

Entwicklung von Inhibitoren des
„macrophage infectivity potentiator“-Proteins



Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Florian Seufert

aus Würzburg

Würzburg 2016

Eingereicht am: _____

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie.

Gutachter der schriftlichen Arbeit:

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums:

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

3. Prüfer: _____

Datum des öffentlichen Promotionskolloquiums: _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2012 bis Dezember 2015 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg unter der Anleitung von **Frau Professor Dr. Ulrike Holzgrabe** mit finanzieller Unterstützung des Sonderforschungsbereiches 630, der NATO und des DAAD angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits in folgender Form veröffentlicht:

Posterpräsentationen:

Seufert F.; Juli C.; Norville I. H.; Jenner D.; Sarkar-Tyson M.; Weiwad M.; Schweimer K.; Rösch P.; Begley D.; Fox D.; Lorimer D.; Holzgrave U.

Development of MIP-Inhibitors

- DPhG-Jahrestagung, **2012**, Greifswald.
- 7th Joint PhD Students Meeting of the SFB 630 and 766 and FOR 854, **2012**, Freudenstadt
- Chemie - Symposium der Studierenden Mainfrankens, **2012**, Würzburg.

Seufert F.; Juli C.; Hein M.; Norville I. H.; Jenner D.; Sarkar-Tyson M.; Weiwad M.; Schweimer K.; Rösch P.; Stacy R.; Myler P.; Begley D.; Fox D.; Lorimer D.; Sottriffer C.A.; Holzgrave U.

Development of MIP-Inhibitors

- International Symposium on Cyclophilins and other Foldases: Cell Signaling Catalysts and Drug Targets, **2013**, Halle (Saale).
- DPhG-Jahrestagung, **2013**, Freiburg.
- 3rd International Symposium 2013: Novel Agents against Infectious Diseases - An Interdisciplinary Approach", **2013**, Würzburg.

Seufert F.; Juli C.; Hein M.; Norville I. H.; Jenner D.; Sarkar-Tyson M.; Harmer N. J.; Weiwad M.; Schweimer K.; Rösch P.; Stacy R.; Myler P.; Begley D.; Fox D.; Lorimer D.; Sottriffer C. A., Holzgrave U.

Development of MIP-Inhibitors

- DPhG-Jahrestagung, **2014**, Frankfurt.
- 8th Joint PhD Students Meeting of the SFB 630 and 766 and FOR 854, **2014**, Retzbach.
- Chemie - Symposium der Studierenden Mainfrankens, **2014**, Würzburg.

Seufert F.; Juli C.; Hein M.; Norville I. H.; Jenner D.; Sarkar-Tyson M.; Harmer N. J.; Vivoli M.; Weiwad M.; Schweimer K.; Rösch P.; Begley D.; Fox D.; Lorimer D.; Stacy R.; Myler P.; Sottriffer C. A.; Holzgrave U.

Development of MIP-Inhibitors

- Best of SFB 630 - and Future Perspectives, **2015**, Würzburg.

Seufert F.; Juli C.; Hein M.; Norville I. H.; Jenner D.; Sarkar-Tyson M.; Harmer N. J.; Vivoli M.; Weiwad M.; Schweimer K.; Rösch P.; Begley D.; Fox D.; Lorimer D.; Stacy R.; Myler P.; Sottriffer C. A.; Holzgrave U.

Entwicklung von MIP-Inhibitoren

- 7. Kooperationsforum "Drug Development", **2015**, Würzburg.

Vorträge:

- Seufert F.

Development of MIP-Inhibitors

8th Joint PhD Students Meeting of the SFB 630 and 766 and FOR 854, **2014**, Retzbach.

- Hein M.; Seufert F.

Targeting MIP of different pathogens with small-molecule inhibitors

Seminar im Rahmen des SFB 630, **2013**, Würzburg.

Danksagung

Frau Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe danke ich herzlich für die Aufnahmen in den Arbeitskreis, der Möglichkeit zum selbstständigen Arbeiten und das umfangreiche Themengebiet der medizinischen Chemie kennen zu lernen.

Ich möchte auch allen Kooperationspartnern danken, die zu diesem Projekt einen Teil beigetragen haben:

- Prof. Dr. Christoph A. Sotriffer vom Institut für Pharmazie in Würzburg und seinen Mitarbeitern Dr. Michael Hein und Maximilian Kuhn für die gute Zusammenarbeit im Bereich des computergestützten Wirkstoffdesigns.
- Prof. Dr. Dr. Lorenz Meinel vom Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg und seiner Mitarbeiterin Nina Hecht für die Hilfe bei allen Fragestellungen rund um die Mausexperimente.
- Dr. Matthias Weiwad und seinen Mitarbeitern Institut der Biochemie und Biotechnologie, MLU Halle-Wittenberg Halle für die enzymatischen Testungen an *Legionella Mip*.
- Prof. Dr. Paul Rösch vom Department of Biopolymers in Bayreuth und seinem Mitarbeiter Dr. Kristian Schweimer für die NMR-Bindungsstudien an *Legionella Mip*.
- Prof. Dr. Thomas Rudel, PD Dr. Vera Kozjak-Pavlovic und Anastasija Reimer vom Biozentrum der Universität Würzburg für die Substanztestungen an Chlamydien und Neisserien.
- Dr. Nicholas Harmer und Dr. Mirella Vivoli von der University of Exeter (UK) für die enzymatischen Testungen an *Burkholderia Mip*.
- Dr. Isobel Norville, Dr. Bhatia Priya, Dr. Laura Marshall vom *Defence Science and Technology Laboratory* in Salisbury (UK) für die freundliche Zusammenarbeit im Burkholderien-Projekt.
- Prof. Dr. Tim Inglis und Dr. Mitali Sarkar-Tyson von der University of Western Australia für die herzliche Gastfreundschaft und die Durchführung des Infektionsassays an Burkholderien.
- Prof. Dr. Peter J. Myler vom *Seattle Structural Genomics Center for Infectious Disease* (SSGCID) und Dr. Don Lorimer, Darren W. Begley, Robin Stacy sowie weiteren

Mitarbeitern von *Beryllium* in Seattle (USA) für die Kristallstrukturen und NMR-Titrationsen an Burkholeria Mip.

- PD Dr. Heike Bruhn und ihren Mitarbeiterinnen Elena Katzowitsch und Svetlana Solugub für die Zytotoxizitätstestungen sowie die Durchführung weiterer antimikrobieller Testungen.

Miriam Volpp für die Bestimmung der Proteinbindung.

Nils Teveer und Nina Hecht für die Sirius-Messungen.

Christine Erk für die Bestimmung der mikrosomalen Umsetzung sowie die Analysen des Mausplasmas.

Maike Scherf-Clavel für die Hilfe bei der Analyse des Mausplasmas.

Dr. Jens Schmitz für die Hilfe bei Nomenklatur und NATO Fragestellungen.

Frau Möhler, Frau Ebner und Frau Kosikors für die Unterstützung bei bürokratischen und weniger bürokratischen Sachverhalten.

Dr. Eberhard Heller für die Hilfe und Diskussionsbereitschaft bei allen synthetischen Fragestellungen rund um Hydrierungen und Mikrowellen.

Liana Pogorelaja für die Unterstützung im Laboralltag und die Synthese von Vorstufen.

Allen ehemaligen und momentanen Laborkollegen aus dem 6er Labor: Georg, Michi, Christine, Diana, Johannes, Michi, Anja, Ines, Joseph, Nura, Amal.

Dem gesamten Arbeitskreis für die angenehme Atmosphäre: Anja, Anna, Antonio, Christiane, Christine, Daniela, David, Huma, Ines, Jan, Jens, Jogi, Joseph, Klaus, Lu, Markus, Michi, Miri, Nils, Nina, Olli, Raphael, Patrick, Regina.

1	Einleitung	1
1.1	Legionellen	1
1.1.1	Der Erreger <i>Legionella pneumophila</i>	1
1.1.2	Epidemiologie, Krankheitsbilder und Therapie	2
1.1.3	Pathogenese und Virulenz	4
1.2	Burkholderien	5
1.2.1	Der Erreger <i>Burkholderia pseudomallei</i>	5
1.2.2	Epidemiologie, Krankheitsbilder und Therapie	5
1.2.3	Pathogenese und Virulenz	7
1.3	FKBP und Mip	7
1.3.1	<i>Leginella</i> -Mip	7
1.3.2	<i>Burkholderia</i> -Mip	8
1.4	Strukturvergleich von FKBP12, LpMip und BpMip	9
1.4.1	FKBP12 Struktur	9
1.4.2	LpMip Struktur	9
1.4.3	BpMip Struktur	9
1.4.4	Vergleich	9
1.5	Mip als potentielle Zielstruktur für anti-infektive Substanzen	11
1.5.1	FK506 und Rapamycin	12
1.5.2	Piperidin-2-carbonsäuren	13
1.6	Mip-ähnliche Proteine	16
2	Zielsetzung	17
3	Ergebnisse	19
3.1	Synthese der Leitstruktur 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl 1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat	19
3.1.1	Synthese der Leitstruktur 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl 1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat nach Juli <i>et al.</i>	19
3.1.2	Optimierte Synthese der Leitstruktur 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl 1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat	21
3.2	Mögliche Optimierungen der Leitstruktur	23
3.3	Synthese der (<i>R</i> , <i>S</i>)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Substitution am Benzylring	26
3.3.1	Synthese racemischer 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Substitution am Benzylring	26
3.3.2	Synthese (<i>S</i>)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Substitution am Benzylring	32
3.3.2.1	Diskussion der NMR-Spektren von <i>S</i> -8a und <i>S</i> -10	34

3.3.3	Synthese Piperidin-2-carboxylate ohne Benzylsulfonamid	40
3.4	Synthese 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Derivatisierung des Piperidin-2-carboxylats	41
3.4.1	Synthese 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit kleinen Alkoholen	41
3.4.2	Synthese 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Benzoesäure-2-hydroxyethylestern	42
3.4.3	Synthese 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Phenylaminoalkoholen	46
3.4.4	Synthese 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Phenoxyethanolen.....	50
3.4.5	Synthese 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Benzoesäure-2-hydroxyethylamiden	52
3.4.6	Synthese der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäureamidderivate	55
3.4.7	Synthese 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylatderivate mit tertiären Amiden, Diamiden und Acetaniliden.....	56
3.5	Pharmakologische Untersuchungen	61
3.5.1	Struktur-Wirkungs-Beziehungen an LpMip und BpMip.....	63
3.5.1.1	Substitution am Benzylrest des Sulfonamids.....	64
3.5.1.2	Substitution des Trimethoxyphenyl-Rests	66
3.5.1.3	Betrachtung der Ligandeneffizienz für BpMip	68
3.5.2	Infektionsassay an Burkholderien.....	71
3.5.3	NMR-Experimente an LpMip	75
3.5.4	Bestimmung der Toxizität an Leber- und Nierenzelllinien	79
3.5.5	Biologische Untersuchungen an anderen Organismen und Mips	82
3.5.6	FKBP12-Mip-Selektivität	85
3.6	Bestimmung physikochemischer Parameter ausgewählter Verbindungen.....	88
3.6.1.1	Bestimmung der Stabilität	88
3.6.1.2	Bestimmung des pK _s -Wertes	93
3.6.1.3	Bestimmung des logP-Wertes.....	95
3.6.1.4	Bestimmung der Löslichkeit	97
3.6.1.5	Bestimmung der Proteinbindung.....	101
3.7	<i>In-vivo</i> -Untersuchungen.....	102
3.7.1	Bestimmung der mikrosomalen Umsetzung	103
3.7.2	Entwicklung eines geeigneten Vehikels.....	104
3.7.3	Studienablauf	105
4	Zusammenfassung	108
4.1	Übersicht über synthetisierte Verbindungen	112
5	Summary	114

6	Experimentalteil.....	118
6.1	Allgemeine Methoden	118
6.1.1	Chemikalien	118
6.1.2	Messinstrumente und Apparaturen	119
6.1.3	Chromatographische Methoden	120
6.2	Allgemeine Synthese der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate.....	124
6.2.1	Synthese der Leitstruktur 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl 1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat.....	124
6.2.1.1	Synthese der Präkursoren aus Piperidin-2-carbonsäure zur 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure	124
6.2.1.2	Veresterung der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure	129
6.2.2	Synthese von Enantiomeren-reinem 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (<i>S</i>)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat.....	132
6.3	Synthese der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Substitution am Benzylring	135
6.3.1	Synthese racemischer 1-(4-(Nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylate	135
6.3.2	Synthese racemischer primärer 1-(4-(Aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylate	139
6.3.3	Synthese racemischer sekundärer 1-(4-(Aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylate	141
6.3.4	Synthese racemischer 1-(3-(Nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylate	147
6.3.5	Synthese racemischer primärer 1-(3-(Aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylate	151
6.3.6	Synthese racemischer sekundärer 1-(3-(Aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylate	153
6.3.7	Synthese racemischer und <i>S</i> -Enantiomerer 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit verschiedensten Substituenten am Benzylring	160
6.3.8	Synthese racemischer und <i>S</i> -Enantiomerer Piperidin-2-carboxylate ohne Benzylsulfonamid.....	185
6.4	Synthese der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Derivatisierung des Piperidin-2-carboxylats	193
6.4.1	Umsetzung racemischer und <i>S</i> -Enantiomerer 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure bzw. (<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure mit kleinen Alkoholen	193
6.4.2	Umsetzung racemischer und <i>S</i> -Enantiomerer 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure bzw. (<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure mit Benzoessäure-2-hydroxyethylestern	198
6.4.3	Umsetzung racemischer 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure mit Phenylaminoalkoholen	252

6.4.4	Umsetzung racemischer und <i>S</i> -Enantiomerer 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure bzw. (<i>S</i>)-1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure mit Phenoxyethanolen	272
6.4.5	Umsetzung racemischer und <i>S</i> -Enantiomerer 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure bzw. (<i>S</i>)-1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure mit Benzoessäure-2-hydroxyethylamiden.....	286
6.4.6	Synthese racemischer und <i>S</i> -Enantiomerer 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylamino-Derivate.....	312
6.4.7	Synthese von 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat-Derivaten mit tertiären Amiden, Diamiden und Aniliden	323
6.4.8	Umsetzung eines racemischen 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat-Derivats mit Biotin	334
6.5	Infektionsassay an Burkholderien.....	338
6.6	Bestimmung der logP-Werte	339
6.7	Bestimmung der Löslichkeit mittels HPLC.....	340
6.8	Bestimmung der Stabilität der synthetisierten Verbindungen in Puffermedium und Zellassaymedium.....	340
6.8.1	Ermittlung der Stabilität im Puffermedium	340
6.8.2	Ermittlung der Stabilität im Zellassay	344
6.9	Bestimmung der Stabilität in humanem Blut.....	346
7	Anhang	348
7.1	Übersicht über die allgemeinen Synthesevorschriften.....	349
7.2	Abkürzungsverzeichnis.....	352
7.3	Literaturverzeichnis.....	353
7.4	Abbildungsnachweis	360
7.6	Liste der Endstufen	361
7.7	Liste aller Verbindungen	374

1 Einleitung

Die Entdeckung vieler Antibiotika zwischen den 1930er und 1960er Jahren erlaubte die effektive Behandlung von bakteriellen Infektionen. Seit 1961 der Methicillin-resistente Stamm von *S. aureus* (MRSA) entdeckt wurde, stellt die Resistenz vieler Bakterien gegen Antibiotika ein großes Problem für die Behandlung bakteriell induzierter Krankheiten dar.¹ Über die Jahre wurde erkannt, dass bakterielle Erreger gegen nahezu jedes Antibiotikum Resistenzen entwickeln können.² Hinzu kommt, dass zunehmend weniger Antibiotika entwickelt werden, da die teure Entwicklung für Pharmafirmen nicht profitabel genug erscheint. Besonders groß sieht die Leopoldina Nationale Akademie der Wissenschaften die Bedrohung durch multiresistente gramnegative Bakterien, da es kaum neue wirksame Substanzen gegen diese Erreger gibt.³ Die meist obligat pathogenen Bakterien werden als multiresistente gramnegative Stäbchen (MRGN) bezeichnet. Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO) stuft diese gemäß ihrer Resistenzen gegen die Antibiotikagruppen Acylaminopenicilline, Cephalosporine (3. und 4. Generation), Carbapeneme und Chinolone ein. Die Einteilung erfolgt bei Resistenz gegen drei Substanzgruppen in die Klasse 3MRGN oder in 4MRGN bei Resistenz gegen alle vier Substanzgruppen.⁴ Dies verdeutlicht die klinische Herausforderung bei der Behandlung resistenter Pathogene und folglich auch die Notwendigkeit zur Entwicklung neuer Antibiotika bzw. Antiinfektiva mit neuem Wirkmechanismus.

1.1 Legionellen

1.1.1 Der Erreger *Legionella pneumophila*

Legionellen sind gramnegative, aerobe, stäbchenförmige Bakterien, die als Umweltkeime hauptsächlich im Süßwasser vorkommen. Bei 25 °C bis 45 °C finden sie ideale Vermehrungsbedingungen, ab einer Temperatur von 60 °C kommt es jedoch zum Absterben des Bakteriums.⁵

Die Gattung *Legionella* ist die einzige in der Familie *Legionellaceae* und beinhaltet momentan 57 Spezies sowie 79 Serogruppen.^{6, 7} Der häufigste Erreger der Legionärskrankheit, die nach einem Krankheitsausbruch bei einem Veteranentreffen der amerikanischen Legion in Philadelphia im Jahr 1976 benannt ist, ist *Legionella pneumophila*.^{8, 9} Für einen Großteil aller Legionellenerkrankungen ist *Legionella pneumophila* der Serogruppe 1 verantwortlich.⁶

1.1.2 Epidemiologie, Krankheitsbilder und Therapie

Die Vermehrung findet in Amöben und anderen Einzellern statt. Durch diese parasitäre Lebensweise sind Legionellen gegen ungünstige Umwelteinflüsse und Desinfektionsmaßnahmen relativ gut geschützt.⁵ Die Aufnahme des Erregers in die Lunge erfolgt durch Inhalation keimhaltiger Tröpfchen oder seltener keimhaltigen Staubes. So gelten Trinkwasserinstallationen, Schwimmbäder, Whirlpools, Klimaanlage, Kühltürme, Rückkühlwerke, Springbrunnen und Wasservernebler als typische Erregerreservoirs.¹⁰

Im Jahr 2010 kam es beispielsweise zum Auftreten der Legionärskrankheit in Ulm mit 65 infizierten Patienten und fünf Todesfällen. Beim größten Ausbruch in Deutschland bzw. drittgrößten Ausbruch in Europa in Warstein im Jahr 2013 wurden 159 Erkrankungen und zwei Todesopfer dokumentiert. Beide Ausbrüche konnten auf Rückkühlwerke zurückgeführt werden.^{11, 12}

Als allgemeiner Grenzwert für das Vorkommen von Legionellen im Trinkwasser gilt ein „technischer Maßnahmewert“ von 100 koloniebildenden Einheiten (KBE) in 100 mL Wasser. Da es sich hierbei jedoch um einen rein technisch umsetzbaren Wert handelt und nicht um einen gesundheitsbezogenen, trat am 1. November 2011 eine Novellierung des Trinkwassergesetzes in Kraft, indem das Erhitzen und die Kontrolle von Wasserspeichern gesetzlich geregelt ist.^{10, 13} Da jedoch die Ursache der Ausbrüche der vergangenen Jahre bei Rückkühlwerken zu finden sind, sollten diese ebenfalls in das Gesetz miteinbezogen werden.

Im klinischen Krankheitsbild wird zwischen zwei Arten von Legionellose unterschieden. Die Erste ist die Legionärskrankheit, deren Hauptmanifestation eine Lungenentzündung ist, die in ca. 10 - 15 % der Fälle tödlich verläuft. Die zweite, aber mildere Form ist das Pontiac-Fieber, das sich durch Fieber, Husten und Muskelschmerzen manifestiert.⁶

Seit 2001 besteht in Deutschland eine Meldepflicht für labordiagnostisch nachgewiesene Legionelleninfektionen. Diese Daten werden vom Robert-Koch-Institut (RKI) erfasst. Neben allgemeinen demographischen Daten werden auch Angaben zur Erkrankung, Laborbefunde sowie mögliche Infektionsquellen festgehalten. Hierbei wurde in den letzten Jahren der Nachweis vom *Legionella*-Antigen im Urin mittels ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) wegen der sehr hohen Spezifität und der schnellen Durchführbarkeit immer wichtiger. Als Goldstandard gilt der selten eingesetzte Nachweis in Kultur. Er weist auch eine hohe Sensitivität auf, jedoch benötigt die Legionellenanzucht viel Zeit und ist nicht immer erfolgreich.^{5, 6}

In Abbildung 1 sind die an das RKI gemeldeten Fälle von *Legionella*-Infektionen für den Zeitraum 2001 bis 2014 darstellt. Die Zunahme um 41 % im Jahr 2013 gegenüber dem Vorjahr ist größtenteils auf den bereits erwähnten Ausbruch in Warstein zurückzuführen.^{6, 14-16}

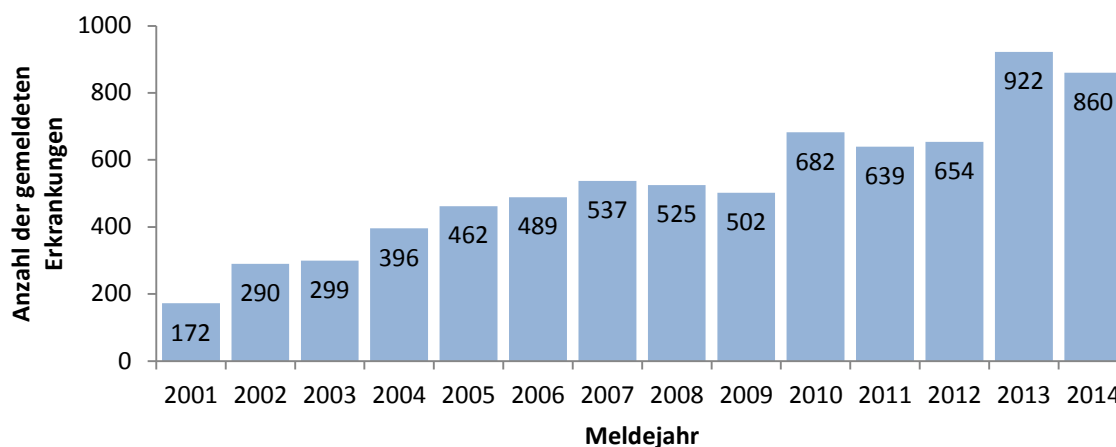


Abbildung 1: Anzahl der an das RKI gemeldeten Erkrankungen.

