 mL konz. HCl versetzt. Dabei bildet sich ein rotbrauner Feststoff und eine klare, wässrige Phase. Diese wird abpipettiert und der Rückstand mit 5 mL Et₂O verrieben.

Man die Carbonsäure nach Filtration und Trocknung im Vakuum als 595 mg hellgelben Feststoff.

$$M(C_{14}H_{18}N_2O_3) = 262 \text{ g/mol}$$

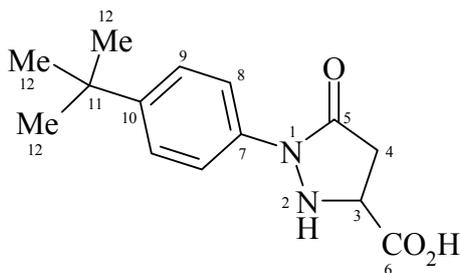
Ausbeute: 595 mg (2.27 mmol, 49 %)

DC: R_f = 0.3 (EtOAc, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

Smp.: > 250 °C

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3365 m (NH); 2970 m; 1735 vs (C=O, Carbonsäure); 1653 s (C=O, Ring); 1516 m; 1364 s; 1227 m; 1217 s; 1009 m; 922 m; 868 m; 835 s.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

δ [ppm] = 1.24 (s, 9H, H12); 2.72 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.5$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 5.4$ Hz, H4a);
 2.98 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.5$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 8.7$ Hz, H4b); 4.20 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 5.4$ Hz, H3); 7.05 (t, 1H, $^3J_{\text{H9-H10}} = 7.3$ Hz; H10); 7.33 (d, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 9.0$ Hz, H9); 7.65 (d, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 9.0$ Hz, H8).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 261.1244 ($[\text{M-H}]^-$, ber. 261.1239).

8.2 1-(*tert.*-Butylphenyl)-5-oxo-pyrazolidin-3-carbonsäure-methylester (20b)

In einem 10 mL Rundkolben mit Rührfisch und Rückflusskühler werden 595 mg (262 g/mol, 2.27 mmol) 1-(*tert.*-Butyl-phenyl)-5-oxo-pyrazolidin-3-carbonsäure (**19b**) 15 mL MeOH vorgelegt und auf -15 °C gekühlt. Dann werden 197 µL (118 g/mol, 2.72 mmol, 321 mg, 1.63 g/mL, 1.2 Äq.) Thionylchlorid zugetropft und die Reaktionsmischung drei Stunden lang gerührt. Ein DC zeigt nach dieser Zeit keinen Eduktflecken.

Das Lösungsmittelgemisch wird im Vakuum entfernt und das zurückbleibende orangegelbe Öl in 10 mL CHCl₃ aufgenommen. Die Lösung wird mit 3 mL ges. NaHCO₃-Lösung und anschließend zweimal mit 3 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet.

Man erhält das Produkt als 576 mg schwach gelb gefärbtes Öl.

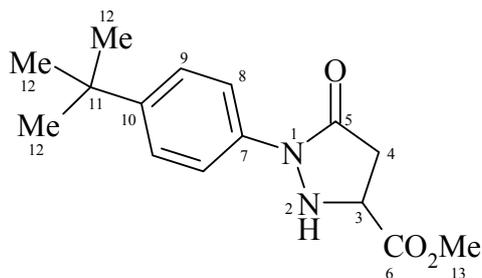
$M(C_{15}H_{20}N_2O_3) = 276 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 576 mg (2.08 mmol, 92 %)

DC: $R_f = 0.35$ (T/EtOAc 2:1, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

$\nu \text{ [cm}^{-1}\text{]} =$ 3222 m (NH); 2959 m; 1741 s (C=O, Ester); 1692 vs (C=O, Amid); 1607 m (C=C, ar.); 1512 s; 1368 m; 1335 m; 1025 m; 928 m; 834 vs; 731 m.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.31 (s, 9H, H12); 2.99 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.3$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 8.8$ Hz, H4a);
 3.00 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.3$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 8.8$ Hz, H4b); 3.84 (s, 3H, H13);
 4.37 (t, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 8.8$ Hz, H3); 7.38 (dd, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 8.9$ Hz, H9); 7.72 (d,
 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.9$ Hz, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 31.30 (C12); 34.40 (C11); 37.80 (C4); 52.95 (C13); 55.34 (C3); 118.44 (C8);
 125.61 (C9); 135.75 (C7); 147.83 (C10); 167.93 (C5); 171.34 (C6).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 276.2 ($[\text{M}^+]$, 100 %); 261.2 ($[\text{M} - \text{Me}]^+$, 65.9 %); 217.2 ($[\text{M} - \text{CO}_2\text{Me}]^+$,
 29.4 %); 161.1 (50.2 %).

8.3 **2-(4-*tert.*-Butyl-phenyl)-5-hydroxymethyl-pyrazolidin-3-on** **(21b)**

In einem 10 mL Rundkolben mit Rückflusskühler werden 570 mg (276 g/mol; 2.06 mmol) 1-(4-*tert.*-Butyl-phenyl)-5-oxo-pyrazolidin-3-carbonsäuremethylester (**20b**) in 10 mL Ethanol vorgelegt. Dann werden 173 mg (38 g/mol; 4.54 mmol; 2.2 Äq.) NaBH₄ zugegeben und die Mischung auf 80 °C erhitzt. Dabei kommt es zu einer heftigen Gasentwicklung. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dieser Zeit ist im DC kein Eduktfleck mehr zu erkennen.

Die Reaktionsmischung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, zurück bleibt ein gelblicher Feststoff. Dieser wird mit 40 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 50 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Man beobachtet dabei eine sehr langsame Phasentrennung. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 400 mg gelblichen Schaum. Dieser wird durch Säulenchromatographie (12 g Kieselgel, Fraktionsgröße 10 mL, Laufmittel EtOAc) gereinigt.

Man erhält das Produkt aus Fraktion 10 bis 22 als 190 mg farblosen Schaum.

$$M(\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2) = 248 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 190 mg (1.31 mmol, 64 %)

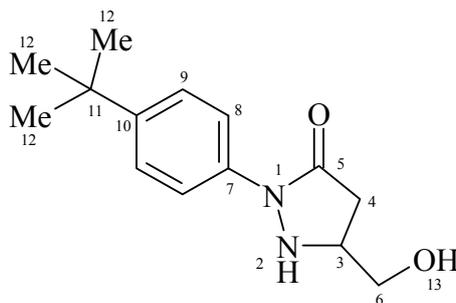
DC: R_f = 0.13 (EtOAc, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

Smp.:

98-99 °C

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3363 s (NH); 2958 m; 1659 vs (C=O, Amid); 1606 m (C=C, ar.); 1512 s (C=C, ar.); 1375 s; 1348 s; 1226 m; 1062 m; 1008 m; 922 m; 867 m; 834 m; 633 m.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.31 (s, 9H, H12); 2.56 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 4.5$ Hz, H4a);
 2.92 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 7.9$ Hz, H4b); 3.65 (d, 2H, $^3J_{\text{H3-H6}} = 6.1$ Hz, H6); 3.79 (tdd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 4.5$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6}} = 6.1$ Hz, H3); 7.38 (d, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 8.9$ Hz, H9); 7.72 (d, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 8.9$ Hz, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 31.30 (C12); 34.38 (C11); 36.28 (C4); 54.98 (C3); 61.96 (C6); 118.24 (C8);
 125.61 (C9); 136.02 (C7); 147.58 (C10); 170.40 (C5).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 248.1 ($[\text{M}]^+$, 100 %); 191.1 (23.1 %); 161.1 (56.0 %).

GC-MS (Hochauflösung, EI):

M/z [g/mol] = 248.1518 ($[\text{M}]^+$, ber. 248.1525).

8.4 **Methansulfonsäure-1-(4-*tert.*-butylphenyl)-5-oxo-pyrazolidin-3-yl-methylester (22b)**

In einem 50 mL Schlenkkolben mit Rührfisch werden unter N₂ 183 mg (248 g/mol; 0.737 mmol) 2-(4-*tert.*-Butylphenyl)-5-hydroxymethyl-2-phenyl-pyrazolidin-3-on (**21b**) in 12 mL trockenem CH₂Cl₂ vorgelegt. Dann werden 716 µL (101 g/mol; 5.16 mmol; 0.728 g/mL; 521 mg; 7 Äq.) Triethylamin zugefügt. Die Reaktionsmischung wird nun auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 92 mg (114 g/mol; 0.81 mmol; 1.1 Äq.) Mesylchlorid in 2 mL trockenem CH₂Cl₂ wird zugetropft. Es wird eine Stunde lang bei 0 °C und anschließend 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, dabei bleibt ein gelblicher Schaum zurück. Dieser wird nun mit 5 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 10 mL CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 245 gelbliches Öl, welches ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

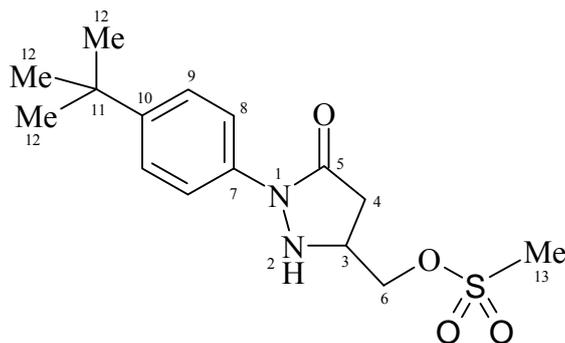
$$M(C_{15}H_{22}N_2O_4S) = 326 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 240 mg (0.73 mmol, 99 %)

DC: R_f = 0.34 (EtOAc, UV-aktiv und anfärben mit Jod, schmiert)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3007 w (NH); 2970 w; 1684 s (C=O, Amid); 1365 vs (RSO₂R'); 1228 w; 1216 vs (SO₂); 923 w; 834 w; 606 m.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.32 (s, 9H, H12); 2.66 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 4.4$ Hz, H4a);
 3.05 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 4.4$ Hz, H4b); 3.06 (s, 3H, H13);
 4.03 (m, 1H, H3); 4.27 (dd, 1H, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6a}} = 5.6$ Hz, H6a);
 4.37 (dd, 1H, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6b}} = 5.6$ Hz, H6b), 5.12 (s, br, 1H, H2); 7.39
 (d, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 9.0$ Hz, H9); 7.73 (d, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 9.0$ Hz, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 31.33 (C12); 34.43 (C11); 36.27 (C13); 37.69 (C4); 45.78 (C3); 68.47 (C6);
 118.35 (C8); 125.30 (C9); 135.81 (C7); 147.80 (C10); 169.22 (C5).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 326.1 ($[\text{M}]^+$, 71.0 %); 230.1 ($[\text{M} - \text{SO}_2\text{Me}]^+$, 36.1 %).

GC-MS (Hochauflösung, EI):

M/z [g/mol] = 326.1289 ($[\text{M}]^+$, ber. 326.1300).

8.5 5-Azidomethyl-2-(4-tert.-butylphenyl)-pyrazolidin-3-on (23b)

In einem 25 mL Rundkolben mit Rührfisch werden 240 mg (326 g/mol, 0.74 mmol) des Mesylats **22b** in 10 mL DMF vorgelegt. Es werden 192 mg (65 g/mol, 2.95 mmol, 4 Äq.) Natriumazid zugegeben und die Reaktionsmischung für 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dieser Zeit ist im DC kein Edukt mehr zu erkennen.

Nun werden 10 mL Wasser zugefügt und mit 40 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit 10 mL Wasser und dreimal mit je 20 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Produkt als 182 mg dunkelbraunen Feststoff.

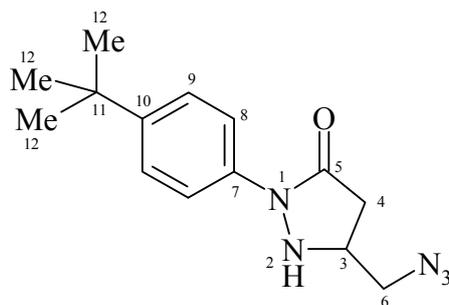
$$M(\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}) = 273 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 182 mg (0.67 mmol, 74 %)

DC: R_f = 0.44 (EtOAc, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3229 w (NH), 2969 w (CH₂), 2099 vs (Azid), 1739 vs (C=O, Amid), 1699 s;
1512 s (C=C, ar.), 1365 s, 1264 m, 1228 m, 1081 w, 1016 w, 835 w, 800 m.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.31 (s, 9H, H12); 2.55 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 4.3$ Hz, H4a); 2.98 (dd, 1H, $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 8.12$ Hz, H4b); 3.29 (dd, 1H, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6a}} = 4.9$ Hz, H6a); 3.57 (dd, 1H, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6b}} = 7.4$ Hz, H6b); 3.84 (m, 1H, H3); 4.96 (d, $^3J_{\text{H2-H3}} = 7.1$ Hz, H2); 7.38 (d, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 8.8$ Hz, H9); 7.75 (d, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 8.8$ Hz, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 31.34 (C12); 34.42 (C11); 37.50 (C4); 52.52 (C6); 53.76 (C3); 118.25 (C8); 125.67 (C9); 135.98 (C7); 147.67 (C10); 169.67 (C5).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 274.1656 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 274.1668).

8.6 *N*-(1-(4-*tert*-Butylphenyl)-5-oxo-pyrazolidin-3-ylmethyl)-acetamid (**4b**)

In einem 10 mL Rundkolben mit Rührfisch und Blasenähler werden 180 mg (273 g/mol, 0.66 mmol) des Azids **23b** vorgelegt. Nun werden 1.5 mL (76 g/mol; 1.40 g; 18.4 mmol, 1.07 g/mL, 28 Äq.) Thioessigsäure zugetropft. Dabei kommt es zu einer mäßigen Gasentwicklung. Die Reaktionsmischung wird auf 30 °C erwärmt und über Nacht gerührt.

Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer von der überschüssigen Thioessigsäure befreit, in 1 mL Tol/EtOAc 4:1 aufgenommen und chromatographiert (10 g Kieselgel, Fraktionsgröße 5 mL, Laufmittel: Tol/EtOAc 4:1).

Man erhält das Produkt als 45 mg farblosen Feststoff aus den Fraktionen 11-26.

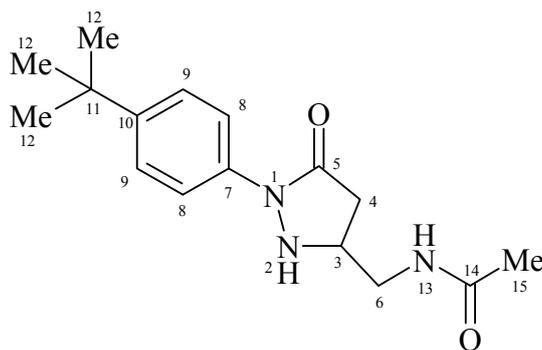
$$M(C_{16}H_{23}N_3O_2) = 289 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 45 mg (0.16 mmol, 24 %)

DC: $R_f = 0.08$ (Tol/EtOAc 4:1, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 3329 m (NH); 2961 w; 1654 s (Amid); 1540 m (C=C, ar.); 1510 s (C=C, ar.); 1419 m; 1367 m; 1268 s; 1208 s; 1082 w; 1015 w; 911 m; 832 s; 727 s; 645 m.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.30 (s, 9H, H12); 1.97 (s, 3H, H15); 2.40 (d, 1H, $^2J = 17.2$ Hz, H4a); 3.11 (dt, 1H, $^2J = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 8.7$ Hz, H4b); 3.39 (dd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6a}} = 4.9$ Hz, H6a); 3.52 (dd, 1H, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J_{\text{H3-H6b}} = 9.2$ Hz, H6b); 5.01 (m, 1H, H3); 6.16 (s, br, H13); 7.34 (d, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 8.5$ Hz, H9); 7.42 (d, 2H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 8.5$ Hz, H8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 23.14 (C15); 31.29 (C12); 34.54 (C11); 35.44 (C4); 42.65 (C6); 56.20 (C3); 119.36 (C8); 126.31 (C9); 136.30 (C7); 149.20 (C10); 170.74 (C5); 170.96 (C14).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 290.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 18 %); 289.2 ($[\text{M}]^+$, 100 %).

GC-MS (Hochauflösung, EI):

M/z [g/mol] = 289.1787 ($[\text{M}]^+$, ber. 289.1790).

9 Funktionalisierung von β -Lactamsystemen am Modell 2,2-Dimethyl-3-oxa-6-thia-1-aza-bicyclo[5.2.0]nonan- 9-on

9.1 8-Pivaloyl-2,2-dimethyl-3-oxa-6-thia-1-aza- bicyclo[5.2.0]nonan-9-on (29)

In einem 25 mL Schlenkkolben werden unter N_2 1.5 mL (1.5 mmol) einer 1 N Lösung von Li-HMDS in THF in 10 mL abs. THF vorgelegt. Dann werden 183 μ L (120 g/mol, 180 mg, 1.5 mmol, 0.98 g/mL, 1.0 Äq.) Pivaloylchlorid zugegeben und auf -78 °C gekühlt. Zu dieser Mischung wird nun eine Lösung von 280 mg (187 g/mol, 1.5 mmol) 2,2-Dimethyl-3-oxa-6-thia-1-aza-bicyclo[5.2.0]nonan-9-on („4,7-Azetidinon“) **25** in 2 mL THF getropft und bei -78 °C gerührt. Ein DC zeigt nach 20 min kein Edukt mehr an.

Die Reaktionsmischung wird nun auf 100 mL Ethylacetat gegossen und nacheinander mit je 30 mL ges. NH_4Cl -Lösung, ges. $NaHCO_3$ -Lösung und ges. $NaCl$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 409 mg grünliches Öl.

Das Rohprodukt wird chromatographiert (Tol/EtOAc 97:3, 12 g Kieselgel, Fraktionsgröße 10 mL). Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 9 – 17 als 305 mg farblosen Feststoff.

$$M(C_{13}H_{21}NO_3S) = 271 \text{ g/mol}$$

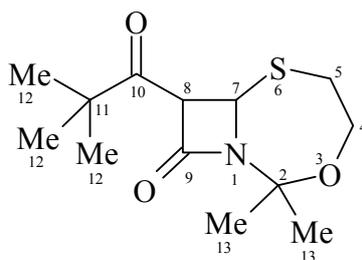
Ausbeute: 305 mg (1.13 mmol, 75 %)

DC: $R_f = 0.07$ (Tol/EtOAc 97:3, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

Smp.: 78.0 – 78.5 °C

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 2993 w; 2969 m; 2943 m; 2868 w (CH_2); 1750 vs ($C=O$, β -Lactam); 1695 vs ($C=O$, Keton); 1476 w; 1453 w; 1404 w; 1384 w; 1370 m; 1345 m; 1315 s; 1306 s; 1283 w; 1248 m; 1208 m; 1098 m; 1072 s; 1017 m; 998 m; 983 w; 968 m; 930 w; 906 w; 846 w; 835 m; 784 m; 766 m; 694 w.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.19 (s, 9H, H12); 1.52 (s, 3H, H13); 1.71 (s, 3H, H13); 2.71 (m, 1H, H5); 3.01 (m, 1H, H5); 4.13 (m, 2H, H4); 4.24 (d, 1H, $^3J_{\text{H7-H8}} = 2.1$ Hz, H8); 5.21 (d, 1H, $^3J_{\text{H7-H8}} = 2.1$ Hz, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 24.6 (C13); 25.6 (C12); 26.4 (C13); 33.6 (C5); 44.1 (C11); 56.0 (C7); 62.4 (C8); 68.1 (C4); 87.9 (C2); 160.1 (C9); 206.4 (C10).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 272.1315 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 272.1320).

Elementaranalyse:

	C	H	N
berechnet (%)	57.54	7.80	5.16
gefunden (%)	57.48	7.75	5.08

9.2 8-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-2,2-dimethyl-3-oxa-6-thia-1-aza-bicyclo[5.2.0]nonan-9-on (28)

In einem 25 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 666 µL (1.0 mmol) einer 1.5 M Lösung von LDA in Hexan in 10 mL abs. THF vorgelegt. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von 187 mg (187 g/mol, 1.0 mmol) 4,7-Azetidinon **25** in 2 mL abs. THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 30 min lang gerührt. Daraufhin werden 726 µL (58 g/mol, 580 mg, 10 mmol, 0.799 g/mL, 10 Äq.) Aceton zugegeben. Dabei kommt es zu einer deutlichen Aufhellung der zuvor tiefgelben Lösung. Im DC ist nach 10 min kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen.

Die Reaktionsmischung wird auf 100 mL Ethylacetat gegossen und nacheinander mit je 30 mL ges. NH₄Cl-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 196 mg farbloses Öl. Nach chromatographischer Reinigung (Tol/EtOAc 2:1, 6 g Kieselgel, Fraktionsgröße 5 mL) erhält man das Produkt als 186 mg farbloses Öl aus den Fraktionen 5 bis 9, welches im Kühlschrank zu einem farblosen Feststoff erstarrt.

$$M(C_{11}H_{19}NO_3S) = 245 \text{ g/mol}$$

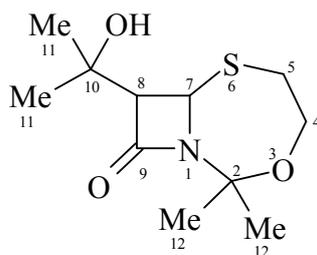
Ausbeute: 186 mg (0.76 mmol, 76 %)

DC: R_f = 0.07 (Tol/EtOAc 97:3, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

Smp.: 73.0 – 73.5 °C

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3447 s (OH); 2966 s; 2930 m (CH₂); 1718 vs (C=O, β-Lactam); 1446 m;
1371 m; 1353 s; 1300 m; 1251 m; 1231 m; 1218 m; 1179 s; 1111 m; 1075 s;
1024 w; 999 w; 961 m; 905 w; 875 m; 824 m; 798 m; 730 w; 722 w; 668 w.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.27 (s, 3H, H11); 1.38 (s, 3H, H11); 1.46 (s, 3H, H12); 1.68 (s, 3H, H12); 1.98 (s, br, OH); 2.65 (ddd, 1H, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J_{\text{H4a-H5a}} = 3.83$ Hz, $^3J_{\text{H4b-H5}} = 9.2$ Hz, H5a); 2.85 (d, 1H, $^3J_{\text{H7-H8}} = 2.6$ Hz, H8); 3.01 Hz (ddd, 1H, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J_{\text{H4a-H5b}} = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{H4b-H5b}} = 3.5$ Hz, H5b); 4.11 (m, 2H, H4); 4.96 (d, 1H, $^3J_{\text{H7-H8}} = 2.6$ Hz, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 24.2 (C12); 26.9 (C12); 27.6 (C11); 27.7 C11); 34.1 (C5); 56.2 (C7); 65.3 (C8); 68.2 (C4); 69.5 (C10); 87.5 (C2); 165.1 (C9).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 246.1158 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 246.1164).

Elementaranalyse:

	C	H	N
berechnet (%)	53.85	7.81	5.71
gefunden (%)	53.90	7.77	5.59

9.3 8-(Trimethylsilyl)-2,2-dimethyl-3-oxa-6-thia-1-aza-bicyclo[5.2.0]nonan-9-on (30)

9.3.1 Methode A: Verwendung von Hünig-Base

In einem 10 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 280 mg (181 g/mol, 1.5 mmol) 4,7-Azetidinon **25** in 3 mL abs. Et₂O vorgelegt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und 371 µL (129 g/mol, 290 mg, 2.25 mmol, 0.782 g/mL, 1.5 Äq.) Hünig-Base und 18 mg (122 g/mol, 0.15 mmol, 0.1 Äq.) DMAP zugegeben. Nach 10 min werden 298 µL (222 g/mol, 1.65 mmol, 366 mg, 1.228 g/mL, 1.1 Äq.) Trimethylsilyltriflat zugegeben. Nach einer Stunde ist keine Änderung der Produktverhältnisse im DC erkennbar.

Die Reaktionsmischung wird mit 50 mL Et₂O verdünnt und nacheinander mit 20 mL NH₄Cl-Lösung, 20 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 20 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als 290 mg gelbes Öl. Dieses wird säulenchromatographisch (Tol/EtOAc 97:3, 3 g Kieselgel, Fraktionsgröße 3 mL) gereinigt. Man erhält das Produkt als 90 mg farblosen Feststoff aus den Fraktionen 6-10. Durch Umkristallisieren aus 1.0 mL *n*-Hexan erhält man farblose, nadelartige Kristalle.

$M(C_{11}H_{21}NO_2SSi) = 259 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 90 mg (0.35 mmol, 23 %)

9.3.2 Methode B: Verwendung von Li-HMDS

In einem 10 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 280 mg (181 g/mol, 1.5 mmol) 4,7-Azetidinon **25** in 3 mL abs. THF vorgelegt. Die Lösung wird auf –78 °C gekühlt und 1.5 mL (1.5 mmol) einer 1N Lösung von Li-HMDS in THF zugetropft. Es wird 10 min bei –78 °C gerührt und anschließend 298 µL (222 g/mol, 1.65 mmol, 366 mg, 1.228 g/mL, 1.1 Äq.) Trimethylsilyltriflat zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h lang bei –78 °C gerührt. Ein DC zeigt nach dieser Zeit keinen Eduktflecken mehr an.

Die Reaktionsmischung wird mit 50 mL Ethylacetat versetzt und nacheinander mit 25 mL ges. NH₄Cl-Lösung, 25 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 25 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als 370 mg gelbliches Öl. Dieses wird chromatographiert (Tol/EtOAc 97:3, 12 g Kieselgel, Fraktionsgröße 10 mL). Man erhält das Produkt als 280 mg farblose Kristalle aus den Fraktionen 8 bis 18.

$$M(C_{11}H_{21}NO_2SSi) = 259 \text{ g/mol}$$

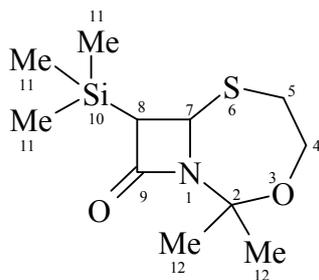
Ausbeute: 280 mg (1.08 mmol, 86 %)

DC: R_f = 0.08 (Tol/EtOAc 97:3, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

Smp.: 77.5 – 78.0 °C

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 2986 m; 2953 m (CH₂); 1732 vs (C=O, β-Lactam); 1449 w; 1407 w; 1382 w; 1366 w; 1332 m; 1304 w; 1248 s; 1238 m; 1218 m; 1196 m; 1131 w; 1074 s; 1040 m; 1020 w; 994 w; 956 w; 843 s; 810 w; 793 w; 761 w; 731 w; 699 w; 660 w; 624 w; 605 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.14 (s, 9H, H11); 1.42 (s, 3H, H12); 1.69 (s, 3H, H12); 2.48 (d, 1H, $^3J_{\text{H7-H8}} = 2.6$ Hz, H8); 2.65 (m, 1H, H5); 3.02 (m, 1H, H5); 4.14 (m, 2H, H4); 4.78 (d, 1H, $^3J_{\text{H7-H8}} = 2.6$ Hz, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = -2.85 (C11); 24.2 (C12); 27.4 (C12); 34.6 (C5); 47.4 (C8); 54.9 (C7); 68.1 (C4); 87.6 (C2); 166.4 (C9).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 260.1135 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 260.1141).

Elementaranalyse:

	C	H	N	S
berechnet (%)	50.92	8.16	5.40	12.36
gefunden (%)	51.26	8.34	5.53	12.50

10 Synthese von Clavulansäurederivaten

10.1 Clavulansäure-4-nitrobenzylester (32)

In einem ausgeheizten 50 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 1.460 g (237 g/mol, 6.16 mmol) Kaliumclavulanat (31) in 15 mL DMF vorgelegt. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt und es werden portionsweise unter N₂-Gegenstrom 1.996 g (216 g/mol, 9.24 mmol, 1.5 Äq.) 4-Nitrobenzylbromid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird zunächst 20 Minuten bei 0 °C und anschließend 2.5 h bei RT gerührt.

Nach dieser Zeit zeigt das DC kein Edukt mehr an. Die Reaktionsmischung wird mit 200 mL Essigester verdünnt und nacheinander mit 100 mL ges. NH₄Cl- Lösung, 100 mL Wasser, 50 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 50 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird anschließend über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über Nacht mit 50 mL Dibutylether gerührt, abfiltriert, mit wenig Dibutylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält das Produkt als 2.019 g schwach gelblich gefärbten Feststoff.

$$M(C_{15}H_{14}N_2O_7) = 334 \text{ g/mol}$$

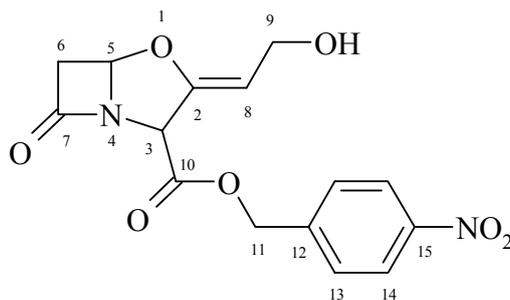
Ausbeute: 2.019 g (6.04 mmol, 98 %)

Smp.: 109 – 110 °C

DC: R_f = 0.20 (Tol/EtOAc 1:1, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3550 w (OH); 2961 w (CH₂); 1780 s (C=O, β-Lactam); 1737 s (C=O, Ester); 1685 m (C=C8); 1602 m (C=C, ar.); 1517 vs (NO₂, asymmetrisch); 1341 s (NO₂, symmetrisch); 1305 s; 1225 s; 1179 s; 1124 m; 1006 s; 884 w; 845 w; 732 w; 649 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 3.10 (d, 1H, $^2J_{\text{H6-H6}} = 16.8$ Hz, H6 β); 3.51 (dd, 1H, $^2J = 16.8$ Hz, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 2.8$ Hz, H6a); 4.24 (dd, 1H, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9a}} = 6.9$ Hz, H9a); 4.25 (dd, 1H, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9b}} = 6.9$ Hz, H9b); 4.91 (td, 1H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 6.9$ Hz, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.0$ Hz, H8); 5.13 (d, 1H, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.0$ Hz, H3); 5.27 (d, 1H, $^2J_{\text{H11a-H11b}} = 13.2$ Hz, H11a); 5.31 (d, 1H, $^2J_{\text{H11a-H11b}} = 13.2$ Hz, H11b); 5.70 (d, 1H, $^3J_{\text{H5-H6}\alpha} = 2.8$ Hz, H5); 7.51 (d, 2H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 8.5$ Hz, H13); 8.25 (d, 2H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 8.5$ Hz, H14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 46.7 (C6); 57.5 (C9); 60.7 (C3); 66.4 (C11); 88.3 (C5); 100.8 (C8); 124.2 (C14); 128.8 (C13); 142.0 (C12); 148.2 (C15); 152.3 (C2); 166.9 (C10); 174.5 (C7).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 335.0873 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 335.0879).