Allgemein ist die Diskrepanz zwischen der Zahl der gemeldeten Fälle und den nach Abschätzung des CAPNETZ (Kompetenznetzwerk Ambulant erworbene Pneumonien) tatsächlich aufgetretenen Fällen von 15.000 - 30.000 pro Jahr sehr groß. Dies spiegelt den Nachholbedarf in der Diagnostik und deren Anordnung durch den Arzt wider.⁶

Aus epidemiologischer Sicht unterscheidet man zwischen Erkrankungen, die im häuslichen oder beruflichen Umfeld auftreten (ambulant), die während eines Krankenhausaufenthaltes erworben wurden (nosokomial) oder die mit einer Reise und dem damit verbundenen Aufenthalt in einem Hotel in Verbindung stehen (reiseassoziiert). Bei den 2013 in Deutschland durch das RKI erfassten Fällen lagen die im privaten/beruflichen Umfeld erworbenen Infektionen mit 79 % an erster Stelle. Am zweithäufigsten wurden mit 17 % reiseassoziierte Erkrankungen genannt, gefolgt von nosokomialen Infektionen mit 3 % und in Pflegeeinrichtungen erworbene Infektionen mit 1 %.¹⁶

Zur Risikogruppe zählen ältere Menschen ab einem Alter von 50 Jahren, Personen mit schwachem Immunsystem oder immunsupprimierte Patienten sowie Tabak- und Alkoholkonsumenten. Insgesamt sind Männer 2.3-mal häufiger betroffen als Frauen. Die Letalität aller gemeldeten Fälle lag 2013 bei 5.2 %.¹⁶

Zur Therapie der Legionärskrankheit werden heute Azithromycin oder Levofloxacin sowie andere Chinolone eingesetzt.¹⁷⁻¹⁹ Da alle Fluorchinolone eine hohe *In-vitro*-Aktivität gegenüber Legionellen aufweisen, sind diese laut der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie die Substanzklasse der Wahl zur Bekämpfung der Pneumonie.²⁰

1.1.3 Pathogenese und Virulenz

Im Infektionszyklus treffen die Legionellen nach der Inhalation und dem Eindringen in das Lungengewebe auf Makrophagen. Nach der Phagozytose durch die Makrophagen liegen die Erreger in einem Phagosom vor, indem sich die Bakterien vermehren können (Abbildung 2). Anfangs können die Bakterien einer Erniedrigung des pH-Wertes, der Verschmelzung des Phagosoms mit Lysosomen und dem oxidativen Burst entgegenwirken.^{21, 22} Nach der Anlagerung von Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum an das Phagosom, beginnt die intrazelluläre Vermehrung. Zu einem späteren Zeitpunkt sinkt der pH-Wert im Phagosom auf 5.5 ab, bei dem sich *L. pneumophila* ebenfalls vermehren kann.²³ Nach dem Verbrauch der Nährstoffreserven des Wirts, kommt es zur Umwandlung der Legionellen in ihre virulente Form und zur Lyse der Wirtszelle.

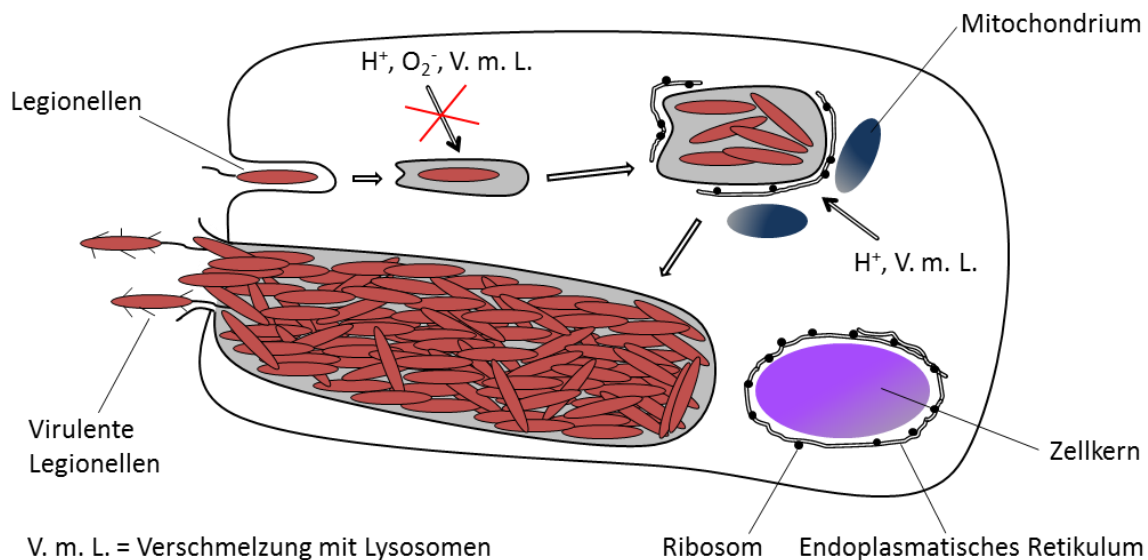


Abbildung 2: Infektionszyklus von *L. pneumophila* in Makrophagen in Anlehnung an Flieger *et al.*²²

Bei einem erneuten Infektionszyklus können auch alveoläre Epithelzellen Ziel sein.²⁴ Dies führt wiederum zur Zerstörung von Alveolarepithel und Eintritt von zellulärem Material aus dem angrenzenden Kapillarraum, was letztendlich eine Verstopfung der Lungenbläschen hervorrufen kann.²²

Für die Virulenz wurde ein sogenanntes Dosis-Wirkungs-Paradoxon beobachtet. Von Zeit zu Zeit traten auch Erkrankungen auf, obwohl die Anzahl an Legionellen im Erregerreservoir nur gering war. Dies liegt zum einen am Zeitpunkt der Probenentnahmen und zum anderen an der zeitlich divergenten Infektiosität der Legionellen. Es wird vermutet, dass Legionellen kurz nach der Freisetzung aus Amöben eine erhöhte Virulenz aufweisen. Allerdings ist die Virulenz aufgrund der komplexen Biologie nicht exakt vorhersagbar.^{10, 25}

Eine Schlüsselrolle spielt die Oberflächenstruktur der Wirtszelle in der Pathogenese. Der entscheidende Schritt im Infektionszyklus ist das Anhaften und Eindringen der Legionellen an und in die Wirtszelle. Neben der Geißel und den Pili sind hierbei noch einige Oberflächenproteine, wie zum Beispiel das „major outer membrane protein“ (MOMP) und das „heat shock protein“ (Hsp) 60 von Bedeutung. Als ein weiterer Virulenzfaktor wird das 24 kDa schwere „macrophage infectivity potentiator“-Protein (Mip) diskutiert.^{7,25}

1.2 Burkholderien

1.2.1 Der Erreger *Burkholderia pseudomallei*

Burkholderien sind gramnegative, aerobe Bakterien, die zur Familie der *Burkholderiaceae* gehören. Es existieren über 30 Gattungen, von denen aber nur wenige pathogen für Menschen oder Tiere sind.²⁶ Ein wichtiger Vertreter ist *Burkholderia pseudomallei*, das im Jahr 1912 von Whitemore und Krishnaswami entdeckt wurde und die Krankheit Melioidose auslöst.²⁷ Bis 1992 war das Bakterium als *Bacillus whitmori* oder *Pseudomonas pseudomallei* bekannt.²⁸

Eine enge Verwandtschaft zu *B. pseudomallei* weist *Burkholderia mallei* auf, welches die für Mensch und Tier gefährliche Krankheit Rotz hervorruft. Beide Pathogene werden vom amerikanischen CDC (Center for Disease Control and Prevention) als potentielle biologische Kampfstoffe der Kategorie B eingestuft.^{29,30}

1.2.2 Epidemiologie, Krankheitsbilder und Therapie

B. pseudomallei kommt in der Umwelt hauptsächlich im Erdboden und in schlammigem Wasser vor. Eine Ansteckung erfolgt in der Regel durch Eindringen der Bakterien in Verletzungen der Haut und selten über Inhalation kontaminierter Aerosole. In den Tropen kommt es saisonal in der Regenzeit zu einer Häufung von Fällen. Dies ist auf vermehrten Kontakt mit dem Erreger zurückzuführen, beispielsweise, wenn Reisfarmer ohne Schuhwerk während der Anbauzeit in gefluteten Reisfeldern arbeiten.²⁶

Allgemein ist der Organismus *B. pseudomallei* in subtropischem und tropischem Klima heimisch, dazu zählen vor allem Südostasien und Nordaustralien.²⁶ Neuere Studien weisen ebenfalls auf eine Ausbreitung der endemischen Gebiete auf pazifische Inseln hin.³¹ Abbildung 3 verdeutlicht die Ausbreitung der Melioidose, die von endemischen Regionen über einen Großteil Asiens und den Mittleren Osten bis nach Afrika sowie Mittelamerika reicht.^{26,32}

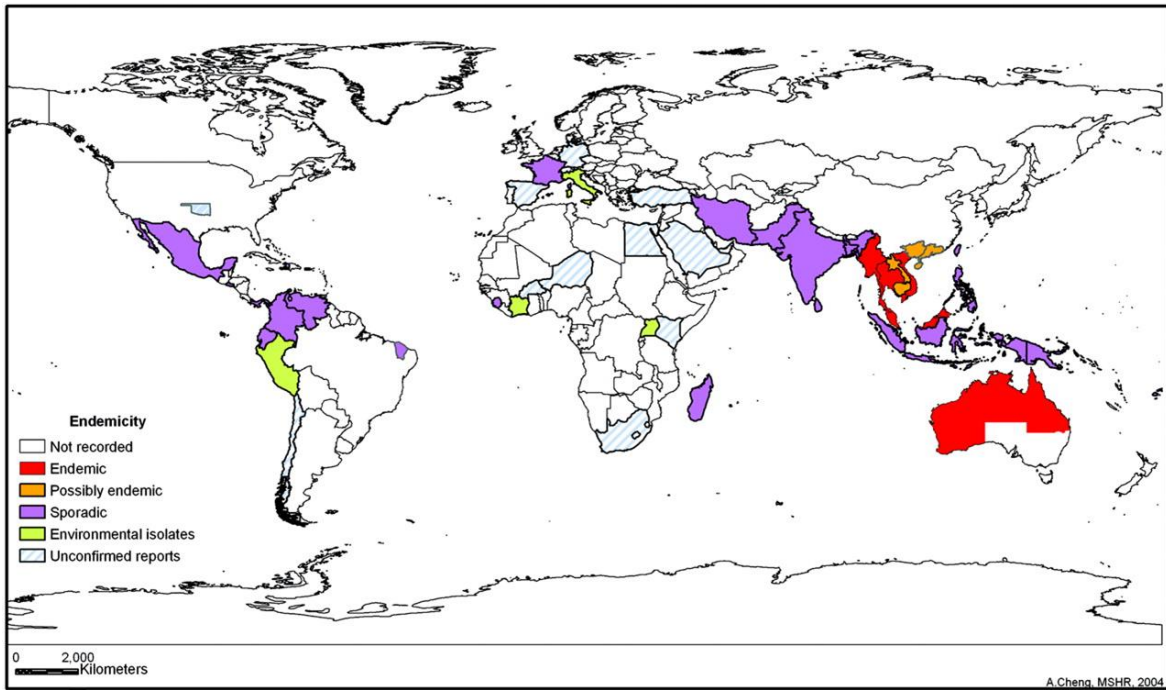


Abbildung 3: Weltweite Ausbreitung der Melioidose (Reprinted with permission from Cheng *et al.*³² Copyright 2005, American Society for Microbiology).

Die klinische Manifestation kann von Abszess-Bildungen, Sepsis, und Harnwegsinfekten bis hin zu Pneumonien reichen, weshalb die Diagnose kompliziert ist und es häufig zu Verwechslungen mit Tuberkulose oder anderen Infektionskrankheiten kommt.³³ Aus diesem Grund ist auch der Nachweis in der Zellkultur für eine eindeutige Identifizierung erforderlich. Daneben wurden noch andere Methoden wie der „indirect hemagglutination test (IHA) und verschiedene ELISA-Tests etabliert. Diese sind aber in den endemischen Regionen aufgrund der hohen Anzahl an Antikörpern weitgehend nutzlos.³⁴⁻³⁶ Die übliche Inkubationszeit der akuten Melioidose beträgt 1 - 21 Tage, jedoch wurde ein latenter Krankheitsfall mit einer Inkubationszeit von 62 Jahren bekannt.³⁷ Falls die Symptome länger als zwei Monate anhalten, spricht man von einer chronischen Melioidose.^{33, 38} Die Risikofaktoren ähneln denen der Legionellose, auch hier sind Menschen ab dem vierzigsten Lebensjahr häufiger betroffen als jüngere Menschen. Weiterhin erhöhen Vorerkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus, chronische Lungenerkrankungen, Nierendysfunktion und Alkoholabusus die Ansteckungsgefahr.^{26, 39} Die Letalität reicht von 19 % in Australien bis zu 50 % in Thailand, kann aber im Zusammenhang mit einem septischen Schock bis zu 86 % betragen.^{38, 40}

Da die Bakterien Resistenzen gegen viele Antibiotika zeigen, muss mit langen und teils erfolglosen Behandlungsphasen gerechnet werden.⁴¹ Die Behandlung kann in drei Phasen unterteilt werden.^{42, 43}

- Phase 1: Die Behandlung der akuten Infektion erfolgt i.v. mit Ceftazidim oder Carbapenemen für ca. 14 Tage.
- Phase 2: Die endgültige Eliminierung der verbleibenden Erreger geschieht in der Regel durch Gabe von Trimethoprim-Sulfamethoxazol für länger als drei Monate.
- Phase 0: Zur Prophylaxe wird ebenfalls die Kombination Trimethoprim-Sulfamethoxazol empfohlen.

Trotz der Eradikationsbehandlung kommt es in ca. 25 % der Fälle zu Rezidiven.⁴³

1.2.3 Pathogenese und Virulenz

B. pseudomallei besitzt die Fähigkeit in verschiedene Zellen wie beispielsweise polymorphonukleäre Leukozyten, Makrophagen und einige Epithelzelllinien einzudringen und sich zu vermehren.⁴⁴ Die Resistenz gegenüber humanem Serum und die intrazelluläre Überlebensfähigkeit sind sehr wichtig für die Pathogenese des Erregers.⁴⁵ Es wird vermutet, dass „Quorum sensing“, Geisel, TYP-IV-Pili sowie mehrere Adhäsions- und Ausscheidungsproteine eine wichtige Rolle in der Virulenz spielen.^{26, 46} Im Jahre 2011 konnte ebenfalls ein für die Virulenz ausschlaggebendes Mip-Protein identifiziert werden.⁴⁷

1.3 FKBP und Mip

Derzeit wird nach neuen Therapieansätzen zur effektiven medikamentösen Bekämpfung der Legionellose und der Melioidose gesucht. Hierbei spielt der bereits erwähnte Virulenzfaktor „macrophage infectivity potentiator“-Protein, welches im nachfolgenden als Mip bezeichnet wird, eine entscheidende Rolle. Sowohl das Mip von *Legionella pneumophila* (LpMip) als auch das Mip von *Burkholderia pseudomallei* (BpMip) zählen zur Familie der FK506-Bindungsproteine (FKBPs). Die FKBPs wiederum lassen sich in die Superfamilie der Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen (PPlasen) einordnen, welche die Fähigkeit besitzen, die *cis/trans*-Isomerisierung von Peptidbindungen der Aminosäure Prolin zu katalysieren.⁴⁸ Da bei dieser Aminosäure - im Gegensatz zu anderen - der Betrag der Freien Energie der beiden Konformeren geringer ist, gibt es keine energetische Präferenz für eine der beiden Konformationsisomeren. Deshalb kann die Sekunden oder Minuten dauernde Umwandlung des bei ca. 5 - 6 % vorliegenden *cis*-Isomers in das *trans*-Isomer beobachtet werden.⁴⁹

1.3.1 *Leginella*-Mip

Das den FKBPs ähnliche Protein von *L. pneumophila* war der erste genetisch identifizierte Virulenzfaktor der Legionellen. Da durch eine „Knock-out“-Mutante ohne Mip eine geringere

Vermehrung in Makrophagen und Protozoen festgestellt werden konnte, wurde das Protein als „macrophage infectivity potentiator“ bezeichnet.⁵⁰⁻⁵²

Bei der Aufnahme des Legionellenbakteriums in die Lunge trägt Mip innerhalb des Collagens der extrazellulären Matrix (EZM) dazu bei, dass das Bakterium in das Lungengewebe eindringen kann, um so in die Makrophagenwirtszelle zu gelangen (Abbildung 4).⁵³

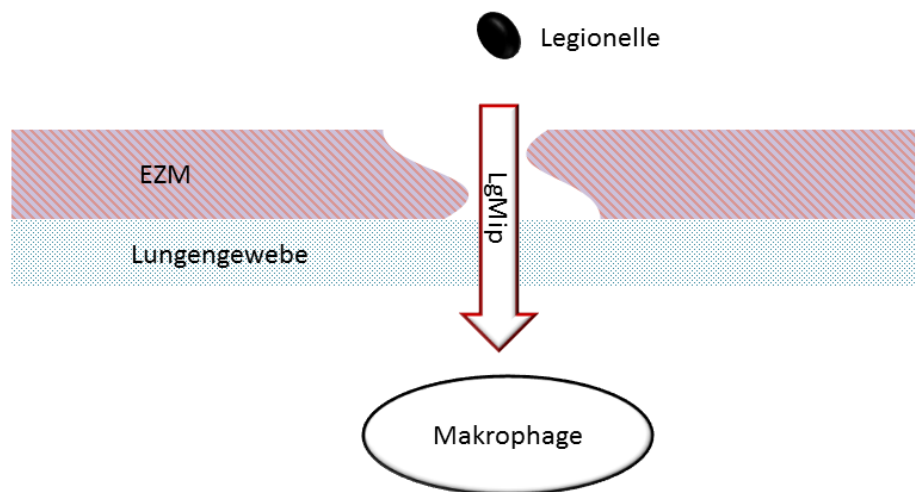


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Eindringens der Legionellen mit Hilfe von MIP in das Lungengewebe.

In der EZM des Lungengewebes bindet das Mip an Collagen-IV. Es wird angenommen, dass Mip innerhalb des Collagens der EZM proteolytisch unempfindliche *cis*-Prolyl-Bindungen in empfindliche *trans*-Prolyl-Bindungen umwandeln kann. Anschließend kann in Zusammenarbeit von MIP und einer Serin-Protease die EZM zersetzt werden und das Bakterium kann die Makrophagen infizieren. Die detaillierte Funktionsanalyse von Mip ist allerdings noch Gegenstand aktueller Forschung.⁵³

1.3.2 *Burkholderia*-Mip

Durch die Genomanalyse von *Burkholderia pseudomallei* konnten mit BpML1 und BPSL0918 zwei FKBP's identifiziert werden. Letzteres beeinflusst zwar die intrazelluläre Vermehrung des Bakteriums, zeigt aber keine PPIase-Aktivität. Es wird vermutet, dass BPSL0918 - wie auch andere PPIasen - als Chaperon fungiert und somit Einfluss auf die „outer membrane“-Integrität und Stresstoleranz hat.⁴⁷ Im Gegensatz dazu zeigt BpML1 (im folgenden BpMip) eine enzymatische Aktivität. Weiterhin konnte an Mäusen gezeigt werden, dass eine Mutante ohne BpMip zu einer signifikanten Abschwächung der Infektion führt.⁵⁴

1.4 Strukturvergleich von FKBP12, LpMip und BpMip

1.4.1 FKBP12 Struktur

Die am häufigsten untersuchte Struktur in der Familie der FKBP's ist die des FKBP12, welche - im Gegensatz zum LpMip - nur aus einer PPlase-Domäne besteht. Es bildet dabei eine fünfsträngige antiparallele β -Faltblattstruktur, die sich rechtsdrehend um eine α -Helix windet.⁵⁵

1.4.2 LpMip Struktur

Die Struktur des LpMip wurde mit Hilfe von Röntgenkristallographie und NMR-Spektroskopie bereits intensiv untersucht.^{56, 57} Das Oberflächenprotein besitzt ein Molekulargewicht von 22.8 kDa und formt Homodimere.⁵⁷ LpMip kann in drei verschiedene Domänen unterteilt werden: Die N-terminale Domäne, eine lange verbindende α -Helix und die C-terminale Domäne. Erstere besteht aus zwei α -Helices und unterstützt die Dimerisierung, indem Met38 und Met42 des einen Monomeres mit Met42 und Met38 des anderen Monomeres wechselwirken. Die Funktion der langen linkenden α -Helix ist noch unbekannt.⁴⁹ Die C-terminale Domäne ist für die PPlase-Aktivität verantwortlich und zeigt eine für FKBP's charakteristische Struktur. Diese Domäne weist eine Sequenzhomologie von 35 % zur FKBP12-Domäne auf.⁵¹

1.4.3 BpMip Struktur

Die Kristallstruktur von BpMip wurde im Jahr 2011 von Norville *et al.*⁵⁸ aufgeklärt. Hierbei fällt auf, dass im Vergleich zu LpMip weder die lange α -Helix noch eine N-terminale Domäne vorhanden ist. Jedoch weisen beide Proteine eine Gemeinsamkeit von 40 % in der Domäne, die für die PPlase-Aktivität verantwortlich ist, auf.⁵⁴ Aus den Kristallstruktur- und NMR-Analysen konnte eine ungewöhnlich hohe Flexibilität einiger Bestandteile des katalytischen Zentrums ausgemacht werden. Weiterhin konnte aus der Struktur geschlossen werden, dass BpMips zu einem helikalem Peptid in derselben Weise binden, wie TGF β RI (transforming growth factor β receptor I) mit dem humanen FKBP12.⁵⁸

1.4.4 Vergleich

Ein Strukturvergleich der Kavitäten der PPlase-Domäne zeigt eine hohe Übereinstimmung der einzelnen Bindetaschen. Dies spiegelt Tabelle 1 wider, in der die Aminosäuren der Bindetasche gegenüber gestellt sind.