10.2 6-(1-Methyl-1-hydroxyethyl)clavulansäure-4-nitrobenzylester (44)

In einem 50 mL Schlenkkolben mit Rührfisch werden unter Stickstoff 269 mg (334 g/mol, 0.805 mmol) Clavulansäure-4-nitrobenzylester (32) in 32 mL frisch destilliertem THF vorgelegt. Die Lösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 0.86 mL (0.86 mmol, 1.1 Äq.) einer 1 M Lösung von LDA in THF zugegeben. Nach 10 Minuten werden 108 μL (108 g/mol, 96 mg, 0.866 mmol, 0.89 g/mL, 1.1 Äq.) Trimethylchlorsilan zugetropft. Die zuvor rotbraune Reaktionsmischung hellt sich etwas auf. Es wird auf $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 1.72 mL (1.72 mmol, 2.1 Äq.) der LDA-Lösung werden zugegeben. Die Reaktionsmischung färbt sich daraufhin dunkelrot. Nun werden 0.6 mL (58 g/mol, 468 mg, 8.05 mmol, 0.79 g/mL, 10 Äq.) Aceton zugegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und weitere 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Im DC ist keine Veränderung des Produkt/Edukt-Verhältnisses mehr erkennbar.

Die Reaktionsmischung wird mit 180 mL $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ kaltem Diethylether versetzt und anschließend zweimal mit je 100 mL ges. NH_4Cl -Lösung extrahiert. Dann wird mit 100 mL 0.01 %iger Zitronensäurelösung extrahiert und anschließend die organische Phase mit 100 mL 0.01 %iger Zitronensäurelösung über Nacht gerührt. Die Phasen werden anschließend getrennt, die organische Phase wird nacheinander mit 100 mL ges. NaHCO_3 -Lösung und 100 mL ges. NaCl -Lösung gewaschen. Man erhält das Rohprodukt als 271 mg gelbes Harz. Dieses wird durch Säulenchromatographie (6.5 g Kieselgel, Tol/EtOAc 2:1, ab Fraktion 18 Tol/EtOAc 1:1, Fraktionsgröße 4 mL) gereinigt. Man erhält das Produkt als 43 mg gelbes Harz aus den Fraktionen 25 – 31.

$$M(\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8) = 392\text{ g/mol}$$

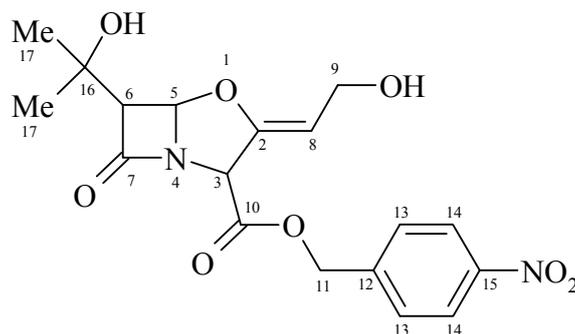
Ausbeute: 43 mg (0.11 mmol, 14 %)

DC: $R_f = 0.16$ (Tol/EtOAc 1:1, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 3380 w (OH); 2972 w; 2932 w (CH_2); 1791 s ($\text{C}=\text{O}$, β -Lactam); 1749 s ($\text{C}=\text{O}$, Ester); 1695 m ($\text{C}2=\text{C}8$); 1606 m ($\text{C}=\text{C}$, ar.); 1520 vs (NO_2 , asymmetrisch);

1496 w; 1449 w; 1345 vs (NO₂, symmetrisch); 1313 m; 1171 s; 1029 m; 990 m; 842 w; 735 w.



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 1.25 (s, 3H, H17); 1.40 (s, 3H, H17); 3.29 (s, 1H, H6); 4.24 (dd, 2H, ²J_{H9-H9} = 13.7 Hz; ³J_{H8-H9} = 6.9 Hz, H9); 4.89 (t, 1H, ³J_{H8-H9} = 6.9 Hz, H8); 5.13 (s, 1H, H3); 5.29 (s, 2H, H11); 5.69 (s, 1H, H5); 7.51 (d, 2H, ³J_{H13-H14} = 8.4 Hz, H13); 8.24 (d, 2H, ³J_{H13-H14} = 8.4 Hz, H14).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 27.9 (C17); 28.6 (C17); 57.2 (C9); 60.3 (C3); 66.1 (C11); 70.6 (C6); 90.5 (C5); 100.3 (C8); 123.9 (C14); 128.3 (C13); 141.9 (C12); 148.2 (C15); 152.0 (C2); 166.6 (C10); 174.5 (C7).

10.3 (2R,5R)-3-Oxoethyliden-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-nitrobenzylester (43)

In einem 50 mL Rundkolben mit Rührfisch werden unter N₂ 1.002 g (334 g/mol; 3 mmol) Clavulansäure-4-nitrobenzylester (**32**) in 30 mL trockenem CH₂Cl₂ vorgelegt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt, dann werden 1.377 g (424 g/mol, 3.15 mmol, 1.05 Äq.) Dess-Martin-Periodinan zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 3.5 h bei 0 °C gerührt. Dabei bildet sich ein farbloser Niederschlag. Im DC ist nach dieser Zeit kein Eduktflecken mehr erkennbar.

Der Niederschlag wird durch eine P4 Glasfritte filtriert und mit 20 mL CH₂Cl₂ nachgewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und direkt auf eine Chromatographiesäule aufgetragen (100 g Kieselgel, Laufmittel CH₂Cl₂/EtOAc 4:1, Vorlauf 150 mL, Fraktionsgröße 25 mL). Man erhält das Produkt nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum als 456 mg gelben, spröden Schaum aus den Fraktionen 6 – 10 als 2:1 Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer.

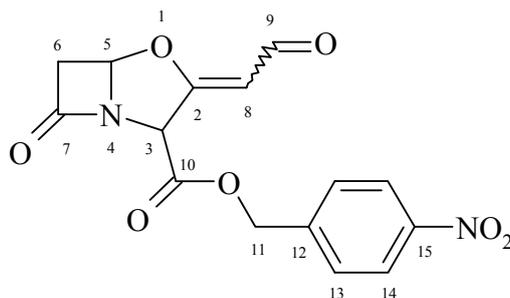
$$M(C_{15}H_{12}N_2O_7) = 332 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 456 mg (1.37 mmol, 46 %)

DC: R_f = 0.6 (CH₂Cl₂/EtOAc 4:1, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 2966 w (CH₂); 2858 w (CH); 1801 vs (C=O, β-Lactam); 1747 s (C=O, Ester); 1669 s (C=O, Aldehyd); 1640 s (C2=C8); 1599 m (C=C, ar.); 1516 vs (NO₂, asymmetrisch); 1447 w; 1375 w; 1346 s (NO₂, symmetrisch); 1308 m; 1238 m; 1166 s; 1137 m; 1080 w; 1034 m; 1002 s; 920 w; 840m; 796 w; 737 w; 693 w; 652 w.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -Benzol), *E*-Isomer:

δ [ppm] = 2.14 (dd, 1H, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J_{\text{H5-H6b}} = 9.7$ Hz, H6b); 2.27 (dd, 1H, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 2.8$ Hz, H6a); 4.60 (d, 1H, $^2J_{\text{H11a-H11b}} = 13.2$ Hz, H11a); 4.80 (d, 1H, $^2J = 13.2$ Hz, H11b); 4.96 (dd, 1H, $^3J_{\text{H5-H6b}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 2.8$ Hz, H5); 5.56 (dd, 1H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 3.1$ Hz, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.2$ Hz, H8); 5.70 (d, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.2$ Hz, H3); 6.60 (d, 1H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 8.5$ Hz, H13); 6.83 (d, 1H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 8.5$ Hz, H13); 7.74 (d, 2H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 8.5$ Hz, H14); 9.09 (d, 1H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 3.1$ Hz, H9).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -Benzol), *Z*-Isomer:

Identisch bis auf 4.83 (d, 1H, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.2$ Hz, H3); 5.17 (dd, 1H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.2$ Hz, H8); 10.01 (d, 1H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.8$ Hz, H9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -Benzol), *E*-Isomer:

δ [ppm] = 46.1 (C6); 63.5 (C3); 66.2 (C11); 88.9 (C5); 102.1 (C8); 123.5 (C15); 127-129 (C13, C14, verdeckt durch Benzol); 141.5 (C12); 165.4 (C2); 168.3 (C7); 172.8 (C10); 188.5 (C9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -Benzol), *Z*-Isomer:

Identisch bis auf 62.1 (C3); 103.7 (C8); 164.9 (C2); 186.7 (C9).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 331.0567 ($[\text{M} - \text{H}]^-$, ber. 331.0566).

10.4 4-Methoxybenzylbromid (37)

In einem 50 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 2.760 g (138 g/mol, 20 mmol) 4-Methoxybenzylalkohol in 20 mL CHCl₃ gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt. Nun werden 630 µL (270 g/mol, 1.804 g, 6.67 mmol, 2.88 g/mL, 0.34 Äq.) PBr₃ langsam zutropft. Anschließend wird 2 h lang bei 0 °C gerührt. Dabei bildet sich ein weißer Niederschlag.

Die Reaktionsmischung wird nun mit 100 mL CHCl₃ versetzt und auf 50 mL Eiswasser gegossen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird nacheinander mit 50 mL Wasser, 30 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 30 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt als 3.978 g farbloses Öl erhalten.

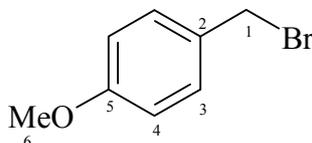
$M(C_8H_9OBr) = 201 \text{ g/mol}$

DC: $R_f = 0.68$ (Tol/EtOAc 2:1, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

$\nu [cm^{-1}] = 2955 \text{ w (CH); } 2820 \text{ w; } 1608 \text{ s (C=C, Ar.); } 1584 \text{ m (C=C, Ar.); } 1511 \text{ vs (C=C, Ar.); } 1462 \text{ w; } 1440 \text{ w; } 1302 \text{ w; } 1248 \text{ s; } 1228 \text{ m; } 1202 \text{ w; } 1174 \text{ m; } 1030 \text{ m; } 828 \text{ m; } 592 \text{ m (C-Br).}$

Ausbeute: 3.978 g (19.8 mmol, 99 %)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta [ppm] = 3.81 \text{ (s, 3H, H6); } 4.51 \text{ (s, 2H, H1); } 6.87 \text{ (d, 2H, } ^3J_{H3-H4} = 8.7 \text{ Hz, H4); } 7.33 \text{ (d, 2H, } ^3J_{H3-H4} = 8.7 \text{ Hz, H3).}$

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃):

$\delta [ppm] = 33.9 \text{ (C1); } 55.3 \text{ (C6); } 114.2, 114.2 \text{ (C4); } 129.9 \text{ (C2); } 130.4, 130.4 \text{ (C3); } 159.7 \text{ (C5).}$

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 200.1 ($[M]^+$, 60 %); 121.2 ($[M-Br]^+$, 58 %); 77.1 ($[C_6H_5]^+$, 100 %); 51.1 ($[C_4H_3]^+$, 72 %).

GC-MS (Hochauflösung, EI):

M/z [g/mol] = 199.9814 ($[M]^+$, ber. 199.9837).

10.5 Clavulansäure-4-methoxybenzylester (34)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden unter N_2 711 mg (237 g/mol, 3 mmol) Kaliumclavulanat in 12 mL DMF vorgelegt. Die Lösung wird mit 1.206 g (201 g/mol, 6 mmol, 2.0 Äq.) 4-Methoxybenzylbromid (**37**) versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Ein DC zeigt nach dieser Zeit kein Ausgangsmaterial mehr an.

Die Reaktionsmischung wird mit 100 mL Ethylacetat versetzt und nacheinander zweimal mit je 80 mL Wasser, 20 mL ges. $NaHCO_3$ -Lösung und 50 mL ges. $NaCl$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknung über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt als 1.369 g gelbes Öl erhalten.

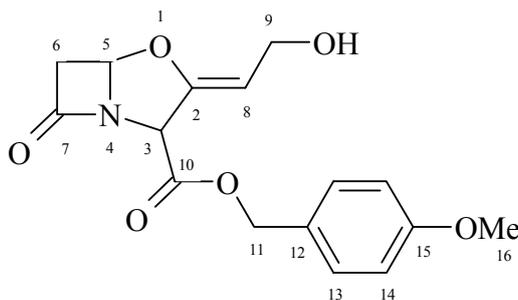
$M(C_{16}H_{17}NO_6) = 319$ g/mol

Ausbeute: 1.369 g (2.95 mmol, 98 %)

DC: $R_f = 0.21$ (Tol/EtOAc 1:2, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 3480 w (OH); 2958 w (CH); 1798 vs (C=O, β -Lactam); 1742 s (C=O, Ester); 1695 s (C2=C8); 1612 w (C=C, ar.); 1514 s (C=C, ar.); 1303 m; 1245 s; 1171 s; 1119 m; 1082 w; 1001 m; 960 w; 887 m; 820 w; 731 m; 696 m; 696 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 3.07 (d, 1H, $^2J = 16.7$ Hz, H6b); 3.47 (dd, 1H, $^2J = 16.7$ Hz, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 2.7$ Hz, H6a); 3.81 (s, 3H, H16); 4.20 (m, 2H, H9); 4.86 (td, 1H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 6.96$ Hz, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.1$ Hz, H8); 5.05 (d, 1H, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.1$ Hz, H3); 5.13 (s, 1H, H11); 5.14 (s, 1H, H11); 5.68 (d, 1H, $^3J_{\text{H5-H6}\alpha} = 2.72$ Hz, H5); 6.90 (d, 2H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 8.7$ Hz, H14); 7.29 (d, 2H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 8.7$ Hz, H13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 46.6 (C6); 55.5 (C16); 57.6 (C9); 60.8 (C3); 68.2 (C11); 88.2 (C5); 100.5 (C8); 114.2, 114.3 (C14); 127.1 (C12) 130.6, 130.7 (C13); 152.7 (C2); 160.2 (C15); 167.3 (C10); 174.7 (C7).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 318.0990 ($[\text{M-H}]^+$, ber. 318.0978).

10.6 Clavulansäurebenzylester (33)

In einem ausgeheizten 25 mL Schlenkkolben werden unter Stickstoff 1.185 g (237 g/mol, 5 mmol) Kaliumclavulanat (**31**) in 10 mL abs. DMF vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 895 µL (171 g/mol, 1.283 g, 7.5 mmol, 1.433 g/mL, 1.5 Äq.) Benzylbromid zugetropft und über Nacht gerührt. Dabei bildet sich ein farbloser Niederschlag.

Die Reaktionsmischung wird mit 100 mL Essigester versetzt und nacheinander mit 50 mL ges. NH₄Cl-Lösung, 50 mL Wasser, 50 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 50 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als 1.935 g gelbes Öl.

Das Rohprodukt wird chromatographiert (55 g Kieselgel, Tol/EtOAc 2:1, Fraktionsgröße 50 mL). Man erhält das Produkt als 1.437 g farbloses Öl aus den Fraktionen 5 – 9.

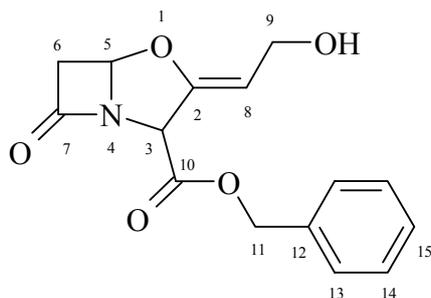
$M(\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5) = 289 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.437 g (4.97 mmol, 99 %)

DC: $R_f = 0.18$ (Tol/EtOAc 2:1, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

$\nu [\text{cm}^{-1}] =$ 3397 w (OH); 3033 w; 2959 w (CH₂); 2882 w (CH); 1795 vs (C=O, β-Lactam); 1743 vs (C=O, Ester); 1693 s (C=C8); 1497 w (C=C, ar.); 1456 w; 1382 w; 1304 s; 1261 w; 1228 m; 1174 s; 1120 m; 1081 w; 1061 w; 1045 w; 1000 s; 962 w; 885 m; 846 w; 804 w; 734 m; 696 m; 653 w; 600 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 3.08 (d, 1H, $^2J = 16.7$ Hz, H6 β); 3.49 (dd, 1H, $^2J = 16.7$ Hz, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 2.6$ Hz, H6a); 4.21 (m, 2H, H9); 4.91 (td, 1H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.0$ Hz, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.2$ Hz, H8); 5.08 (d, 1H, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.2$ Hz, H3); 5.20 (m, 2H, H11); 5.70 (d, 1H, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 2.6$ Hz, H5); 7.37 (m, 5H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 45.4 (C6); 56.3 (C9); 59.5 (C3); 66.9 (C11); 87.0 (C5); 99.3 (C8); 127.4 - 129.9 (C_{Ar}); 133.7 (C12); 151.4 (C2); 165.9 (C10); 173.3 (C7).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 290.1025 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 290.1028).

Elementaranalyse:

	C	H	N
berechnet (%)	62.28	5.23	4.84
gefunden (%)	62.86	5.36	5.02

10.7 9-(*tert.*-Butyldimethylsilyl)-clavulansäurebenzylester (38)

In einem 100 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 1.451 g (289 g/mol, 5.02 mmol) Clavulansäurebenzylester (**33**), 1.237 mL (129 g/mol, 967 mg, 7.5 mmol, 0.782 g/mL, 1.5 Äq.) Hünig-Base und 61 mg (122 g/mol, 0.5 mmol, 0.1 Äq.) DMAP in 25 mL CH₂Cl₂ gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und 900 mg (150 g/mol, 6 mmol, 1.2 Äq.) *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid werden portionsweise unter N₂-Gegenstrom zugegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden lang bei 0 °C gerührt. Ein DC zeigt nun keinen Eduktflecken mehr.

Die Reaktionsmischung wird mit 150 mL EtOAc versetzt und nacheinander mit 50 mL ges. NaHCO₃-Lösung, 50 mL Wasser und 50 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 2.112 g rotes Öl, welches säulenchromatographisch (50 g Kieselgel, Tol/EtOAc 97:3, Fraktionsgröße 50 mL) aufgereinigt wird. Das Produkt wird als 1.264 g farbloses Öl aus den Fraktionen 3 – 7 erhalten.

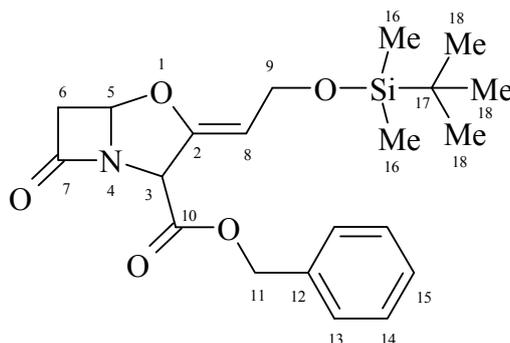
$M(C_{21}H_{29}NO_5Si) = 403 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.264 g (3.14 mmol, 62 %)

DC: R_f = 0.21 (Tol/EtOAc 97:3, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

$\nu \text{ [cm}^{-1}\text{]} =$ 2954 m; 2929 m (CH₂); 2856 m (CH); 1801 vs (C=O, β-Lactam); 1749 s (C=O, Ester); 1698 m (C=C8); 1502 w (C=C, ar.); 1472 w; 1384 w; 1352 w; 1304 m; 1254 m; 1231 w; 1174 m; 1148 m; 1122 w; 1085 m; 1031 s; 1004 s; 890 m; 834 s; 776 m; 738 m; 696 m; 657 w; 603 w; 581 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.05 (s, 3H, H16); 0.05 (s, 3H, H16); 0.89 (s, 9H, H18); 3.05 (d, 1H, $^2J = 16.6$ Hz, H6b); 3.46 (dd, 1H, $^2J = 16.6$ Hz, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 2.6$ Hz, H6a); 4.23 (dd, 1H, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9a}} = 6.6$ Hz, H9a); 4.30 (dd, 1H, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9b}} = 7.0$ Hz, H9b); 4.82 (td, 1H, $^3J_{\text{H8-H9a}} = 6.6$ Hz, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.21$ Hz, H8); 5.07 (d, 1H, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.21$ Hz, H3); 5.19 (m, 2H, H11); 5.67 (d, 1H, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 2.6$ Hz, H5); 7.36 (m, 5H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = - 5.2 (C16); - 5.2 (C16); 18.3 (C17); 25.9 (C18); 46.4 (C6); 58.0 (C9); 60.5 (C3); 67.8 (C11); 87.7 (C5); 101.4 (C8); 128.3; 128.7; 128.7 (C_{Ar}); 134.7 (C12); 150.7 (C2); 167.0 (C10); 174.4 (C7).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 404.1894 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 404.1893); 290.1027 ($[\text{M}-\text{TBDMS}+\text{H}]^+$, ber. 290.1028).

Elementaranalyse:

	C	H	N
berechnet (%)	62.50	7.24	3.47
gefunden (%)	62.16	7.17	3.69

10.8 9-(*tert.*-Butyldimethylsilyl)-clavulansäure-4-nitrobenzylester (39)

Zu einer Lösung von 668 mg (334 g/mol, 2 mmol) Clavulansäure-4-nitrobenzylester (32) in 20 mL CH₂Cl₂ werden unter N₂ bei 0 °C 495 µL (129 g/mol, 387 mg, 3 mmol, 0.78 g/mL, 1.5 Äq.) Hünig-Base und 25 mg (122 g/mol, 0.2 mmol, 0.1 Äq.) DMAP gegeben. Anschließend werden 362 mg (151 g/mol, 2.4 mmol, 1.2 Äq.) *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid langsam zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Im DC ist nun kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen.

Die Reaktionsmischung wird mit 200 mL CH₂Cl₂ versetzt und nacheinander mit 100 mL ges. NH₄Cl-Lösung, 100 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 100 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt als 1.10 g gelbliches Öl, welches säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, Tol/EtOAc 19:1, Fraktionsgröße 25 mL) aufgereinigt wird. Man erhält das Produkt als 660 mg gelbliches Öl aus den Fraktionen 6-8.

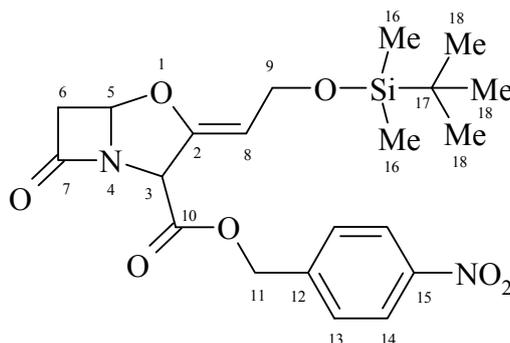
$$M(C_{21}H_{28}N_2O_7Si) = 448 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 660 mg (1.47 mmol, 74 %)

DC: R_f = 0.24 (Tol/EtOAc 19:1, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 2955 m; 2929 m (CH₂); 2856 m (CH); 1803 vs (C=O, β-Lactam); 1718 s (C=O, Ester); 1668 m (C2=C8); 1607 m (C=C, Ar.); 1523 s (NO₂, asymmetrisch); 1495 w; 1472 w; 1381 w; 1346 m (NO₂, symmetrisch); 1256 m; 1202 w; 1175 m; 1149 m; 1088 s; 1024 m; 1006 m; 937 w; 890 w; 834 m; 776 m; 731 w; 710 w; 695 m; 655 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.05 (s, 3H, H16); 0.05 (s, 3H, H16); 0.88 (s, 9H, H18); 3.08 (d, 1H, $^2J = 16.7$ Hz, H6b); 3.49 (dd, 1H, $^2J = 16.7$ Hz, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 2.7$ Hz, H6a); 4.25 (dd, 1H, $^2J_{\text{H9a-H9b}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9a}} = 6.7$ Hz, H9a); 4.30 (dd, 1H, $^2J_{\text{H9a-H9b}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9b}} = 6.7$ Hz, H9b); 4.82 (td, 1H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 6.70$ Hz, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.1$ Hz, H8); 5.11 (d, 1H, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.1$ Hz, H3); 5.28 (m, 2H, H11); 5.68 (d, 1H, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 2.5$ Hz, H5); 7.51 (d, 2H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 8.7$ Hz, H13); 8.24 (d, 2H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 8.7$ Hz, H14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = -5.2 (C16); -5.2 (C16); 18.3 (C17); 25.8 (C18); 46.5 (C6); 57.9 (C9); 60.3 (C3); 66.1 (C11); 87.8 (C5); 101.7 (C8); 123.9 (C14); 128.5 (C13); 141.8 (C12); 148.0 (C15); 150.4 (C2); 166.8 (C10); 174.3 (C7).

10.9 9-(*tert.*-Butyldimethylsilyl)-clavulansäure-4-methoxybenzylester (40)

In einem 50 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 798 mg (319 g/mol, 2.5 mmol) Clavulansäure-4-methoxybenzylester (**34**) in 50 mL CH₂Cl₂ vorgelegt. Es werden 619 µL (129 g/mol, 484 mg, 3.75 mmol, 0.78 g/mL, 1.5 Äq.) Hünig-Base und 31 mg (122 g/mol, 0.25 mmol, 0.1 Äq.) 4-DMAP zugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Nun werden 3 mL (3 mmol, 1.2 Äq.) einer 1N Lösung von *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid in CH₂Cl₂ portionsweise zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Ein DC zeigt nach 4 h kein Ausgangsmaterial mehr an.

Die Reaktionsmischung wird mit 150 mL CH₂Cl₂ versetzt und nacheinander mit 50 mL NH₄Cl-Lösung, 50 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 50 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt als 1.311 g rotes Öl erhalten.

Das Rohprodukt wird chromatographiert (40 g Kieselgel, Tol/EtOAc 2:1, Fraktionsgröße 40 mL). Man erhält das Produkt als 830 mg gelbes Öl aus Fraktion 3.

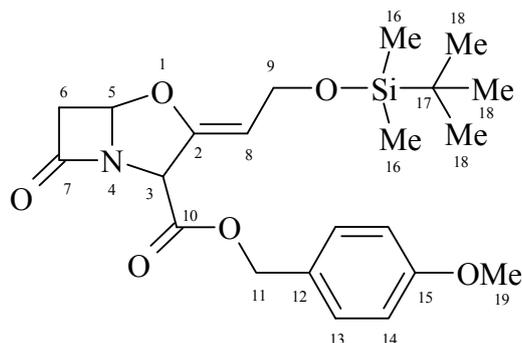
$M(C_{22}H_{31}NO_6Si) = 433 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 830 mg (1.92 mmol, 77 %)

DC: R_f = 0.70 (Tol/EtOAc 2:1, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

$\nu \text{ [cm}^{-1}\text{]} =$ 2955 m; 2930 m (CH₂); 2856 m (CH); 1801 vs (C=O, β-Lactam); 1746 s (C=O, Ester); 1697 m (C=C8); 1612 m; 1514 s (C=C, Ar.); 1463 w; 1384 w; 1303 m; 1246 s; 1171 m; 1148 m; 1086 m; 1031 m; 1004 m; 956 w; 890 w; 834 m; 776 m; 730 w; 656 w.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.05 (s, 6H, H16); 0.89 (s, 9H, H18); 3.09 (d, 1H, $^2J = 16.6$ Hz, H6b); 3.45 (dd, 1H, $^2J = 16.6$ Hz, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 2.5$ Hz, H6a); 3.81 (s, 3H, H19); 4.22 (dd, 1H, $^2J_{\text{H9a-H9b}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9a}} = 6.7$ Hz, H9a); 4.24 (dd, 1H, $^2J_{\text{H9a-H9b}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9b}} = 6.7$ Hz, H9b); 4.79 (td, 1H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 6.7$ Hz, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.1$ Hz, H8); 5.03 (d, 1H, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.11$ Hz, H3); 5.12 (s, 2H, H11); 5.66 (d, 1H, $^3J_{\text{H5-H6}\alpha} = 2.46$ Hz, H5); 6.89 (d, 2H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 8.7$ Hz, H14); 7.28 (d, 2H, $^3J_{\text{H13-H14}} = 8.7$ Hz, H13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = - 5.2 (C16); - 5.2 (C16); 18.3 (C17); 25.9 (C18); 46.3 (C6); 55.4 (C19); 58.0 (C9); 60.5 (C3); 67.7 (C11); 87.6 (C5); 101.3 (C8); 114.1 (C14); 130.0 (C12); 130.1 (C13); 150.7 (C2); 159.9 (C15); 167.1 (C10); 174.4 (C7).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 456.1814 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ber. 456.1818).

10.10 9-(*tert.*-Butyldimethylsilyl)-clavulansäurecumylester (41)

In einem 50 mL Zweihalskolben mit Hydrierapparatur werden 246 mg Pd/C (10%) in 10 mL EtOH vorgelegt und 15 min lang vorhydriert. Dann werden 985 mg (403 g/mol, 2.44 mmol) 9-(*tert.*-Butyldimethylsilyl)-clavulansäurebenzylester (**38**) in 5 mL EtOH gelöst und zugetropft. Die Wasserstoffaufnahme (52.0 mL, 2.32 mmol, 0.95 Äq.) ist nach 30 min beendet. Ein DC zeigt keinen Eduktflecken mehr an.

Die Reaktionsmischung wird zentrifugiert, anschließend filtriert und mit 5 mL EtOH nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird die freie Säure als 850 mg gelbliches Öl erhalten, welches nach Versetzen mit CH₂Cl₂ und Evakuieren zu einem spröden weißen Schaum erstarrt.

Dieser wird in 3 mL CH₂Cl₂ gelöst und 755 mg (280 g/mol, 2.69 mmol, 1.1 Äq.) 2,2,2-Trichloracetimidsäure-(1-methyl-1-phenylethyl)ester zugetropft. Nach einigen Minuten trübt sich die Lösung ein. Nach einer Stunde bildet sich ein farbloser Niederschlag, im DC ist ein neuer Fleck zu sehen. Die Reaktionsmischung wird eingedampft und anschließend mit 10 mL Pentan versetzt. Die unlöslichen farblosen Kristalle (Trichloracetamid) werden abfiltriert und das Pentan am Hochvakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 1.234 g rotbraunes Öl. Dieses wird durch Säulenchromatographie (Tol/EtOAc 97:3, 35 g Kieselgel, Fraktionsgröße 25 mL) aufgereinigt. Man erhält das Produkt als 463 mg farbloses Öl aus den Fraktionen 4 bis 10.

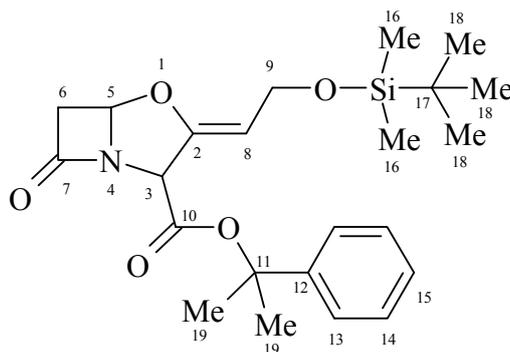
$M(C_{23}H_{33}NO_5Si) = 431 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 463 mg (1.07 mmol, 44 %)

DC: $R_f = 0.23$ (Tol/EtOAc 97:3, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

$\nu [cm^{-1}] =$ 2928 s (CH₂); 2854 s (CH); 1798 vs (C=O, β -Lactam); 1745 s (C=O, Ester); 1697 m (C=C8); 1500 w (C=C, ar.); 1472 m; 1451 w; 1395 m; 1305 m; 1256 s; 1186 s; 1136 s; 1076 m; 1031 s; 960 w; 940 w; 898 w; 834 s; 780 m; 764 m; 698 s; 557 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.08 (s, 6H, H16); 0.91 (s, 9H, H18); 1.80 (s, 3H, H19); 1.81 (s, 3H, H19); 3.03 (d, 1H, $^2J = 16.6$ Hz, H6b); 3.45 (dd, 1H, $^2J = 16.6$ Hz, $^3J_{\text{H5-H6}} = 2.8$ Hz, H6a); 4.29 (dd, 1H, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9a}} = 6.8$ Hz, H9a); 4.34 (dd, 1H, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9b}} = 6.8$ Hz, H9b); 4.87 (td, 1H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 6.8$ Hz, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.2$ Hz, H8); 4.99 (d, 1H, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.2$ Hz, H3); 5.63 (d, 1H, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 2.8$ Hz, H5); 7.34 (m, 5H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = -5.2 (C16); 18.4 (C17); 25.9 (C18); 28.2 (C19); 28.3 (C19); 46.4 (C6); 58.0 (C9); 61.2 (C3); 84.1 (C11); 87.7 (C5); 101.0 (C8); 124.2 - 128.4 (C_{Ar}); 144.5 (C12); 151.0 (C2); 165.4 (C10); 174.6 (C7).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 449.2474 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, ber. 449.2472); 432.2213 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 432.2206).

10.11 Umsetzung von 9-(*tert.*-Butyldimethylsilyl)- clavulansäurecumylester **41** mit Aceton zu Verbindung **46**

In einem ausgeheizten 10 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 100 mg (431 g/mol, 0.23 mmol) 9-(*tert.*-Butyldimethylsilyl)-clavulansäurecumylester (**41**) in 2 mL ab. THF vorgelegt. Die Lösung wird auf –78 °C gekühlt und 253 µL (1.1 Äq.) einer 1N Lösung von Li-HMDS in THF zugetropft. Dabei färbt sich die Reaktionsmischung dunkelgelb. Nach 15 min werden 167 µL (58 g/mol, 133 mg, 2.3 mmol, 0.799 g/mL, 10 Äq.) Aceton zugetropft. Die Reaktionsmischung färbt sich dabei nach hellgelb. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC verfolgt. Nach 30 min ist keine Änderung der Intensität der Flecken mehr zu erkennen.

Die Reaktionsmischung wird mit 10 mL Ethylacetat versetzt und nacheinander mit 5 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 5 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als 93 mg rötlich-gelbes Öl.

Dieses wird durch Säulenchromatographie (3 g Kieselgel, Tol/EtOAc 97:3, Fraktionsgröße 3 mL) aufgereinigt. Man erhält das Produkt als 27 mg gelbliches Öl aus den Fraktionen 9 bis 18.

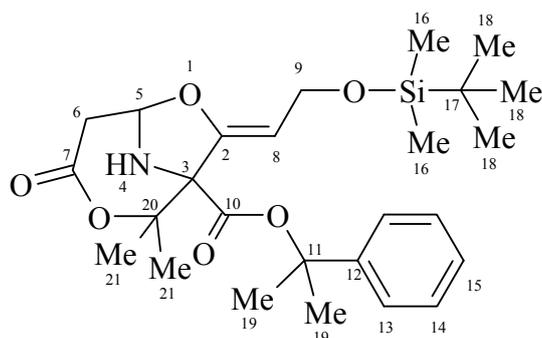
$M(C_{26}H_{39}NO_6Si) = 489 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 27 mg (0.06 mmol, 24 %)

DC: R_f = 0.08 (Tol/EtOAc 97:3, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

$\nu \text{ [cm}^{-1}\text{]} =$ 2951 m; 2927 s (CH₂); 2855 s (CH); 1798 m (C=O, β-Lactam); 1729 vs (C=O, Ester); 1687 m (C2=C8); 1559 m; 1516 w (C=C, Ar.); 1496 w; 1470 m; 1449 m; 1383 m; 1368 s; 1255 s; 1185 s; 1133 s; 1095 s; 1075 m; 1048 m; 1002 s; 960 w; 938 w; 873 w; 834 s; 776 w; 762 m; 697 s; 645 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.08 (s, 6H, H16); 0.91 (s, 9H, H18); 1.45 (s, 3H, H21); 1.72 (s, 3H, H21); 1.82 (s, 3H, H19); 1.86 (s, 3H, H19); 2.84 (dd, 1H, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{H6a-H5}} = 3.0$ Hz, H6a); 3.02 (dd, 1H, $^2J_{\text{H6a-H6b}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{H6b-H5}} = 2.6$ Hz, H6b); 3.99 (d, 1H, $^3J_{\text{H4-H5}} = 8.1$ Hz, H4); 4.32 (dd, 1H, $^2J_{\text{H9a-H9b}} = 12.8$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9a}} = 5.7$ Hz, H9a); 4.39 (dd, 1H, $^2J_{\text{H9a-H9b}} = 12.8$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9b}} = 7.4$ Hz, H9b); 5.05 (dd, 1H, $^3J_{\text{H8-H9a}} = 5.7$ Hz, $^3J_{\text{H8-H9b}} = 7.4$ Hz, H8); 5.34 (ddd, 1H, $^3J_{\text{H4-H5}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 3.0$ Hz, $^3J_{\text{H5-H6b}} = 2.6$ Hz, H5); 7.25 (m, 1H, H15); 7.35 (m, 2H, H13); 7.33 (m, 2H, H14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = -5.17, -5.13 (C16); 18.3 (C17); 24.03 (C21); 26.0 (C18); 27.5 (C21); 27.7, 28.5 (C19); 45.4 (C6); 58.5 (C9); 76.1 (C3); 83.2 (C20); 85.3 (C11); 87.5 (C5); 100.8 (C8); 124.3, 124.3 (C13); 128.4, 128.5 (C14); 127.1 (C15); 143.7 (C12); 148.4 (C2); 165.4 (C10); 171.5 (C7).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 507.2892 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, ber. 507.2890); 490.2628 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 490.2625).

10.12 Darstellung von Clavulansäurebenzylamid (36)

In einem 25 mL Zweihalskolben mit Hydrierapparatur werden 80 mg Pd/C 10 % in 1 mL THF vorhydriert. Nach 20 min werden 250 mg (289 g/mol, 0.865 mmol) Clavulansäurebenzylester (33), gelöst in 1 mL THF, zugetropft. Die Wasserstoffaufnahme (0.865 mmol, 19.3 mL, 1.0 Äq.) ist nach 30 min beendet. Der Katalysator wird abfiltriert und mit 5 mL THF nachgewaschen.

Zum Filtrat werden eine Lösung von 93 mg (107 g/mol, 0.865 mmol, 1.0 Äq.) Benzylamin in 25 mL CH₂Cl₂ und eine Lösung von 178 mg (206 g/mol, 0.865 mmol, 1.0 Äq.) DCC in 25 mL Ethylacetat gegeben. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer auf 5 mL Volumen eingengt und mit 25 mL CH₂Cl₂ versetzt. Nun wird noch 2 h lang gerührt.

Der entstandene farblose Niederschlag (Dicyclohexylharnstoff) wird abfiltriert und die Lösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 255 mg eines gelblichen Schaums. Dieser wird chromatographiert (Tol/EtOAc 1:1, 8 g Kieselgel, Fraktionsgröße 8 mL). Man erhält das Produkt als 92 mg farblose Kristalle.

$M(C_{15}H_{16}N_2O_4) = 288 \text{ g/mol}$

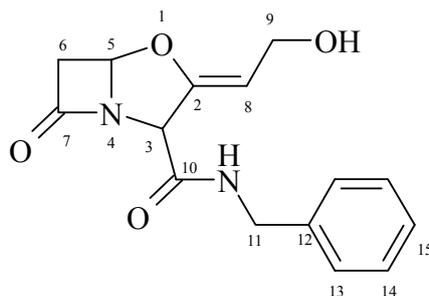
Ausbeute: 92 mg (0.32 mmol, 37 %)

DC: $R_f = 0.09$ (Tol/EtOAc 1:1, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

Smp.: 73-73.5 °C

IR (Film):

$\nu [cm^{-1}] =$ 3314 w (OH); 2930 vs (NH); 2856 s (CH₂); 1799 vs (C=O, β -Lactam); 1703 s (C=O, Amid); 1664 vs (C2=C8); 1524 m (C=C, ar.); 1469 m; 1453 m; 1387 m; 1362 m; 1304 m; 1256 m; 1201 s; 1151 w; 1083 s; 1032 m; 891 w; 835 s; 775 m; 724 w; 698 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD):

δ [ppm] = 3.04 (d, 1H, $^2J = 16.8$ Hz, H6 β), 3.45 (dd, 1H, $^2J = 16.8$ Hz, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 2.6$ Hz, H6a); 4.16 (d, 2H, $^3J_{\text{H11-NH}} = 7.1$ Hz, H11); 4.36 (m, 2H, H9); 4.88 (td, 1H, $^3J_{\text{H8-H9}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.2$ Hz, H8); 4.92 (d, 1H, $^4J_{\text{H3-H8}} = 1.15$ Hz, H3); 5.63 (d, 1H, $^3J_{\text{H5-H6a}} = 2.6$ Hz, H5); 7.26 (m, 5H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 43.74 (C11); 46.5 (C6); 56.8 (C9); 61.6 (C3); 87.5 (C5); 100.5 (C8); 127.2; 127.9; 128.9 (C_{Ar}); 137.7 (C12); 153.2 (C2); 167.8 (C10); 176.4 (C7).

Elementaranalyse:

	C	H	N
berechnet (%)	62.49	5.59	9.72
gefunden (%)	62.38	5.41	9.49

11 Synthese von 3-(1'-Hydroxyethy)-proclavaminsäure (49)

11.1 Syntheseroute über den Phenylthioether 58

11.1.1 (3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-1'-(*tert*-Butyl-dimethylsilanoxy)-ethyl]-4-phenylsulfanyl-azetidin-2-on (58)

In einem 10 mL Rundkolben werden 202 μL (110 g/mol, 217 mg, 1.98 mmol, 1.077 g/mL, 1.1 Äq.) Thiophenol in 2 mL Aceton vorgelegt. Dann werden 2.34 mL (2.34 mmol, 1.3 Äq.) 1N Natronlauge zugegeben und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionsmischung wird nun eine Lösung von 500 mg (278 g/mol, 1.799 mmol) „Kaneka-Azetidinon“ **50** in 1 mL Aceton zugetropft. Dabei bildet sich ein weißer Niederschlag. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer auf die Hälfte ihres Volumens eingeengt.

Es werden 10 mL Wasser zugefügt und mit 50 mL Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit 10 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 452 mg farblosen Feststoff, der noch nach Thiophenol riecht. Er wird aus 10 mL *n*-Hexan umkristallisiert. Man erhält das Produkt als 291 mg farblose, nadelartige Kristalle. Durch Eindampfen der Mutterlauge und nochmaligem Umkristallisieren des Rückstands aus 3 mL *n*-Hexan werden weitere 132 mg farblose Kristalle erhalten.

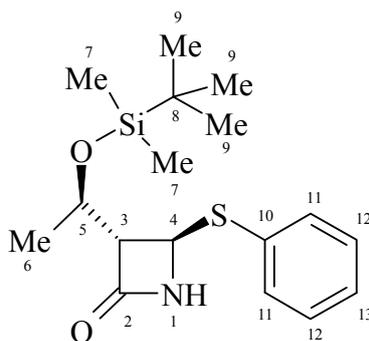
$M(\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{SSi}) = 337 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 423 mg (1.26 mmol, 70 %)

DC: $R_f = 0.13$ (T/EtOAc 19:1, UV-aktiv und Anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 3076 w (NH); 2955 m; 2926 m; 2854 m (CH); 1759 vs (C=O, β -Lactam); 1715 w; 1583 w (C=C, Ar.); 1470 m (C=C, Ar.); 1461 w; 1252 m; 1231 m; 1133 m; 1060 m; 1025 w; 960 m; 825 m; 775 m; 737 m; 688 m.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.05 (s, 3H, H7); 0.07 (s, 3H, H7); 0.87 (s, 9H, H9); 1.21 (d, 3H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 6.33$ Hz, H6); 3.03 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H5}} = 3.6$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4}} = 2.42$ Hz, H3); 4.23 (dq, 1H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 6.3$ Hz, $^3J_{\text{H3-H5}} = 3.60$ Hz, H5); 5.08 (d, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 2.4$ Hz, H4); 5.60 (s, br, 1H, H1); 7.35 (m, 3H, H11, H13); 7.47 (m, 2H, H12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = -4.89 (C7); -4.11 (C7); 18.09 (C8); 22.46 (C6); 25.94 (C9); 56.43 (C3); 64.74 (C4); 65.83 (C5); 128.84 (C13); 129.59 (C11); 131.99 (C10); 133.92 (C12); 166.92 (C2).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 282.2 (69.0 %, $[\text{M} - \text{tBu}]^+$); 228.2 (3.8 %, $[\text{M} - \text{SPh}]^+$); 110.1 (7.8 %, $[\text{HSPH}]^+$).

11.1.2 (3*S*,4*R*)-{3-[(*R*)-1'-(*tert.*-Butyldimethylsilanoxy)-ethyl]-2-oxo-4-phenylsulfanyl-azetidin-1-yl}-essigsäurebenzylester (59)

In einem 10 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 100 mg (337 g/mol, 0.296 mmol, 1.05 Äq.) des 4-Phenylsulfanylazetidinons **58** in 0.5 mL THF vorgelegt. Die Lösung wird auf –78 °C gekühlt und mit 311 µL (0.311 mmol, 1.1 Äq.) einer 1N Lösung von Li-HMDS in THF versetzt. Eine Lösung von 64 mg (229 g/mol, 0.281 mmol) Bromessigsäurebenzylester in 0.3 mL THF wird langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird im Verlauf von 1.5 h auf –30 °C erwärmt. Im DC ist nun kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen.

Die Reaktionsmischung wird mit 1 mL einer 10 %igen Lösung von Eisessig in THF versetzt, mit 50 mL Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 50 mL 1N HCl, 50 mL halbges. NaHCO₃-Lösung und zweimal je 50 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Man erhält das Rohprodukt als 126 mg farbloses Öl.

Dieses wird durch Säulenchromatographie (6 g Kieselgel, Tol/EtOAc 19:1, Fraktionsgröße 4 mL) aufgereinigt. Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 5 bis 7 als 63 mg farbloses Öl.

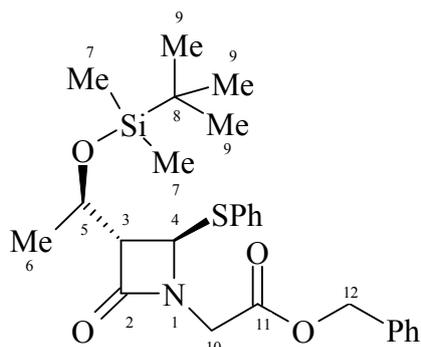
$M(C_{26}H_{35}NO_4SSi) = 485 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 63 mg (0.13 mmol, 46 %)

DC: R_f = 0.22 (T/EtOAc 19:1, UV-aktiv und Anfärben mit Jod)

IR (Film):

$\nu \text{ [cm}^{-1}\text{]} =$ 2954 m; 2927 m; 2855 m (CH); 1768 vs (C=O, β-Lactam); 1744 vs (C=O, Ester); 1471 m (C=C, Ar.); 1439 w; 1374 m; 1250 m; 1186 m; 1136 m; 1067 m; 1024 w; 959 w; 937 w; 834 m; 809 w; 776 m; 736 m; 691 m.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.03 (s, 3H, H7); 0.06 (s, 3H, H7); 0.88 (s, 9H, H9); 1.23 (d, 3H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 5.9$ Hz, H6); 3.02 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H5}} = 2.3$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4}} = 3.7$ Hz, H3); 3.82 (d, $^2J = 17.9$ Hz, H10a); 4.20 (dq, 1H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 5.9$ Hz, $^3J_{\text{H3-H5}} = 2.3$ Hz, H5); 4.25 (d, 1H, $^2J = 17.9$ Hz, H10b); 5.08 (d, 1H, $^2J = 12.2$ Hz, H12a); 5.13 (d, 1H, $^2J = 12.2$ Hz, H12b); 5.24 (d, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 3.7$ Hz, H4); 7.20 (m, 10 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = -4.74 (C7); -4.19 (C7); 18.14 (C8); 22.55 (C6); 25.95 (C9); 41.13 (C10); 62.37 (C3); 65.46 (C4); 65.57 (C5); 67.39 (C12); 128.44-135.29 (C_{Ar}); 166.51 (C2); 167.74 (C11).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 486.2123 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 486.2134).

11.2 (1'R,3S)-3-[1-(tert-Butyl-dimethylsilanyloxy)-ethyl]-azetidin-2-on (51)

In einem 100 mL Rundkolben mit Blasenähler werden 800 mg (287 g/mol, 2.79 mmol) Kaneka-Azetidinon **50** in 20 mL Isopropanol gelöst. Nach Zugabe von 30 mL Wasser wird die Lösung auf 0 °C gekühlt. Nun werden 212 mg (38 g/mol, 5.57 mmol, 2.0 Äq.) NaBH₄ portionsweise zugegeben. Dabei kommt es zu einer schwachen Gasentwicklung.

Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 0 °C gerührt, dann mit 20 mL ges. NaCl-Lösung versetzt und dreimal mit je 100 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als 674 mg farblosen Feststoff. Dieser wird durch Säulenchromatographie (25 g Kieselgel, Tol/EtOAc 1:1, Fraktionsgröße 25 mL) gereinigt. Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 4 – 5 als 397 mg farblose Kristalle.

$$M(C_{15}H_{12}N_2O_7) = 229 \text{ g/mol}$$

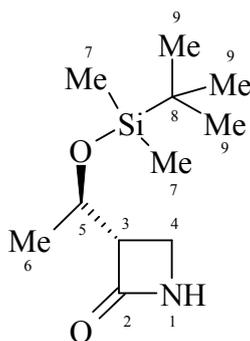
Smp.: 69.5 °C

Ausbeute: 397 mg (1.73 mmol, 62 %)

DC: R_f = 0.3 (T/EtOAc 1:1, sehr schwach UV-aktiv, Anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3184 w (NH); 2957 m (CH₂); 2928 m; 2896 w; 2856 m (CH); 1740 vs (C=O, β-Lactam); 1471 w; 1370 w; 1250 m; 1196 w; 1137 m; 1109 w; 1076 m; 1032 m; 1007 w; 951 w; 835 m; 772 m; 721 m; 665 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.07 (s, 6H, H7); 0.87 (s, 9H, H9); 1.20 (d, 3H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 6.3$ Hz, H6); 3.22 (m, 1H, H3); 3.29 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 5.2$ Hz, $^3J_{\text{H1-H4a}} = 5.1$ Hz, H4a); 3.35 (dd, 1H, $^3J_{\text{H1-H4b}} = 5.1$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 2.6$ Hz, H4b); 4.12 (m, 1H, H5); 5.69 (s, br, 1H, H1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = -4.51, -3.78 (C7); 18.05 (C8); 23.03 (C6); 26.20 (C9); 38.11 (C4); 59.85 (C3); 65.77 (C5); 169.90 (C2).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 230.1569 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 230.1576).

Elementaranalyse:

	C	H	N
berechnet (%)	57.59	10.11	6.11
gefunden (%)	57.65	10.32	6.08

11.3 Umsetzung des Azetidinons **51** mit Iodessigsäure-4-nitrobenzylester

In einem 10 mL Schlenkkolben werden 100 mg (229 g/mol, 0.44 mmol) 3-[1-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-azetidin-2-on (**51**) in 4 mL abs. THF vorgelegt. Die Lösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 176 μL (0.44 mmol, 1.0 Äq.) einer 2.5 M Lösung von *n*-BuLi in *n*-Hexan zugetropft. Nach 10 Minuten werden 154 mg (321 g/mol, 0.48 mmol, 1.1 Äq.) Iodessigsäure-4-nitrobenzylester zugegeben und die Reaktionsmischung 1.5 h lang bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dabei tritt eine tiefrote Färbung auf. Im DC ist nach dieser Zeit kein Edukt mehr zu erkennen.

Die Reaktionsmischung wird mit 50 mL Et_2O versetzt und zunächst mit 10 mL 2 %iger NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 10 mL Diethylether nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend mit 5 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 202 mg gelbes Öl.

Dieses wird durch Säulenchromatographie (8 g Kieselgel, Tol/EtOAc 9:1, ab Fraktion 29: Tol/EtOAc 2:1, Fraktionsgröße 5 mL) gereinigt. Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 25 bis 32 als 58 mg farblose Kristalle.

$M(\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{IN}_3\text{O}_8\text{Si}) = 780\text{ g/mol}$

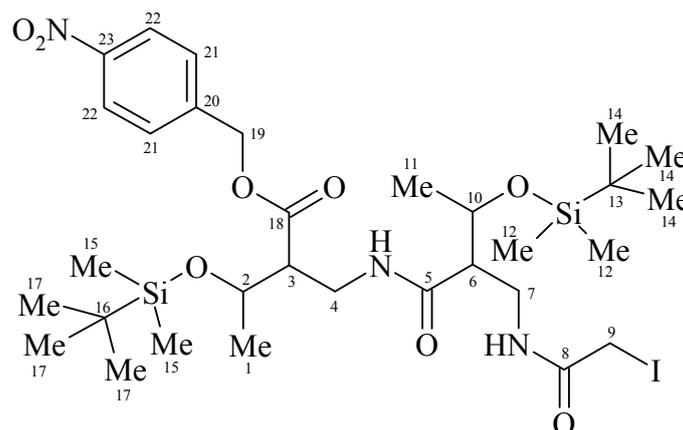
Smp.: 143 – 144 $^{\circ}\text{C}$ (zers.)

Ausbeute: 58 mg (0.074 mmol, 34 %)

DC: $R_f = 0.3$ (T/EtOAc 1:1, sehr schwach UV-aktiv, Anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 3267 m (NH); 2928 m (CH_2); 1743 m (C=O, Ester); 1670 s (C=O, Amid); 1640 s (C=O, Amid); 1566 w (NO_2 , asymmetrisch); 1528 s (C=C, Ar.); 1472 w; 1434 w; 1380 w; 1347 s (NO_2 , symmetrisch); 1310 w; 1255 m; 1169 m; 1102 m; 1058 w; 1037 w; 1001 w; 892 w; 830 s; 774 s; 746 w; 700 w.



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.01, 0.04, 0.08, 0.09 (s, 12H, H12, H15); 0.85, 0.90 (s, 18 H, H14, H17); 1.01 (d, 3H, ³J_{H10-H11} = 7.8 Hz, H11); 1.23 (d, 3H, ³J₁₋₂ = 6.2 Hz, H1); 1.25 (s, br, NH); 2.47 (ddd, 1H, ³J_{H6-H7a} = 9.0 Hz, ³J_{H6-H7b} = 7.4 Hz, ³J_{H6-H10} = 3.8 Hz, H6); 2.74 (ddd, 1H, ³J_{H3-H4a} = 9.2 Hz, ³J_{H3-H4b} = 6.9 Hz, ³J_{H2-H3} = 5.0, H3); 3.22 (ddd, 1H, ²J = 13.4 Hz, ³J_{H6-H7a} = 9.0 Hz, ³J_{H7a-NH} = 4.5 Hz, H7a); 3.44 (ddd, ²J = 13.6 Hz, ³J_{H3-H4a} = 9.2 Hz, ³J_{H4a-NH} = 6.0 Hz, H4a); 3.59 (ddd, ²J = 13.4 Hz, ³J_{H6-H7b} = 7.4 Hz, ³J_{H7b-NH} = 4.0 Hz, H7b); 3.64 (d, 2H, ²J = 1.5 Hz, H9); 3.78 (ddd, 1H, ²J = 13.6 Hz, ³J_{H3-H4b} = 6.9 Hz, ³J_{H4b-NH} = 3.9 Hz, H4b); 3.99 (qd, 1H, ³J_{H10-H11} = 7.8 Hz, ³J_{H6-H10} = 3.9 Hz, H10); 4.22 (qd, 1H, ³J_{H1-H2} = 6.2 Hz, ³J_{H2-H3} = 5.0 Hz, H2); 5.20 (d, 2H, ²J = 4.5 Hz, H19); 7.52 (d, 2H, ³J_{H21-H22} = 8.7 Hz, H21); 8.22 (d, 2H, ³J_{H21-H22} = 8.7 Hz, H22).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = - 5.09, - 5.02, - 4.53, - 4.26 (C12, C15); - 0.65 (C9); 18.10, 18.12 (C13, C16); 20.38 (C11); 22.08 (C1), 25.88, 25.91 (C14, C17); 36.99 (C4); 39.21 (C7); 52.43 (C6); 53.18 (C3); 65.08 (C19); 68.17 (C2); 68.40 (C10); 123.80, 123.90 (C22); 128.49, 128.53 (C21); 142.78 (C20); 147.75 (C23); 167.03 (C8); 172.40, 172.45 (C5, C18).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 780.2555 ([M+H]⁺, ber. 780.2572).

11.4 Synthese von Aldehyden für die Aldol-Reaktion

11.4.1 *N*-(3,3-Diethoxypropyl)-*O*-(4-nitrobenzyl)-carbamat (64)

In einem 10 mL Rundkolben werden 442 mg (147 g/mol, 3 mmol) 1-Amino-3,3-diethoxypropan in 6 mL CHCl₃ vorgelegt. Dann werden 625 µL (101 g/mol, 455 mg, 4.5 mmol, 0.73 g/mL, 1.5 Äq.) Triethylamin zugegeben und die Mischung auf 0 °C gekühlt. Nun werden portionsweise 709 mg (215 g/mol, 3.3 mmol, 1.1 Äq.) Chlorameisensäure-4-nitrobenzylester zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h lang bei 0 °C gerührt. Anschließend wird das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wird mit 3 mL 20 %iger Zitronensäure versetzt, die Phasen werden getrennt und die organische Phase nacheinander mit 3 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 3 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Produkt als 897 mg gelbliches Öl.