Tabelle 1: Vergleich der Aminosäuren der Bindetaschen von FKBP12, LpMip und BpMip.

FKBP12	LpMip	BpMip
Tyr26	Tyr55	Tyr33
Phe36	Phe65	Phe43
Asp37	Asp66	Asp44
Phe46	Ala75	Phe53
Phe48	Phe77	Phe55
Val55	Val82	Val62
Ile56	Ile83	Ile63
Trp59	Trp86	Trp66
Tyr82	Tyr109	Tyr89
Phe99	Phe126	Phe106

FKBP12 und LpMip unterscheiden sich lediglich in Phe46 und Ala75, wo hingegen bei LpMip im Vergleich zu BpMip in einer Subbindetasche die Aminosäuren Val114 durch Ala94 und Pro117 durch Val97 substituiert sind (Tabelle 2).

Tabelle 2: Vergleich der Aminosäuren der Subtasche von FKBP12, LpMip und BpMip.

FKBP12	LpMip	BpMip
His87	Val114	Ala94
Pro88	Gly115	Gly95
Ile90	Pro117	Val97
Ile91	Ile118	Ile98

Beim Vergleich der aktiven Zentren von LpMip und FKBP12 könnte die Adressierung einer benachbarten Mip-spezifischen Subtasche einen vielversprechenden Ansatzpunkt zur Erhöhung der Inhibitoraffinität für LpMip und zur Selektivität gegenüber FKBP12 und BpMip darstellen. Für den Vergleich der Strukturen von LpMip und BpMip finden sich ebenfalls ähnliche Bindetaschen (Abbildung 5).

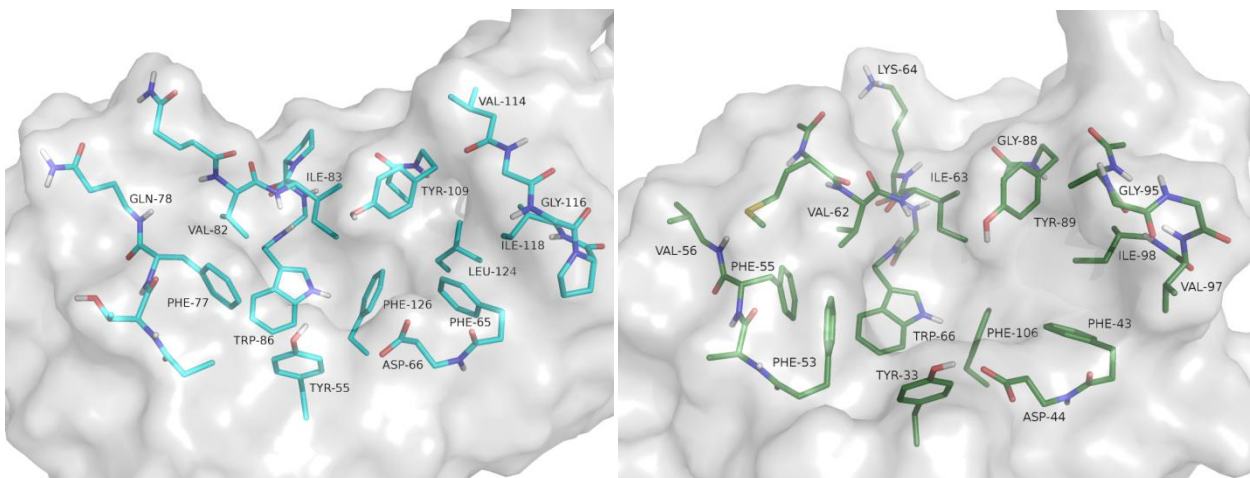


Abbildung 5: Bindetaschen von LpMip (links) und BpMip (rechts).

Einzig die konformelle Änderung bei BpMip für Phe43 und der von Ala94, Gly95, Val97 und Ile98 geformten Subtasche könnten hier zur spezifischen Optimierung für BpMip genutzt werden.⁵⁹

1.5 Mip als potentielle Zielstruktur für anti-infektive Substanzen

Wegen zunehmender Resistenzen vieler Erreger gegenüber Antibiotika, die in den Zellwand einlagern oder in die DNA- und Proteinsynthese eingreifen, werden vermehrt andere Zielstrukturen zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten gesucht. Ein mögliches Angriffsziel stellen hierbei Virulenzfaktoren dar. Eine Inhibition dieser Faktoren verhindert die Infektion und reduziert so den Selektionsdruck, den Antibiotika ausüben. Deshalb rücken Virulenzfaktoren wie z. B. Sekretionssysteme oder Quorum sensing mehr in den Fokus der aktuellen Forschung.

Je nach Sekretionssystem können die von Bakterien abgesonderten Substrate in die äußere Membran, in eine Zielzelle oder in den extrazellulären Raum abgegeben werden. Diese Substrate besitzen Schlüsselrollen für die Adhesion, Pathogenität, Adaption und Überlebensfähigkeit der Bakterien. Neuartige Wirkstoffe würden durch die Inhibition dieser Systeme die Bakterien nicht abtöten, aber bedeutend schwächen, so dass sie vom Immunsystem bekämpft werden könnten.^{60, 61}

Unter Quorum sensing versteht man eine Form der Zell-zu-Zell-Kommunikation, bei der Bakterien Signalmoleküle ausscheiden und aufnehmen. Abhängig von der Konzentration dieser Moleküle werden Gene reguliert, die für Prozesse wie z. B. die Biofilmbildung oder die Antibiotikaresistenz verantwortlich sind.²

Folglich sind auch die bereits genannten Mip-Proteine trotz ihres noch nicht vollständig verstandenen Wirkmechanismus ein vielversprechender Ansatzpunkt zur Eindämmung vieler Infektionskrankheiten. Mit den bereits gewonnenen Erkenntnissen der verminderten Virulenz der Legionellen bei Meerschweinchen und der abgeschwächten Infektion von Burkholderien in Mäusen kann man von einem vielversprechendem Zielprotein sprechen.^{54, 62}

Dank der bereits vorhandenen Strukturdaten der FKBP's und der großen strukturellen Ähnlichkeiten dieser FKBP's mit den untersuchten Mip's ist bereits eine breite Basis für die Entwicklung neuer Wirkstoffe geschaffen. Um eine Interaktion mit humanem FKBP und die daraus folgenden immunmodulatorischen Nebeneffekte zu verhindern, sind die Kristallstrukturen von LpMip und BpMip dienlich, um spezifisch bindende Wirkstoffe zu entwickeln.⁴⁹

1.5.1 FK506 und Rapamycin

Sowohl LpMip als auch BpMip formen stabile Komplexe mit den Arzneistoffen FK506 und Rapamycin (Abbildung 6), die beide die enzymatische Funktion der Mips inhibieren. Diese Wirkstoffe sind jedoch nicht gegen die Legionärskrankheit bzw. Melioidose einsetzbar, da sie mit menschlichen FKBP's interagieren und somit immunsuppressiv wirken.⁶²

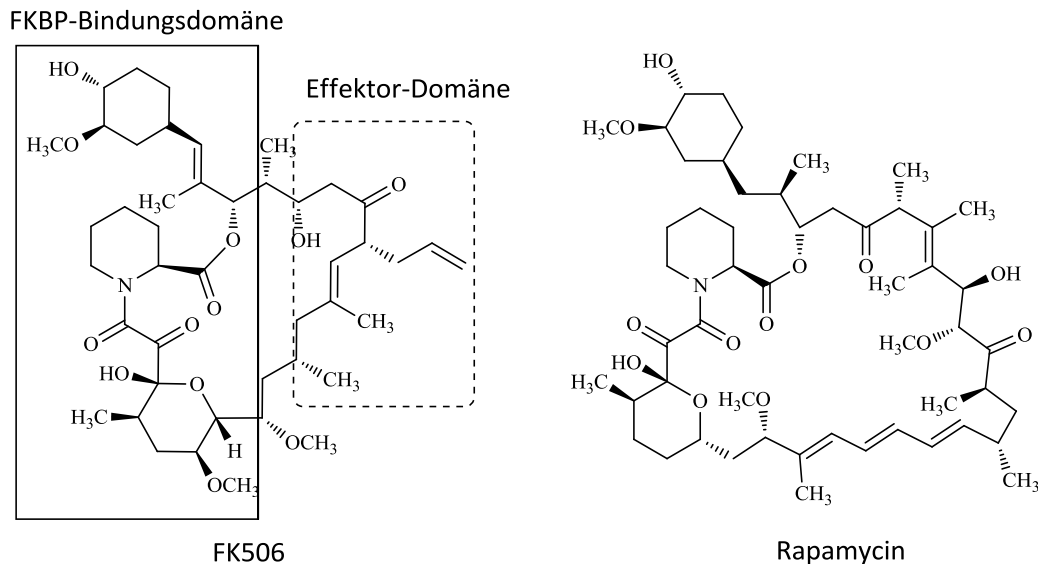


Abbildung 6: Strukturformeln von FK506 und Rapamycin.

Mittels Kristallographie und biochemischen Studien konnte gezeigt werden, dass sich die beiden immunsuppressiven Arzneistoffe aus zwei Domänen zusammensetzen. Auf der einen Seite befindet sich das Strukturelement, das eine hohe Affinität zu FKBP's zeigt (FKBP-Bindungsdomäne) und auf der anderen Seite die für den immunsuppressiven Effekt verantwortliche Domäne (Effektor-Domäne).⁶³ Dabei ist die Wirkweise von FK506 vergleichbar mit dem des Ciclosporin A, beide binden an die Phosphatase Calcineurin.⁶⁴⁻⁶⁷ Für Rapamycin ist der dritte Bindungspartner hingegen das *mammalian-Target-of-Rapamycin* (mTOR).^{68, 69}

Trotzdem bildeten diese makrozyklischen Inhibitoren den Startpunkt für die Entwicklung von Mip-Inhibitoren. Durch Strukturaufklärung des Komplexes von LpMip mit Rapamycin wurde herausgefunden, dass die Bindung zwischen beiden Partnern hauptsächlich auf der Wechselwirkung der hydrophoben Tasche mit der Piperidin-2-carbonsäureeinheit basiert.^{57, 62} Der in diesem Fall als Anker zwischen Protein und Wirkstoff dienende Piperidinring ist folglich als Grundbaustein für weitere Inhibitoren bestens geeignet.

1.5.2 Piperidin-2-carbonsäuren

Der Grundstein für die meisten der heute bekannten nicht-immunsuppressiven FKBP-Inhibitoren wurde in den 90er Jahren mit Hilfe des Dual-Domain-Konzeptes gelegt.⁷⁰ Dieser Ansatz basierte wie bereits erwähnt auf dem strukturellen Grundgerüst von Rapamycin bzw. FK506. Holt *et al.*^{71, 72} etablierten im Jahr 1994 ein Modell, welches die essentiellen Strukturelemente zur Bindung an FKBP12 enthält. Im Jahr 2012 verbesserten Schmidt *et al.*⁷³ diese Modell für FKBP51/52-Inhibitoren. Holt *et al.*⁷² bestimmten die PPIase-Aktivitäten vieler synthetisierter Verbindungen von FKBP12 und untersuchten die Struktur-Wirkungs-Beziehungen in den in Abbildung 7 gezeigten vier Bereichen.

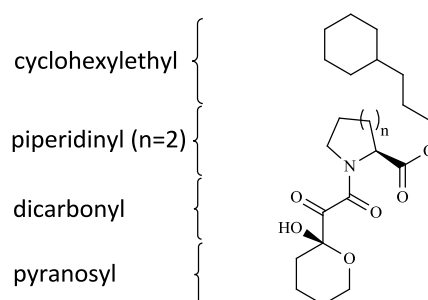


Abbildung 7: Ausgangsstruktur zur SAR-Analyse von Holt *et al.*⁷²

In dieser Studie konnte der **Piperidinyl**ring als essentielles Kernfragment identifiziert werden. Es zeigte sich ebenfalls, dass die (*S*)-Piperidin-2-carbonsäurederivate eine viel bessere Inhibition aufweisen als die (*R*)-Piperidin-2-carbonsäurederivate. Weiterhin mutmaßten Holt *et al.*,⁷² dass die **Dicarbonyl**-Gruppe durch andere funktionelle Gruppen wie zum Beispiel Thiocarbonyl, α -Hydroxycarbonyl, Sulfonamid, Acylhydrazid oder Amid ersetzbar sind, um eine ungewünschte Reaktivität auszuschließen. Für die **Pyranosyl**-Funktion berichteten Holt *et al.*,⁷² dass sperrige Alkylgruppen eine leicht erhöhte Wirksamkeit zeigen. Der Austausch des Esters am **Cyclohexyl**-Rest durch ein Amid wurde zwar toleriert, resultierte aber in einer geringeren Wirkung.⁷⁴ Allgemein zeigten Verbindungen mit 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl-Rest die beste PPIase-Inhibition an FKBP12.

Aufgrund der bekannten hohen Sequenzhomologie von FKBP12 und LpMip wurden von Juli *et al.*⁶² nicht-immunsuppressive Piperidin-2-carbonsäureinhibitoren entwickelt. Ausgehend von den bereits von Holt *et al.*^{71, 72} etablierten Inhibitoren und den Dockingstudien konnten verheißungsvolle Wirkstoffe auf PPIase-Aktivität gegen LpMip getestet werden. Der Bindungsmodus der entwickelten Inhibitoren konnte zusätzlich mittels NMR-Studien bestätigt werden. Als potentester Inhibitor wurde der Wirkstoff **1a** mit einer Inhibition im niedrigen mikromolaren Bereich (IC_{50} -Wert = 6 μ M) identifiziert (Abbildung 8).⁶²

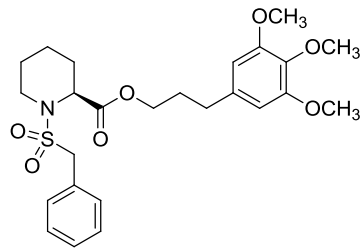


Abbildung 8: Leitstruktur S-1a.

Anhand von Abbildung 9 wird der Bindungsmodus noch einmal deutlich. Der Piperidin-2-carbonsäure-Ring liegt tief in der Bindetasche und ist somit ein essentieller Bestandteil für ein erfolgreiches Andocken des Wirkstoffs an Mip. Der Benzylring befindet sich in der Subbindetasche, wohingegen der Trimethoxyphenyl-Rest auf Oberfläche des Proteins liegt.

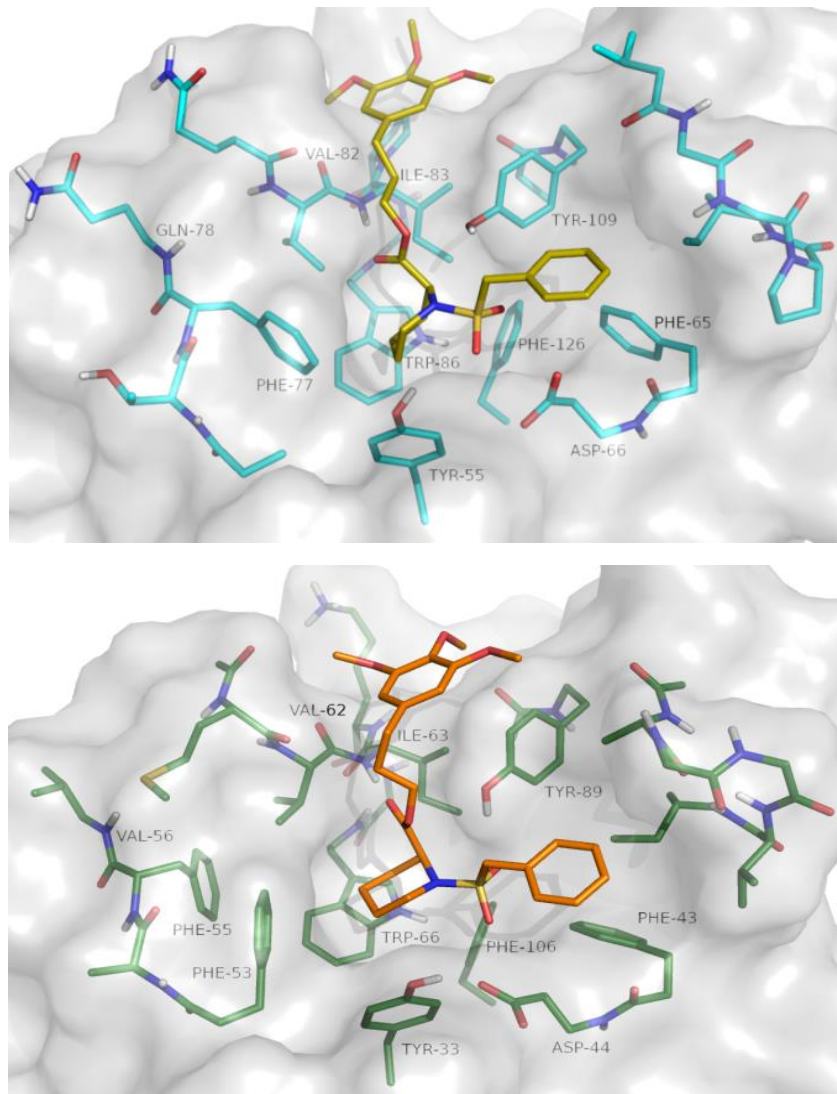
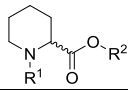
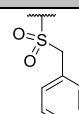
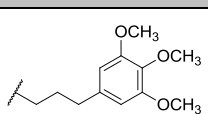
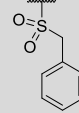
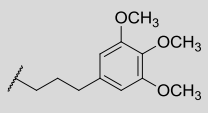
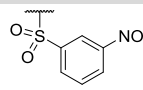
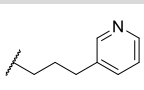
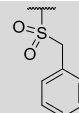



Abbildung 9: Dockingpose von LpMip (oben) und Kristallstruktur von BpMip (unten).

Bei den Untersuchungen an BpMip, konnte auch die Leitstruktur S-1a als bisher potentester Inhibitor identifiziert werden. Diese Studien wurden aufgrund der bereits angesprochenen hohen Sequenzhomologie von LpMip und BpMip von I. Norville initiiert.⁵⁴ Wie aus Abbildung 9 zu

erkennen ist, besitzen beide sehr ähnlich Bindemodi in der Bindetasche. Weiterhin wurden für einige Wirkstoffe K_i -Werte im PPIase-Assay sowie mittels NMR-Bindungsstudien Dissoziationskonstanten (K_d -Werte) von der Firma Beryllium (Seattle, USA) bestimmt (Tabelle 3).⁷⁵

Tabelle 3: Ergebnisse der PPIase-Aktivität (K_i -Werte) und Dissoziationskonstanten aus den NMR-Bindungsstudien (K_d -Werte) an BpMip.

				
	R ¹	R ²	PPIase-Aktivität K_i [μ M]	Dissoziationskonstante K_d [μ M]
S-1a*			0.17 ± 0.05	14 ± 4
1a			0.7 ± 0.2	51 ± 6
A			3.6 ± 0.7	10 ± 2
B			10 ± 3	190 ± 15

*S-Enantiomer.

Eine mögliche Erklärung in der Diskrepanz zwischen den K_i - und K_d -Werten der Verbindungen **S-1a** und **A** kann für die NMR-Experimente liefert Begley *et al.*⁷⁵ Es wird vermutet, dass es aufgrund der höheren Konzentrationen, die für die NMR-Messung verwendet werden, zu Empfindlichkeitsproblemen bei der K_d -Wert-Ermittlung für potentere Moleküle kommen kann. Daneben konnten die Kristallstrukturen für die oben gezeigten Inhibitor-Mip-Komplexe aufgeklärt werden. Dort wurden ausschließlich S-Enantiomere beobachtet, was die Affinität der erhaltenen Werte im PPIase-Assay und den NMR-Studien der Verbindung **S-1a** gegenüber ihrem Racemat **1a** bestätigt.⁷⁵

1.6 Mip-ähnliche Proteine

Neben den bereits erwähnten Mips gibt es noch eine Reihe weiterer Mip-ähnlicher Proteine anderer Bakterien, die in Tabelle 4 aufgeführt sind.