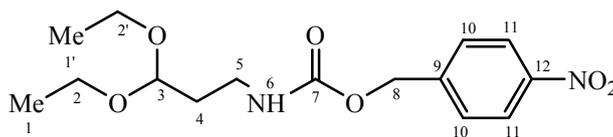
$$M(\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6) = 326 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 897 mg (2.75 mmol, 92 %)

DC: R_f = 0.2 (T/EtOAc 2:1, UV-aktiv und Anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3339 w (NH); 2975 m (CH₂); 2932 w; 2881 w (CH); 1708 s (C=O, Urethan); 1607 w (C=C, Ar.); 1518 vs (NO₂, asymmetrisch); 1444 w; 1373 w; 1345 vs (NO₂, symmetrisch); 1245 m; 1125 m; 1051 s; 1014 m; 852 w; 803 w; 774 w; 738 w; 700 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.21 (t, 6H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7.5$ Hz, H1, H1'); 1.84 (dt, 2H, $^3J_{\text{H4-H5}} = 5.7$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4}} = 5.1$ Hz, H4); 3.32 (m, 2H, H5); 3.50 (q, 2H, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7.5$ Hz, H2); 3.67 (q, 2H, $^3J_{\text{H1'-H2'}} = 7.46$ Hz, H2'); 4.56 (t, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 5.1$ Hz, H3); 5.18 (s, 2H, H8); 5.37 (s, br, 1H, H6); 7.49 (d, 2H, $^3J_{\text{H10-H11}} = 8.4$ Hz, H10); 8.20 (d, 2H, $^3J_{\text{H10-H11}} = 8.4$ Hz, H11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 15.51 (C1, C1'); 33.41 (C4); 37.42 (C5); 62.11 (C2, C2'); 65.13 (C8); 102.38 (C3); 123.90 (C10); 128.22 (C11); 144.50 (C12); 147.73 (C9); 155.97 (C7).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 371.1453 ($[\text{M}+\text{Formiat}]^-$, ber. 371.1454).

11.4.2 Darstellung von *N*-(3-Oxopropyl)-*O*-4-nitrobenzylcarbamate (**65**)

In einem 25 mL Rundkolben werden 679 mg (326 g/mol, 2.08 mmol) des Acetals **64** in 18 mL Aceton vorgelegt. Es werden 2 mL (0.2 mmol, 0.1 Äq.) 0.1 N HCl zugefügt und die Mischung 1 h lang refluxiert.

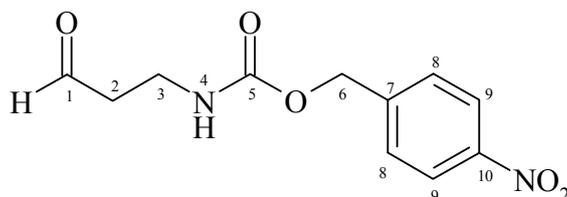
Das Aceton wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit 10 mL ges. NaCl-Lösung versetzt und zweimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Produkt als 514 mg farbloses Öl, welches langsam im Kühlschrank erstarrt.

$M(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5) = 252$ g/mol

Ausbeute: 514 mg (2.04 mmol, 98 %)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 3339 w (NH); 2948 m (CH_2); 2850 w; 2735 w; 1701 s (C=O, Urethan, überlagert mit C=O, Aldehyd); 1606 w (C=C, Ar.); 1514 vs (NO_2 , asymmetrisch); 1454 w; 1344 vs (NO_2 , symmetrisch); 1242 m; 1139 m; 1108 m; 1036 m; 1013 m; 849 w; 803 w; 775 w; 737 w; 700 w.

 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 2.75 (t, 2H, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 5.9$ Hz, H2); 3.49 (dd, 2H, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 12.0$ Hz, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 5.9$ Hz, H3); 5.16 (s, 2H, H6); 7.47 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_9} = 8.4$ Hz, H8); 8.18 (d, 2H, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_9} = 8.4$ Hz, H9); 9.80 (s, 1H, H1).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 34.54 (C2); 43.86 (C3); 65.10 (C6); 123.62 (C8); 128.01 (C9); 143.87 (C10); 147.51 (C7); 155.73 (C5); 201.07 (C1).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 253.0818 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 253.0824).

11.4.3 Darstellung von 3-Azidopropanal (54)

In einem 10 mL Rundkolben werden 560 mg (56 g/mol; 10 mmol) Acrolein in 2 mL Essigsäure vorgelegt. Die Lösung wird auf -10 °C gekühlt und eine Lösung von 975 mg (65 g/mol; 15 mmol) Natriumazid in 4 mL Wasser wird langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h bei -10 °C gerührt.

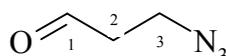
Es werden 10 mL Et_2O zugefügt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 10 mL Et_2O nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 mL ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Dabei kommt es zu einer starken Gasentwicklung. Anschließend wird die organische Phase mit je 5 mL Wasser und 5 mL ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bei Raumtemperatur entfernt. Man erhält das Produkt als 403 mg farbloses, leichtflüchtiges Öl.

$$M(\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6) = 99 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 403 mg (4.07 mmol, 41 %)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 3424 w, 2936 w (CH_2), 2847 w, 2737 w (CH), 2092 vs (Azid), 1718 s ($\text{C}=\text{O}$), 1650 w, 1449 w, 1366 w, 1286 m, 1240 m, 1070 m, 1020 w, 887 w, 733 w, 632 w.



^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 2.74 (t, 2H, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 6.4 \text{ Hz}$, H3); 3.62 (t, 2H, $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 6.4 \text{ Hz}$, H2); 9.81 (s, 1H, H1).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 43.02 (C3); 44.70 (C2); 199.35 (C1).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 98.1 (0.3 %, $[\text{M} - \text{H}]^-$).

11.5 Syntheseroute über den *tert.*-Butylester 62

11.5.1 (1'*R*, 3*S*) {3-[1'-(*tert.*-Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2-oxo-azetidin-1-yl}-essigsäure-*tert.*-butylester (62)

In einem 100 mL Schlenk Kolben werden unter N_2 1.517 g (229 g/mol, 6.62 mmol, 1.05 Äq.) 3-[1-(*tert.*-Butyl-dimethylsilanyloxy)-ethyl]-azetidin-2-on (**51**) in 30 mL abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann werden 6.62 mL (6.62 mmol, 1.05 Äq.) einer 1N Lösung von Li-HMDS in THF zugetropft. Die Lösung wird 30 min bei -78°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 1.230 g (195 g/mol, 6.309 mmol) Bromessigsäure-*tert.*-butylester in 9 mL THF im Verlauf von 15 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wird nun 3.5 h lang gerührt. Ein DC zeigt nach dieser Zeit kein Edukt mehr.

Die gelb gefärbte Reaktionsmischung wird mit 450 mL Ethylacetat verdünnt und mit 200 mL 1N HCl versetzt. Dabei entfärben sich beide Phasen. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 200 mL halbgesättigter NaHCO_3 -Lösung und anschließend zweimal mit je

100 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als 2.235 g schwach gelb gefärbtes Öl.

Dieses wird durch Säulenchromatographie (75 g Kieselgel, Tol/EtOAc 9:1, Fraktionsgröße 50 mL) gereinigt. Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 7 – 12 als 1.485 g farbloses Öl.

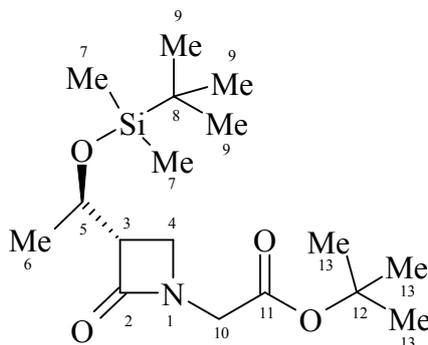
$M(\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}) = 343 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.485 g (4.33 mmol, 69 %)

DC: $R_f = 0.17$ (T/EtOAc 9:1, UV-inaktiv, Anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 2957 m (CH_2); 2930 m; 2896 w; 2857 w (CH); 1760 s ($\text{C}=\text{O}$, β -Lactam); 1739 vs ($\text{C}=\text{O}$, Ester); 1473 w; 1410 w; 1369 m; 1251 m; 1226 m; 1155 s; 1108 w; 1076 w; 1020 w; 938 w; 834 s; 775 m; 730 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.06 (s, 3H, H7); 0.07 (s, 3H, H7); 0.85 (s, 9H, H9); 1.21 (d, 3H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 6.2$ Hz, H6); 1.46 (s, 9H, H13); 3.23 (m, 1H, H3); 3.39 (m, 1H, H4); 3.48 (m, 1H, H4); 3.70 (d, 1H, $^2J = 17.8$ Hz, H10a); 4.04 (d, 1H, $^2J = 17.8$ Hz, H10b); 4.20 (m, 1H, H5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = -4.74, -4.00 (C7); 18.14 (C8); 22.86 (C6); 25.93 (C9); 28.29 (C13); 42.94 (C4); 43.80 (C10); 58.70 (C3); 65.86 (C5); 82.40 (C12); 167.59 (C11); 168.77 (C2).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 344.2251 ($[M+H]^+$, ber. 344.2257).

11.5.2 5-Azido-3-hydroxy-2- $\{$ (S)-3- $\{$ (R)-1'- $\{$ tert-Butyldimethylsilyloxy $\}$ -ethyl $\}$ -2-oxo-azetidin-1-yl $\}$ -valeriansäure-tert-butylester (63)

In einem ausgeheizten 50 mL Schlenkkolben werden 664 mg (343 g/mol; 1.936 mmol) 3-[1-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-2-oxo-azetidin-1-yl-essigsäure-tert.-butylester (62) in 15 mL abs. THF vorgelegt. Die gelbliche Lösung wird auf -78 °C gekühlt und 2.42 mL (2.42 mmol, 1.25 Äq.) einer 1 N Lösung von Li-HMDS in THF zugetropft. Nun werden 287 mg (99 g/mol, 2.90 mmol, 1.5 Äq.) 3-Azidopropanal, gelöst in 6 mL abs. THF, im Verlauf von 5 Minuten zugetropft und anschließend bei -78 °C gerührt. Die Reaktionsmischung färbt sich dabei türkisblau. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach 1.5 h ist keine Änderung des Edukt/Produktverhältnisses mehr zu erkennen.

Die Reaktionsmischung wird mit 6 mL Eisessig in 20 mL abs. THF versetzt, wobei sofortige Entfärbung eintritt. Nun wird in 200 mL Essigester aufgenommen und zweimal mit je 20 mL ges. NaHCO_3 -Lösung und einmal mit 20 mL ges. NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als 1.077 g gelbliches Öl, das sich über Nacht bei -30 °C violett färbt.

Das Rohprodukt wird chromatographisch aufgereinigt (30 g Kieselgel, Tol/EtOAc 9:1, Fraktionsgröße 20 mL). Man erhält das Produkt als 531 mg farbloses Öl aus den Fraktionen 10 bis 18.

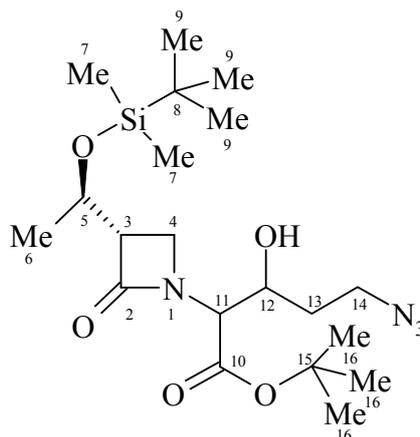
$M(\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}) = 442$ g/mol

Ausbeute: 531 mg (1.20 mmol, 62 %)

DC: $R_f = 0.14$ (T/EtOAc 9:1, UV-inaktiv, Anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 2955 m (OH); 2930 m (CH_2); 2856 m (CH); 2096 s (Azid); 1725 vs (C=O, β -Lactam und Ester, überlagert); 1472 m; 1393 w; 1369 m; 1252 s; 1151 s; 1106 m; 1074 m; 1018 m; 980 w; 939 w; 836 s; 807 w; 775 s; 730 w; 666 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.07 (s, 3H, H7); 0.08 (s, 3H, H7); 0.87 (s, 9H, H9); 1.19 (d, 3H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 6.2$ Hz, H6), 1.49 (s, 9H, H16); 1.78 (m, 1H, H13a); 2.00 (m, 1H, H13b); 3.35 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 5.03$ Hz; $^3J_{\text{H3-H5}} = 2.52$ Hz, H3); 3.39 (t, 2H; $^3J_{\text{H3-H4}} = 5.0$ Hz, H4); 3.49 (m, 2H, H14); 3.79 (d, 1H, $^3J_{\text{H11-H12}} = 2.8$ Hz, H11); 4.20 (m, 1H, H5); 4.22 (m, 1H, H12); 4.78 (s, br, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = - 4.75 (C7); - 4.07 (C7); 18.14 (C8); 22.66 (C6); 25.91 (C9); 28.34 (C16); 33.05 (C13); 42.40 (C4); 48.59 (C14); 56.72 (C3); 64.82 (C11); 65.22 (C12); 68.72 (C5); 83.31 (C15); 167.01 (C10); 169.93 (C2).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 443.2677 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, ber. 443.2690).

11.6 Syntheseroute über den Cumylester 53

11.6.1 2,2,2-Trichloracetimidäurecumylester (66)

In einem 50 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 200 mg (24 g/mol, 5 mmol, 0.1 Äq.) einer 60 %igen Suspension von NaH in Öl in 7.5 mL abs. Et₂O vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es werden 6.80 g (136 g/mol, 50 mmol, 1.1 Äq.) 2-Phenyl-2-propanol zugegeben und 1 h lang bei 0 °C gerührt. Daraufhin werden 4.545 mL (144 g/mol, 45.45 mmol, 1.44 g/mL, 6.545 g, 1.0 Äq.) Trichloracetimidäure im Verlauf von 15 Minuten zugetropft. Dabei färbt sich die Reaktionsmischung dunkelrot. Es wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt.

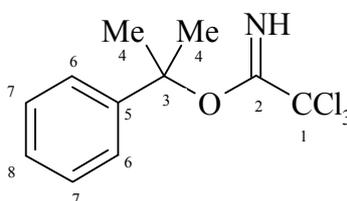
Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 15 mL Pentan und 50 µL Methanol versetzt. Dabei scheidet sich ein harziger Feststoff ab. Dieser wird zunächst über Watte und anschließend über ein P4 Glasfritte abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und man erhält das Produkt als 11.118 g rotbraunes Öl, welches ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt wird.

$$M(C_{11}H_{12}Cl_3NO) = 280 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 11.118 g (39.7 mmol, 87%)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3336 w (NH); 3063 w; 2983 m; 2934 w; 1660 vs (C=N); 1496 m (C=C Ar.); 1448 m; 1383 m; 1365 m; 1316 s; 1270 m; 1141 m; 1070 s; 1030 w; 967 m; 866 m; 791 s (CCl₃); 763 m; 696 m.



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 1.89 (s, 6H, H₄); 7.38 (m, 5H, Ar-H); 8.20 (s, br, 1H, NH).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 279; 281; 283 (1.44 %; 2.24 %; 0.74 %; [M + H]⁺).

11.6.2 Bromessigsäure-(1-methyl-1-phenylethyl)-ester (52)

In einem 100 mL Schlenkkolben werden unter N_2 5.014 g (139 g/mol, 36 mmol) Bromessigsäure in 35 mL CH_2Cl_2 vorgelegt. Zu der Lösung werden portionsweise 11.110 g (280 g/mol, 39.6 mmol, 1.1 Äq.) 2,2,2,-Trichloracetimidsäure-(1-methyl-1-phenylethyl)ester (**66**) getropft. Dabei bildet sich langsam ein farbloser Niederschlag (Trichloracetamid). Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt.

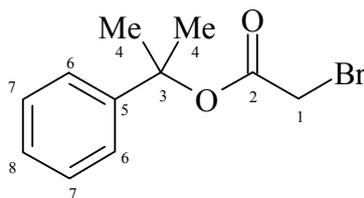
Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat wird im Vakuum von Lösungsmittel befreit, mit 40 mL Pentan versetzt, erneut filtriert und das Filtrat eingedampft. Das zurückbleibende rote Öl wird mit 50 mL Ethylacetat aufgenommen und zunächst mit 25 mL ges. $NaHCO_3$ -Lösung und anschließend mit 20 mL ges. $NaCl$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknung über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels werden mittels Kugelrohrdestillation (65 °C, 1×10^{-3} mbar) Reste von 2-Phenylisopropanol abdestilliert. Man erhält 4.502 g eines roten Öls, welches sich bei etwa 90 °C zersetzt und deshalb nicht destilliert werden kann.

$$M(C_{11}H_{13}BrO_2) = 257 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 4.502 g (17.5 mmol, 49%)

IR (Film):

$\nu [cm^{-1}] =$ 3058 w; 3028 w; 2982 m (CH_2); 1732 vs ($C=O$); 1603 w ($C=C$, Ar.); 1495 w ($C=C$, Ar.); 1450 w; 1387 w; 1369 w; 1286 s; 1276 s; 1180 m; 1137 s; 1101 s; 1033 w; 962 w; 909 w; 829 w; 766 m; 700 s ($C-Br$).



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.81 (s, 6H, H4); 3.79 (s, 2H, H1); 7.38 (m, 5H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 27.40 (C1); 28.52 (C4); 84.13 (C3); 124.55 (C7); 127.60 (C8); 128.61 (C6);
145.06 (C5); 165.79 (C2).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 256.0096 ($[\text{M}]^+$, ber. 256.0099); 119.0898 ($[\text{PhC}_3\text{H}_6]^+$, ber. 119.0861).

11.6.3 (S)-{3-[(R)-1'-(*tert.*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-2-oxo-azetidin-1-yl}-essigsäure-cumylester (53)

In einem ausgeheizten 100 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 1.727 g (229 g/mol; 7.54 mmol, 1.1 Äq.) 3-[1-(*tert.*-Butyl-dimethylsilanyloxy)-ethyl]-azetidin-2-on (**51**) in 35 mL THF vorgelegt und die Lösung auf –78 °C gekühlt. Dann werden 7.54 mL einer 1N Lösung von LiHMDS in THF zugetropft. Dabei färbt sich die Lösung gelblich. Es wird 20 min bei –78 °C gerührt und anschließend 1.838 g (256 g/mol, 7.18 mmol) Bromessigsäurecumylester (**52**) in 5 mL THF im Verlauf von 10 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wird im Verlauf von 5 Stunden langsam auf 0 °C erwärmt, wobei sie sich dunkelrot färbt.

Die Reaktionsmischung wird mit 150 mL Essigester versetzt und zunächst mit 75 mL halbgesättigter NaHCO₃-Lösung und dann mit 75 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als 3.643 g gelbes Öl. Zur Reinigung wird das Produkt chromatographiert (T/EtOAc 19:1, 100 g Kieselgel, Fraktionsgröße 100 mL). Man erhält das Produkt als 883 mg farbloses Öl aus den Fraktionen 14 – 24.

$$M(C_{22}H_{34}NO_4Si) = 405 \text{ g/mol}$$

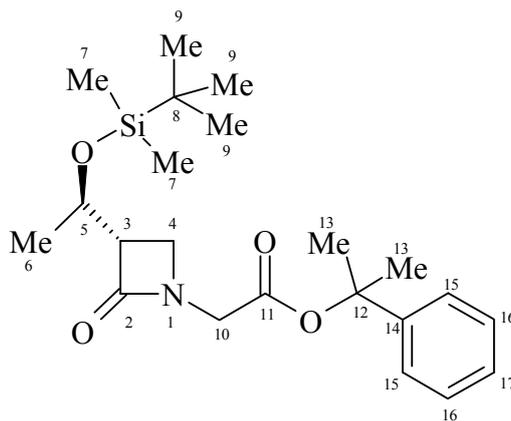
Ausbeute: 883 mg (2.18 mmol, 30 %)

DC: R_f = 0.11 (T/EtOAc 19:1, UV-aktiv und Anfärben mit Iod)

Brechungsindex: 1.4938

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 2955 s (CH₂); 2929 s; 2856 m (CH); 1740 vs (C=O, β-Lactam, Ester, überlagert); 1496 m (C=C, Ar.); 1472 m; 1448 m; 1366 m; 1252 m; 1212 m; 1136 s; 1101 s; 1076 s; 1020 m; 937 m; 835 s; 776 s; 764 s; 697 m.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0.04, 0.05 (s, 3H, H7); 0.85 (s, 9H, H9); 1.19 (d, 3H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 6.2$ Hz, H6); 1.79 (s, 6H, H13); 3.19 (dt, 1H, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 5.1$ Hz, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 2.5$ Hz, H3); 3.35 (d, 1H, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 2.5$ Hz, H4a); 3.44 (t, 1H, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 5.1$ Hz, H4b); 3.75 (d, 1H, $^2J = 17.9$ Hz, H10a); 4.14 (d, 1H, $^2J = 17.9$ Hz, H10b); 4.17 (m, 1H, H5); 7.34 (5H, m, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = -4.98, -4.24 (C7); 17.89 (C8); 22.59 (C6); 25.70 (C9); 28.48 (C13); 42.67 (C4); 43.51 (C10); 58.49 (C3); 65.53 (C5); 83.31 (C12); 124.23 (C16); 127.30 (C17); 128.40 (C15); 144.98 (C14); 166.76 (C11); 168.53 (C2).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 423.2679 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, ber. 423.2679).

11.6.4 5-Azido-2-[(S)-3-[(R)-1'-(*tert.*-Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2-oxo-azetidin-1-yl]-3-hydroxyvaleriansäure-cumylester (55)

In einem ausgeheizten 50 mL Schlenkkolben werden 734 mg (405 g/mol, 1.81 mmol) 3-[1-(*tert.*-Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2-oxo-azetidin-1-yl-essigsäure-cumylester (53) in 15 mL abs. THF vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann werden im Verlauf von 10 Minuten 2.27 mL (2.27 mmol; 1.25 Äq.) einer 1 N Lösung von Li-HMDS in THF zugetropft. Die Mischung wird 20 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend wird eine Lösung von 269 mg (99 g/mol; 2.72 mmol; 1.5 Äq.) 3-Azidopropanal (54) in 3 mL abs. THF im Verlauf von 30 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Ein DC zeigt noch Ausgangsmaterial an. Es werden weitere 0.18 mL (0.18 mmol; 0.1 Äq.) der Li-HMDS-Lösung in THF sowie 30 mg (0.2 mmol, 0.1 Äq.) 3-Azidopropanal in 0.5 mL THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wird im Verlauf von 3 Stunden auf RT erwärmt. Im Reaktionsverlauf ist ein Farbwechsel der Lösung von rot über braun und grün nach gelb zu beobachten, wobei gegen Ende der Reaktion ein farbloser Niederschlag entsteht.

Die Reaktionsmischung wird mit 80 mL Essigester versetzt und nacheinander mit 20 mL ges. NaHCO_3 -Lösung, 20 mL Wasser und 20 mL ges. NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Rohprodukt als 997 mg gelbliches Öl.

Das Rohprodukt wird chromatographiert (30 g Kieselgel, T/EtOAc 19:1, Fraktionsgröße 20 mL). Man erhält zwei isomere Verbindungen, 335 mg eines farblosen Öls aus Fraktion 12 bis 19 (Produkt A, *like*) sowie 143 mg eines farblosen Öls aus Fraktion 20 bis 34 (Produkt B, *unlike*).

$M(\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}) = 504\text{ g/mol}$

Ausbeute: 335 mg (0.66 mmol, 37 %, Prod. A) + 143 mg (0.28 mmol, 16 %, Prod. B)

DC: $R_f = 0.10$ (T/EtOAc 19:1, UV-aktiv und Anfärben mit Iod, Prod. A)

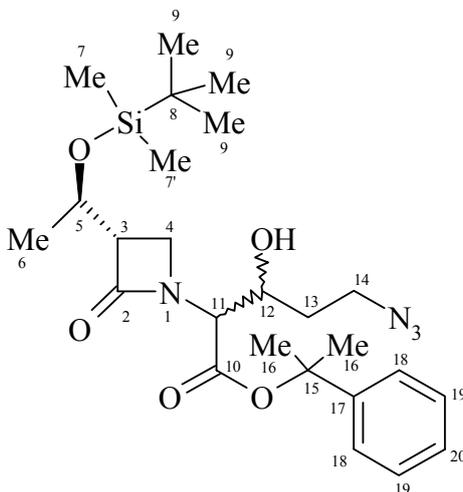
$R_f = 0.05$ (T/EtOAc 19:1, UV-aktiv und Anfärben mit Iod, Prod. B)

IR (Film, Produkt A):

ν [cm^{-1}] = 3345 w (OH); 2955 s (CH_2); 2929 s; 2856 m (CH); 2099 s (Azid); 1737 vs (C=O, β -Lactam und Ester, überlagert); 1496 w (C=C, Ar.); 1472 w; 1448 w; 1410 m; 1367 m; 1252 s; 1212 s; 1136 s; 1102 s; 1076 m; 1020 m; 982 w; 936 m; 835 s; 776 m; 764 m; 697 m; 667 w.

IR (Film, Produkt B):

ν [cm^{-1}] = 3351 w (OH); 2995 s (CH_2); 2930 s; 2857 m (CH); 2097 s (Azid); 1726 vs (C=O, β -Lactam und Ester, überlagert); 1604 w (C=C, Ar.); 1496 w (C=C, Ar.); 1471 w; 1448 w; 1409 w; 1368 m; 1253 s; 1199 m; 1137 s; 1101 s; 1076 s; 1018 m; 938 w; 835 s; 776 m; 764 m; 730 w; 698 m; 668 w.

 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , Produkt A):

δ [ppm] = 0.04 (s, 3H, H7); 0.05 (s, 3H, H7); 0.85 (s, 9H, H9); 1.19 (d, 3H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 6.2$ Hz, H6); 1.79 (s, 6H, H16); 1.86 (m, 2H, H13); 3.19 (td, 1H, $^3J_{\text{H3-H4}} = 5.1$ Hz, $^3J_{\text{H3-H5}} = 2.5$ Hz, H3); 3.35 (dd, 1H, $^3J_{\text{H3-H4a}} = 5.1$ Hz, H4a); 3.44 (t, 1H, $^3J_{\text{H3-H4b}} = 5.1$ Hz, H4b); 3.50 (m, 1H, H11); 3.75 (m, 1H, H12); 4.14 (m, 3H, H5, H14, überlagert); 7.34 (m, 5H, Ar-H).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Produkt A):

δ [ppm] = -4.76, -4.21 (C7); 18.11 (C8); 22.81 (C6); 25.91 (C9); 25.94 (C13); 28.65 (C16); 42.89 (C4); 43.72 (C14); 58.71 (C3); 65.74 (C5); 68.10 (C11); 68.72 (C12); 83.52 (C15); 124.46 (C19); 127.52 (C20); 128.62 (C18); 145.21 (C17); 166.99 (C10); 168.77 (C2).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , Produkt B):

δ [ppm] = 0.03 (s, 3H, H7); 0.05 (s, 3H, H7); 0.85 (s, 9H, H9); 1.18 (d, 3H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 6.0$ Hz, H6); 1.79 (s, 6H, H16); 1.83 (m, 1H, H13a); 1.96 (m, 1H, H13b); 3.16 (m, 1H, H3); 3.34 (m, 1H, H4a); 3.44 (m, 1H, H4b); 3.75 (m, 1H, H11); 3.86 (m, 1H, H12); 4.16 (überlagert, 3H, H5, H14); 7.15 – 7.35 (m, 5H, Ar-H).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Produkt B):

δ [ppm] = – 4.76, – 4.15 (C7); 18.11 (C8); 22.6 (C6); 25.9 (C9); 28.7 (C16); 32.9 (C13); 42.4 (C4); 48.5 (C14); 56.7 (C3); 64.8 (C5); 65.2 (C11); 68.7 (C12); 84.4 (C15); 124.6 (C19); 127.6 (C20); 128.6 (C18); 144.9 (C17); 166.6 (C10); 169.9 (C2).

GC-MS (ESI, Produkt A):

M/z [g/mol] = 549.2763 ($[\text{M}+\text{Formiat}]^-$, ber. 549.2745).

GC-MS (ESI, Produkt B):

M/z [g/mol] = 549.2753 ($[\text{M}+\text{Formiat}]^-$, ber. 549.2745).

11.6.5 5-Azido-3-hydroxy-2-*[(S)-3-[(R)-1'-hydroxyethyl]-2-oxo-azetidin-1-yl]-valeriansäure-cumylester (56)*

In einem 25 mL Schlenkkolben mit Rückflusskühler werden 140 mg (504 g/mol, 0.277 mmol) 5-Azido-2-{3-[1-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-2-oxo-azetidin-1-yl}-3-hydroxyvaleriansäure-cumylester (**55**) (Prod. B) in 1.5 mL abs. THF gelöst. Dann werden 158 µL (60 g/mol, 166 mg, 2.77 mmol, 1.048 g/mL, 10 Äq.) Eisessig zugegeben. Der Reaktionskolben wird mit Alufolie abgedunkelt, und 0.833 mL (0.833 mmol, 3 Äq.) einer 1 N Lösung von TBAF in THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 15 h bei 50 °C gerührt. Ein DC zeigt nach dieser Zeit noch geringe Mengen des Edukts an. Es werden weitere 0.277 mL der TBAF-Lösung zugegeben und wiederum bei 50 °C über Nacht gerührt. Ein DC zeigt nun kein Edukt mehr an.

Die Reaktionsmischung wird mit 45 mL Essigester versetzt und nacheinander mit 7 mL ges. K₂CO₃-Lösung und zweimal 5 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 113 mg gelbliches Öl.

Zur Reinigung wird an 3.5 g Kieselgel (T/EtOAc 2:1, Fraktionsgröße 3 mL) chromatographiert. Man erhält das Produkt als 62 mg gelbliches Öl aus den Fraktionen 14 bis 24.

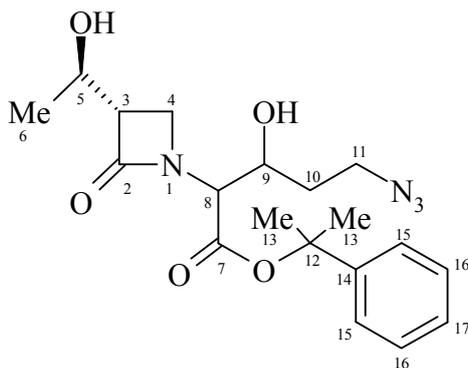
$M(C_{19}H_{26}N_4O_5) = 390 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 62 mg (0.159 mmol, 57 %)

DC: $R_f = 0.07$ (T/EtOAc 2:1, UV-aktiv und Anfärben mit Iod)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3392 s, (OH); 2976 m (CH₂); 2931 m (CH); 2097 s (Azid); 1723 vs (C=O, β-Lactam und Ester, überlagert); 1496 w (C=C, Ar.); 1450 m; 1384 m; 1368 m; 1262 s; 1200 w; 1136 s; 1100 s; 1076 m; 1029 m; 969 w; 905 w; 830 w; 764 m; 730 m; 697 s; 588 w.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.28 (d, 3H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 6.4$ Hz, H6); 1.72 (m, 1H, H10a); 1.82 (s, 6H, H13); 1.96 (m, 1H, H10b); 3.24 (m, 1H, H3); 3.36 (m, 1H, H4a); 3.42 (m, 1H, H4b); 3.51 (m, 1H, H8); 4.01 (m, 1H, H9); 4.23 (m, 3H, H5, H11, überlagert); 7.37 (m, 5H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 21.70 (C6); 28.65 (C13); 32.98 (C10); 42.62 (C4); 48.37 (C11); 56.57 (C3); 63.14 (C5); 65.20 (C8); 68.63 (C9); 84.6 (C12); 124.61 (C16); 127.67 (C17); 128.63 (C15); 144.81 (C14); 166.98 (C7); 168.77 (C2).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 425.1607 ($[\text{M}+\text{Cl}]^-$, ber. 425.1592).

11.6.6 5-Amino-3-hydroxy-2-((S)-3-[(R)-1'-hydroxyethyl]-2-oxo-azetidin-1-yl)-valeriansäure (49)

In einem 25 mL Rundkolben werden 48 mg (390 g/mol, 0.123 mmol) des Valeriansäurecumylesters **56** unter N₂ in 10 mL CH₂Cl₂ vorgelegt. Dann werden 200 µL Trifluoressigsäure zugegeben und die Lösung 45 min lang gerührt. Dabei verfärbt sich die Lösung blassrot. Ein DC zeigt nach dieser Zeit kein Edukt mehr an.

Die Reaktionsmischung wird mit 10 mL CH₂Cl₂ und 5 mL Wasser versetzt, was zu sofortiger Entfärbung führt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL EtOAc extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt als 55 mg gelbes Öl. Dieses wird ohne weitere Reinigung sofort in 1 mL einer Mischung von EtOH/H₂O im Verhältnis 2:1 gelöst.

In einem 10 mL Schlenkkolben werden 10 mg Pd/C 10% in 1 mL einer 2:1 EtOH/H₂O Mischung vorhydriert. Nun wird die zuvor hergestellte Lösung der Carbonsäure zugespritzt und 3 h lang bei Raumtemperatur mittels eines H₂-Ballons hydriert. Nach dieser Zeit ist im DC (Tol/AcOH/H₂O 5:5:1) kein Edukt mehr zu erkennen. Die Reaktionsmischung wird abfiltriert, mit 10 mL Wasser gewaschen und im Hochvakuum einrotiert. Man erhält das Rohprodukt als 25 mg weißen, spröden Schaum.

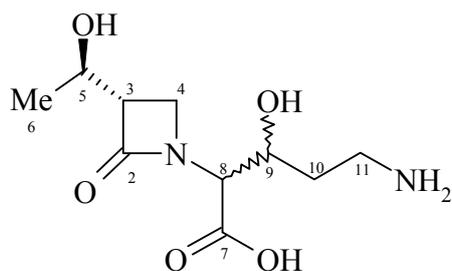
Dieser wird mittels HPLC (MeCN/H₂O) aufgereinigt und lyophilisiert. Man erhält das Produkt als 13 mg farblosen Feststoff.

$$M(C_{10}H_{18}N_2O_5) = 246 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 13 mg (0.053 mmol, 43 %)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 3414 m (OH); 3150 m (NH₂); 2974 s (CH); 2929 s (CH₂); 1714 s (C=O, β-Lactam); 1669 vs (C=O, Carbonsäure); 1518 w; 1470 w; 1405 m; 1333 w; 1268 w; 1237 w; 1182 s; 1128 s; 1067 w; 1044 w; 991 w; 900 w; 836 m; 798 m; 769 w; 720 m; 689 w; 599 w.



¹H-NMR (400 MHz, D₂O):

δ [ppm] = 1.33 (d, ³J_{H5-H6} = 6.40 Hz, H6); 1.98 (m, 2H, H10); 3.21 (dt, 2H, ³J_{H3-H4} = 6.4 Hz, ²J = 13.4 Hz, H4); 3.40 (m, 1H, H3); 3.57 (m, 1H, H8); 3.66 (m, 2H H11); 4.20 (m, 1H, H9); 4.26 (m, 1H, H5).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O):

δ [ppm] = 20.03 (C6); 30.68 (C10); 37.03 (C11); 43.23 (C4); 55.47 (C3); 60.98 (C8); 64.87 (C5); 68.45 (C9); 171.30 (C7); 172.39 (C2).

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 247.1291 ([M+H]⁺, ber. 247.1294).

12 Versuche zur Darstellung des sterisch gehinderten Carbapenems 69

12.1 Versuche zur Synthese über eine intramolekulare Wittig-Reaktion

12.1.1 Acetonylglyoxylat (71)

In einem 250 mL Dreihalskolben werden 5.00 g (228 g/mol, 21.9 mmol) Fumarsäure-bisacetonylester (77) in 80 mL CH₂Cl₂ und 40 mL MeOH vorgelegt. Die Lösung wird auf –15 °C gekühlt und ozonisiert (Laborozonisorator 300 der Firma Sander, Durchflussrate 50 l/h, Spannung 5 kV, nominell 7 mmol Ozon/h). Dabei werden Verluste an Lösungsmittel in regelmäßigen Abständen ersetzt, um ein Auskristallisieren des Ausgangsmaterials zu verhindern. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach 6 h ist kein Ausgangsmaterial mehr zu erkennen. Eine 1 mL Probe der Lösung wird nun mit 0.5 mL Dimethylsulfid versetzt und über Nacht gerührt, während der Rest der Reaktionsmischung bei –30 °C gelagert wird. Die Probe wird am nächsten Tag eingedampft, der Rückstand in CDCl₃ aufgenommen und ¹NMR-spektroskopisch untersucht. Dabei wird kein von einem vinyllischen Proton stammendes Signal gefunden.

Die Reaktionsmischung wird nun mit 20 mL Dimethylsulfid versetzt und über Nacht gerührt. Dabei ist eine mäßige Gasentwicklung zu beobachten.

Nun wird das Lösungsmittelgemisch und das überschüssige Dimethylsulfid im Vakuum entfernt und der hellgelbe, ölige Rückstand im Hochvakuum destilliert (10⁻³ mbar, Ölbadtemperatur 80 °C). Man erhält das Produkt als 2.680 g farbloses Öl (Sdp. 60 – 65 °C, 1·10⁻³ mbar).

$M(C_5H_6O_4) = 130 \text{ g/mol}$

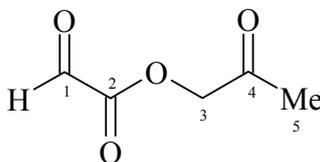
Ausbeute: 2.680 g (20.6 mmol, 47 %)

DC: $R_f = 0.40$ (EtOAc, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

Sdp.: 60 – 65 °C (1 x 10⁻³ mbar)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 2939 w (CH_2); 1759 s ($\text{C}=\text{O}$, Ester); 1728 ($\text{C}=\text{O}$, Keton, Aldehyd); 1421 m;
1370 m; 1273 w; 1210 m; 1175 m; 1119 s; 1013 s; 858 w; 821 w; 737 w.

 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 2.13 (s, 3H, H5); 4.94 (s, 2H, H3); 9.36 (s, 1H, H1).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 131.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 1.01 %); 101.1 ($[\text{M}-\text{CHO}]^+$, 24.8 %); 57.1 ($[\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2]^+$, 26.9 %).

12.1.2 (S)-3-[(R)-1-(*tert*-Butyldimethylsilanoxy)-ethyl]-2-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-4-oxoazetidin-1-yl-triphenylphosphoranylidene-essigsäureacetonylester (74)

a) Darstellung des Alkohols 72

In einem 25 mL Schlenkkolben werden unter N_2 1.113 g (327 g/mol, 3.4 mmol) (S)-3-[(R)-1-(*tert*-Butyldimethylsilanoxy)-ethyl]-4-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-on (**70**) in 3 mL DMF und 6 mL Toluol vorgelegt. Es werden 1.196 g (130 g/mol, 9.2 mmol, 2.7 Äq.) Acetonylglyoxylat und 15 g Molekularsieb (3 Å) zugefügt und über Nacht bei 40 °C stehen gelassen.

Die Reaktionsmischung wird filtriert, mit 20 mL Toluol versetzt und mit 10 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 1.175 g (2.56 mmol) gelbliches Öl, welches unverzüglich weiter eingesetzt wird.

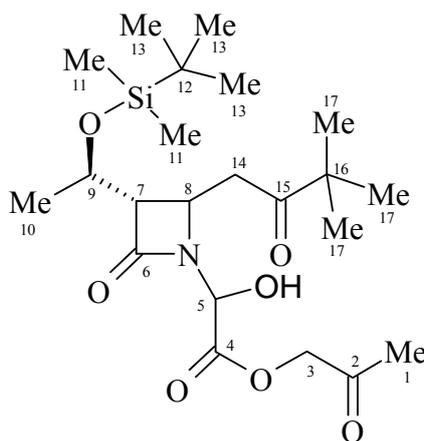
$M(\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{Si})$: 458 g/mol

Ausbeute: 1.175 g (2.56 mmol, 75 %, Rohprodukt)

DC: R_f = 0.38 (EtOAc, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 3358 w (OH); 2955 s; 2929 s (CH_2); 2856 m (CH); 1757 vs ($\text{C}=\text{O}$, β -Lactam); 1737 s ($\text{C}=\text{O}$, Ester); 1703 s ($\text{C}=\text{O}$, Keton); 1671 w; 1472 w; 1463 w; 1372 m; 1252 m; 1172 m; 1141 m; 1095 s; 990 w; 938 w; 895 w; 832 s; 811 w; 776 m.

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 458.2579 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 458.2574).

b) Chlorierung

Das erhaltene Produkt **72** (1.170 g, 2.56 mmol) wird in 3 mL abs. THF gelöst, auf -15 °C gekühlt und mit 431 μL (101 g/mol, 313 mg, 3.1 mmol, 0.726 g/mL, 1.2 Äq.) Triethylamin versetzt. Nun werden langsam 226 μL (119 g/mol, 369 mg, 3.1 mmol, 1.631 g/mL, 1.2 Äq.) Thionylchlorid zugetropft. Dabei kommt es zu einer mäßigen Gasentwicklung. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C erwärmt und zwei Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wird nun mit 100 mL CH_2Cl_2 versetzt und nacheinander mit 10 mL 0.1 N HCl und 10 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Produkt als 1.174 g (2.47 mmol) braunes Öl, das sofort weiter umgesetzt wird.

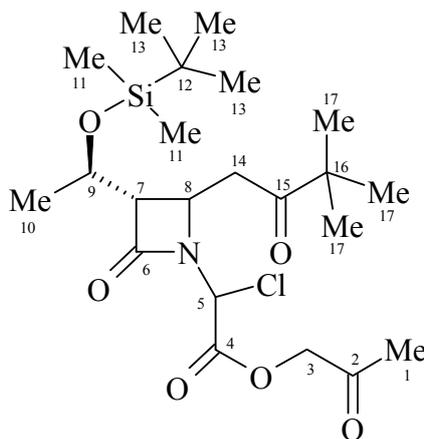
$M(\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{ClNO}_6\text{Si})$: 476 g/mol

Ausbeute: 1.174 g (2.47 mmol, 96 %, Rohprodukt)

DC: $R_f = 0.87$ (Tol/EtOAc 1:1, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 2957 s; 2931 s (CH_2); 2856 m (CH); 1767 vs ($\text{C}=\text{O}$, β -Lactam); 1738 ($\text{C}=\text{O}$, Ester); 1703 ($\text{C}=\text{O}$, Keton); 1677 w; 1471 w; 1463 w; 1372 m; 1251 m; 1146 s; 1096 s; 1063 m; 1001 m; 937 w; 879 w; 835 s; 810 w; 776 s; 734 s.

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 476.2243 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 476.2235).

c) Phosphorylierung

In einem 10 mL Rundkolben wird das zuvor erhaltene Produkt (**73**) (1.174 g, 2.47 mmol) unter N_2 in 3 mL THF vorgelegt und mit 1.393 g (262 g/mol, 5.32 mmol, 2.3 Äq.) Triphenylphosphan versetzt. Dabei ist eine schwache Gasentwicklung zu beobachten. Die Reaktionsmischung wird 40 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 100 mL CH_2Cl_2 versetzt und nacheinander mit je 50 mL ges. NaHCO_3 -Lösung und 50 mL ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 2.431 g braunes Öl.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Tol/EtOAc 1:1, 65 g Kieselgel, Fraktionsgröße 50 mL). Man erhält das Produkt als 258 mg farblosen Schaum aus den Fraktionen 7 -10.

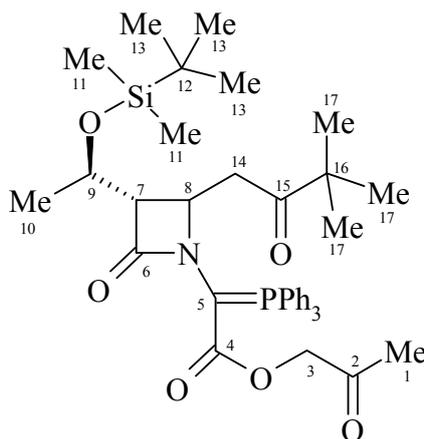
$M(\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{NO}_6\text{PSi}) = 702 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 258 mg (0.37 mmol, 15 %)

DC: $R_f = 0.19$ (Tol/EtOAc 1:1, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm^{-1}] = 2955 s; 2927 s (CH_2); 2856 m (CH); 1741 vs ($\text{C}=\text{O}$, β -Lactam); 1703 ($\text{C}=\text{O}$, Ester); 1655 w; 1623 s; 1495 w ($\text{C}=\text{C}$, ar.); 1436 m (P-Phenyl); 1393 w; 1371 m; 1187 w; 1154 w; 1102 s; 1089 s; 1067 w; 998 w; 892 w; 831 s; 812 w; 774 m; 751 m; 729 m; 716 m; 691 s; 657 w.

 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = - 0.13 (s, 3H, H11); - 0.06 (s, 3H, H11); 0.76 (s, 9H, H13); 1.15 (s, 9H, H17); 1.18 (d, 3H, $^3J_{\text{H}9-\text{H}10} = 6.0$ Hz, H10); 2.11 (s, 3H, H1); 2.70 (m, 4 H, H3+H14); 3.07 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}7-\text{H}9} = 3.4$ Hz, $^3J_{\text{H}7-\text{H}8} = 2.5$ Hz, H7); 3.38 (m, 1H, H8); 4.03 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}9-\text{H}10} = 6.0$ Hz, H9); 7.50 (m, 15H, Ar-H).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = - 4.75 (C11); 17.75 (C12); 22.50 (C10); 25.62 (C13); 26.29 (C17); 26.68 (C1); 39.35 (C14); 43.96 (C16); 50.18 (C8); 61.99 (C7); 66.97 (C9); 84.62 (C3); 128.21-134.18 ($\text{C}_{\text{ar.}}$); 155.97 (C5); 161.05 (C4); 170.82 (C6); 207.49 (C2); 213.79 (C15).

 $^{31}\text{P-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 22.54.

GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 702.3380 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 702.3380).

Elementaranalyse:

	C	H	N
berechnet (%)	68.45	7.47	2.00
gefunden (%)	68.78	7.95	1.96

12.2 Versuche zur Synthese des Carbapenems 69 über die Oxalimid-Route

12.2.1 Oxalsäure-4-nitrobenzylesterchlorid (78)

In einem ausgeheizten 100 mL Schlenkcolben werden 5.92 mL (127 g/mol, 7.810 g, 61.5 mmol, 1.32 g/mL, 3.0 Äq.) Oxalylchlorid unter N₂ vorgelegt. Eine Lösung von 3.13 g (153 g/mol, 20.5 mmol) 4-Nitrobenzylalkohol in 40 mL CH₂Cl₂ wird im Verlauf von 20 min zugetropft. Dabei kommt es zu einer mäßigen Gasentwicklung. Die Reaktionsmischung wird 1 h lang zum Rückfluss erhitzt.

Das überschüssige Oxalylchlorid wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert (Sdp. 132 °C, 1 x 10⁻³ mbar). Man erhält das Produkt als 4.247 g farblosen Feststoff.

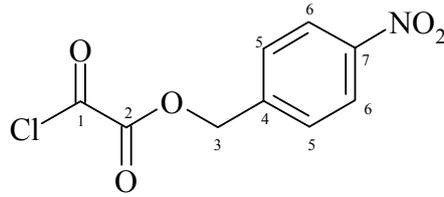
$$M(\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}_5) = 244 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 258 mg (17.4 mmol, 85 %)

Smp.: 53.0 – 53.5 °C

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 2996 w; 2959 w (CH₂); 2890 w (CH); 1788 s (C=O, Säurechlorid); 1759 vs (C=O, Ester); 1605 w (C=C, Ar.); 1515 s (NO₂, asymmetrisch); 1346 s (NO₂, symmetrisch); 1259 s; 1218 m; 1109 w; 993 s; 945 w; 848m; 759 s; 747 s; 695 m; 639 w.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 5.46 (s, 2H, H3); 7.60 (d, 2H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 8.8$ Hz, H5); 8.25 (d, 2H, $^3J_{\text{H5-H6}} = 8.8$ Hz, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 68.47 (C3); 124.08 (C6); 129.03 (C5); 140.21 (C4); 148.29 (C7); 155.20 (C1); 160.50 (C2).

GC-MS (EI):

M/z [g/mol] = 242.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 5 %); 152.1 ($[\text{p-NBz-OH}]^+$, 40 %).

Elementaranalyse:

	C	H	N
berechnet (%)	44.37	2.48	5.75
gefunden (%)	44.37	2.45	5.73

12.2.2 Ethylphosphonigsäurediethylester (80)

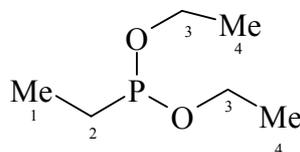
In einem ausgeheizten 250 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 2.0 g (24 g/mol, 83 mmol) Mg-Späne unter N₂ in 8 mL abs. Et₂O vorgelegt. Es werden 1.50 mL (108 g/mol, 2.19 g, 20.1 mmol, 1.46 g/mL, 0.24 Äq.) Ethylbromid zugegeben. Ein starkes Aufschäumen zeigt den Beginn der Reaktion an. Nun wird eine Lösung von weiteren 5 mL (7.30 g, 67 mmol, 0.81 Äq.) Ethylbromid in 70 mL Et₂O im Verlauf von 40 min zugetropft. Anschließend wird 1 h bei 45 °C refluxiert. Zu der erhaltenen schwarzen Reaktionsmischung werden unter Eiskühlung 15.3 mL (166 g/mol, 15.16 g, 91.3 mmol, 0.989 g/mL, 1.1 Äq.) Triethylphosphit zugetropft. Die Reaktionsmischung wird nun auf die Hälfte ihres Volumens eingedampft, mit 25 mL Benzol versetzt und 2.5 h lang bei 65 °C refluxiert.

Der entstandene graue Niederschlag wird mit einer Schlenkfritte abfiltriert und zweimal mit je 5 mL Benzol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Produkt nach fraktionierter Destillation im Vakuum (Sdp 70 °C, 1 mbar) als 7.50 g farblose Flüssigkeit erhalten.

Die Rückstände der einzelnen Aufarbeitungsschritte wurden mit 10 %iger NaOCl-Lösung behandelt, ebenso wurden alle verwendeten Glasgeräte mit dieser Lösung gespült, um Reste der hochtoxischen Alkylphosphonigsäureverbindung zu vernichten.

$$M(\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}_2\text{P}) = 150 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 7.50 g (50 mmol, 60 %)



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 0.95 (m, 3H, H1); 1.25 (m, 6H, H4); 1.50 (m, 2H, H3); 3.86 (m, 4H, H3).

³¹P-NMR (80 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 184.8.

12.2.3 (S)-{3-[(R)-1'-(*tert.*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-ethyl]-2-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-4-oxo-azetidin-1-yl}-oxo-essigsäure-4-nitrobenzylester (79)

In einem 100 mL Schlenkkolben werden unter N₂ 654 mg (327 g/mol, 2 mmol) [3-[1-(*tert.*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-ethyl]-2-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-azetidinon (70) in 30 mL trockenem CH₂Cl₂ vorgelegt. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt und es werden 972 mg (243 g/mol, 4 mmol, 2.0 Äq.) Mono-(4-nitrobenzyl)-oxalylchlorid (78) sowie 553 µL (101 g/mol, 404 mg, 4 mmol, 0.73 g/mL, 2 Äq.) Triethylamin zugegeben. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel CH₂Cl₂) verfolgt. Nach 45 min ist kein Edukt mehr zu erkennen.

Die Reaktionsmischung wird mit 250 mL Toluol versetzt und nacheinander mit 100 mL 1 N HCl, 100 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 50 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit 50 mL Toluol rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als 1.042 g gelblich-braunes Öl.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (50 g Kieselgel, Laufmittel CH₂Cl₂, Fraktionsgröße 30 mL). Man erhält das Produkt aus den Fraktionen 5 bis 8 als 750 mg weißen Schaum.

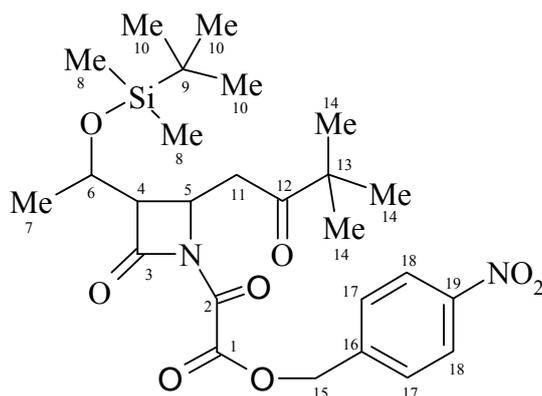
$$M(C_{26}H_{38}N_2O_8Si) = 534 \text{ g/mol}$$

Ausbeute: 750 mg (1.40 mmol, 70 %)

DC: R_f = 0.42 (CH₂Cl₂, UV-aktiv und anfärben mit Jod)

IR (Film):

ν [cm⁻¹] = 2955 m; 2930 m (CH₂); 2857 w (CH); 1803 s (C=O, β-Lactam); 1755 s (C=O, Ester); 1695 vs (C=O, Amid, Keton, überlagert); 1608 w (C=C, Ar.); 1523 s (NO₂, asymmetrisch); 1471 w; 1389 w; 1345 vs (NO₂, symmetrisch); 1316 w; 1251 w; 1207 m; 1143 m; 1099 w; 1060 w; 986 m; 911 w; 836 m; 809 m; 777 m; 734 m.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = – 0.04 (s, 3H, H8); 0.05 (s, 3H, H8); 0.79 (s, 9H, H10); 1.14 (s, 9H, H14); 1.25 (d, 3H, $^3J_{\text{H6-H7}} = 6.4$ Hz, H7); 2.98 (dd, 1H, $^2J = 17.7$ Hz, $^3J_{\text{H5-H11a}} = 8.6$ Hz, H11a); 3.12 (dd, 1H, $^3J_{\text{H4-H5}} = 3.2$ Hz, $^3J_{\text{H4-H6}} = 2.8$ Hz, H4); 3.36 (dd, 1H, $^2J = 17.7$ Hz, $^3J_{\text{H5-H11b}} = 3.5$ Hz, H11b); 4.31 (dq, 1H, $^3J_{\text{H6-H7}} = 6.4$ Hz, $^3J_{\text{H4-H6}} = 2.8$ Hz, H6); 4.64 (ddd, 1H, $^3J_{\text{H5-H11a}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{H5-H11b}} = 3.5$ Hz, $^3J_{\text{H4-H5}} = 3.2$ Hz, H5); 5.40 (s, 2H, H15); 7.58 (d, 2H, $^3J_{\text{H17-H18}} = 8.7$ Hz, H17); 8.23 (d, 2H, $^3J_{\text{H17-H18}} = 8.7$ Hz, H18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = – 5.33, 4.33 (C7); 17.74 (C9); 21.75 (C7); 25.65 (C10); 26.18 (C14); 37.71 (C11); 44.37 (C13); 49.63 (C5); 64.45 (C4); 65.04 (C6); 66.68 (C15); 123.82 (C18); 129.16 (C17); 141.09 (C16); 148.03 (C19); 155.20 (C2); 159.66 (C1); 165.30 (C3); 212.04 (C12).

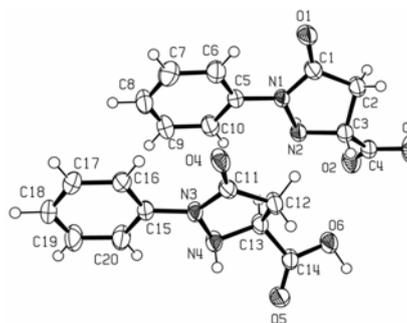
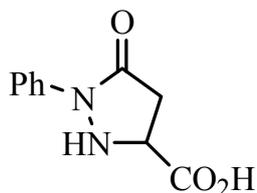
GC-MS (ESI):

M/z [g/mol] = 535.2481 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber. 535.2476).

D: Anhang

1 Kristallstrukturdaten

1.1 Einkristall-Strukturanalyse von **19**



Summenformel: $C_{10}H_{10}N_2O_3$; M_r : 206.20; Kristallstrukturdaten von **19**: 200 K; Strahlung Mo- K_{α} ; $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes $-13 \leq h \leq 13$; $-15 \leq k \leq 15$; $-26 \leq l \leq 26$; monoklin; Raumgruppe $P2_1/c$; $a = 10.7232(3)$ Å, $b = 12.3663(4)$ Å; $c = 21.2306(6)$ Å; Volumen 2811.17 Å³; $Z = 12$; $\rho = 1.462$ [g/cm³]; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.110$ [mm⁻¹]; $F(000)$ 1296; Kristallabmessungen $0.09 \cdot 0.17 \cdot 0.24$ mm; 20500 gesammelte Reflexe, 5745 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.055$]; Strukturlösung SHELXS 97, Strukturverfeinerung SHELXS 97; alle Daten $R1 = 0.0559$, $wR2 = 0.1656$; Restelektronendichte 0.41 und -0.28 e Å⁻³.

Die Abbildung zeigt nur einen Ausschnitt aus der asymmetrischen Einheit, welche aus drei Molekülen besteht.