Tabelle 4: Weitere bekannte virulenz-assoziierte Mip-ähnliche Proteine. Nach Ünal und Steinert.⁴⁹

Organismus	Protein
<i>Aeromonas hydrophila</i>	FkpA ⁷⁶
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Mip-like protein ⁷⁷
<i>Chlamydia psittaci</i>	Mip-like protein ⁷⁸
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Mip ^{79, 80}
<i>Chlamydiophila abortus</i>	Mip (CAB080) ⁸¹
<i>Chlamydiophila pneumoniae</i>	CpMip ⁸²
<i>Coxiella burnetii</i>	CbMip ⁸³
<i>Francisella tularensis</i>	Mip (FTT1043) ^{75, 84}
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Mip-related protein ⁸⁵
<i>Legionella longbeachae</i>	LIMip ^{86, 87}
<i>Legionella micdadei</i>	LmMip ⁸⁸
<i>Leishmania major</i>	Mip-like protein ⁸⁹
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	NgMip ⁹⁰
<i>Neisseria meningitidis</i>	NmMip ^{91, 92}
<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium	FkpA ^{93, 94}
<i>Trypanosoma cruzi</i>	TcMip ^{95, 96}
<i>Xanthomonas campestris</i>	Mip ^{97, 98}
<i>Yersinia pestis</i>	n. n. ⁷⁵

Besonders hervorzuheben sind *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* und *Coxiella burnetii*, an deren Mips im Verlauf dieser Arbeit ebenfalls synthetisierte Wirkstoffe getestet wurden.

2 Zielsetzung

In den letzten Jahren hat sich die mediale Aufmerksamkeit für Legionellen deutlich erhöht. Es vergeht fast kein Monat, in dem kein Bericht über einen Legionellenfund durch die Presse geht.⁹⁹ Auch die Häufigkeit der größeren Ausbrüche hat in den letzten Jahren zugenommen. Als Beispiele sind die bereits erwähnten Erkrankungswellen in Ulm und Warstein zu nennen.^{11, 12} Die Melioidose genießt in Europa hingegen eine geringe Aufmerksamkeit, da hauptsächlich Nordaustralien und Südostasien betroffen sind. Nichtsdestotrotz können beide Krankheiten tödlich verlaufen und erfordern eine teils langwierige und aufwendige Behandlung mit Antibiotika. Zur Behandlung dieser Krankheiten werden aufgrund der zunehmenden Antibiotikaresistenzen neue Angriffspunkte zur Eindämmung gesucht.

Das Mip-Protein gilt als wichtiger Virulenzfaktor und ist daher ein vielversprechender Ansatzpunkt zur Therapie. Dank der bereits vorhandenen Strukturdaten vieler FKBP's und der großen strukturellen Ähnlichkeiten dieser FKBP's zu den untersuchten Mip's, wurde im Vorfeld eine breite Basis für die Entwicklung neuer Wirkstoffe geschaffen.

Die Makrozyklen FK506 und Rapamycin zeigen bereits eine inhibitorische Aktivität, können aber aufgrund ihrer immunsuppressiven Eigenschaften nicht gegen die Krankheiten eingesetzt werden. Das Bindetasche-adressierende Strukturelement, die Piperidin-2-carbonsäure, der Immunsuppressiva konnte als wichtiger Grundbaustein identifiziert werden. Folglich wurden von C. Juli die literaturbekanntesten, nicht immunsuppressiven FKBP12-Inhibitoren an LpMip erfolgreich synthetisiert und auf ihre Aktivität getestet. Weiterhin konnte die Bindung dieser Verbindung an das aktive Zentrum durch HSQC-NMR-Experimente bestätigt werden. Aus diesen Experimenten kristallisierte sich die Verbindung **S-1a** zur Leitstruktur heraus.¹⁰⁰

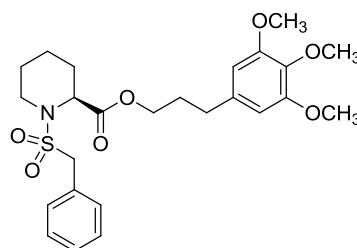


Abbildung 10: Leitstruktur S-1a.

Für *Burkholderia pseudomallei* konnte durch die „knock out“-Mutante von BpMip gezeigt werden, dass es zu einem großen Anteil zur Virulenz des Bakteriums beiträgt, da eine abgeschwächte Infektion in Mäusen ohne Mip beobachtet wurde.⁵⁰ Die nachfolgenden Aktivitätstests von Rapamycin untermauerten die PPLase-Aktivität. Auch für dieses Protein zeigte die

Leitstruktur **S-1a** inhibitorische Aktivität. Verheißungsvolle Ergebnisse lieferten auch erste Testungen der Leitstruktur in einem Infektionsassay.

Als Ziel dieser Arbeit sollten Derivate der Leitstruktur **S-1a** synthetisiert werden, um die Aktivität zu LpMip und BpMip zu erhöhen. Dies sollte auf den Grundlagen von vorgeschlagenen Zielverbindungen mittels Dockingstudien von M. Hein, M. Kuhn aus der Arbeitsgruppe Prof. C. Sotriffer und D. Begley (Beryllium, Seattle, USA) geschehen. Für eine Substitution von Fragmenten wurde der Benzylring (violett) und Trimethoxyphenyl-Rest (orange) in Betracht gezogen (Abbildung 11).

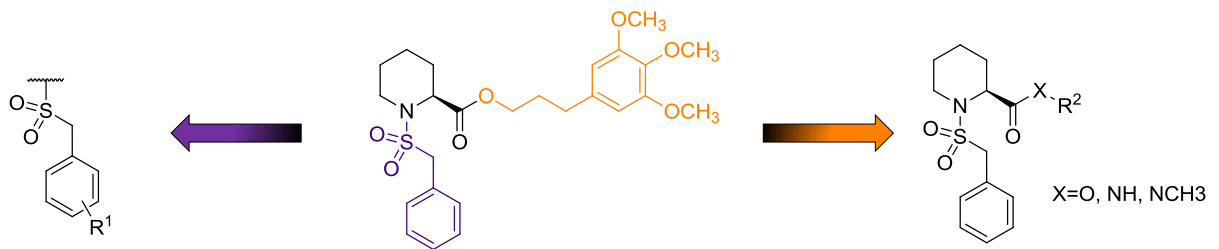


Abbildung 11: Mögliche Substitutionsregionen für die Optimierung der Leitstruktur **S-1a**.

Zudem sollten die physikochemischen Eigenschaften der Substanz verbessert werden. Hierfür sollten zum einen berechnete Parameter (Molekulgewicht, PSA, Anzahl der rotationsfähigen Bindungen, Anzahl der Wasserstoffdonoren und Akzeptoren) und zum anderen experimentell bestimmte logP-Werte aller hergestellten Verbindungen sowie pK_s-Werte, Löslichkeit und Stabilität für ausgewählte Inhibitoren dienen. Die inhibitorischen Aktivitäten sollten mit den bereits etablierten Methoden evaluiert werden. Für LpMip sollten die Wirkstoffe dem PPIase-Assay zugeführt und mittels HSQC-NMR-Experimente in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. P. Rösch (Department of Biopolymers, Bayreuth) vermessen werden. Auch für BpMip sollte die PPIase-Aktivität bestimmt werden, zudem sollte in einem Infektionsassay die Wirksamkeit an infizierten Makrophagen ermittelt werden. Im Rahmen des SFB 630 war es möglich, die Wirkstoffe auf ihre Zytotoxizität in Makrophagen, Leber- und Nierenzelllinien zu testen. Weiterhin sollten die Wirkstoffe an einem breiterem Spektrum weiterer Mips wie zum Beispiel *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* (Kooperation mit den Arbeitsgruppen von Prof. T. Rudel und PD V. Kozjak-Pavlovic vom Biozentrum der Universität Würzburg), *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* und *Coxiella burnetii* auf ihre Wirksamkeit zur Eindämmung der Infektion getestet werden.

Für geplante *In-vivo*-Studien an Burkholderien sollten Proteinbindung und Clearance im Arbeitskreis bestimmt werden. Weiterhin sollte in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. L. Meinel (Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Universität Würzburg) für aussichtsreiche Wirkstoffe, die mit Hilfe der im Vorfeld erhobenen Parameter identifiziert wurden, ein Dosierungsschema sowie ein Vehikel entwickelt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Synthese der Leitstruktur 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl 1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat

3.1.1 Synthese der Leitstruktur 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl 1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat nach Juli *et al.*

Die racemische Verbindung **1a** der bereits bekannten Leitstruktur **5-1a** wurde nach der Synthesevorschrift von Juli *et al.*⁶² hergestellt. Dazu wurden allerdings einige Änderungen vorgenommen, um den Syntheseprozess zu vereinfachen und somit einen leichteren Zugang zu den folgenden Synthesen zu ermöglichen (Abbildung 12).

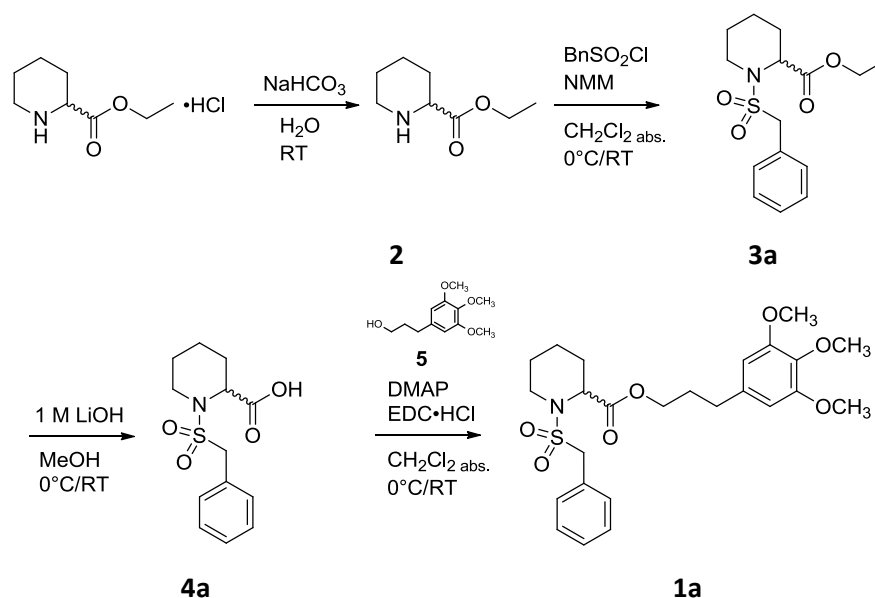


Abbildung 12: Syntheschema der racemischen Leitstruktur **1a**.

Als Edukt wurde das kommerziell erhältliche racemische Piperidin-2-carbonsäureethylester-Hydrochlorid verwendet, das zur Freisetzung der Base sowohl mit ges. NaHCO₃-Lösung als auch mit festem NaHCO₃ versetzt wurde, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen war. Nach Extraktion mit CH₂Cl₂ konnte das freie sek. Amin Ethyl (*R,S*)-piperidin-2-carboxylat (**2**) in einer Ausbeute von 94 % isoliert werden. Im nächsten Schritt wurde **2** mit einem Äquivalent Benzylsulfonsäurechlorid in Gegenwart von 3 Äquivalenten der Base *N*-Methylmorpholin (NMM) umgesetzt, um durch eine S_N2-artige Reaktion das Sulfonamid in Form des Ethylesters **3a** in einer Ausbeute von 94 % zu erhalten. Die Esterfunktion am Piperidinrings wurde im Anschluss mit 1 M LiOH-Lösung verseift (Ausbeute: 67 %). Schließlich wurde 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propionsäure mit 1 M BH₃·THF reduziert, um 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (**5**) zu erhalten (Ausbeute: 88 %). Ein Äquivalent dieses Alkohols wurde dann mit einem Äquivalent der zuvor

hergestellten (*R,S*)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**4a**) in Gegenwart von 1.5 Äquivalenten 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl) und 0.2 Äquivalenten *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (DMAP) verestert, um das gewünschte Produkt zu erhalten (Ausbeute: 39 %).

Als Reagenz für Amid- bzw. Esterkopplungen werden üblicherweise *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder Diisopropylcarbodiimid (DIC) verwendet (Abbildung 13).¹⁰¹ Aus Gründen der einfacheren Aufreinigung wurde in dieser Arbeit auf EDC·HCl zurückgegriffen. Da EDC·HCl als wasserlösliches Salz vorliegt, kann das entstandene Harnstoffderivat entweder durch wässrige Extraktion oder als nicht eluierende Substanz bei der Säulenchromatographie abgetrennt werden.

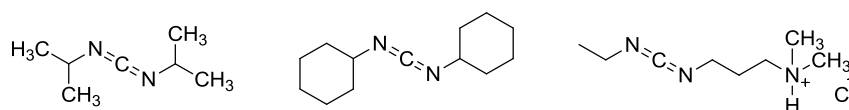


Abbildung 13: Diisopropylcarbodiimid (DIC), *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl).

Reaktionsmechanistisch deprotoniert EDC·HCl zunächst die Carbonsäure **A**. Diese wird darauf *in situ* von EDC·HCl aktiviert, indem die Carbonsäure an die C=N-Doppelbindung unter Bildung des O-Acylisoharnstoffs **B** addiert. Ein gutes Hilfsnukleophil wie zum Beispiel DMAP oder HOBT greift am Carbonylkohlenstoff der Carbonsäure unter Bildung von **C** an. Anschließend kann ein schlechteres Nukleophil, ein Alkohol oder Amin, den gebildeten Aktivester **C** angreifen (Abbildung 14).¹⁰²

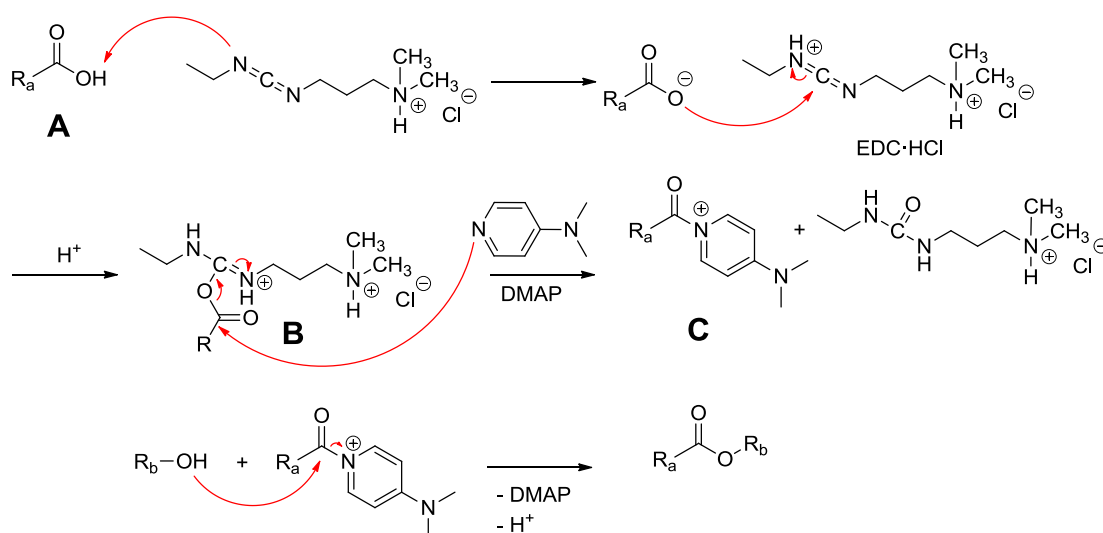


Abbildung 14: Reaktionsmechanismus zur Carbonsäure Aktivierung und Veresterung mittels EDC·HCl.

Analog zur oben besprochenen Syntheseroute wurden auch die *S*- und *R*-Enantiomere 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (*S*)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**S-1a**) und

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (*R*)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (*R*-**1a**) hergestellt (Abbildung 15).

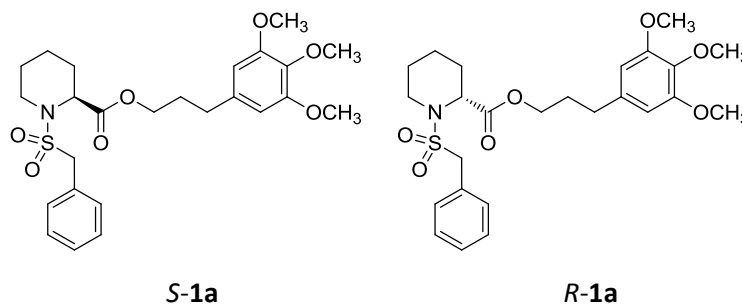


Abbildung 15: S- und R-Enantiomere der Leitstruktur.

Bereits C. Juli konnte bei diesem Syntheseweg für die Substanz **S-1a** nachweisen, dass das Stereozentrum während der Reaktion zu einem gewissen Maße racemisiert. Es wird vermutet, dass diese Racemisierung während der basischen Esterhydrolyse stattfindet. Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von **S-1a** mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde eine Säule mit optisch aktiver stationärer Phase gewählt. Mit Hilfe der chiralen Säule Lux Cellulose-1 (5 μm , 250 \times 4.6 mm) (Fa. Phenomenex, Aschaffenburg, Deutschland) und einer isokratischen Methode (MeOH:H₂O = 95:5 mit jeweils 0.05 % Trifluoressigsäure (TFA)) konnte eine Isomerisierung von ca. 10 % festgestellt werden.¹⁰⁰

3.1.2 Optimierte Synthese der Leitstruktur 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl 1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat

Um das Problem der Racematbildung zu umgehen bzw. zu minimieren, wurde eine neue Syntheseroute nach dem Vorbild von Choi *et al.*¹⁰³ etabliert (Abbildung 16).

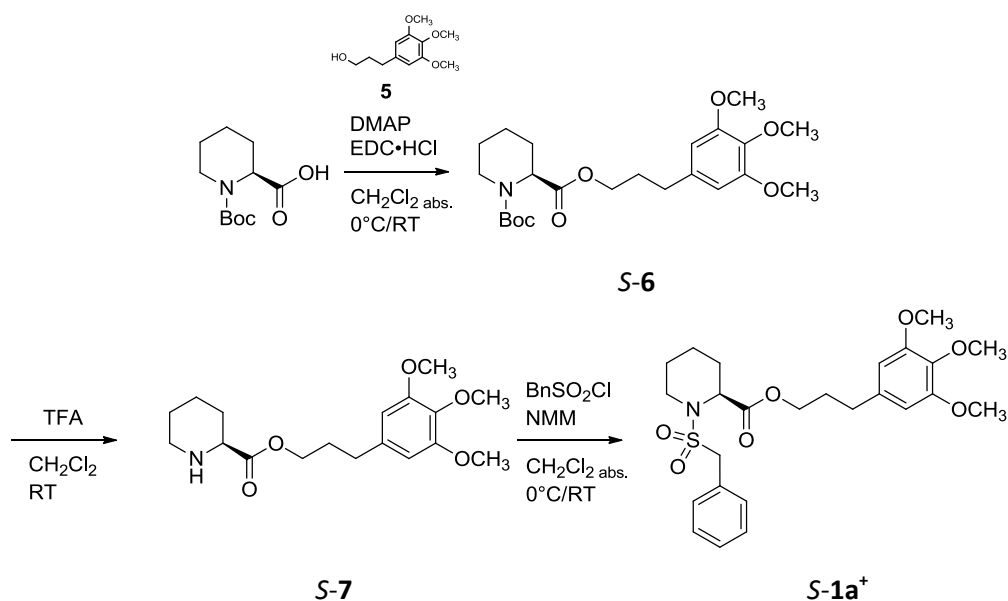


Abbildung 16: Synthese der enantiomerenreinen Leitstruktur.

Bei der Reaktionsführung wurde darauf geachtet, die Möglichkeit einer Isomerisierung möglichst gering zu halten. Hierfür wurde zunächst nach Dong *et al.*¹⁰⁴ die geschützte (S)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure in Gegenwart von 1.3 Äquivalenten EDC-HCl und 0.2 Äquivalenten DMAP mit 1.1 Äquivalenten 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (**5**) verestert, um das Zwischenprodukt **S-6** in einer Ausbeute von 95 % zu erhalten. Wichtig war hierbei, dass die Reaktion unter Eiskühlung stattfinden muss und die Zugabe des DMAPs 0.2 Äquivalente nicht überschreitet, um die angesprochene Isomerisierung möglichst gering zu halten.^{101, 105} Nach der Entschützung mit einem Überschuss TFA in CH₂Cl₂ (Ausbeute: 84 %) wurde nach Juli *et al.*⁶² das freie Amin **S-7** mit einem Äquivalent Benzylsulfonsäurechlorid in Gegenwart von 3 Äquivalenten NMM umgesetzt, um 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**S-1a**⁺) nach Flash-chromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 79 % zu erhalten.

Zur Verifizierung der Enantiomerenreinheit wurde die oben beschriebene chirale HPLC-Methode genutzt (Kap. 6.1.3). In Abbildung 17 ist zu erkennen, dass das Racemat **a** annähernd im Verhältnis 1:1 (links das *R*-Enantiomer und rechts das *S*-Enantiomer) vorliegt. Für **b**, dem *S*-Enantiomer, welches nach der herkömmlichen Methode von Juli *et al.*⁶² hergestellt wurde, zeigt sich eine Isomerisierung. Dieses Verhalten lässt sich auch für das *R*-Enantiomer **d**, welches ebenfalls nach dem Syntheseweg von Juli *et al.*⁶² synthetisiert wurde, feststellen.

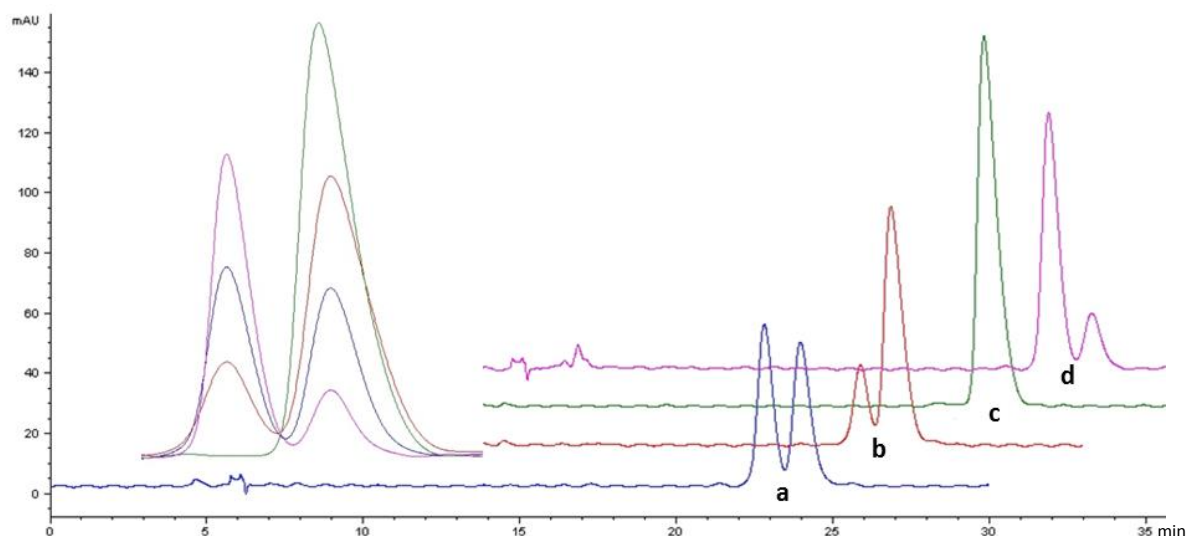


Abbildung 17: Chromatogramm der Enantiomerenreinigung; **a:** Racemat, **b:** *S*-Enantiomer nach herkömmlicher Methode; **c:** *S*-Enantiomer nach neuer Methode; **d:** *R*-Enantiomer nach herkömmlicher Methode.

Der über die Peakfläche berechnete prozentuale Anteil des jeweils anderen Enantiomers beträgt für das *S*-Enantiomer **b** ca. 26 % und für das *R*-Enantiomer **d** ca. 23 %. Weiterhin ist in Abbildung 17 nur ein einzelner Peak für das *S*-Enantiomer **c** zu erkennen. Dies zeigt, dass die Substanzklasse mit Hilfe des neu etablierten Synthesewegs enantiomerenrein hergestellt werden kann. Die Enantiomerenreinheit wurde auch mit zufriedenstellenden Ergebnissen (Enantiomerenreinheit > 95 %) für weitere wichtige Verbindungen bestimmt (siehe Kap. 6).

3.2 Mögliche Optimierungen der Leitstruktur

Zur Optimierung der Leitstruktur **S-1a** wurden von M. Hein und M. Kuhn (Arbeitsgruppe Prof. C. Sotriffer) ein Strukturvergleich von LpMip (PDB 2VCD-4⁵⁷) und FKBP12 (PDB 1FK⁶⁶) und eine Hot-Spot-Analyse der Bindetasche durchgeführt, um im Anschluss Docking-Studien zu ermöglichen.⁵⁹

Zur Adressierung der Mip-spezifischen Bindetasche wurden zum Affinitäts- und Selektivitätsgewinn vornehmlich Ligandoptimierungen am Benzylring (violett) durchgeführt, wohingegen zur Löslichkeitsverbesserung Änderungen am Trimethoxyphenyl-Rest (orange) vorgenommen wurden.

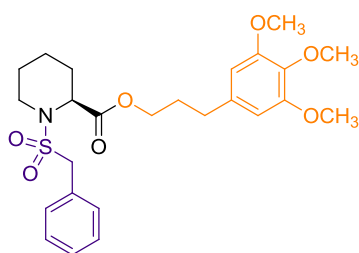


Abbildung 18: Ansatzpunkte zur Optimierung von **S-1a**.

Bei der Hot-Spot-Analyse konnten durch *meta*-Substitution hydrophober Reste (z. B. Methyl) am Benzylring die Aminosäuren Phe65, Tyr109, Ile118, Leu124 adressiert werden. Weiterhin können der Carbonylsauerstoff von Val114 bzw. das Amid-NH von Gly116 vor allem durch Donorgruppen (z. B. Amino) in *meta*-Position bzw. Akzeptorgruppen (z. B. Methoxy, Fluor) in *para*-

Position des Benzylrings abgesättigt werden (Abbildung 19). Weitere mögliche funktionelle Gruppe, die in die Docking-Experimente einbezogen wurden, waren lipophile NH-*i*Pr-Reste sowie größere Acylimidazole.⁵⁹

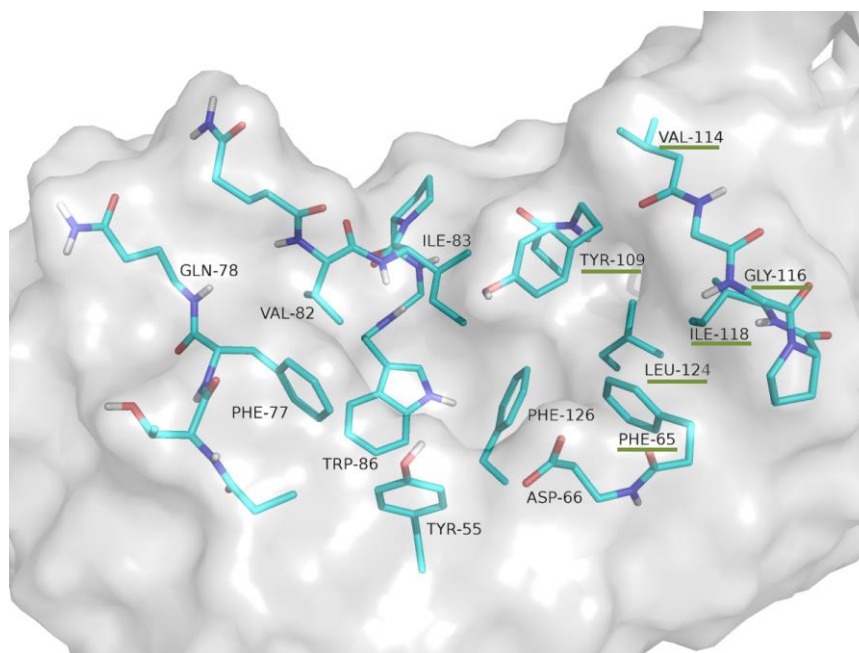


Abbildung 19: Bindetasche von LpMip.

Zur Evaluierung möglicher struktureller Verbesserungen von **S-1a** wurden auch für BpMip Hot-Spot- und Docking-Analysen von M. Hein und M. Kuhn vorgenommen. Dazu wurden die Strukturen PDB 4G50 bzw. 4GGQ⁷⁵ für BpMip und 2VCD-4 für LpMip verwendet. Auf die

strukturellen Unterschiede wurde bereits in Kap. 1.4.4 eingegangen, so dass hier die Ergebnisse der Analysen präsentiert werden sollen. Verheißungsvolle Ansätze ergeben sich hierbei aus der *para*-Substitution mit Akzeptorgruppen (z. B. Chlor) oder Donorgruppen (z. B. Aminoreste). Die adressierten Aminosäuren wären in diesem Fall Phe53, Gly95, Val97 und Ile98. In den nachfolgenden Docking-Studien zeigte sich, dass eine *para*-Methyl-Substitution am günstigsten sein sollte (Abbildung 20).⁵⁹

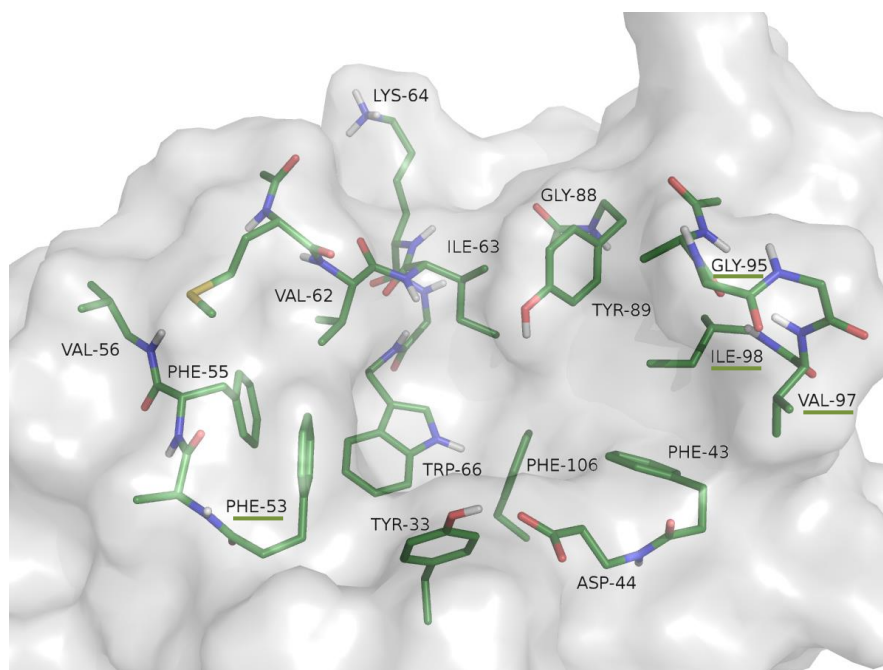
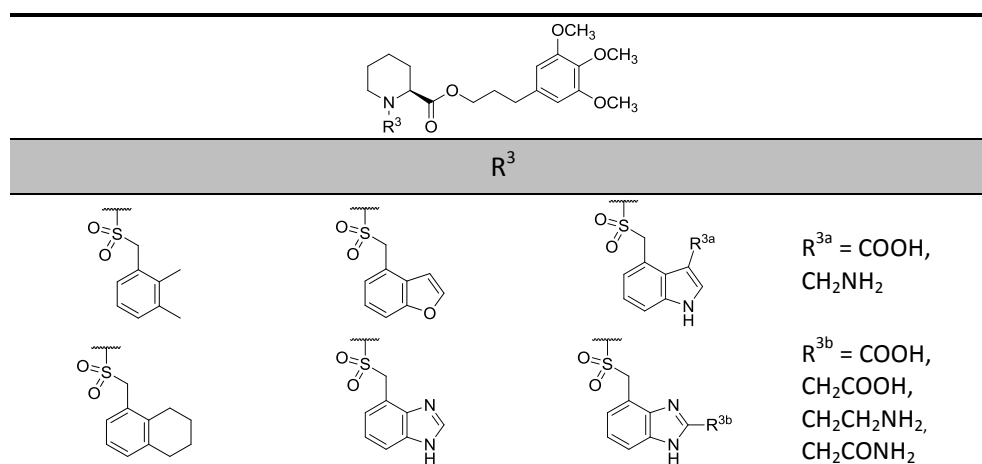


Abbildung 20: Bindetasche von BpMip.

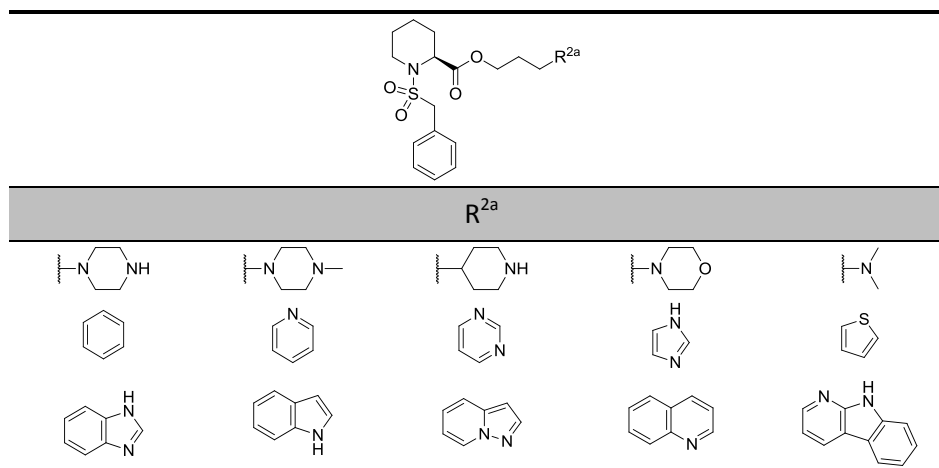
Ein weiterer Ansatz war das Struktur-basierte Inhibitor-design, das von D. Begley (Beryllium, Seattle, USA) durchgeführt wurde. Der Benzylring des **5-1a** wurde durch verschiedene bityklische Systeme ausgetauscht, wobei es sich hauptsächlich um Benzimidazole und Indole handelte. Bei anschließenden Docking-Studien von M. Hein kristallisierte sich jedoch das Benzofuran als idealer Ligand heraus (Tabelle 5).⁵⁹

Tabelle 5: Übersicht der Substituenten des Benzylrings, die in Docking-Studien untersucht wurden.



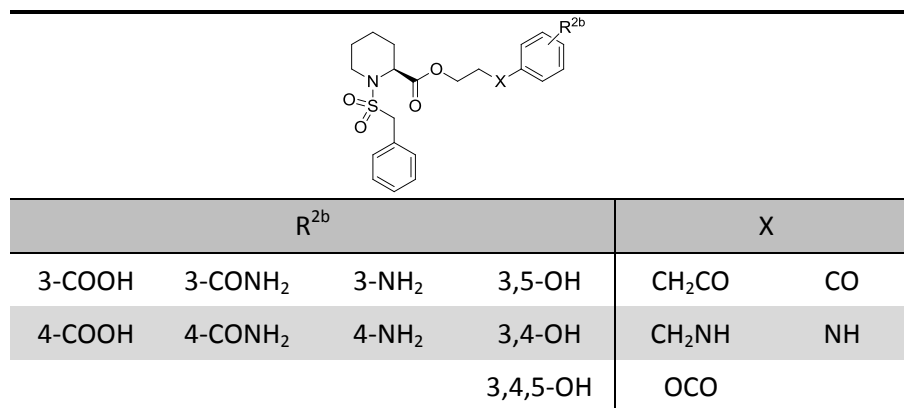
Weiterhin bot sich Ersatz des Trimethoxyphenylring durch nicht-aromatische und aromatische Ringsysteme an. Tabelle 6 stellt eine Auswahl dieser potentiellen Substituenten dar. Für die aromatischen Systeme ist eine Verknüpfung an allen kohlenstoff-haltigen Positionen möglich.⁵⁹

Tabelle 6: Übersicht der Substituenten des Trimethoxyrings, die in Docking-Studien untersucht wurden.



D. Begley verfolgte einen anderen Ansatz, bei dem unter anderem in *meta*- oder *para*-Position am Phenylring verschiedene polare funktionelle Gruppen eingeführt werden sollten (Tabelle 7). Hierfür konnte M. Hein zeigen, dass die Aminosäuren Val62, Lys64, Gly88 adressiert werden. Weiterhin sollten in der Alkylkette *sek.* Amine, Ketone oder Ester eingeführt werden, um die synthetische Zugänglichkeit der Wirkstoffe zu verbessern. Aus der Kombination aus substituierten Aromaten (R^{2b}) und Verbindungsstücken (X) ergaben sich 45 potentielle, herzustellende Verbindungen. Im angeschlossenen Docking konnten der Ester und das *sek.* Amin, welches um eine CH₂-Einheit verlängert war, als vielversprechendste Optimierungen identifiziert werden.⁵⁹

Tabelle 7: Übersicht der Substituenten des Trimethoxyrings, die in Docking-Studien untersucht wurden.



Auf der Basis dieser theoretischen Voruntersuchungen sollten Wirkstoffe mit verbesserter inhibitorischer Aktivität sowie verbesserten physikochemischen Eigenschaften hergestellt werden. Diese Synthesen sollen in den folgenden Kapiteln vorgestellt werden.

3.3 Synthese der (*R,S*)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Substitution am Benzylring

Zum Aufbau einer Substanzbibliothek mit verschiedenen Substituenten am Benzylring in *meta*- oder *para*-Position wurde zunächst nach der Syntheseroute für die Racemate (Kap. 3.1.1) vorgegangen. Nach Möglichkeit wurden die verheißungsvollsten Wirkstoffe aus den Docking-Studien priorisiert hergestellt (Kap. 3.2). Aus Gründen der späteren Vergleichbarkeit der biologischen Aktivität wurde bei diesen Reaktionen darauf geachtet, nur zwei verschiedene Gruppen an der Esterfunktion des Piperidin-2-carboxylats, und zwar 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl- oder 3-(Pyridin-3-yl)propyl-Rest, einzusetzen. Hierbei wurde letzterer vorzugsweise verwendet, da die 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl-Verbindungen in anfänglichen PPIase-Tests unzureichende Löslichkeit zeigten.

3.3.1 Synthese racemischer 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Substitution am Benzylring

Für die *para*- oder *meta*-substituierten Derivate wurde zunächst analog zur Vorschrift aus Kap. 3.1.1 ein Äquivalent Ethyl (*R,S*)-piperidin-2-carboxylat (**2**) mit einem Äquivalent *para*-Nitrobenzylsulfonsäurechlorid bzw. *meta*-Nitrobenzylsulfonsäurechlorid in Gegenwart von 3 Äquivalenten einer nicht nukleophilen Base (Diisopropylethylamin (DIPEA) für das *p*-Nitro-Derivat oder NMM für das *m*-Nitro-Derivat) umgesetzt, um nach Flash-chromatographischer Reinigung des Präkursors die Ethylester mit *p*-NO₂-Substituent **3b** bzw. *m*-NO₂-Substituent **3c** in Ausbeuten von 93 % bzw. 88 % zu erhalten (Abbildung 21).

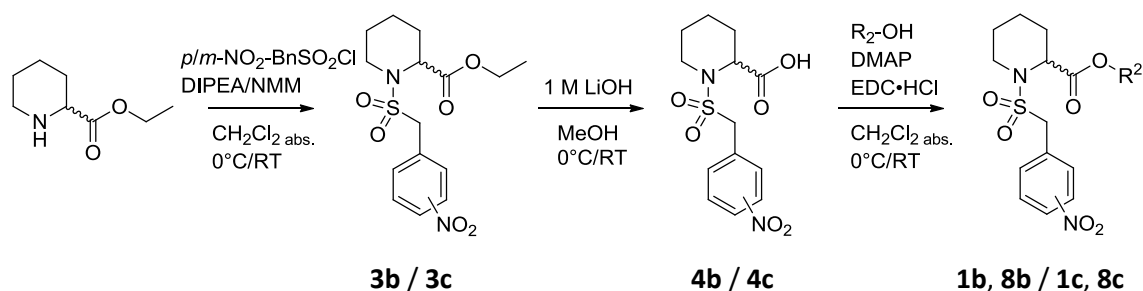
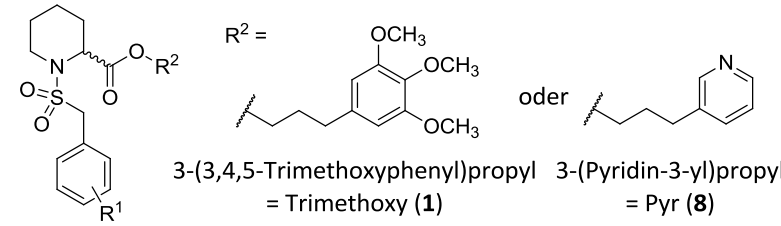


Abbildung 21: Syntheschema der Racemate mit *para* (**b**)- oder *meta* (**c**)-Nitro Substituent und mit R² als Trimethoxy- (**1**) oder Pyridinrest (**8**).

Im Anschluss wurden die Ester mittels 1 M LiOH hydrolysiert und nach Aufarbeitung die Säuren **4b** bzw. **4c** in Ausbeuten von 96 % bzw. 95 % isoliert. Nach der Veresterung der Säuren mit 1.3 - 1.5 Äquivalenten EDC·HCl, 0.2 - 0.4 Äquivalenten DMAP und 1.0 - 1.1 Äquivalenten des entsprechenden Propanols **5** bzw. Pyridinalkohols, konnten die gewünschten Produkte **1b** und **1c** sowie **8b** und **8c** isoliert werden. Unter Anwendung der gleichen Methode und Einsatz von Benzylsulfonsäurechlorid wurde die unsubstituierte Referenzverbindung **8a** hergestellt. (Tabelle 8 u. Tabelle 9).

Tabelle 8: Übersicht der *para*-substituierten racemischen Verbindungen.








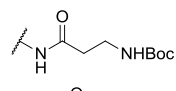
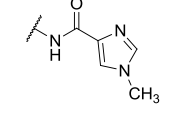
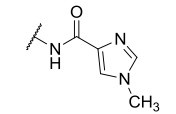
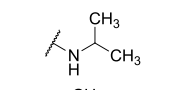
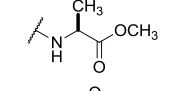
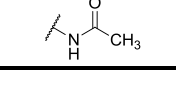
Verbindung	<i>para</i> -R ¹	R ²	Edukt	Ausbeute [%]
1b	NO ₂	Trimethoxy	4b	57
1d	NH ₂	Trimethoxy	1b	76
1f		Trimethoxy	1d	37
1g		Trimethoxy	1d	29
8a	H	Pyr	4a	93
8b	NO ₂	Pyr	4b	52
8d	NH ₂	Pyr	8b	38
8f		Pyr	8d	21
8g		Pyr	8d	32
8h		Pyr	8d	91

Tabelle 9: Übersicht der *meta*-substituierten racemischen Verbindungen.

Verbindung	<i>meta</i> -R ¹	R ²	Edukt	Ausbeute [%]
1c	NO ₂	Trimethoxy	4c	65
1e	NH ₂	Trimethoxy	1c	86
1i		Trimethoxy	1e	71
1j		Trimethoxy	1e	60
8c	NO ₂	Pyr	4c	65
8e	NH ₂	Pyr	8c	69
8j		Pyr	8e	32
8k		Pyr	8e	9
8l		Pyr	8e	50
8m		Pyr	8e	91

Die Verbindungen **1b**, **1c**, **8b** und **8c** wurden in einer folgenden Synthese mit katalytischen Mengen Palladium auf Aktivkohle (Pd/C) und Wasserstoff (H₂) reduziert, um die entsprechenden primären aromatischen Amine **1d**, **1e**, **8d** und **8e** zu erhalten (Abbildung 22). Diese Substanzen sollten wiederum als Ausgangspunkt für die Synthesen verschiedenster sekundärer aromatischer Aminderivate dienen (Tabelle 8 u. Tabelle 9).