Tabelle 8: Atomkoordinaten (10^4) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \cdot 10^3$) von **R356**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors

Atom	X	Y	Z	$U(\text{eq})$
O1	1.02730(16)	0.39244(13)	0.59558(9)	0.0483(7)
O2	1.14969(17)	-0.03852(15)	0.54251(10)	0.0526(7)
O3	1.31772(17)	0.03760(16)	0.59067(11)	0.0590(8)
N1	0.94877(17)	0.22024(15)	0.59362(9)	0.0331(7)
N2	0.99197(18)	0.11064(16)	0.58769(10)	0.0358(7)
C1	1.0418(2)	0.2937(2)	0.59387(12)	0.0377(8)
C2	1.1641(2)	0.23413(19)	0.59212(13)	0.0387(8)
C3	1.1252(2)	0.11810(19)	0.60680(12)	0.0368(8)
C4	1.1977(2)	0.0301(2)	0.57564(13)	0.0377(8)
C5	0.8183(2)	0.23536(19)	0.59942(11)	0.0342(8)

Tabelle 9: Atomkoordinaten (10^4) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **19**.
(Fortsetzung)

Atom	X	Y	Z	U(eq)
C6	0.7712(2)	0.3334(2)	0.61888(13)	0.0461(9)
C7	0.6426(3)	0.3431(3)	0.62394(14)	0.0548(11)
C8	0.5634(3)	0.2580(3)	0.61040(14)	0.0534(10)
C9	0.6113(2)	0.1622(3)	0.59198(14)	0.0510(10)
C10	0.7385(2)	0.1497(2)	0.58619(13)	0.0427(9)
O4	0.78082(16)	0.25877(13)	0.78342(9)	0.0441(6)
O5	0.91327(16)	-0.17624(14)	0.76222(9)	0.0489(7)
O6	1.06038(16)	-0.08263(15)	0.71485(10)	0.0494(7)
N3	0.69813(17)	0.09252(15)	0.75694(10)	0.0336(7)
N4	0.74063(19)	-0.01490(16)	0.74307(11)	0.0378(7)
C11	0.7928(2)	0.16321(19)	0.76869(12)	0.0341(8)
C12	0.9136(2)	0.10361(19)	0.76147(13)	0.0393(8)
C13	0.8696(2)	0.00339(19)	0.72534(13)	0.0368(8)
C14	0.9480(2)	-0.0955(2)	0.73709(12)	0.0358(8)
C15	0.5668(2)	0.10875(19)	0.75803(11)	0.0338(8)
C16	0.5172(2)	0.2090(2)	0.77156(12)	0.0383(8)
C17	0.3888(2)	0.2200(2)	0.77387(13)	0.0428(9)
C18	0.3112(2)	0.1336(2)	0.76326(13)	0.0455(9)
C19	0.3610(2)	0.0357(2)	0.74858(16)	0.0560(10)
C20	0.4887(2)	0.0224(2)	0.74613(14)	0.0490(10)
O7	0.51918(17)	0.38850(14)	0.93255(10)	0.0551(7)
O8	0.6611(2)	-0.03408(17)	0.88239(10)	0.0601(8)
O9	0.81751(19)	0.03715(17)	0.94126(12)	0.0663(8)
N5	0.44378(19)	0.21420(16)	0.93124(10)	0.0398(7)
N6	0.4911(2)	0.10519(17)	0.92904(12)	0.0464(8)
C21	0.5354(2)	0.2898(2)	0.93226(12)	0.0409(9)
C22	0.6587(2)	0.2318(2)	0.93315(14)	0.0447(9)
C23	0.6226(2)	0.1159(2)	0.95002(13)	0.0446(9)
C24	0.7001(2)	0.0319(2)	0.92095(14)	0.0440(10)
C25	0.3121(2)	0.2271(2)	0.92994(12)	0.0373(8)
C26	0.2571(2)	0.3281(2)	0.92269(13)	0.0446(9)
C27	0.1275(2)	0.362(2)	0.92132(13)	0.0460(9)
C28	0.0539(3)	0.2458(2)	0.92599(14)	0.0502(10)
C29	0.1097(3)	0.1463(2)	0.93284(15)	0.0525(10)
C30	0.2383(2)	0.1366(2)	0.93466(13)	0.0448(9)

Tabelle 10: Bindungslängen [Å] für 19

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
O1-C1	1.232(3)	C1-C2	1.506(3)	C2-H2B	0.9900
O2-C4	1.200(3)	C2-C3	1.531(3)	C2-H2A	0.9900
O3-C4	1.312(3)	C3-C4	1.511(3)	C3-H3	1.0000
O3-H83	1.23(3)	C5-C6	1.385(3)	C6-H6	0.9500
N1-C1	1.349(3)	C5-C10	1.381(3)	C7-H7	0.9500
N1-N2	1.440(3)	C6-C7	1.394(4)	C8-H8	0.9500
N1-C5	1.423(3)	C7-C8	1.373(5)	C9-H9	0.9500
N2-C3	1.467(3)	C8-C9	1.357(5)	C10-H10	0.9500
N2-H72	0.885(11)	C9-C10	1.385(3)		
O4-C11	1.231(3)	C11-C12	1.505(3)	C12-H12A	0.9900
O5-C14	1.201(3)	C12-C13	1.519(3)	C12-H12B	0.9900
O6-C14	1.328(3)	C13-C14	1.497(3)	C13-H13	1.0000
O6-H86	1.08(3)	C15-C20	1.372(3)	C16-H16	0.9500
N3-C15	1.424(3)	C15-C16	1.385(3)	C17-H17	0.9500
N3-N4	1.440(3)	C16-C17	1.387(3)	C18-H18	0.9500
N3-C11	1.353(3)	C17-C18	1.365(3)	C19-H19	0.9500
N4-C13	1.470(3)	C18-C19	1.366(3)	C20-H20	0.9500
N4-H74	0.883(17)	C19-C20	1.383(3)		
O7-C21	1.233(3)	C21-C22	1.503(3)	C22-H22A	0.9900
O8-C24	1.214(3)	C22-C23	1.532(4)	C22-H22B	0.9900
C9-C24	1.310(3)	C23-C24	1.485(3)	C23-H23	1.0000
O9-H89	1.21(3)	C25-C30	1.378(3)	C26-H26	0.9500
N5-N6	1.442(3)	C25-C26	1.386(3)	C27-H27	0.9500
N5-C21	1.356(3)	C26-C27	1.392(3)	C28-H28	0.9500
N5-C25	1.420(3)	C27-C28	1.375(4)	C29-H29	0.9500
N6-C23	1.462(3)	C28-C29	1.373(4)	C30-H30	0.9500
N6-H76	0.900(14)	C29-C30	1.383(4)		

Tabelle 11: Bindungswinkel [°] für 19

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C4-O3-H83	109.8(14)	C7-C8-C9	119.3(3)
C1-N1-C5	129.9(2)	C8-C9-C10	120.9(3)
N2-N1-C5	116.97(18)	C5-C10-C9	119.9(2)
N2-N1-C1	113.13(18)	C1-C2-H2A	111.00
N1-N2-C3	103.28(17)	H2A-C2-H2B	109.00
C3-N2-H72	107(2)	C3-C2-H2A	111.00
N1-N2-H72	105.2(17)	C3-C2-H2B	111.00
N1-C1-C2	108.4(2)	C1-C2-H2B	111.00
O1-C1-C2	126.7(2)	C2-C3-H3	108.00
O1-C1-N1	125.0(2)	C4-C3-H3	108.00

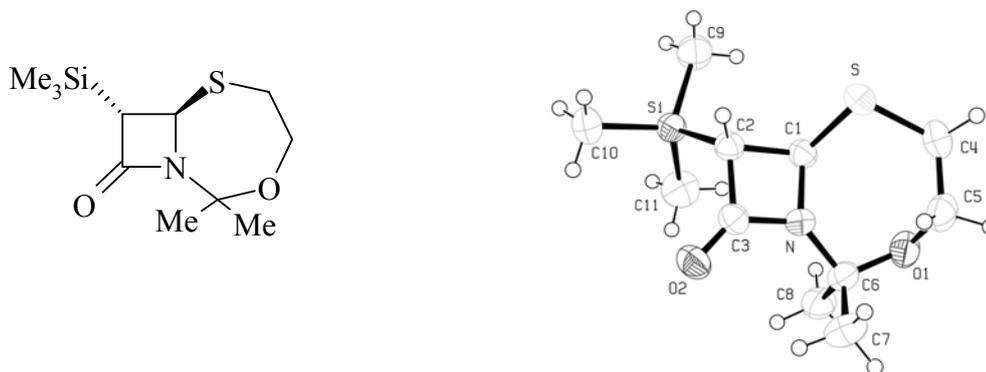
Tabelle 12: Bindungswinkel [°] für **19** (Fortsetzung)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C1-C2-C3	101.90(18)	N2-C3-H3	108.00
N2-C3-C4	110.50(19)	C5-C6-H6	121.00
N2-C3-C2	105.94(18)	C7-C6-H6	121.00
C2-C3-C4	115.7(2)	C8-C7-H7	119.00
O2-C4-C3	123.5(2)	C6-C7-H7	119.00
O3-C4-C3	111.3(2)	C7-C8-H8	120.00
O2-C4-O3	125.2(2)	C9-C8-H8	120.00
C6-C5-C10	120.0(2)	C8-C9-H9	120.00
N1-C5-C10	118.9(2)	C10-C9-H9	120.00
N1 -C5-C6	121.1(2)	C5-C10-H10	120.00
C5-C6-C7	118.5(2)	C9-C10-H10	120.00
C6-C7-C8	121.4(3)		
C14-O6-H86	106.3(16)	C17-C18-C19	119.3(2)
C11-N3-C15	129.71(19)	C18-C19-C20	120.9(2)
N4-N3-C15	117.23(18)	C15-C20-C19	119.8(2)
N4-N3-C11	113.03(18)	C11-C12-H12A	111.00
N3-N4-C13	102.88(17)	C13-C12-H12A	111.00
C13-N4-H74	105(2)	C11-C12-H12B	111.00
N3-N4-H74	103.4(16)	H12A-C12-H12B	109.00
N3-C11-C12	107.83(19)	C13-C12-H12B	111.00
O4-C11-C12	126.7(2)	C14-C13-H13	108.00
O4-C11-N3	125.4(2)	C12-C13-H13	108.00
C11-C12-C13	101.86(18)	N4-C13-H13	108.00
N4-C13-C14	111.05(19)	C15-C16-H16	120.00
C12-C13-C14	115.2(2)	C17-C16-H16	120.00
N4-C13-C12	105.48(19)	C16-C17-H17	119.00
O5-C14-O6	124.6(2)	C18-C17-H17	120.00
O6-C14-C13	110.8(2)	C17-C18-H18	120.00
O5-C14-C13	124.6(2)	C19-C18-H18	120.00
N3-C15-C20	118.8(2)	C20-C19-H19	120.00
N3-C15-C16	121.4(2)	C18-C19-H19	120.00
C16-C15-C20	119.8(2)	C15-C20-H20	120.00
C15-C16-C17	119.2(2)	C19-C20-H20	120.00
C16-C17-C18	121.0(2)		
C24-O9-H89	107.3(14)	C27-C28-C29	119.2(3)
N6-N5-C25	117.11(19)	C28-C29-C30	120.6(3)
C21-N5-C25	129.9(2)	C25-C30-C29	120.2(2)
N6-N5-C21	112.91(19)	C21-C22-H22A	111.00
N5-N6-C23	103.93(18)	C21-C22-H22B	111.00
N5-N6-H76	104.2(16)	C23-C22-H22A	111.00

Tabelle 13: Bindungswinkel [°] für **19** (Fortsetzung)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C23-N6-H76	106(2)	C23-C22-H22B	111.00
O7-C21-N5	125.5(2)	H22A-C22-H22B	109.00
O7-C21-C22	126.6(2)	N6-C23-H23	109.00
N5-C21-C22	107.9(2)	C22-C23-H23	109.00
C21-C22-C23	102.48(18)	C24-C23-H23	109.00
C22-C23-C24	113.8(2)	C25-C26-H26	121.00
N6-C23-C24	111.2(2)	C26-C27-H27	119.00
N6-C23-C22	105.39(19)	C28-C27-H27	119.00
O8-C24-O9	123.0(2)	C27-C28-H28	120.00
O8-C24-C23	124.8(2)	C29-C28-H28	120.00
O9-C24-C23	112.2(2)	C28-C29-H29	120.00
N5-C25-C26	121.3(2)	C30-C29-H29	120.00
N5-C25-C30	118.8(2)	C25-C30-H30	120.00
C26-C25-C30	119.8(2)	C29-C30-H30	120.00
C25-C26-C27	119.0(2)	C27-C26-H26	120.00
C26-C27-C28	121.1(2)		

1.2 Einkristall-Strukturanalyse von 30



Summenformel: $C_{11}H_{21}NO_2SSi$; M_r : 259.44; Kristallstrukturdaten von **30**: 200 K; Strahlung Mo- K_α ; $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes $-12 \leq h \leq 11$; $-13 \leq k \leq 14$; $-16 \leq l \leq 15$; orthorhombisch; Raumgruppe $P2_12_12_1$; $a = 9.8999(3)$ Å, $b = 11.1463(3)$ Å; $c = 13.0907(3)$ Å; Volumen $1444.52(7)$ Å³; $Z = 4$; $\rho = 1.193$ [g/cm³]; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.295$ [mm⁻¹]; $F(000)$ 560; Kristallabmessungen $0.22 \cdot 0.23 \cdot 0.24$ mm; 10782 gesammelte Reflexe, 3308 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.033$]; Strukturlösung SHELXS 97, Strukturverfeinerung SHELXS 97; alle Daten $R1 = 0.0374$, $wR2 = 0.0967$; Restelektronendichte 0.21 und -0.25 e Å⁻³.

Tabelle 14: Atomkoordinaten (10^4) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å²·10³) von **30**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors

Atom	X	Y	Z	$U(\text{eq})$
S	271(6)	294.0(5)	2002.4(4)	50.5(2)
Si	1298.7(6)	1101.4(5)	893.8(4)	41.6(2)
O1	2113.6(16)	256.3(13)	830.4(11)	51.1(5)
O2	2237.4(15)	276.0(14)	802.9(12)	51.6(5)
N	1580.4(15)	341.5(15)	247.6(12)	39.0(5)
C1	187.4(18)	319.2(17)	633.9(14)	38.1(6)
C2	30(2)	935.8(17)	130.2(14)	38.3(6)
C3	1468(2)	740.3(18)	242.0(14)	40.1(6)
C4	750(2)	1737(2)	2313.6(16)	52.4(8)
C5	2153(3)	1931(2)	1895.2(18)	55.4(8)
C6	2481(2)	1374.2(19)	102.0(16)	44.0(6)
C7	3934(2)	961(2)	181(2)	62.0(9)
C8	2220(2)	1951(2)	929.2(17)	52.8(7)
C9	2961(2)	798(2)	304(2)	61.3(9)
C10	1174(3)	2656(2)	1384(2)	60.9(8)
C11	0927(3)	12(2)	1912(2)	64.3(9)

Tabelle 15: Bindungslängen [Å] für **30**

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
S-C1	1.7987(19)	C2-C3	1.520(3)	C8-H8A	0.9800
S-C4	1.807(2)	C4-C5	1.509(4)	C8-H8B	0.9800
Si-C2	1.887(2)	C6-C7	1.514(3)	C8-H8C	0.9800
Si-C9	1.849(2)	C6-C8	1.517(3)	C9-H9A	0.9800
Si-C10	1.852(2)	C1-H1	1.0000	C9-H9B	0.9800
Si-C11	1.858(3)	C2-H2	1.0000	C9-H9C	0.9800
O1-C5	1.441(3)	C4-H4A	0.9900	C10-H10A	0.9800
O1-C6	1.417(3)	C4-H4B	0.9900	C10-H10B	0.9800
O2-C3	1.215(2)	C5-H5A	0.9900	C10-H10C	0.9800
N-C1	1.469(2)	C5-H5B	0.9900	C11-H11A	0.9800
N-C3	1.370(3)	C7-H7A	0.9800	C11-H11B	0.9800
N-C6	1.468(3)	C7-H7B	0.9800	C11-H11C	0.9800
C1-C2	1.554(3)	C7-H7C	0.9800		

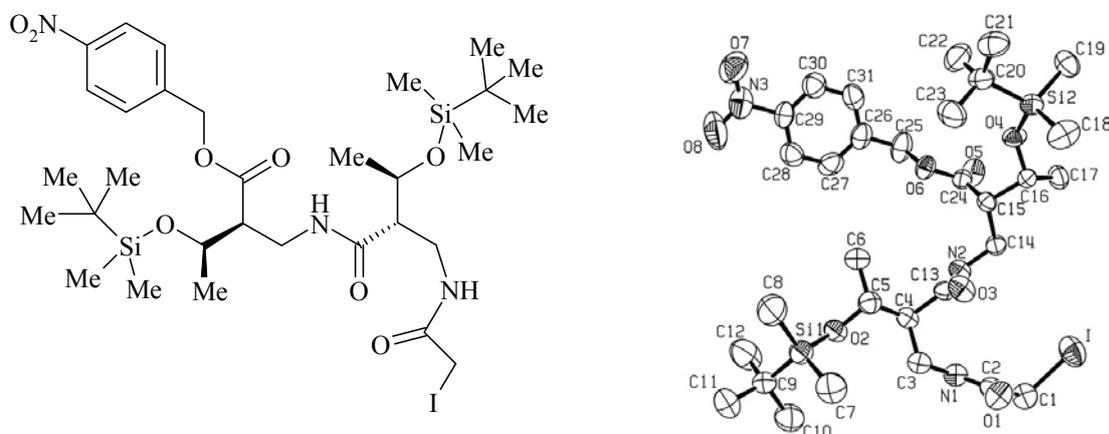
Tabelle 16: Bindungswinkel [°] für **30**

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C1-S-C4	100.12(9)	S-C1-H1	113.00
C2-Si-C9	107.81(10)	N-C1-H1	113.00
C2-Si-C10	106.93(11)	C2-C1-H1	113.00
C2-Si-C11	107.83(11)	Si-C2-H2	112.00
C9-Si-C10	112.03(12)	C1-C2-H2	112.00
C9-Si-C11	110.71(12)	C3-C2-H2	112.00
C10-Si-C11	111.30(11)	S-C4-H4A	109.00
C5-O1-C6	118.00(16)	S-C4-H4B	109.00
C1-N-C3	94.01(14)	C5-C4-H4A	109.00
C1-N-C6	128.90(16)	C5-C4-H4B	109.00
C3-N-C6	132.73(16)	H4A-C4-H4B	108.00
S-C1-N	115.21(13)	O1-C5-H5A	109.00
S-C1-C2	113.55(13)	O1-C5-H5B	109.00
N-C1-C2	87.90(14)	C4-C5-H5A	109.00
Si-C2-C1	117.34(13)	C4-C5-H5B	109.00
Si-C2-C3	116.04(13)	H5A-C5-H5B	108.00
C1-C2-C3	85.01(14)	C6-C7-H7A	109.00
O2-C3-N	131.64(19)	C6-C7-H7B	110.00
O2-C3-C2	135.26(19)	C6-C7-H7C	110.00
N-C3-C2	93.00(15)	H7A-C7-H7B	109.00
S-C4-C5	114.23(15)	H7A-C7-H7C	109.00
O1-C5-C4	111.3(2)	H7B-C7-H7C	110.00
O1-C6-N	107.50(16)	C6-C8-H8A	109.00

Tabelle 17: Bindungswinkel [°] für **30** (Fortsetzung)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
O1-C6-C7	114.14(18)	C6-C8-H8B	109.00
O1-C6-C8	105.13(17)	C6-C8-H8C	110.00
N-C6-C7	109.24(17)	H8A-C8-H8B	109.00
N-C6-C8	110.13(16)	H8A-C8-H8C	109.00
C7-C6-C8	110.58(18)	H8B-C8-H8C	110.00
Si-C9-H9A	109.00	H10A-C10-H10B	110.00
Si-C9-H9B	109.00	H10A-C10-H10C	109.00
Si-C9-H9C	110.00	H10B-C10-H10C	109.00
H9A-C9-H9B	109.00	Si-C11-H11A	109.00
H9A-C9-H9C	109.00	Si-C11-H11B	109.00
H9B-C9-H9C	110.00	Si-C11-H11C	109.00
Si-C10-H10A	109.00	H11A-C11-H11B	109.00
Si-C10-H10B	109.00	H11A-C11-H11C	109.00
Si-C10-H10C	109.00	H11B-C11-H11C	110.00

1.3 Einkristall-Strukturanalyse von **61**



Summenformel: $C_{31}H_{54}IN_3O_8Si_2$; M_r : 779.85; Kristallstrukturdaten von **61**: 200 K; Strahlung Mo-K $_{\alpha}$; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes $-10 \leq h \leq 10$; $-16 \leq k \leq 16$; $-35 \leq l \leq 35$; orthorhombisch; Raumgruppe $P2_12_12_1$; $a = 9.1515(1) \text{ \AA}$, $b = 14.3318(2) \text{ \AA}$; $c = 31.0893(5) \text{ \AA}$; Volumen $4077.59(10) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$; $\rho = 1.270 \text{ [g/cm}^3\text{]}$; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.889 \text{ [mm}^{-1}\text{]}$; $F(000) 1624$; Kristallabmessungen $0.11 \cdot 0.15 \cdot 0.26 \text{ mm}$; 35678 gesammelte Reflexe, 6491 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.056$]; Strukturlösung SHELXS 97, Strukturverfeinerung SHELXS 97; alle Daten $R1 = 0.0407$, $wR2 = 0.1021$; Restelektronendichte 0.52 und -0.61 e \AA^{-3} .

Tabelle 18: Atomkoordinaten (10^4) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **61**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors

Atom	X	Y	Z	U(eq)
I	0.06823(4)	1.01237(2)	0.48570(1)	0.0898(2)
Si1	0.09786(15)	0.39922(8)	0.43745(4)	0.0609(4)
Si2	0.39630(11)	0.78188(7)	0.71333(3)	0.0465(3)
O1	0.2024(3)	0.8326(2)	0.42402(10)	0.0636(11)
O2	0.0082(3)	0.47578(19)	0.46743(8)	0.0562(9)
O3	0.2078(3)	0.7155(2)	0.52456(9)	0.0619(10)
O4	0.2364(3)	0.78090(19)	0.68908(8)	0.0520(9)
O5	-0.1149(3)	0.75337(19)	0.66745(11)	0.0643(11)
O6	0.0093(3)	0.62211(17)	0.65452(8)	0.0495(9)
O7	0.0823(5)	0.1517(3)	0.71524(15)	0.1027(16)
O8	0.0001(5)	0.1399(3)	0.65167(17)	0.121(2)
N1	-0.0121(3)	0.7644(2)	0.44302(10)	0.0485(11)
N2	-0.0154(3)	0.7397(2)	0.55342(10)	0.0460(11)

Tabelle 19: Atomkoordinaten (10^4) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **61**
(Fortsetzung)

Atom	X	Y	Z	U(eq)
N3	0.0301(4)	0.1839(3)	0.68354(19)	0.0737(16)
C1	-0.0076(5)	0.9305(3)	0.43285(14)	0.0623(17)
C2	0.0712(5)	0.8372(3)	0.43331(13)	0.0520(14)
C3	0.0417(4)	0.6699(3)	0.44805(12)	0.0480(12)
C4	0.0092(4)	0.6325(3)	0.49295(11)	0.0454(11)
C5	0.0715(5)	0.5349(3)	0.49964(13)	0.0543(12)
C6	0.0421(6)	0.4956(3)	0.54355(13)	0.0713(18)
C7	0.2334(6)	0.4622(4)	0.40378(17)	0.084(2)
C8	0.1974(8)	0.3137(4)	0.47120(19)	0.108(3)
C9	-0.0478(6)	0.3432(3)	0.40399(13)	0.0660(16)
C10	-0.1140(7)	0.4163(4)	0.37390(18)	0.094(2)
C11	0.0180(7)	0.2648(4)	0.37637(18)	0.097(3)
C12	-0.1656(7)	0.3007(5)	0.43235(19)	0.113(3)
C13	0.0733(4)	0.6994(3)	0.52570(11)	0.0453(12)
C14	0.0356(4)	0.8070(2)	0.58477(12)	0.0453(12)
C15	0.1043(4)	0.7605(2)	0.62444(11)	0.0400(11)
C16	0.1896(4)	0.8308(2)	0.65188(12)	0.0437(12)
C17	0.1077(5)	0.9178(3)	0.66475(14)	0.0583(16)
C18	0.5379(5)	0.8350(4)	0.67844(17)	0.076(2)
C19	0.3830(5)	0.8509(3)	0.76390(15)	0.0663(17)
C20	0.4360(5)	0.6572(3)	0.72588(13)	0.0573(14)
C21	0.5835(6)	0.6504(4)	0.74975(15)	0.0747(17)
C22	0.3154(6)	0.6159(4)	0.75334(18)	0.087(2)
C23	0.4494(7)	0.6026(3)	0.68378(17)	0.091(2)
C24	-0.0126(4)	0.7142(3)	0.65103(12)	0.0430(12)
C25	-0.1028(5)	0.5737(3)	0.67897(17)	0.0720(18)
C26	-0.0630(5)	0.4724(3)	0.67991(15)	0.0603(16)
C27	-0.0950(6)	0.4159(3)	0.64566(15)	0.0677(17)
C28	-0.0640(6)	0.3221(3)	0.64606(14)	0.0640(17)
C29	-0.0002(4)	0.2854(3)	0.68208(15)	0.0550(14)
C30	0.0327(5)	0.3387(3)	0.71712(16)	0.0667(17)
C31	0.0023(5)	0.4333(3)	0.71553(16)	0.0657(17)

Tabelle 20: Bindungslängen [Å] für 61

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
I-C1	2.135(4)	C15-C24	1.506(5)	C11-H11B	0.9804
Si1-O2	1.657(3)	C15-C16	1.534(5)	C11-H11C	0.9796
Si1-C7	1.857(6)	C16-C17	1.509(5)	C12-H12A	0.9802
Si1-C8	1.853(6)	C20-C23	1.530(7)	C12-H12B	0.9804
Si1-C9	1.872(5)	C20-C21	1.543(7)	C12-H12C	0.9814
Si2-O4	1.646(3)	C20-C22	1.516(7)	C14-H14A	0.9912
Si2-C18	1.853(5)	C25-C26	1.497(6)	C14-H14B	0.9898
Si2-C19	1.861(5)	C26-C31	1.377(7)	C15-H15	0.9995
Si2-C20	1.865(4)	C26-C27	1.369(6)	C16-H16	1.0001
O1-C2	1.237(5)	C27-C28	1.374(6)	C17-H17A	0.9808
O2-C5	1.434(5)	C28-C29	1.368(6)	C17-H17B	0.9800
O3-C13	1.253(5)	C29-C30	1.364(7)	C17-H17C	0.9794
O4-C16	1.426(4)	C30-C31	1.385(6)	C18-H18A	0.9797
O5-C24	1.205(5)	C1-H1A	0.9899	C18-H18B	0.9801
O6-C24	1.339(5)	C1-H1B	0.9889	C18-H18C	0.9799
O6-C25	1.453(5)	C3-H3A	0.9900	C19-H19A	0.9799
O7-N3	1.188(7)	C3-H3B	0.9896	C19-H19B	0.9791
O8-N3	1.206(7)	C4-H4	0.9997	C19-H19C	0.9796
N1-C2	1.327(5)	C5-H5	0.9990	C21-H21A	0.9795
N1-C3	1.450(5)	C6-H6A	0.9799	C21-H21B	0.9816
N2-C13	1.317(5)	C6-H6B	0.9796	C21-H21C	0.9795
N2-C14	1.448(4)	C4-C13	1.517(5)	C22-H22A	0.9808
N3-C29	1.482(6)	C6-H6C	0.9802	C22-H22B	0.9805
N1-H1	0.8796	C7-H7A	0.9808	C22-H22C	0.9791
N2-H2	0.8798	C7-H7B	0.9794	C23-H23A	0.9801
C1-C2	1.519(6)	C7-H7C	0.9811	C23-H23B	0.9803
C3-C4	1.525(5)	C8-H8A	0.9805	C23-H23C	0.9814
C4-C5	1.525(6)	C8-H8B	0.9792	C25-H25A	0.9898
C5-C6	1.501(6)	C8-H8C	0.9797	C25-H25B	0.9894
C9-C11	1.537(7)	C10-H10A	0.9808	C27-H27	0.9511
C9-C10	1.530(7)	C10-H10B	0.9798	C28-H28	0.9498
C9-C12	1.520(8)	C10-H10C	0.9797	C30-H30	0.9497
C14-C15	1.536(5)	C11-H11A	0.9800	C31-H31	0.9493

Tabelle 21: Bindungswinkel [°] für **61**

Atome	Winkel	Atome	Winkel
O2-Si1-C7	109.0(2)	I-C1-H1A	109.94
O2-Si1-C8	111.3(2)	I-C1-H1B	109.90
O2-Si1-C9	104.12(19)	C2-C1-H1B	109.95
C7-Si1-C8	108.2(3)	H1A-C1-H1B	108.36
C7-Si1-C9	111.8(2)	C4-C3-H3A	109.40
C8-Si1-C9	112.4(2)	C4-C3-H3B	109.28
O4-Si2-C18	110.91(19)	H3A-C3-H3B	108.00
O4-Si2-C19	109.46(18)	C3-C4-H4	108.71
O4-Si2-C20	105.12(17)	C5-C4-H4	108.78
C18-Si2-C19	108.8(2)	C13-C4-H4	108.70
C18-Si2-C20	112.3(2)	H6A-C6-H6C	109.50
C19-Si2-C20	110.20(19)	H6B-C6-H6C	109.53
Si1-O2-C5	125.7(3)	Si1-C7-H7A	109.45
Si2-O4-C16	129.4(2)	Si1-C7-H7B	109.48
C24-O6-C25	114.0(3)	C9-C10-H10A	109.52
C2-N1-C3	124.3(3)	C9-C10-H10B	109.44
C13-N2-C14	122.3(3)	C9-C10-H10C	109.45
O7-N3-O8	124.7(5)	H10A-C10-H10B	109.52
O7-N3-C29	118.8(5)	H10A-C10-H10C	109.42
O8-N3-C29	116.5(5)	H10B-C10-H10C	109.48
C2-N1-H1	117.75	C9-C11-H11A	109.52
C3-N1-H1	117.91	C9-C11-H11B	109.52
C13-N2-H2	118.89	C9-C11-H11C	109.43
C14-N2-H2	118.86	H11A-C11-H11B	109.47
I-C1-C2	108.8(3)	H11A-C11-H11C	109.37
N1-C2-C1	114.9(4)	H11B-C11-H11C	109.51
O1-C2-N1	124.7(4)	C9-C12-H12A	109.43
O1-C2-C1	120.4(4)	Si2-C18-H18A	109.49
N1-C3-C4	111.2(3)	Si2-C18-H18B	109.47
C3-C4-C13	108.5(3)	Si2-C18-H18C	109.49
C5-C4-C13	110.1(3)	H18A-C18-H18B	109.44
C3-C4-C5	112.0(3)	H18A-C18-H18C	109.52
O2-C5-C4	107.2(3)	H18B-C18-H18C	109.43
O2-C5-C6	109.9(3)	Si2-C19-H19A	109.49
C4-C5-C6	113.7(3)	Si2-C19-H19B	109.45
C10-C9-C12	110.4(5)	Si2-C19-H19C	109.54
Si1-C9-C12	110.8(3)	H19A-C19-H19B	109.53
C10-C9-C11	108.3(4)	H19A-C19-H19C	109.42
Si1-C9-C10	109.2(3)	H19B-C19-H19C	109.55
Si1-C9-C11	110.2(4)	C20-C21-H21A	109.53