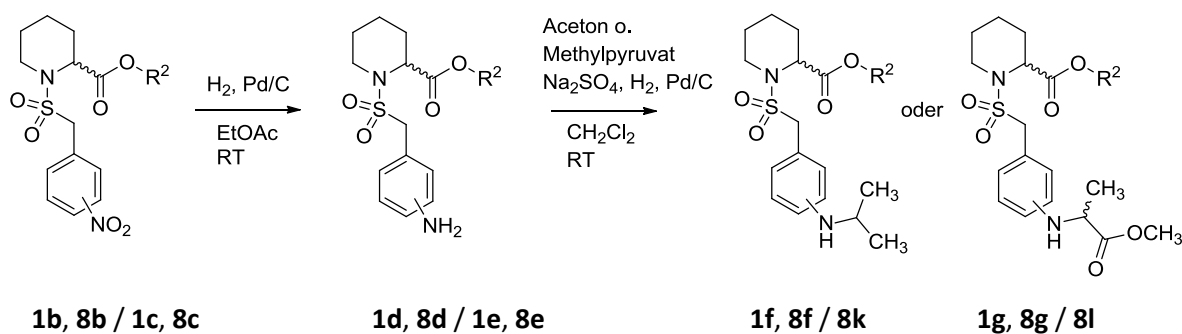


Abbildung 22: Syntheschema der *meta*- und *para*-substituierten *sek.* Amine.

Allgemein konnten weitere *sek.* Aminderivate mit Isopropyl-Rest **8k**, **1f** und **8f** bzw. 1-Methoxy-1-oxopropan-2-yl-Rest **8l**, **1g** und **8g** mit dem gleichen Syntheseweg nach Fache *et al.*¹⁰⁶ hergestellt werden (Abbildung 22). Hierzu wurde ein Äquivalent des Aminedukts **8e**, **1d** oder **8d** mit 1.1 - 2.2 Äquivalenten Aceton bzw. 4.0 - 8.0 Äquivalenten Methylpyruvat und 4.0 Äquivalenten Na₂SO₄ unter reduktiven Bedingungen (katalytisch Pd/C, H₂) umgesetzt. Die gewünschten Produkte konnten Flash-chromatographisch isoliert werden (Tabelle 8 u. Tabelle 9). Das hinzugefügte Keton wird dabei nukleophil vom Stickstoff des Anilins angegriffen. Dabei bildet sich unter Wasserabspaltung das entsprechende Imin, welches unter den genannten reduktiven Bedingungen zum *sek.* Amin umgesetzt wird. Da Fache *et al.*¹⁰⁶ keine Nebenprodukte isolierte, wird davon ausgegangen, dass die Imin-Bildung und die anschließende Hydrierung gegenüber der Hydrogenolyse favorisiert sind (Abbildung 23).

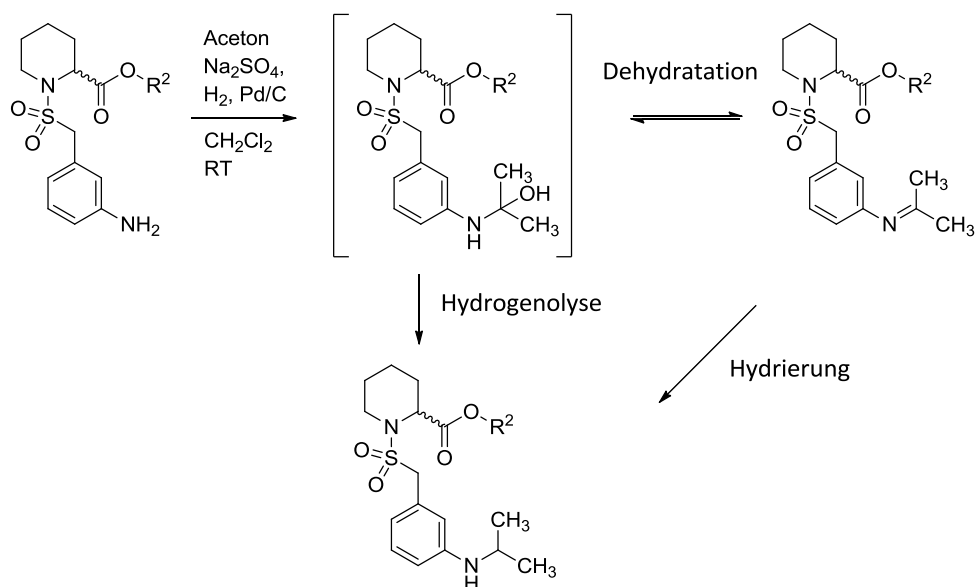


Abbildung 23: Syntheschema der *sek.* Aminderivate.

Ebenfalls wurde keine mehrfach Alkylierungen beobachtet, solange keine Aldehyde als Edukte eingesetzt wurden. Dies zeigt, dass die Hydrogenolyse zwar für die zweite Alkylierung möglich ist, aber eine untergeordnete Rolle spielt.¹⁰⁶

Die acetylierten Verbindungen **8h** und **8m** wurden durch Umsetzung von je einem Äquivalent der Verbindungen **8d** bzw. **8e** mit je einem Äquivalent Essigsäureanhydrid und 2 Äquivalenten Triethylamin (NEt₃) nach Baer *et al.*¹⁰⁷ hergestellt (Abbildung 24). Die Produkte **8h** und **8m** wurden in Ausbeuten von jeweils 91 % erhalten (Tabelle 8 u. Tabelle 9). Die Substanzen **1i**, **1j** und **8j** wurden über eine Amidkopplungsreaktion nach einer modifizierten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ synthetisiert (Abbildung 24). Dazu wurde jeweils ein Äquivalent der Verbindungen **1e** oder **8e** mit 1.5 Äquivalenten EDC·HCl, 0.5-2.0 Äquivalenten HOBt sowie einem Äquivalent Boc-β-Alanin im Falle des **1e** und einem Äquivalent 1-Methyl-1*H*-imidazol-5-carbonsäure für **1e** und **8e** umgesetzt. (Ausbeuten siehe Tabelle 9).

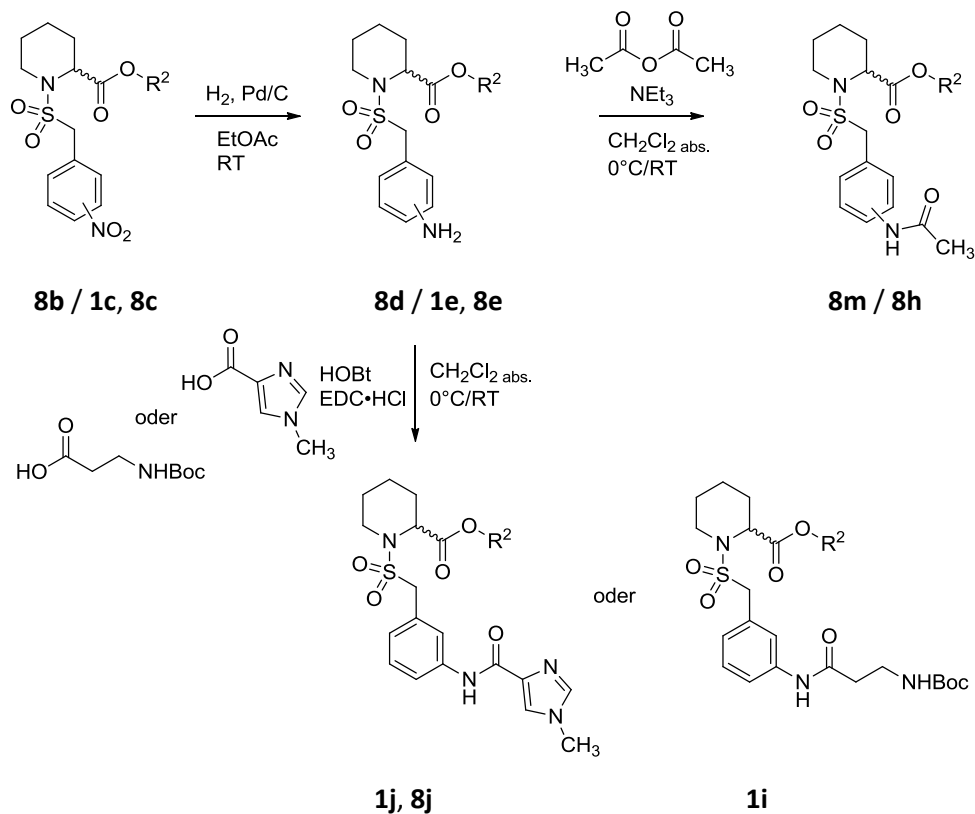


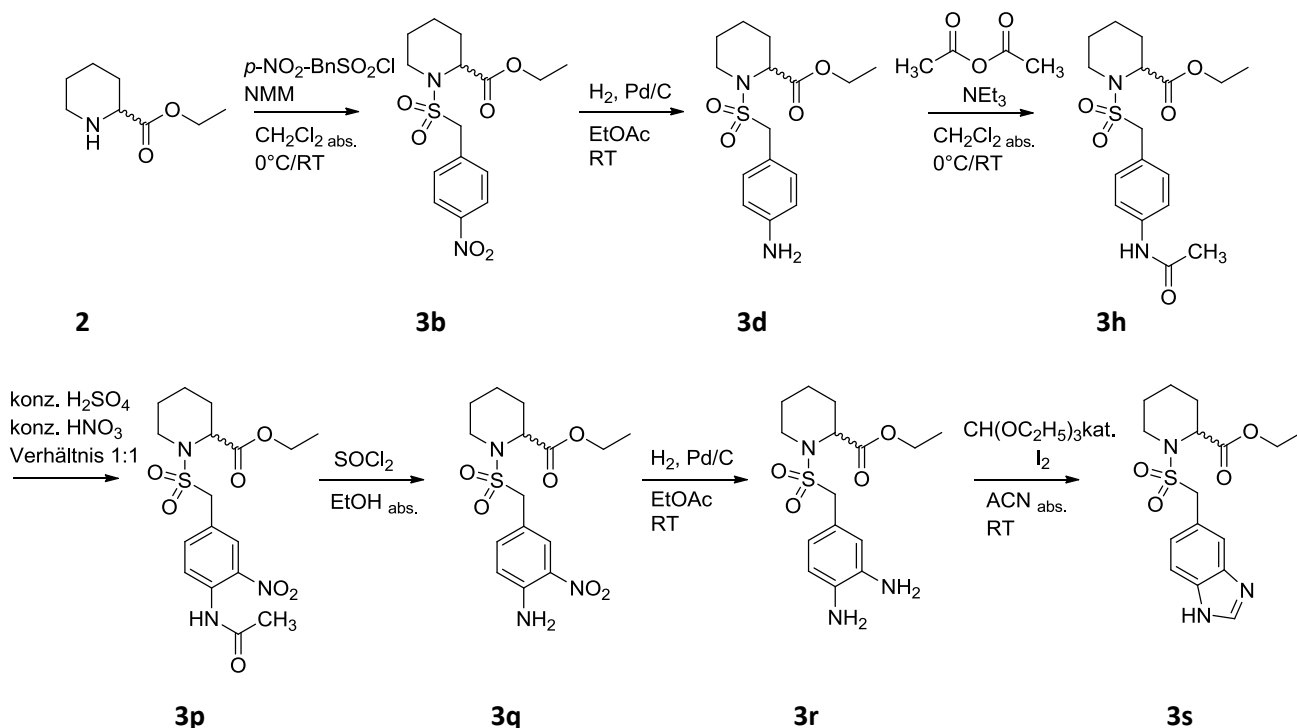
Abbildung 24: Syntheschema der acetylierten und amidegebundenen Wirkstoffe.

Über die bereits bekannte Syntheseroute für die Racemate (Kap. 3.1.1) wurden auch entsprechend *para*-Chlorbenzyl-substituierte Derivate hergestellt (

Tabelle 10: Übersicht der *para*-substituierten racemischen Verbindungen.

Verbindung	<i>para</i> -R ¹	R ²	Edukt	Ausbeute [%]
1n	Cl	Trimethoxy	4n	81
1o	CH ₃	Trimethoxy	7	19
8n	Cl	Pyr	4n	85
8o	CH ₃	Pyr	10	68

Zur Synthese eines heterocyclischen Benzylsulfonsäureamids wurde eine neue Syntheseroute entworfen (Abbildung 27). Für die Synthese eines Benzimidazols, das in den Dockingstudien am vielversprechendsten war, wurde vom Ethylester **3b** ausgegangen. Nach der Reduktion der Nitrogruppe mit katalytischen Mengen Pd/C und Wasserstoff in EtOAc sowie der Flash-chromatographischen Reinigung wurde das gewünschte Zwischenprodukt **3d** in einer Ausbeute von 78 % erhalten.

**Abbildung 27:** Syntheseschema des Benzimidazolderivats **3s**.

Zur Herstellung der Zielverbindung **3s** wurde zunächst die Aminogruppe mit Hilfe von einem Äquivalent Essigsäureanhydrid und 2 Äquivalenten NEt_3 nach Baer *et al.*¹⁰⁷ acetyliert (Ausbeute: 68 %). Nach der Nitrierung des Aromaten in *meta*-Position mittels Nitriersäure (konz. H_2SO_4 und konz. HNO_3 im Verhältnis 1:1, Ausbeute: 99 %) und der Abspaltung der Acetylgruppe

durch Thionylchlorid in abs. EtOH unter Rückfluss und anschließender Flash-chromatographischer Reinigung konnte Verbindung **3q** in einer Ausbeute von 74 % isoliert werden.^{109, 110} Darauf wurde die Nitrogruppe am Aromaten reduziert (H_2 , Pd/C) und nach Reinigung das Zwischenprodukt **3r** in 49-%iger Ausbeute erhalten. Schlussendlich wurde der Ringschluss nach einer Vorschrift von Zhang *et al.*¹¹¹ mit 1.2 Äquivalenten Orthoameisensäuretriethylester und 0.1 Äquivalenten Iod vollzogen. Das elementare Iod wirkt vermutlich als Lewis-Säure, um den Orthoester für einen nukleophilen Angriff von einer der Aminogruppen zu aktivieren. Nachdem diese Aktivierung und der Angriff des Amins ein zweites mal stattgefunden haben, wird Ethanol abgespalten, um eine Aromatisierung zu erreichen (Abbildung 28). Das gewünschte Endprodukt **3s** wurde schließlich in einer Ausbeute von 58 % isoliert.¹¹²

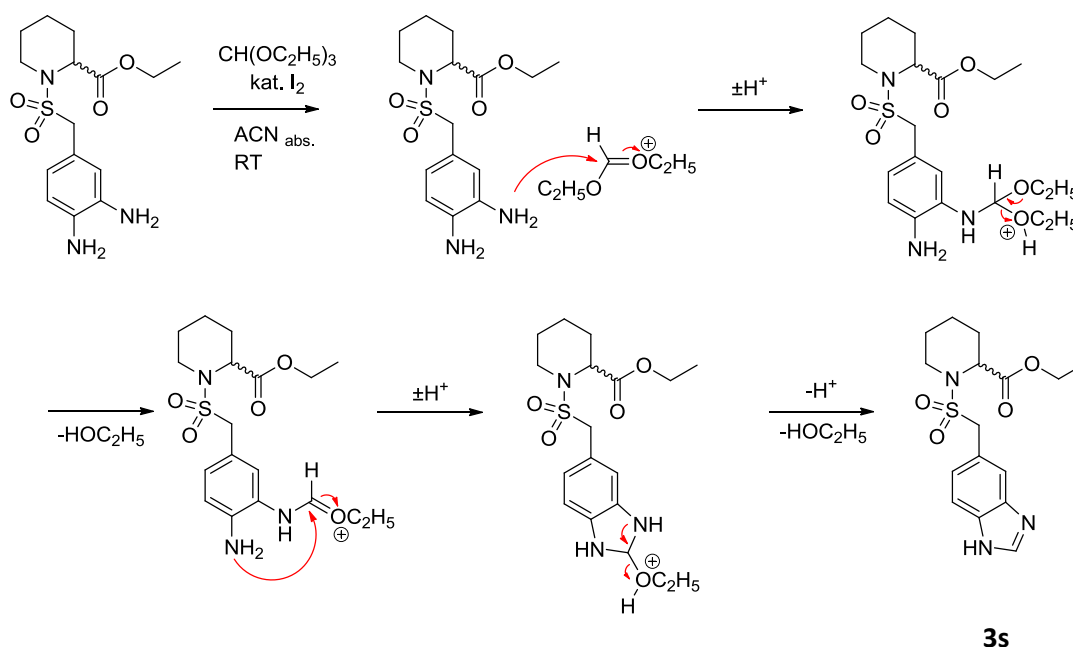


Abbildung 28: Mechanismus der Benzimidazolbildung.

3.3.2 Synthese (*S*)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Substitution am Benzylring

Zur Untersuchung des Einflusses verschiedener Substituenten am Benzylring wurde eine kleinere Substanzbibliothek mit unterschiedlich substituierten *S*-Enantiomeren synthetisiert. Hierbei wurden Verbindungen **S-8c** und **S-8n** nach dem aus Kap. 3.1.1 bekannten Syntheseweg für die Racemate von Juli *et al.*⁶² hergestellt. Alle weiteren Verbindungen wurden nach der neuen in Kap. 3.1.2 etablierten Methode synthetisiert (Abbildung 29).

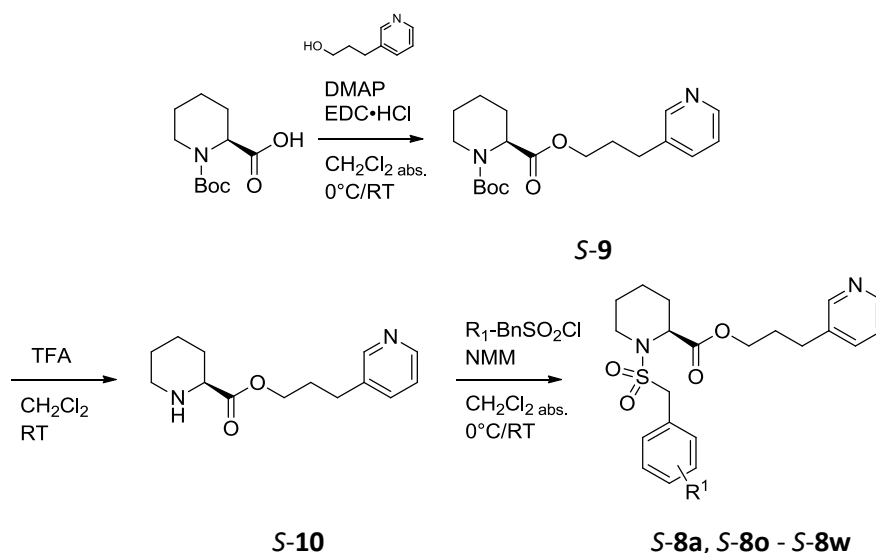
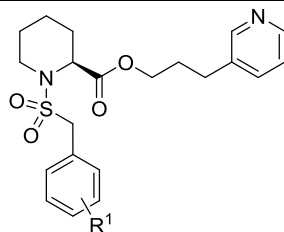


Abbildung 29: Syntheschema der *S*-Enantiomeren-Verbindungen **S-8o** - **S-8t**.

Der Präkursor **S-10** wurde mittels der Reaktion von einem Äquivalent (*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure in Gegenwart von 1.5 Äquivalenten EDC·HCl und 0.2 Äquivalenten DMAP mit 1.1 Äquivalenten des Pyridinalkohols hergestellt. Nach der Entfernung der Boc-Schutzgruppe mit TFA wurde Verbindung **S-10** in einer Gesamtausbeute von 78 % erhalten. Um die gewünschte Zielverbindung herzustellen, wurde jeweils ein Äquivalent **S-10** mit einem Äquivalent des entsprechenden Benzylsulfonsäurechlorids in Gegenwart von 3 Äquivalenten NMM umgesetzt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Übersicht der *S*-Enantiomeren-Verbindungen.



Verbindung	R ¹	Edukt	Ausbeute [%]
S-8a	H	S-10	80
S-8c	<i>m</i> -NO ₂	S-4b	68
S-8n	<i>p</i> -Cl	S-4n	86
S-8o	<i>p</i> -CH ₃	S-10	60
S-8t	<i>m</i> -Cl	S-10	83
S-8u	<i>p</i> -F	S-10	91
S-8v	<i>p</i> -CF ₃	S-10	83
S-8w	<i>p</i> -Br	S-10	99

3.3.2.1 Diskussion der NMR-Spektren von S-8a und S-10

An dieser Stelle soll das NMR-Spektrum des Wirkstoffs S-8a repräsentativ für die Verbindungen dieser Substanzklasse näher beleuchtet werden. Dafür soll die Diskussion mit der Vorstufe S-10 begonnen werden. In Abbildung 30 ist das ^1H -NMR-Spektrum von S-10 abgebildet.

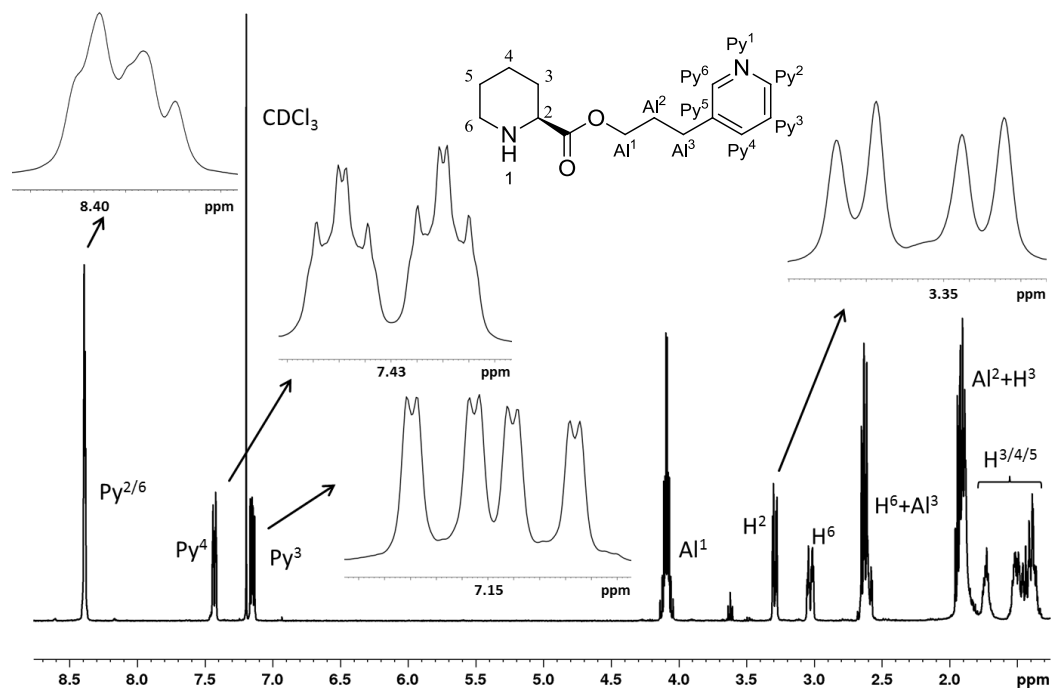


Abbildung 30: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3) der Verbindung S-10.

Das Signal bei $\delta = 8.43\text{--}8.48$ ppm (Multipllett), kann den Protonen Py^2 und Py^6 zugeordnet werden. Diese sich in Nachbarschaft zum Stickstoff des Pyridins befindenden Protonen sind durch den Anisotropieeffekt im Heteroaromaten weiter tieffeldverschoben als gewöhnliche aromatische Signale. Mit Hilfe dem HMBC-Diagramms (Heteronuclear Multiple Bond Correlation), das die Korrelation über mehrere Bindungen zwischen Protonen und Kohlenstoffatomen wiedergibt, können die verbleibenden aromatischen Protonen jeweils eindeutig zugeordnet werden (Abbildung 31).

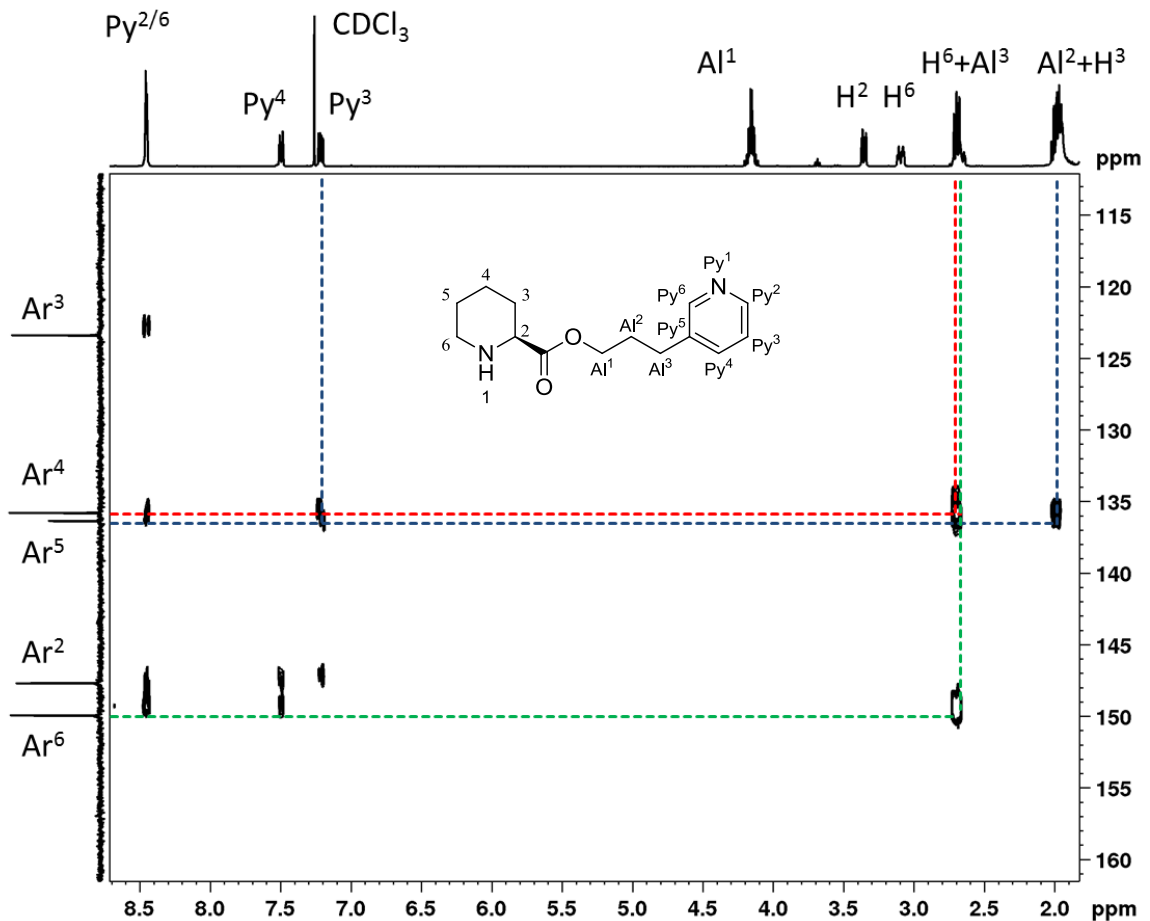


Abbildung 31: HMBC-NMR-Diagramm (CDCl₃) von S-10 auf den aromatischen Bereich vergrößert.

Da Py⁶ ein Kreuzsignal zur Methylengruppe der Alkylkette zeigt, ist dieses Proton zwischen Stickstoff und dem quartären Kohlenstoff im Pyridinring zu finden. Py² ist im Umkehrschluss das andere Proton in *ortho*-Position zum quartären Kohlenstoff. Das Proton Py⁴ erscheint als Dublett vom Dublett vom Dublett bei $\delta = 7.50$ ppm mit den Kopplungskonstanten $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.7, 2.2$ Hz. Dabei koppelt es mit den beiden Protonen Py² und Py⁶ über die *meta*-Kopplung und vicinal mit dem benachbarten Proton Py³, das ebenfalls ein Dublett vom Dublett vom Dublett bei $\delta = 7.22$ ppm mit den Kopplungskonstanten $^3J = 4.8, 7.8$ Hz, $^5J = 0.8$ Hz ergibt.

Der Kohlenstoff von Py⁴ zeigt wie Py⁶ ein Kreuzsignal zur Alkylkette. Ebenso sind Kreuzsignale des Protons von Py³ mit dem Kohlenstoff von Py⁵ sowie eine Kopplung des quartären Kohlenstoffs Py⁵ zur Methyleneinheit der Alkylkette zu finden.

Weiterhin ist die Alkylkette jeweils mit drei unterschiedlich tieffeldverschobenen CH₂-Einheiten vertreten. Die am weitesten tieffeldverschobene Methylen-Gruppe Al¹ (Multipllett: $\delta = 4.10-4.21$ ppm) ist die O-CH₂-Gruppe in Nachbarschaft des Esters am Piperidinring. Angesichts des Anisotropieeffektes des benachbarten Aromaten ist die CH₂-Gruppe Al³ dagegen geringfügig tieffeldverschoben. Sie fällt mit einem Signal des Piperidinrings zusammen und erscheint somit

nicht wie erwartet als Triplet, sondern ist als Multiplett bei $\delta = 2.63\text{-}2.75$ ppm zu erkennen. Die verbleibende mittlere CH_2 -Gruppe Al^2 ist dem zum Multiplett bei $\delta = 1.74\text{-}2.04$ ppm zuzuordnen.

Der Piperidinring liegt in einer Sesselkonformation vor, dabei steht der sterisch anspruchsvolle Ester in äquatorialer Stellung. Die Zuordnung der Protonen in axialer oder äquatorialer Stellung erfolgt auf Basis der Tatsache, dass axiale Protonen abgeschirmt sind und daher eine niedrigere Verschiebung aufweisen.¹¹³⁻¹¹⁵

Für das Proton H^2_{ax} im Piperidinring wird ein Signal bei $\delta = 3.36$ ppm mit den Kopplungskonstanten ${}^3J_{\text{ax-äq}} = 3.2$ Hz und ${}^3J_{\text{ax-ax}} = 9.9$ Hz für die Kopplungen mit den Protonen an H^3 erhalten. Weiterhin konnten die Multipletts bei $\delta = 3.06\text{-}3.13$ ppm dem Proton H^6_{ax} und $\delta = 2.63\text{-}2.75$ ppm dem Proton $\text{H}^6_{\text{äq}}$ zugeordnet werden. Die verbleibenden Protonensätze H^3 , H^4 , H^5 können mit Hilfe des HMQC-Experiments (Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation) zugeordnet werden (Abbildung 32).

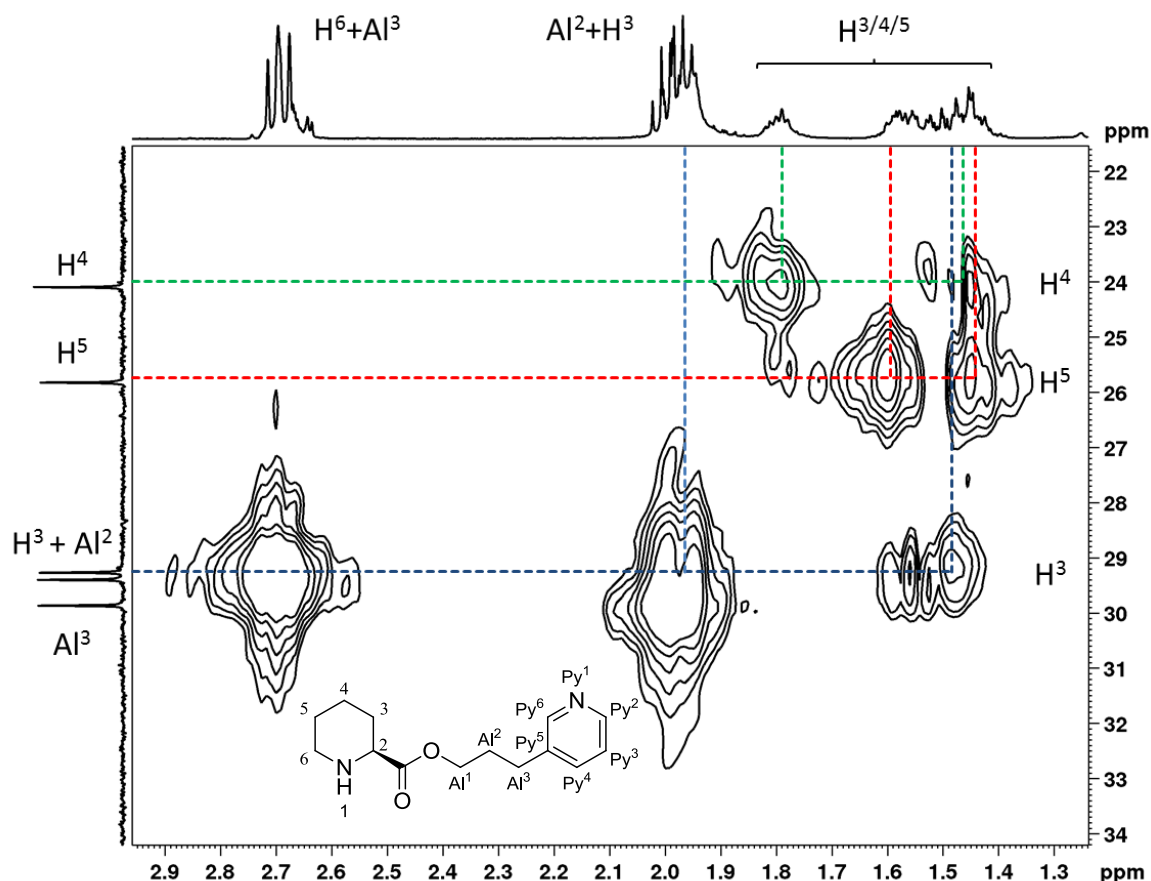


Abbildung 32: HMBC-NMR-Diagramm (CDCl_3) von S-10 auf den aliphatischen Bereich vergrößert.

Die weitere Zuordnung wurde mit Hilfe der verbleibenden 2D-Spektren (COSY, HMBC) getroffen.

Folglich kann für $H^3_{\text{äq}}$ das Multipllett bei $\delta = 1.74\text{-}2.04$ ppm als äquatoriales und für H^3_{ax} das Multipllett bei $\delta = 1.38\text{-}1.63$ ppm als axiales Proton identifiziert werden (Abbildung 33).

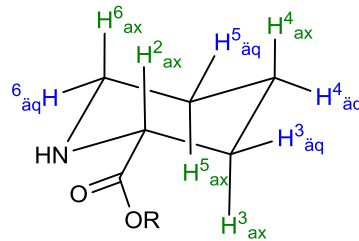


Abbildung 33: Sesselkonformation des Piperidin-2-carboxylats mit äquatorial stehendem Ester.

Weiterhin ist $H^4_{\text{äq}}$ dem Multipllett bei $\delta = 1.74\text{-}2.04$ ppm, H^4_{ax} dem Multipllett $\delta = 1.38\text{-}1.63$ ppm und H^5 dem Multipllett $\delta = 1.38\text{-}1.63$ ppm zuzuordnen. Mit Hilfe des HMQC-Diagramms können H^5_{ax} und $H^5_{\text{äq}}$ zugeordnet werden (Abbildung 32). Das Proton des Stickstoff-Atoms liegt aufgrund der Integrale im Multipllett bei $\delta = 1.74\text{-}2.04$ ppm.

Für das Spektrum von **S-8a** ergeben sich einige Veränderungen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum im Vergleich zu dem von **S-10**. Zusätzlich zu den bereits bekannten Protonen des Pyridins sind die fünf aromatischen Protonen des Benzylrings jeweils als Multiplletts bei $\delta = 7.43\text{-}7.48$ ppm ($\text{Ar}^{2'}$, $\text{Ar}^{6'}$) und $\delta = 7.33\text{-}7.40$ ppm ($\text{Ar}^{3'}$, $\text{Ar}^{4'}$, $\text{Ar}^{5'}$) zu finden (Abbildung 34).

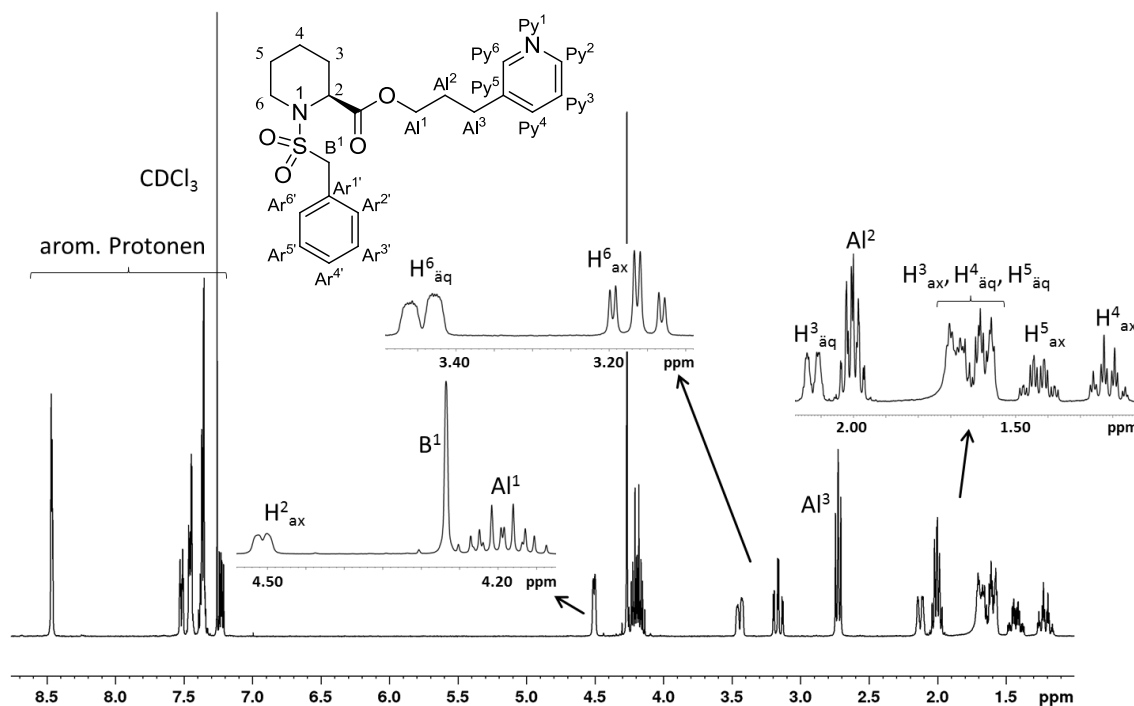


Abbildung 34: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) der Verbindung **S-8a**.

Die Protonen der Methylen-Gruppe des Benzylsulfonsäureamids B^1 fallen in einem Multipllett bei $\delta = 4.13\text{-}4.31$ ppm mit den Protonen der Ester-Seitenkette Al^1 zusammen. Jedoch ist in Abbildung 34 zu erkennen, dass die B^1 -Protonen nicht wie erwartet ein Singulett ergeben, sondern zum einem AB-Spinsystem aufspalten können. Die chemisch aber nicht mehr magnetisch äquivalenten

Protonen der CH₂-Gruppen besitzen dadurch eine geminale Kopplung zueinander. Das Aussehen des Spektrums kann von einem Singulett und damit einem A₂-Spektrum bis zu einem AX-System reichen.¹¹⁶ Ein deutliche Ausprägung des AB-Spinsystem ist in DMSO-d₆ von **S-8a** zu erkennen (Abbildung 35).

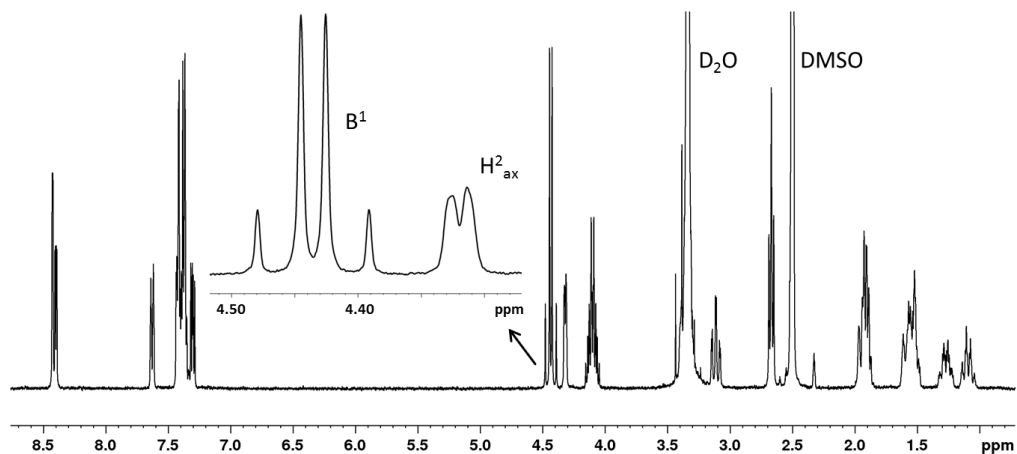


Abbildung 35: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO) von **S-8a**.

Die Ringprotonen des Piperidins H³ und H⁵ sind kaum verändert, liegen aber Basislinien getrennt vor, so dass eine Unterscheidung mittels HMQC-Diagramm in Abbildung 36 möglich ist.

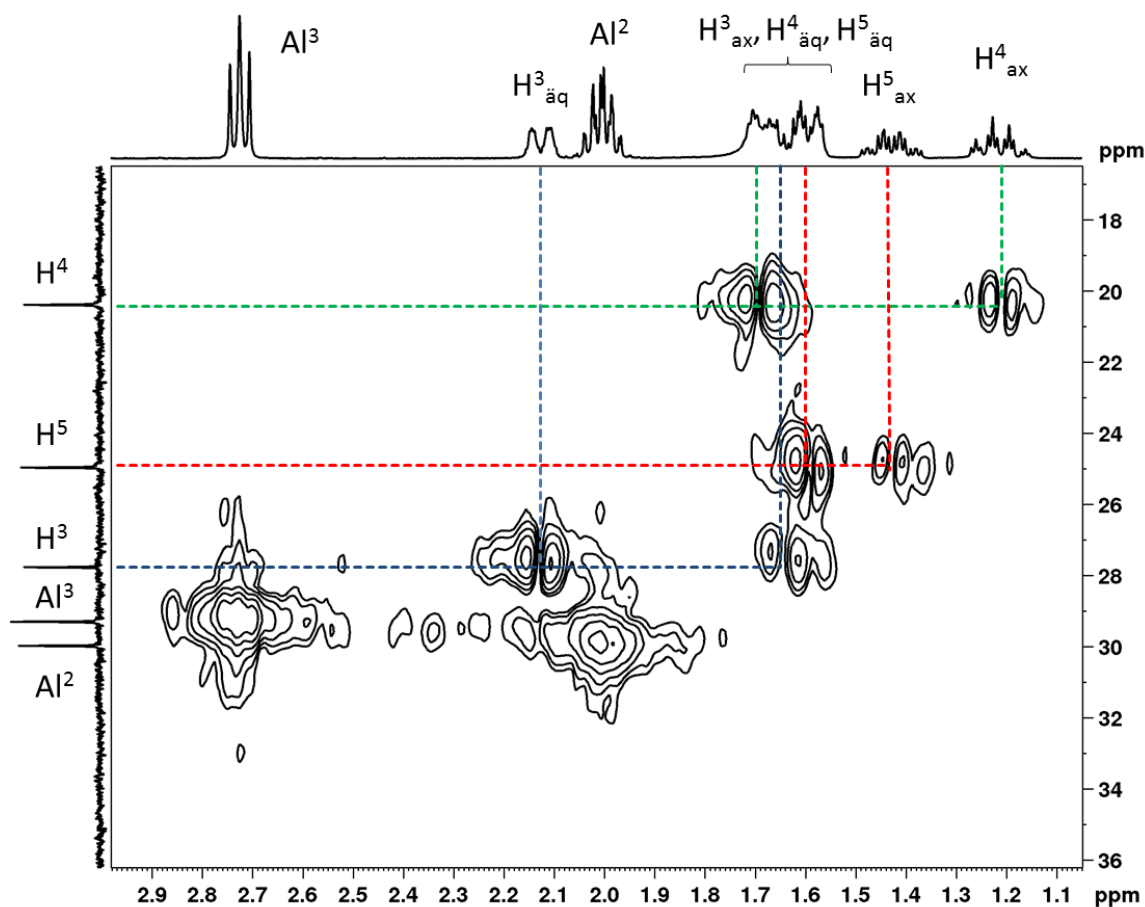


Abbildung 36: HMBC-NMR-Spektrum (CDCl₃) von **S-8a** auf den aliphatischen Bereich vergrößert.