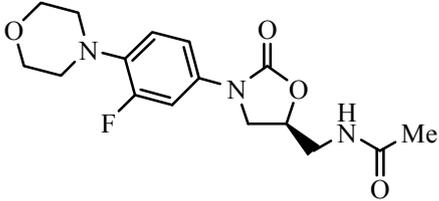
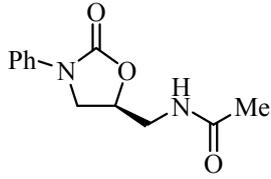
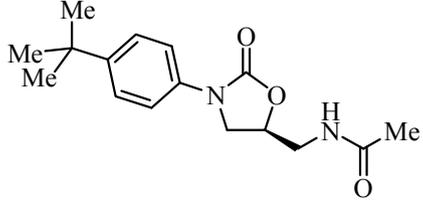
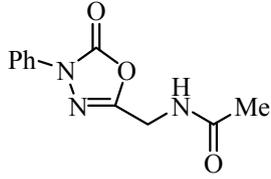
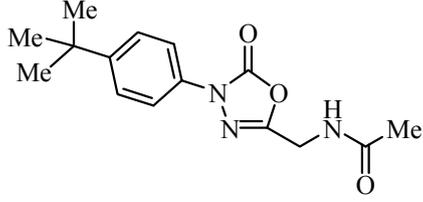
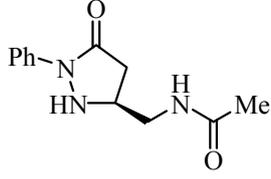
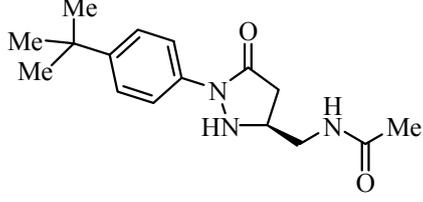
Tabelle 22: Bindungswinkel [°] für **61** (Fortsetzung)

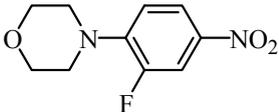
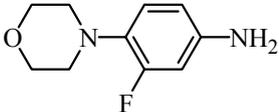
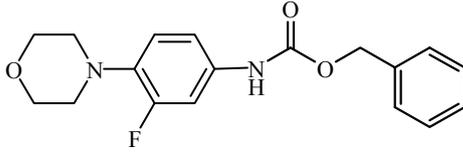
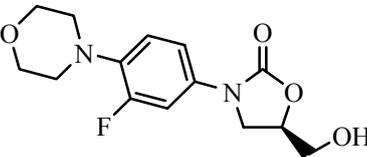
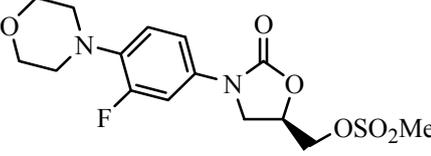
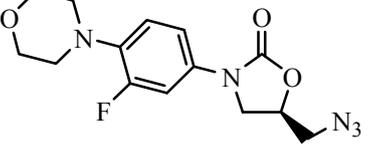
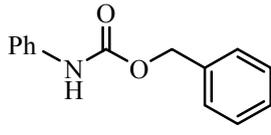
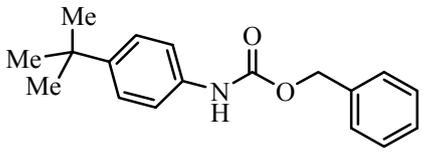
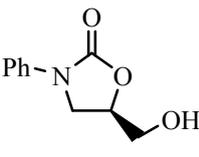
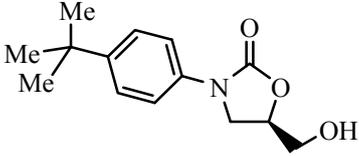
Atome	Winkel	Atome	Winkel
C11-C9-C12	108.0(4)	C20-C21-H21B	109.44
N2-C13-C4	118.6(3)	C20-C21-H21C	109.45
O3-C13-C4	118.5(3)	H21A-C21-H21B	109.46
O3-C13-N2	122.9(4)	H21A-C21-H21C	109.54
N2-C14-C15	112.5(2)	H21B-C21-H21C	109.40
C14-C15-C24	109.9(3)	C20-C22-H22A	109.43
C16-C15-C24	110.2(3)	C20-C22-H22B	109.42
C14-C15-C16	111.7(2)	C20-C22-H22C	109.44
O4-C16-C15	105.9(2)	H22A-C22-H22B	109.47
O4-C16-C17	110.4(3)	H22A-C22-H22C	109.50
C15-C16-C17	115.9(3)	H22B-C22-H22C	109.57
C21-C20-C23	108.0(4)	C20-C23-H23A	109.49
Si2-C20-C23	109.1(3)	C20-C23-H23B	109.57
C21-C20-C22	110.0(4)	C20-C23-H23C	109.38
Si2-C20-C21	109.4(3)	H23A-C23-H23B	109.49
Si2-C20-C22	110.5(3)	H23A-C23-H23C	109.46
C22-C20-C23	109.9(4)	H23B-C23-H23C	109.43
O6-C24-C15	111.9(3)	O6-C25-H25A	110.22
O5-C24-O6	122.8(4)	O6-C25-H25B	110.25
O5-C24-C15	125.4(4)	C26-C25-H25A	110.19
O6-C25-C26	107.5(4)	C26-C25-H25B	110.12
C25-C26-C31	121.0(4)	H25A-C25-H25B	108.52
C27-C26-C31	118.5(4)	C26-C27-H27	119.11
C25-C26-C27	120.4(4)	C28-C27-H27	119.06
C26-C27-C28	121.8(4)	C27-C28-H28	120.94
C27-C28-C29	118.1(4)	C29-C28-H28	120.91
N3-C29-C28	118.8(4)	C29-C30-H30	120.81
C28-C29-C30	122.2(4)	C31-C30-H30	120.80
N3-C29-C30	118.9(4)	C26-C31-H31	119.49
C29-C30-C31	118.4(4)	C30-C31-H31	119.58
C26-C31-C30	120.9(4)		

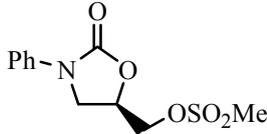
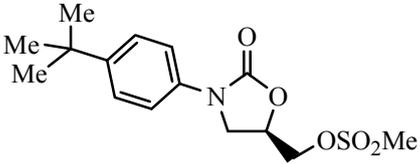
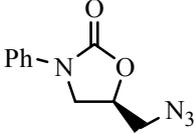
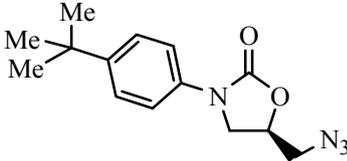
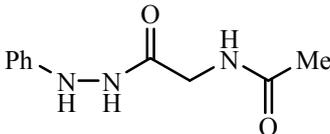
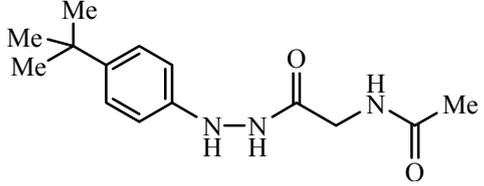
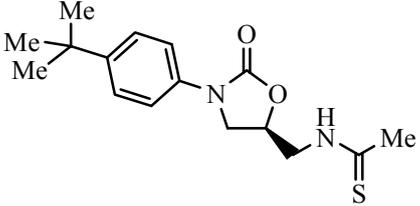
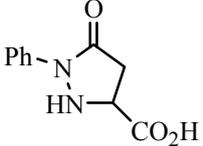
2 Abkürzungsverzeichnis

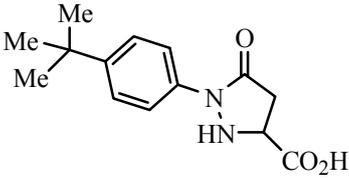
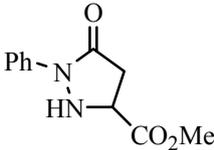
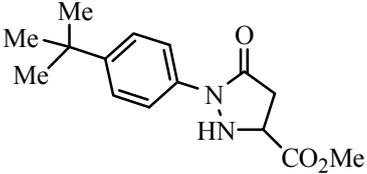
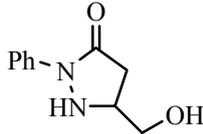
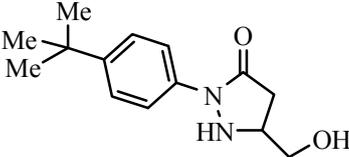
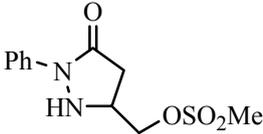
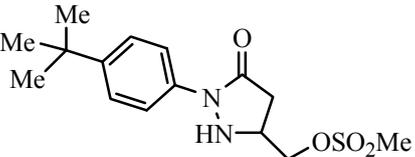
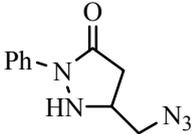
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIBN	Azobisisobutyronitril
Bz	Benzyl
CBz	Carboxybenzyl
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektro-Spray-Ionisation
EtOAc	Ethylacetat
EZ	Elementarzelle
GC	Gaschromatographie
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HV	Hochvakuum
IR	Infrarot
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Li-HMDS	Lithiumhexamethyldisilazan
MHK	Minimale Hemm-Konzentration
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Buthyllithium
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PBP	penicillin binding protein
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
<i>p</i> -MBz	<i>para</i> -Methoxybenzyl
<i>p</i> -NBz	<i>para</i> -Nitrobenzyl
RT	Raumtemperatur
Sdp	Siedepunkt
Smp	Schmelzpunkt
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Toluol

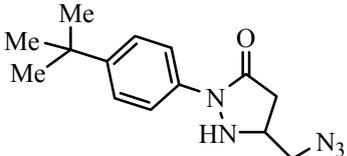
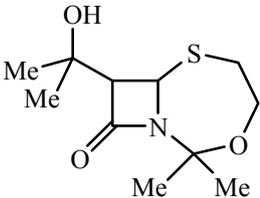
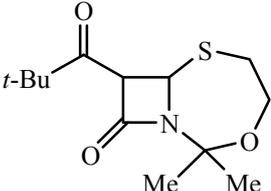
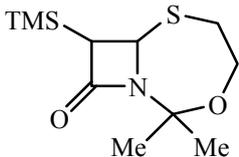
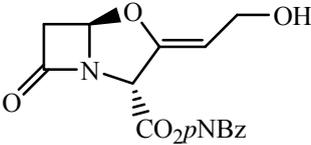
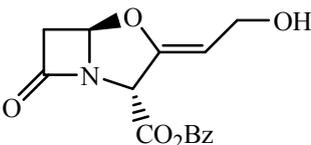
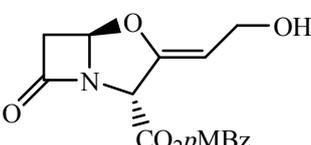
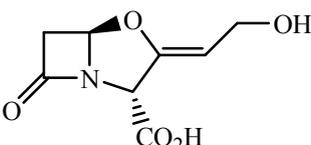
3 Strukturverzeichnis

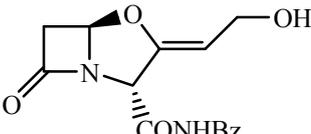
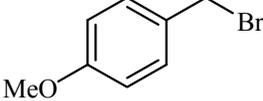
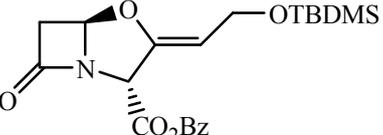
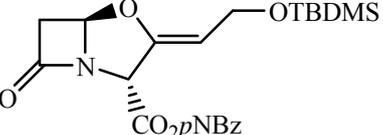
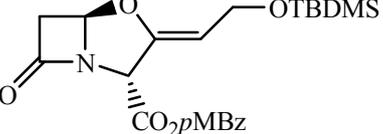
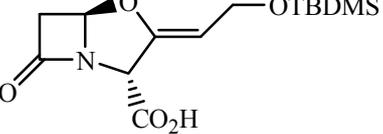
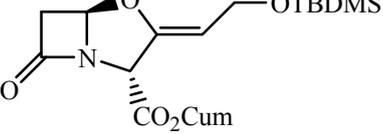
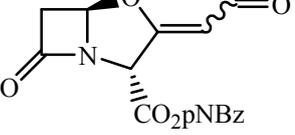
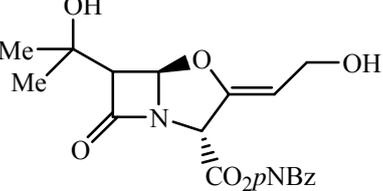
Struktur	Nummer	Seite im Experimentellen Teil
	1	108
	2a	118
	2b	128
	3a	133
	3b	137
	4a	149
	4b	161

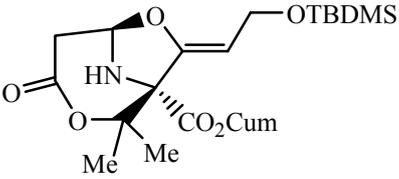
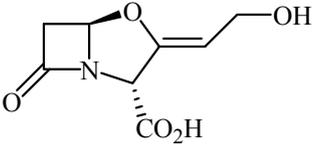
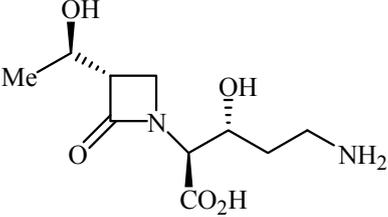
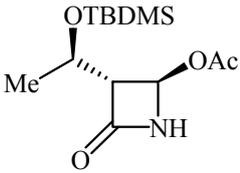
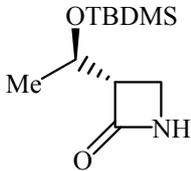
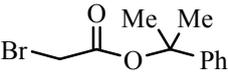
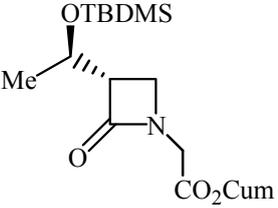
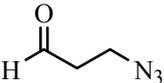
Struktur	Nummer	Seite im Experimentellen Teil
	6	97
	7	99
	8	101
	9	103
	10	105
	11	106
	12a	110
	12b	120
	13a	112
	13b	122

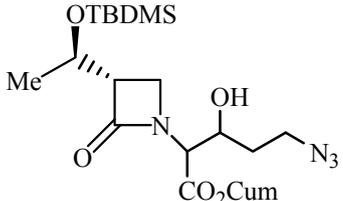
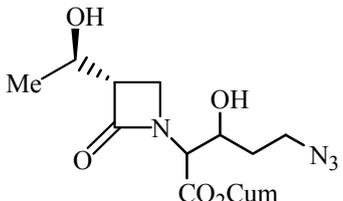
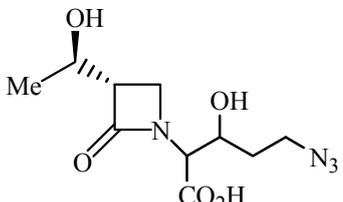
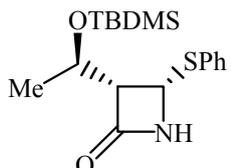
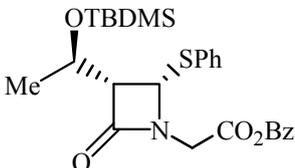
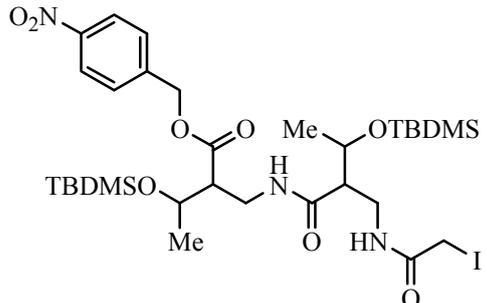
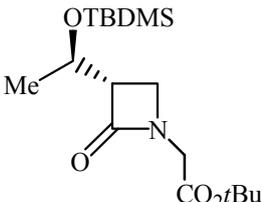
Struktur	Nummer	Seite im Experimentellen Teil
	14a	114
	14b	124
	15a	116
	15b	126
	16a	131
	16a	137
	17	128
	19a	139

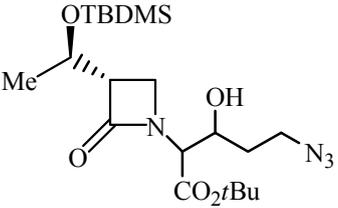
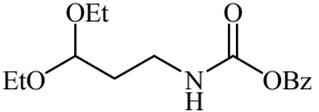
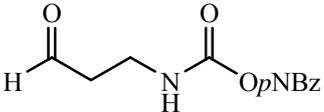
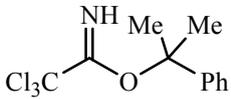
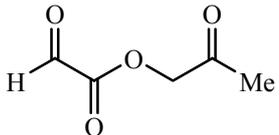
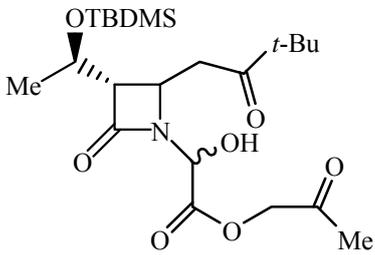
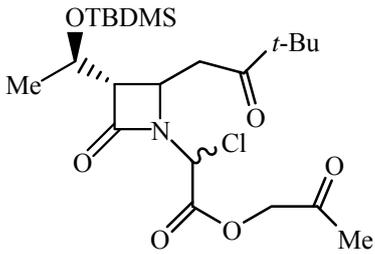
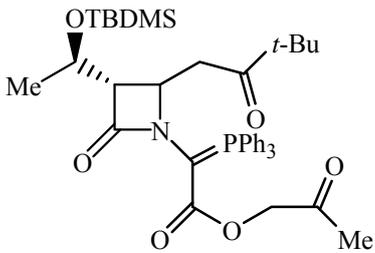
Struktur	Nummer	Seite im Experimentellen Teil
 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)N2C(=O)CC(C(=O)O)N2</chem>	19b	151
 <chem>COC(=O)C1CC(=O)N1c2ccccc2</chem>	20a	141
 <chem>COC(=O)C1CC(=O)N1c2ccc(cc2)C(C)(C)C</chem>	20b	153
 <chem>OCC1CC(=O)N1c2ccccc2</chem>	21a	143
 <chem>OCC1CC(=O)N1c2ccc(cc2)C(C)(C)C</chem>	21b	155
 <chem>COS(=O)(=O)CC1CC(=O)N1c2ccccc2</chem>	22a	145
 <chem>COS(=O)(=O)CC1CC(=O)N1c2ccc(cc2)C(C)(C)C</chem>	22b	157
 <chem>C=[N+]=[N-]CC1CC(=O)N1c2ccccc2</chem>	23a	147

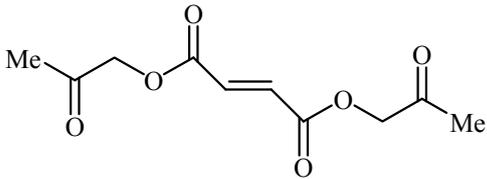
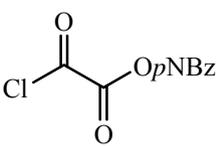
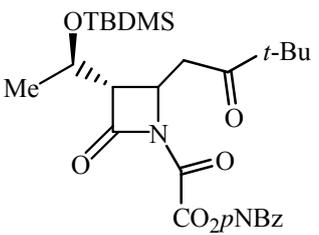
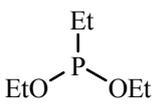
Struktur	Nummer	Seite im Experimentellen Teil
	23b	159
	28	165
	29	163
	30	167
	32	170
	33	179
	34	177
	35	191

Struktur	Nummer	Seite im Experimentellen Teil
	36	191
	37	176
	38	181
	39	183
	40	185
	41	187
	42	187
	43	174
	44	172

Struktur	Nummer	Seite im Experimentellen Teil
	46	189
	47	191
	49	218
	50	193
	51	193
	52	209
	53	211
	54	203

Struktur	Nummer	Seite im Experimentellen Teil
	55	213
	56	216
	57	218
	58	193
	59	195
	61	199
	62	204

Struktur	Nummer	Seite im Experimentellen Teil
	63	206
	64	201
	65	202
	66	208
	71	220
	72	221
	73	221
	74	221

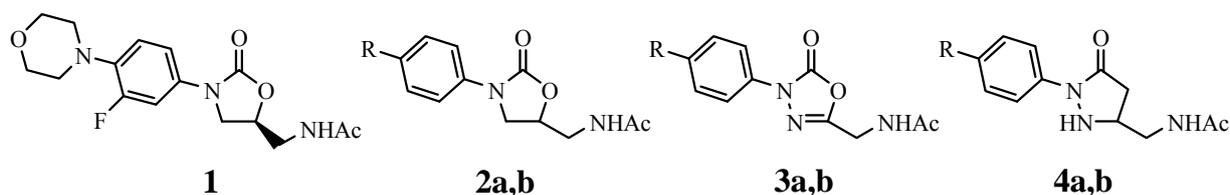
Struktur	Nummer	Seite im Experimentellen Teil
	77	220
	78	225
	79	228
	80	227

4 Zusammenfassung

4.1 Synthese von Linezolid und strukturverwandten Verbindungen

Linezolid ist seit dem 01.10.2001 in Deutschland unter dem Namen Zyvoxid zugelassen und hat sich seitdem in zahlreichen Fällen als lebensrettendes Medikament bewährt. Die Wirksamkeit der Verbindung als Antibiotikum ist jedoch weitgehend auf Gram-positive Bakterienspezies beschränkt. Bis jetzt sind zwar nur sehr wenige Fälle von Linezolid-resistenten Bakterienstämmen aufgetreten, die antibiotische Aktivität *in vitro* ist bei Linezolid aber deutlich geringer als diejenige der β -Lactamantibiotika Meropenem und Imipenem.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob Verbindungen mit einem Stickstoff-Atom in 3-Position des Heterocyclus ebenfalls antibiotische Aktivität aufweisen. Zu diesem Zweck wurden die Heterocyclen **3a** und **3b** sowie **4a** und **4b** hergestellt. Als Referenzmaterialien wurden Linezolid (**1**) und die Oxazolidinone **2a** und **2b** synthetisiert.

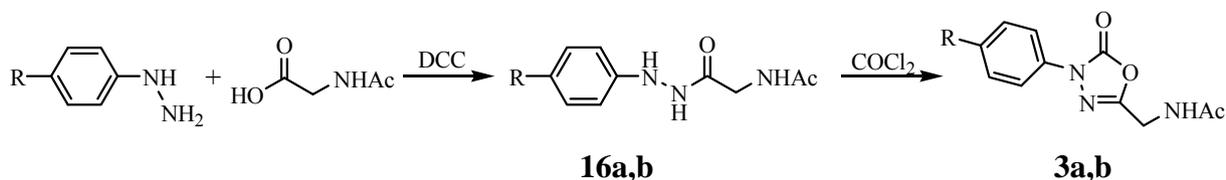


Verbindungen **a**: R = H

Verbindungen **b**: R = *tert.*-Butyl

Abbildung 44: Im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte Verbindungen

Die Verbindungen **3a** und **3b** wurden in zwei Stufen hergestellt, ausgehend jeweils vom entsprechenden Arylhydrazin und *N*-Acetylglycin (Abbildung 45).

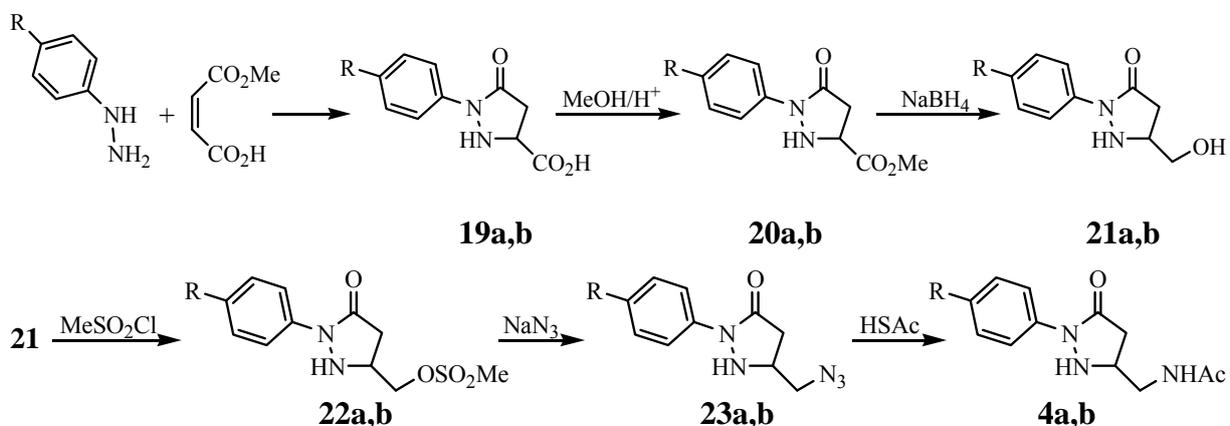


Verbindungen **a**: R = H

Verbindungen **b**: R = *tert.*-Butyl

Abbildung 45: Synthese der Verbindungen (**3**)

Die Synthese der Pyrazolidinone **4a** und **4b** umfasste jeweils in sechs Stufen. Als Ausgangsmaterialien dienten das Arylhydrazin und Maleinsäuremonomethylester (Abbildung 46).

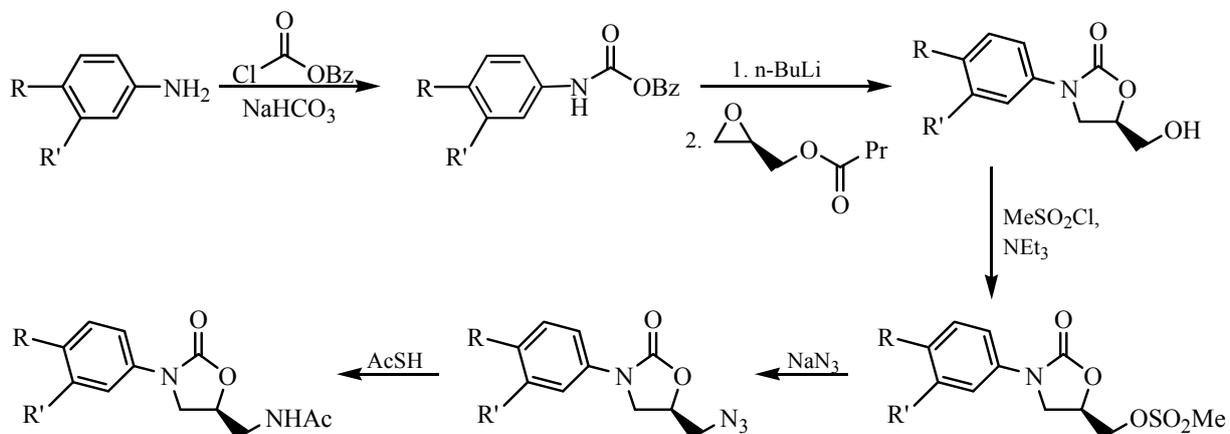


Verbindungen **a**: R = H

Verbindungen **b**: R = *tert.*-Butyl

Abbildung 46: Synthese der Pyrazolidinone (**4**)

Die Darstellung von Linezolid (**1**) und den Vergleichsverbindungen **2a** und **2b** erfolgte nach Literaturvorschriften (Abbildung 47).^{50,53}



Linezolid (**1**): R = Morpholinyl, R' = F;

Verbindungen **a**: R, R' = H

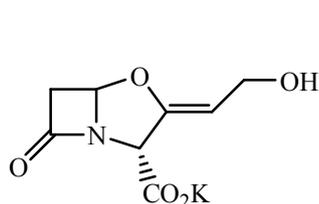
Verbindungen **b**: R = *tert.*-Butyl, R' = H

Abbildung 47: Synthese der Referenzsubstanzen **1**, **2a** und **2b**

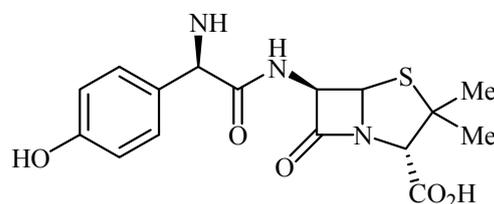
In mikrobiologischen Tests sollte die antibiotische Aktivität der modifizierten Heterocyclen **3** und **4** mit derjenigen von Linezolid (**1**) und den Referenzverbindungen **2** verglichen werden. Dabei erwiesen sich die Verbindungen **3** und **4** als nicht antibiotisch aktiv.

4.2 Versuche zur Funktionalisierung von Clavulansäurederivaten

Kaliumclavulanat (**31**) ist ein wirksamer β -Lactamaseinhibitor und wird in Kombipräparaten wie Amoclav oder Amoxi-clavulan zusammen mit dem Antibiotikum Amoxicillin verabreicht.



Kaliumclavulanat (**31**)



Amoxicillin

Von Penemsystemen ist bekannt, dass eine 1'-Hydroxyethylseitenkette am Vierring die Stabilität der Verbindungen gegenüber β -Lactamasen deutlich erhöht. Dieser Effekt sollte genutzt werden, um die Inhibitorfähigkeit von Kaliumclavulanat weiter zu erhöhen. Es erwies sich jedoch als sehr problematisch, den Vierring zu funktionalisieren.

In einer Reihe von Modellreaktionen sollten zunächst verschiedene milde Methoden zur Funktionalisierung von β -Lactamsystemen erprobt werden (Abbildung 48).

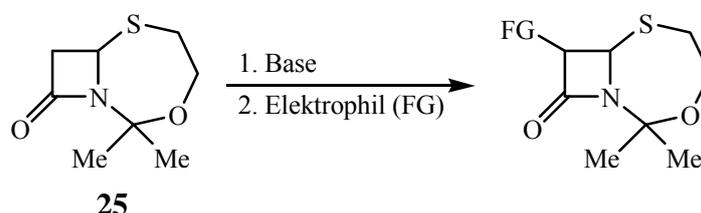
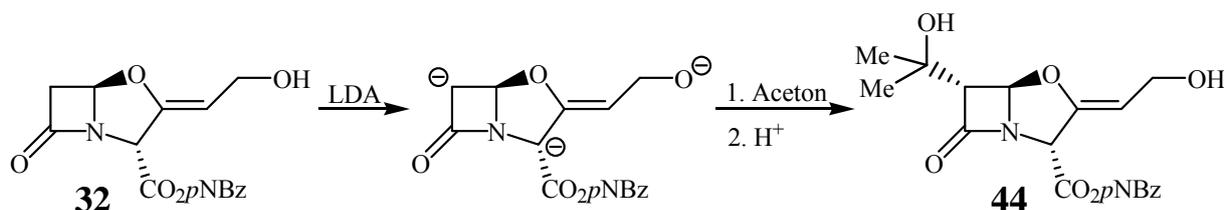


Abbildung 48: Modellreaktionen zur Funktionalisierung von β -Lactamsystemen

Dabei gelang die Silylierung von **25** mit TMS-Triflat erstmals mit Hünig-Basis. Es musste also keine der üblicherweise verwendeten Li-Basen eingesetzt werden. Durch eine Röntgenstrukturanalyse konnte die *trans*-Selektivität dieser Reaktion bestätigt werden.

Im Fall der Clavulansäuresysteme konnte jedoch unter keinen der zuvor erprobten Reaktionsbedingungen eine Ausbeute von mehr als 14 % erreicht werden. Es gelang lediglich, die in früheren Arbeiten im AK Pfaendler bereits erzielten Resultate zur Funktionalisierung mit Aceton als Elektrophil zu bestätigen.⁸⁴



Weiterhin wurde die TBDMS-Schutzgruppe in 9-Position eingeführt, was sich in früheren Arbeiten als problematisch erwiesen hatte. Der nicht literaturbekannte TBDMS-geschützte Clavulansäurecumylester (Cumyl = 2-Phenylisopropyl) (**41**) ermöglichte es schließlich, eine Reaktionsfolge aufzuklären, bei der Aceton in der 3-Position des Clavamsystems angreift und das Addukt intramolekular den β -Lactamring öffnet (Abbildung 49). Das Produkt **46** wurde in 24 %iger Ausbeute isoliert. Die bisher verwendeten benzylicchen Ester waren zu labil, um ein entsprechendes Produkt zu isolieren.

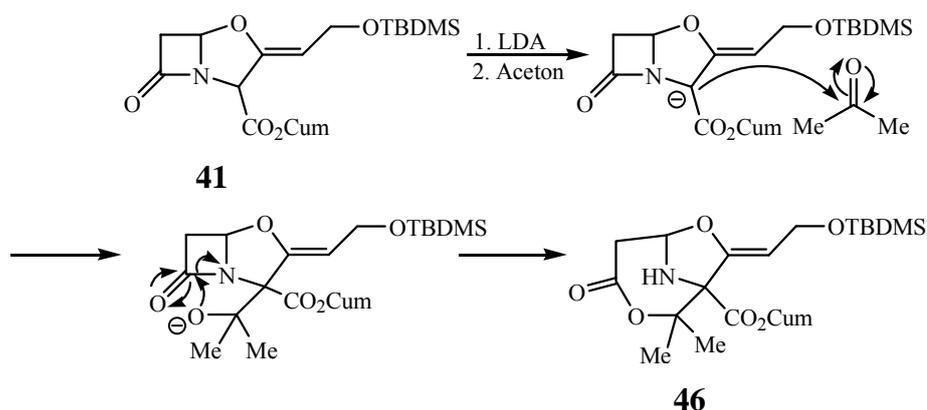
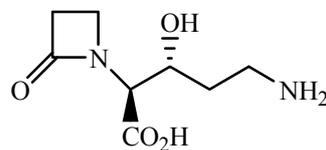


Abbildung 49: Vorgeschlagerener Mechanismus zur Bildung von **46**

Diese Reaktion zeigte, dass eine Funktionalisierung des β -Lactamrings in 6-Position nur als Nebenreaktion in geringer Ausbeute erfolgen kann, da das Elektrophil bevorzugt an der 3-Position angreift.

4.3 Synthese von 3-(1'-Hydroxyethyl)-proclavaminsäure

Proclavaminsäure stellt die letzte monocyclische Zwischenstufe in der Biosynthese von Clavulansäure in *Streptomyces Clavuligerus* dar.



Proclavaminsäure (**48**)

Im Rahmen dieser Arbeit wurde 3-(1'-Hydroxyethyl)-substituierte Proclavaminsäure totalsynthetisch hergestellt.

Der bereits literaturbekannte Syntheseweg von Proclavaminsäure konnte nur in Teilen besprochen werden. Mehrere Schritte waren nicht auf das vorliegende Molekül übertragbar. So erwies sich die Umsetzung von 2-Halogenessigsäureestern mit dem 4-unsubstituierten Azetidion **51** als problematisch (Abbildung 50).

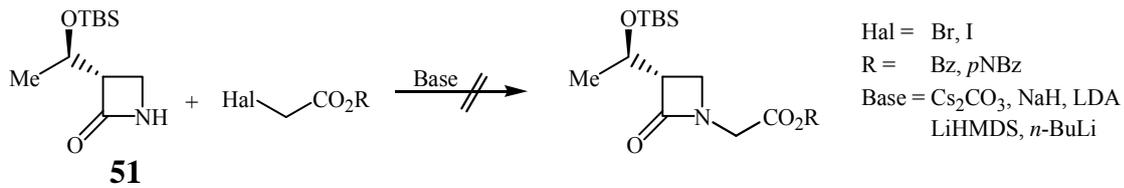


Abbildung 50: Geplante Umsetzung des Azetidinons (**51**) mit 2-Halogenessigsäureestern

Mittels Röntgenstrukturanalyse gelang es, ein unerwünschtes Reaktionsprodukt zu identifizieren (Abbildung 51).

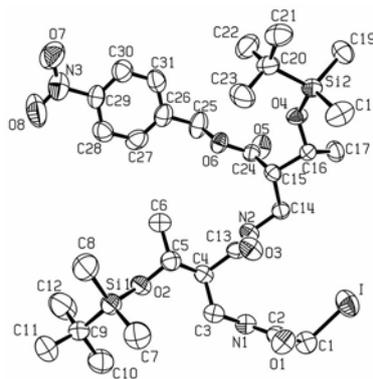
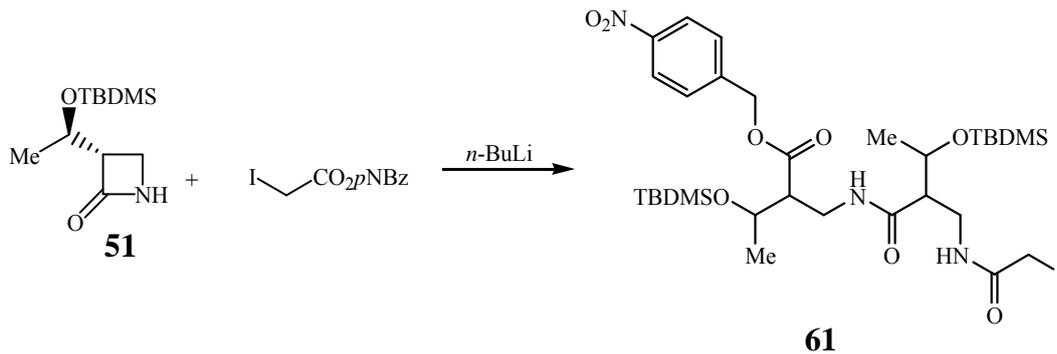


Abbildung 51: Identifikation einer wichtigen Nebenreaktion bei der Umsetzung von (**51**) mit Iodessigsäure-4-nitrobenzylester mittels einer Röntgenstrukturanalyse

Darauf hin wurde erkannt, dass ein sterisch stark gehinderter Ester für die Synthese erforderlich war. Mit dem Bromessigsäurecumylester (**52**) wurde schließlich ein geeignetes Reagenz für die Umsetzung gefunden. Die nachfolgende Aldoladdition mit 3-Azidopropionaldehyd lieferte das Grundgerüst der 3-(1'-Hydroxyethyl)proclavaminsäure (Abbildung 52).

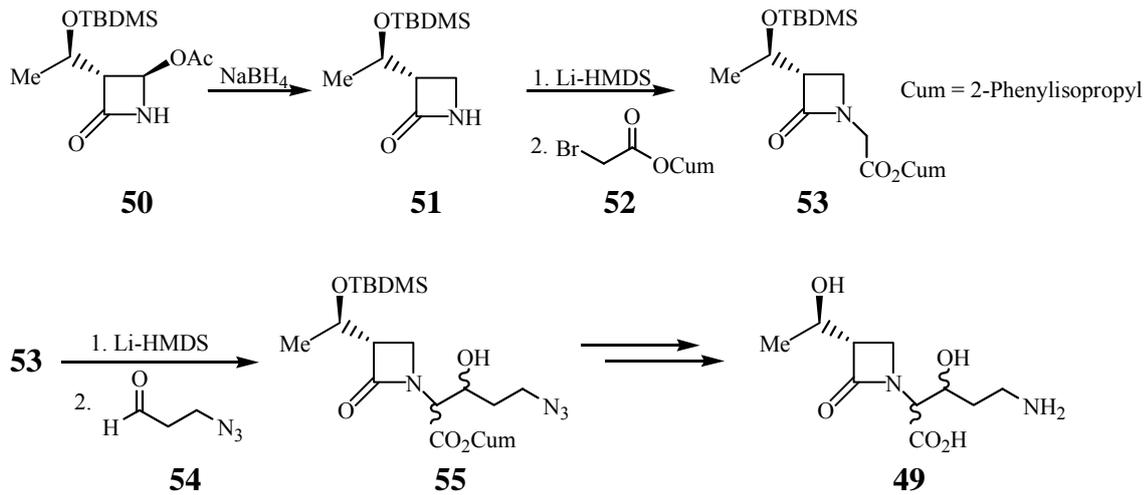
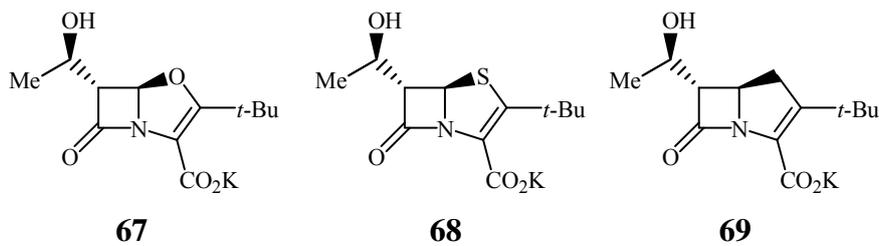


Abbildung 52: Synthese von (1-Hydroxyethyl)-proclavaminsäure (49)

Jedoch erhielt man nach Abspaltung der Schutzgruppen das Produkt **49** in nur geringer Gesamtausbeute.

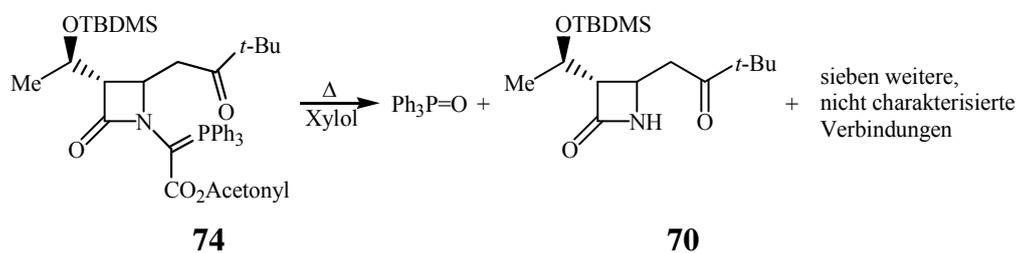
4.4 Versuche zur Synthese von β -Lactamaseinhibitoren auf Carba-penembasis

Frühere Arbeiten hatten gezeigt, dass Peneme **67** und Oxapeneme **68** mit einer *tert.*-Butylgruppe in 2-Position sehr Hydrolysestabil und wirksam als β -Lactamaseinhibitoren waren.^{117,118}

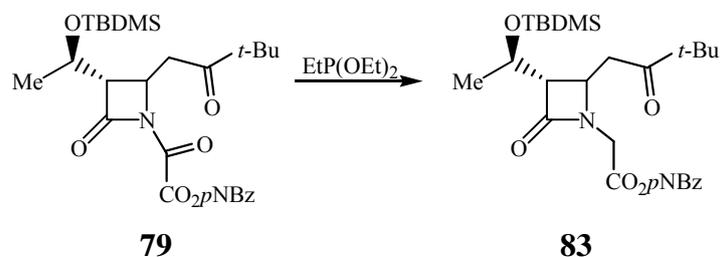


Auf zwei verschiedenen Wegen wurde versucht, die entsprechende Carba-penemverbindung herzustellen.

Der erste Weg scheiterte, als es nicht gelang, Verbindung **74** zu cyclisieren. Bei der Reaktion wurden lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.



Auch der Ringschluss mit Alkylphosphonigsäurediestern nach Budt, ein Verfahren, welches im AK Pfaendler bereits in der Synthese der sterisch gehinderten Peneme und Oxapeneme erfolgreich war, lieferte im Fall der Carbapenem-Vorstufe **79** nur das desoxygenierte Produkt **83**.



5 Literaturverzeichnis

- [1] Auerhoff, Harry, *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **1999**, 14. Auflage, S. 672-696.
- [2] Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, München, **2005**, 9. Auflage, S. 784-791.
- [3] Ehrlich, P., Bertheim, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1912**, 45(1), 756-766.
- [4] Fleming, A., *Lancet*, **1938**, 2, 74-78.
- [5] Abraham, E. P., *Spektrum der Wissenschaft*, **1981**, 8, 47-61.
- [6] Russel, A. D., Chopra, I., *Understanding antibacterial action and resistance*, Ellis Horwood Ltd., New York, **1990**, S. 45-63.
- [7] Mutschler, E., *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **2008**, 9. Auflage, S. 794-821.
- [8] Neu, H. C., *Science*, **1992**, 257, 1064-1073.
- [9] Hayes, J. D., Wolf, C. R., *Biochem. J.*, **1990**, 272, 281-295.
- [10] Theuretzbacher, U., *Chemotherapie J.*, **2004**, 13(5), 206-217.
- [11] Neu, H. C., *Am. J. of Medicine*, **1985**, 79 (suppl 5B), 2-12.
- [12] Ambler, R. P., *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B*, **1980**, 289(1036), 321-331.
- [13] Soulsby, E. J. L., *J. Antimicrobial Chemotherapy*, **2008**, 62, 229-233.
- [14] Plantan, I., Selic, L., Mesar, T., Anderluh, T. M., Oblak, M., Prezelj, A., Hesse, L., Andrejasic, M., Vilar, M., Turk, D., Kocijan, A., Prevec, T., Vilfan, G., Kocjan, D. Copar, A., Urleb, U., Solmajer, T., *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 4113-4121.
- [15] Abraham, D. J., *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (Hrsg.: D. J. Abraham), John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, **2003**, 6. Auflage, Band 5, 694-701.
- [16] Knowles, J. R., *Acc. Chem. Res.*, **1985**, 18, 97-104.
- [17] Reading, C., Cole, M., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1977**, 11, 852-857.
- [18] Cartwright, S. J., Waley, S. G., *Med. Res. Rev.*, **1983**, 3, 341-382.
- [19] Imtiaz, U., Billings, E., Knox, J. R., Manavathu, E. K., Lerner, S. A., Mobashery, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4435-4442.
- [20] Volkman, A. R., Carroll, R. D., Drolet, R. B., Elliott, M. L., Moore, B. S., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 3344-3345.
- [21] Nagano, R., Adachi, Y., Imamura, H., Yamada, K., Hashizume, T., Morishima, H., *Antimicrob. Agent Chemother.*, **1999**, 43(10), 2497-2503.

-
- [22] Courvalin, P., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1994**, 38(7), 1447-1451.
- [23] Boyce, J. M., Opal, S. M., Chow, J. W., Zervos, M. J., Potter-Bynoe, G., Sherman, C. B., Romulo, R. L. C., Fortna, S., Medeiros, A., *J. Clin. Microbiol.*, **1994**, 32(5), 1148-1153.
- [24] Noto, M. J., Fox, P. M., Archer, G. L., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2008**, 52(4), 1221-1229.
- [25] Fugitt, R. B., Luckenbaugh, R. W., *US Patent Appl.*, **1984**, US 4.461.773.
- [26] Brickner, S. J., Hutchinson, D. K., Barbachyn, M. R., Manninen, P. R., Ulanowicz, D. A., Garmon, S. A., Grega, K. C., Hendges, S. K., Toops, D. S., Ford, C. W., Zurenko, G. E., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 673-679.
- [27] Gemmel, C. G., Ford, C. W., *J. Antimicrob. Chemotherapy*, **2002**, 50, 665-672.
- [28] Swaney, S. M., Aoki, H., Ganoza, M. C., Shinabarger, D. L., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1998**, 42, 3251-3255.
- [29] Daly, J. S., Eliopoulos, G. M., Willey, S., Moellering, R. C., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1988**, 32, S. 1341-1346.
- [30] Chu, D. T. W., Fernandes, P. B., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1989**, 33(2), 131-135.
- [31] Barbachyn, M. R., Ford, C. W., *Angew. Chem.*, **2003**, 115, 2056-2144.
- [32] Livermore, D. M., *J. Antimicrob. Chemotherapy*, **2003**, 51 Suppl. S2, ii9-ii16.
- [33] Von Eiff, C., Peters, G., *J. Antimicrob. Chemotherapy*, **1999**, 43, 569-573.
- [34] Halle, E., Majcher, Peszynska, J., Drewelow, B., *Chemotherapie Journal*, **2002**, 11(1), 1-11.
- [35] Johnson, A. P., Warner, M., Livermore, D. M., *J. Antimicrob. Chemotherapy*, **2000**, 45, 225-230.
- [36] Zurenko, G. E., Yagi, B. H., Schaadt, R. D., Allison, J. W., Kilburn, J. O., Glickman, S. E., Hutchinson, D. K., Barbachyn, M. R., Brickner, S. J., *Antimicrob. Agents Chemotherapy*, **1996**, 40, 839-845.
- [37] Stalker, D. J., Jungbluth, G. L., Hopkins, N. K., Batts, D. H., *J. Antimicrob. Chemotherapy*, **2003**, 51, 1239-1246.
- [38] Sörgel, F., Landersdorfer, C., Bulitta, J., *Pharm. Unserer Zeit*, **2004**, 33, 28-36.
- [39] Zyvoxid® Fachinformation, Pfizer, Stand März 2007.
- [40] Kutler, D. J., *Pharmacotherapy*, **2001**, 21, 1010-1013.

- [41] Wilson, P., Andrews, J. A., Charlesworth, R., Walesby, R., Singer, M., Farrell, D. J., *J. Antimicrob. Chemotherapy*, **2003**, *51*, 186-188.
- [42] Gonzales, R. D., Schreckenberger, P. C., Graham, M. B., Klekar, S., DenBesten, K., Quinn, J. P., *Lancet*, **2001**, *357*, 1179.
- [43] Tokuyama, R., Takahashi, Y., Tomita, Y., Tsubouchi, M., Iwasaki, N., Kado, N., Okezaki, E., Nagata, O., *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, *49(4)*, 361-367.
- [44] Mitisunaga, S., Kamiyama, T., Fukuda, Y., Takahata, M., Mitsuyama, J., *J. Antimicrob. Chemotherapy*, **2005**, *56*, 91-96.
- [45] Bohanon, J. M. G., *Eur. Pat. Appl.*, **2002**, EP 999213655.
- [46] Zurenko, G. E., Prasad, J. V. N. V. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 5886-5889.
- [47] Snyder, L. B., Meng, Z., Mate, R. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 4735-4739.
- [48] Sattigeri, V. J., Soni, A., Singhal, S., Khan, S., Pandya, M., Bhateja, P., Mathur, T., Rattan, A., Khanna, J. M., Mehta, A., *Arkivoc*, **2005**, *2*, 46-59.
- [49] Jenni, W., *Dissertation*, Ludwig-Maximilian-Universität München, **2001**.
- [50] Gregory, W. A., Britelle, D. R., Wang, C.-L., J., Kezar, K. S. III., Carlson, R. K., Park, C.-H., Corless, P. F., Miller, S. J., Rajagopalan, P., Wuoinola, M. A., McRipley, R. J., Eberly, V. S., Slee, A. M., Forbes, M., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, S. 2569-2578.
- [51] Vernardo, G., Geatti, P., Lesa, B., *Synthesis*, **2005**, *4*, 559-564.
- [52] Brown, H. C., Rao, S. B. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2582-2588.
- [53] Brickner, S. J., Hutchinson, D. K., Barbachyn, M. R., Manninen, P. R., Ulanowicz, D. A., Garmon, S. A., Grega, K. C., Hendges, S. K., Toops, D. S., Ford, C. W., Zurenko, G. E., *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 673-679.
- [54] Shangguan, N., Katukojvala, S., Greenberg, R., Williams, L. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7754-7755.
- [55] Becker, H. G. *et al.*, *Organikum*, VHC Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1999**, 20. Auflage, S. 393f.
- [56] Sanger, F., *Biochemical Journal*, **1949**, *45*, 563-574.
- [57] Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **2002**, S. 257-258.
- [58] Balicki, R., Macieweski, G., *Synth. Comm.*, **2002**, *32(11)*, 1681-1683.
- [59] Iwakura, Y., Izawa, S.-I., *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 379-382.
- [60] L'abbe, G., *Angew. Chem.*, **1980**, *92(4)*, 277-290.

- [61] Nour-El-Din, A., Mourad, A.-F. E., *J. Prakt. Chem.*, **1983**, 325, 908-914.
- [62] Nour-El-Din, A., Mourad, A.-F. E., *J. Chem. Res. (M)*, **1984**, 3019-3027.
- [63] Seidl, H., Huisgen, R., Grashey, R., *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 926-930.
- [64] Bell, A. M. T., Bridges, J., Cross, R., Falshaw, C. P., Taylor, B. F., Taylor, G. A., Whittaker, I. C., *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1*, **1987**, 2593-2596.
- [65] Völkert, M., Koul, S., Müller, G. H., Lehnig, M., Waldmann, H., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67(20), 6902-6910.
- [66] Gante, J., *Chem. Ber.*, **1964**, 97(7), 540-547.
- [67] Del Buttero, P., Molteni, G., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17(9), 1319-21.
- [68] Dornow, A., Bruncken, K., *Chem. Ber.*, **1949**, 82, 121-123.
- [69] Finholt, A. F., Bond, A. C., Schlesinger, H. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 1199-1203.
- [70] Schlesinger, H. I., Brown, H. C., Hoestra, H. R., Rapp, L. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 199-204.
- [71] Orain, D., Denay, R., Koch, G., Giger, R., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4709-4712.
- [72] Borch, R. F., Bernstein, M. D., Durst, H. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93(12), 2897-904.
- [73] Layer, R. W., *Chem. Rev.*, **1963**, 63, 489-510.
- [74] Kobayashi, S., Ishitani, H., *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 1069-1094.
- [75] Benkeser, R. A., Snyder, D. C., *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 225, 107-115.
- [76] Malkov, A. V., Figlus, M., Kocovsky, P., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 3985-3995.
- [77] Knorr, L., Duden, P., *Chem. Ber.*, **1893**, 26, 103-108.
- [78] Fleming, I. G. C., Jones, R. V. H., *Ger. Offen.*, **1976**, DE 2603400
- [79] Blay, G., Fernandez, I., Molina, E., Munoz, M. C., Pedro, J. R., Vila, C., *Tetrahedron*, **2006**, 62(34), 8069-8076.
- [80] Watanabe, S., Ogawa, K., Ohno, T., Yano, S., Yamada, H., Shirasaka, T., *Eur. J. Med. Chem.*, **1994**, 29, 675-686.
- [81] Wiedemann, B., in *Mikrobiologische Diagnostik* (Hrsg.: F. Burghardt), Thieme Verlag, Stuttgart, **1992**, S. 714-732.
- [82] Pfaendler, H. R., Gosteli, J., Woodward, R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 130(6), 2039-2043.
- [83] Pfaendler, H. R., Neumann, T., Bartsch, R., *Synthesis*, **1992**, 11, 1179-1184.
- [84] Friedrich, J., Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität München, **1999**.

- [85] Howarth, T. T., Luk, K., *Ger. Offen.*, **1978**, DE 2822001.
- [86] Friedrich, J., unveröffentlichte Ergebnisse.
- [87] Brown, A. G., Corbett, D. F., Goodacre, J., Harbridge, J. B., Howarth, T., Ponsford, R. J., Stirling, I., King, T. J., *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1*, **1984**, 4, 635-650.
- [88] Beard, W. Q., Hauser, C. R., *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 334-343.
- [89] Badr, M. Z. A., Aly, M. M., Abdel-Latif, F. F., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 3244-3247.
- [90] McKay, W. R., Proctor, G. R., *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1*, **1981**, 1, 2443-2450.
- [91] Ito, Y., Kobayashi, Y., Kawabata, T., Takase, M., Terashima, S., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 5767-5790.
- [92] Thongsongkleeb, C., Danheiser, R. L., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70(6), 2364-2367.
- [93] Moses, J. E., Baldwin, J. E., Marquez, R., Adlington, R. M., Cowley, A. R., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3731-3734.
- [94] Baldwin, J. E., Lloyd, M. D., Wha-Son, B., Schofield, C. J., Elson, S. W., Baggaley, k. H., Nicholson, N. H., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1993**, 6, 500-502.
- [95] Iwata-Reuyl, D., Basak, A., Townsend, C. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 11356-11368.
- [96] Moreira, R., Santana, A. B., Iley, J., Neres, J., Douglas, K. T., Horton, P. N., Hursthouse, M. B., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 4861-4870.
- [97] Pfaendler, H. R., *Ger. Offen.*, **1985**, DE 3340006.
- [98] Marcias, A., Ramallal, A. M., Alonso, E., Del Pozo, C., Gonzales, J., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71(20), 7721-7730.
- [99] Cesarotti, E., Rimoldi, I., *Tetrahedron: Asym*, **2004**, 15(24), 3841-3845.
- [100] Pyun, D. K., Jeong, W. J., Jung, H. J., Kim, J. H., Lee, J. S., Lee, C. H., Kim, B. J., *Synlett*, **2001**, 12, 1950-1952.
- [101] Simpson, I. N., Urch, C. J., Hagen, G., Albrecht, R., Sprinkart, B., Pfaendler, H. R., *J. of Antibiotics*, **2003**, 56(10), 838-847.
- [102] Pfaendler, H. R., Hagen, G., *unveröffentlichte Ergebnisse*.
- [103] Palomo, C., Aizpurua, J. M., Benito, A., Galarza, R., Khamrai, U. K., Vazquez, J., Pascual-Teresa, B. de Nieto, P. M., Linden, A., *Angew. Chem.*, **1999**, 111, 3241-3244.
- [104] Teshima, T., Konishi, K., Shiba, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, 53(2), 508-511.
- [105] Giovanni, M. C., Misiti, D., Villani, C., Zappia, G., *Tetrahedron: Asym*, **1996**, 7(8), 2277-2286.

- [106] Davies, A. J., Donald, A. S. R., Marks, R. E., *J. Chem. Soc. C: Organic*, **1967**, 2109-2112.
- [107] Baggaley, K. H., Elson, S. W., Nicholson, N. H., Sime, J. T., *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1*, **1990**, 6, 635-650.
- [108] Yue, C., Thierry, J., Potier, P., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34(2), 323-326.
- [109] Brunwin, D. M., Lowe, G. J., *Chem. Soc. Perk Trans 1*, **1973**, 1321-1328.
- [110] Cramer, F., Pawelzik, K., Baldauf, H. J., *Chem. Ber.*, **1958**, 91, 1049-1054.
- [111] Virta, P., Karskela, M., Lönnberg, H., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1989-1999.
- [112] Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **2002**, S. 111
- [113] Perri, S. T., Slater, S. C., Toske, S. T., White, J. D., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6037-6047.
- [114] Galaud, F., Lubell, W. D., *Biopolymers (Peptide Science)*, **2005**, 80, 665-674.
- [115] Krol, W. J., Mao, S., Steele, S. L., Townsend, C. A., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 728-731.
- [116] Pfaendler, H. R., Hendel, W., Nagel, U., *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.*, **1992**, 47, 1037-1049.
- [117] Pfaendler, H. R., Weisner, F., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3(11), 2211-2218.
- [118] Pfaendler, H. R., Medicus, C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7(5), 623-628.
- [119] Budt, K.-H., Fischer, G., Hörlein, R., Kirrstetter, R., Latrell, R., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5331-5334.
- [120] Kammermeier, B., unveröffentlichte Ergebnisse.
- [121] Pfaendler, H. R., Gosteli, J., Woodward, R. B., *J. Am Chem. Soc.*, **1979**, 101(21), 6306-6310.
- [122] Medicus, C., *Diplomarbeit*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **1993**.
- [123] Petnehazy, I., *Synth. Comm.*, **2003**, 33(10), 1665-1674.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geboren am 16.03.1980
in Gräfelfing
Familienstand verheiratet
Staatsangehörigkeit Deutsch

Schule

Sept. 1990 bis Jul. 1999 Christoph-Probst-Gymnasium Gilching
Sept. 1986 bis Jul. 1990 Grundschule Herrsching

Grundwehrdienst

Jul. 1999 bis Apr. 2000 Werdenfels-Kaserne Murnau

Studium

Okt. 2000 bis Dez. 2005 Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München
07. Nov. 2002 Vordiplom
Apr. 2005 bis Dez. 2005 Diplomarbeit im Fachbereich organische Chemie unter der Leitung von Prof. Dr. Pfaendler
21. Dez. 2005 Diplom Chemiker

Promotion

Mrz. 2006 bis Mrz. 2008 Doktorarbeit an der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Leitung von Prof. Dr. Pfaendler

Berufstätigkeit

Seit Mrz. 2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Department Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Herrsching, 24.03.2009

Rainer Hartung