Dabei lassen sich einzelnen Protonen dem zugehörigen Kohlenstoffatom zuordnen. Somit ergeben sich Multipletts für $H^3_{\text{äq}}$ bei $\delta = 2.09\text{-}2.17$ ppm, für H^3_{ax} bei $\delta = 1.55\text{-}1.75$ ppm, $H^5_{\text{äq}}$ bei $\delta = 1.55\text{-}1.75$ ppm und H^5_{ax} bei $\delta = 1.36\text{-}1.49$ ppm.

Das Proton H^2 erscheint im Gegensatz zum vorigen Spektrum von *S-10*, bedingt durch den entschirmenden Effekt des Sulfonsäureamids, um 1.15 ppm weiter tieffeldverschoben als Dublett bei 4.51 ppm mit einer Kopplungskonstante von ${}^3J = 4.3$ Hz.

Dem Multiplett bei $\delta = 3.41\text{-}3.48$ ppm kann das Proton $H^6_{\text{äq}}$ und dem Dublett vom Dublett vom Dublett bei $\delta = 3.16$ ppm mit den Kopplungskonstanten ${}^2J_{\text{gem}} = 12.8$ Hz, ${}^3J_{\text{ax-äq}} = 3.0$ Hz, ${}^3J_{\text{ax-ax}} = 12.8$ Hz kann das Proton H^6_{ax} zugeordnet werden. Bei Anwendung der Karplus-Regel kann das tieffeldverschobene Signal dem äquatorialen Proton $H^6_{\text{äq}}$ zugeordnet werden. Das Proton H^6_{ax} ähnelt im Spektrum einem Dublett vom Triplet, da aber die ${}^3J_{\text{ax-ax}}$ und die geminale Kopplung (12.8 Hz) gleich groß sind, ergibt sich mit der ${}^3J_{\text{ax-äq}}$ -Kopplung das in Abbildung 34 dargestellte Signal.¹¹⁷ Für H^4_{ax} wurde ein Quartett von Triplets bei $\delta = 1.14$ ppm und den Kopplungskonstanten ${}^3J_{\text{ax-äq}} = 3.2$ Hz, ${}^3J_{\text{ax-ax}} = 12.4$ Hz und ${}^2J = 12.4$ Hz festgestellt. Dies ist ähnlich wie bei den Protonen H^6 , bei denen ebenso keine homotope Methylengruppe in vicinaler Stellung zu finden ist. Somit ergibt das Pseudoquartett aus den zwei diaxialen Kopplungen zusammen mit der bereits erwähnten geminalen und der Kopplung zwischen den axialen und äquatorialen Protonen das für H^4_{ax} auftretende Signal.¹¹⁸

3.3.3 Synthese Piperidin-2-carboxylate ohne Benzylsulfonamid

Um festzustellen, ob das Benzylsulfonamid essentiell für eine Inhibition von LpMip oder BpMip ist, wurde das Benzylsulfonamid durch andere, teilweise literaturbekannte funktionelle Gruppen ausgetauscht (z. B. Phenylsulfonamid, Amid oder Diketon). Hierfür wurden abermals die bekannten Synthesewege zum Racemat für **12a**, **12b** und **12c** und zum *S*-Enantiomer für *S*-**12d** und *S*-**12e** angewandt (Kap. 3.1.1 bzw. 3.1.2). Im Gegensatz zu den etablierten Synthesewegen wurde für die Racemate das entsprechende Sulfonsäurechlorid bzw. Acetylchlorid zur Bildung des Sulfonamid- bzw. der Amidbindung eingesetzt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Übersicht der racemischen Verbindungen ohne Benzylsulfonamid.

Verbindung	R ³	R ²	Edukt	Ausbeute [%]
12a		Trimethoxy	7	88
12b		Pyr	10	64
12c		Pyr	11c	88
<i>S</i> - 12d		Pyr	<i>S</i> - 10	48
<i>S</i> - 12e		Pyr	<i>S</i> - 10	62

Zur Darstellung der Verbindung *S*-**12e** wurde der Präkursor *S*-**10** verwendet (siehe Kap. 3.3.2). Nach einer modifizierten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ wurde ein Äquivalent Phenylglyoxylsäure mit 1.3 Äquivalenten EDC·HCl, 0.5 Äquivalenten HOBT und einem Äquivalent *S*-**10** umgesetzt. Das gewünschte Produkt *S*-**12e** wurde in 62-%iger Ausbeute Flash-chromatographisch isoliert (Abbildung 37).

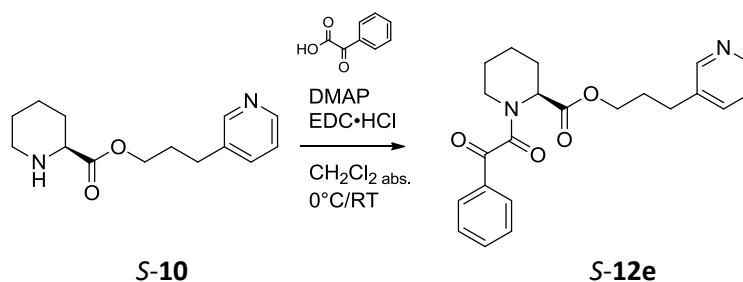


Abbildung 37: Syntheschema für *S*-**12e**.

3.4 Synthese 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Derivatisierung des Piperidin-2-carboxylats

Mit der Substitution des Esters am Piperidinring sollte bevorzugt die Löslichkeit verbessert werden. Außerdem sollte auch die Toleranz verschiedener funktioneller Gruppen, die in den Docking-Studien vorgeschlagen wurden, evaluiert werden (Kap. 3.2).

3.4.1 Synthese 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit kleinen Alkoholen

Zunächst wurden Ester mit kleinen Alkoholen synthetisiert. Die angewandte Methode war hierbei abermals die bekannte Vorschrift für die Synthese der Racemate aus Kap. 3.1.1 (Abbildung 38).

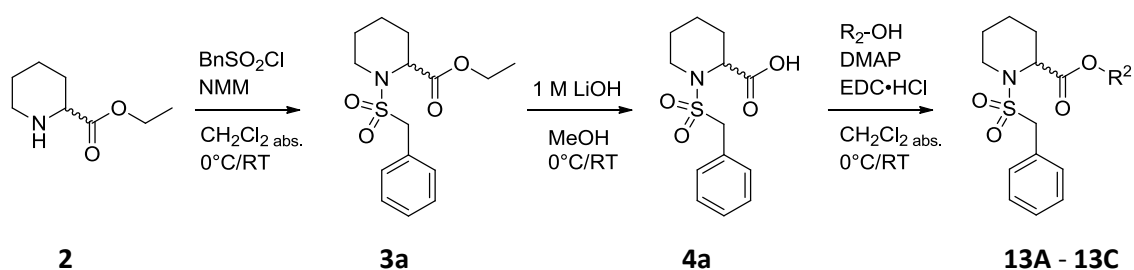


Abbildung 38: Syntheschema der Racemate **8a** - **13C**.

Für die hergestellten Verbindungen **13A** - **13C** beziehen sich die angegebenen Ausbeuten auf den letzten Syntheseschritt (Abbildung 39).

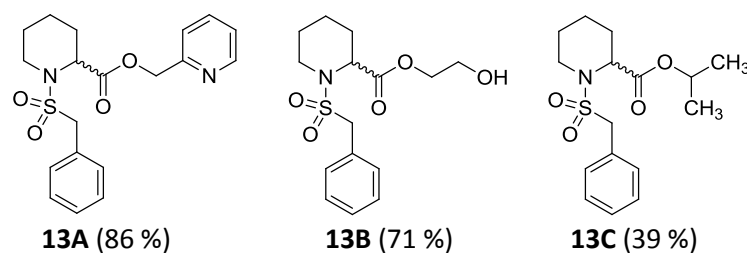


Abbildung 39: Synthetisierte Racemate mit kommerziellen Alkoholen.

Die Verbindung **S-13C** wurde enantiomerenrein nach der ebenfalls bekannten Methode synthetisiert (siehe Kap. 3.1.2). Dabei wurde für den letzten Schritt als Base DIPEA verwendet (Abbildung 40). Die Gesamtausbeute für **S-13C** für drei Syntheseschritte war 28 %.

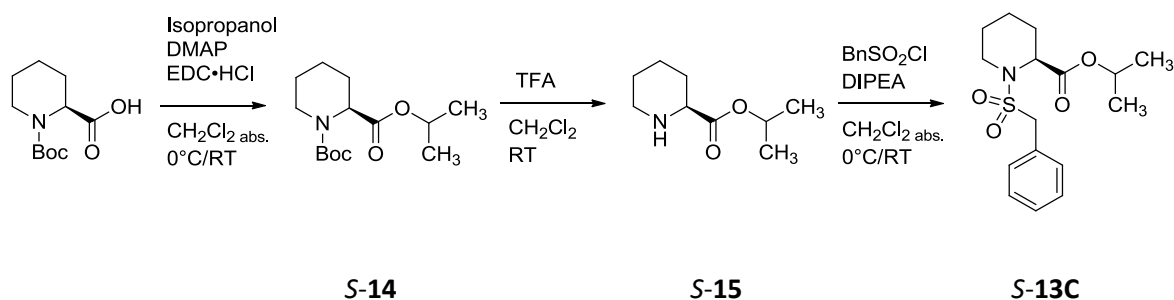


Abbildung 40: Syntheschema der S-Enantiomeren-Verbindungen **S-8a** und **S-13C**.

3.4.2 Synthese 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Benzoesäure-2-hydroxyethylestern

Durch die Einführung eines zweiten Esters in die Alkylkette sollten die synthetischen Möglichkeiten erweitert werden, um die von D. Begley vorgeschlagenen Zielmoleküle herzustellen (Kap. 3.2). In Anlehnung an die Synthesevorschrift von Jones *et al.*¹¹⁹ wurde für die Herstellung der Vorstufen zunächst ein Äquivalent eines Benzoesäurederivates mit 1.3 - 1.5 Äquivalenten EDC·HCl, 0.2 - 0.5 Äquivalenten DMAP und 1.0 - 3.0 Äquivalenten Ethan-1,2-diol zum entsprechenden Ester umgesetzt (Abbildung 41 u. Tabelle 13).

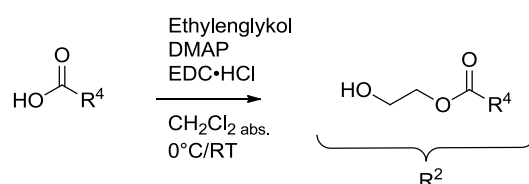


Abbildung 41: Syntheschema der Benzoesäure-2-hydroxyethylester, R⁴ siehe Tabelle 13.

Für einige Derivate mussten geeignete Schutzgruppen verwendet werden, um die Selektivität zum gewünschten Produkt zu gewährleisten. Phenole und aromatische Carbonsäuren wurden mit Hilfe von Benzylgruppen nach Catel *et al.*¹²⁰ geschützt (Abbildung 42). Hierfür wurden in einem ersten Schritt je 3 - 4 Äquivalente K₂CO₃ und Benzylbromid benötigt. Die Hydrolyse der benzylierten Benzoesäure wurde anschließend mit 5 Äquivalenten KOH in einem Lösungsmittelgemisch aus EtOH und dem. H₂O (v/v 4:1) unter Rückfluss durchgeführt. Bei den Dicarbonsäuren wurde zur selektiven Verseifung einer Carbonsäure nach Khan *et al.*¹²¹ ein Äquivalent LiOH in einem Lösungsmittelgemisch aus Aceton und dem. H₂O im Verhältnis 1:1 eingesetzt (Abbildung 42 u. Tabelle 13).

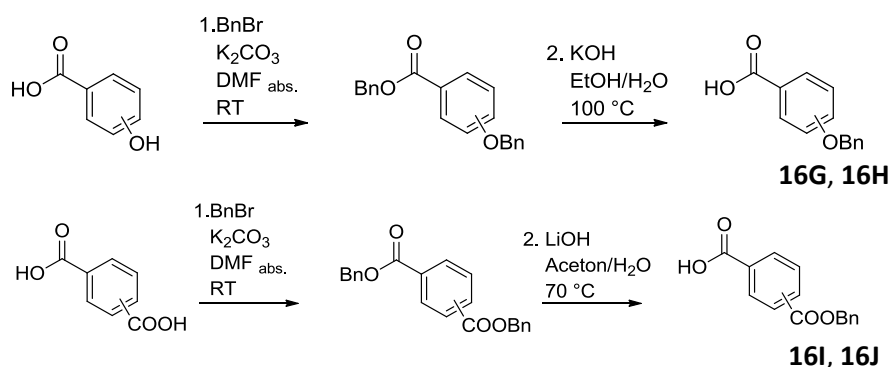
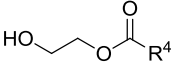


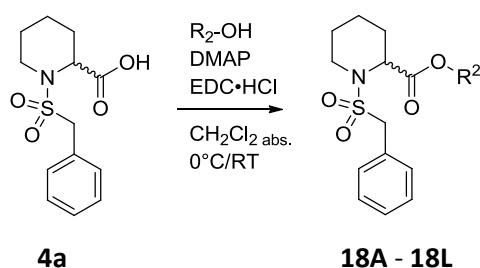
Abbildung 42: Syntheschema für die Schutzgruppensynthese mit Benzylgruppen.

Tabelle 13: Übersicht der Benzoesäure-2-hydroxyethylester.

			
Verbindung	R ⁴	Edukt	Ausbeute [%]
17A	-C ₆ H ₃ -3,4-(OCH ₃) ₂	3,4-Dimethoxybenzoesäure	32
17B	-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	3,4,5-Trimethoxybenzoesäure	83
17C	-4-C ₅ H ₄ N	Isonicotinsäure	45 (Lit.: 58) ¹²²
17D	-3-C ₅ H ₄ N	Nicotinsäure	91 (Lit.: 78) ¹²²
17E	-C ₆ H ₄ -4-NO ₂	4-Nitrobenzoesäure	73 (Lit.: 81) ¹²³
17F	-C ₆ H ₄ -4-CN	4-Cyanobenzoessäure	82
17G	-C ₆ H ₃ -3,5-(OBn) ₂	16G	59*
17H	-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OBn) ₃	16H	52*
17I	-C ₆ H ₄ -4-COOBn	16I	26*
17J	-C ₆ H ₄ -3-COOBn	16J	14*
17K	-C ₆ H ₄ -4-NH ₂	4-((<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)amino)benzoesäure	56
17L	-C ₆ H ₄ -3-NH ₂	3-((<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)amino)benzoesäure	67
17M	-C ₆ H ₅	Benzoessäure	61 (Lit.: 73) ¹²⁴
17N	-2-C ₄ H ₃ N ₂	Pyrazin-2-carbonsäure	28
17O	-C ₆ H ₃ -3-OCH ₃ , 4-OBn	16O	84*
17P	-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	16P	61*
17Q	-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	16Q	31*

* Gesamtausbeute der Vorstufensynthese für drei Syntheseschritte.

Als Edukte für die Zielverbindungen **18A** - **18L** dienten die oben synthetisierten Alkohole **17A** - **17L** und die racemische Piperidin-2-carbonsäure **4a**, die bereits in vorangegangenen Herstellungsmethoden Anwendung fand (Kap. 3.1.1). Die Veresterung der beiden Syntheseblöcke wurde wiederum mittels EDC·HCl und DMAP bewerkstelligt (Abbildung 43 u. Tabelle 14).

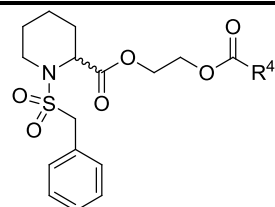
**Abbildung 43:** Syntheschema der racemischen Verbindungen **18A** - **18L**.

Um die eingesetzten Schutzgruppen wieder zu entfernen, musste ein zusätzlicher Syntheseschritt eingeführt werden. Die Benzylgruppen wurden in EtOAc unter reduktiven Bedingungen (H₂, Pd/C) im Fall der Verbindungen **18G** und **18H** abgespalten. Ebenso wurde mit den Benzoesäuren **18I** und

18J verfahren, jedoch wurden zum Lösungsmittel einige Tropfen konz. Essigsäure hinzugegeben, so dass die entstehende Säurefunktion protoniert vorliegt.

Die Boc-Schutzgruppen für die *prim.* aromatischen Amine in **18K** und **18L** wurden mit Hilfe von einem Überschuss TFA in CH_2Cl_2 abgespalten, um die freien Amine nach basischer Aufarbeitung zu erhalten (Tabelle 14).

Tabelle 14: Übersicht der racemischen Verbindungen mit Benzoesäure-2-hydroxyethylestern.

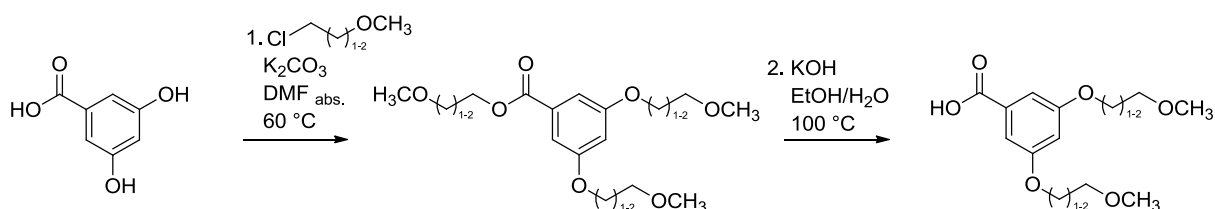


Verbindung	R ⁴	Edukt	Ausbeute [%]
18A	-C ₆ H ₃ -3,4-(OCH ₃) ₂	17A	46
18B	-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	17B	18
18C	-4-C ₅ H ₄ N	17C	46
18D	-3-C ₅ H ₄ N	17D	46
18E	-C ₆ H ₄ -4-NO ₂	17E	87
18F	-C ₆ H ₄ -4-CN	17F	82
Verbindung	R ⁴	Edukt	Gesamtausbeute* [%]
18G	-C ₆ H ₃ -3,5-(OH) ₂	17G	37
18H	-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OH) ₃	17H	74
18I	-C ₆ H ₄ -4-COOH	17I	55
18J	-C ₆ H ₄ -3-COOH	17J	63
18K	-C ₆ H ₄ -4-NH ₂	17K	42
18L	-C ₆ H ₄ -3-NH ₂	17L	62

* Gesamtausbeute der Veresterung und Entfernung der Schutzgruppe für zwei Syntheseschritte.

Wie im vorangegangenen Abschnitt wurden zunächst die entsprechenden Benzoesäure-2-hydroxyethylester-Derivate **17M** - **17Q** hergestellt, um diese dann mittels der bekannten Methode für die Synthese der enantiomerenreinen Verbindungen einzusetzen (Kap. 3.1.2).

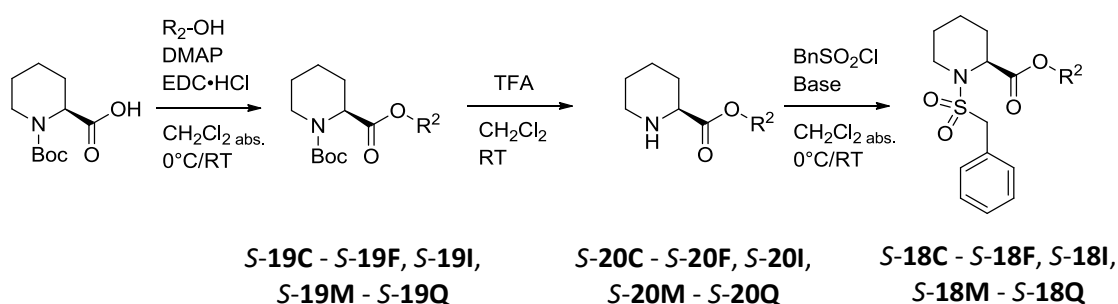
Die Vorstufen der Inhibitoren **S-18P** und **S-18Q** wurden, wie Abbildung 44 zeigt, aus 3,5-Dihydroxybenzoesäure synthetisiert. Hierzu wurden ein Äquivalent 3,5-Dihydroxybenzoesäure mit je 4 Äquivalenten K_2CO_3 und 2-Methoxyethylchlorid für **S-18P** bzw. 4 Äquivalenten 3-Methoxypropylchlorid für **S-18Q** bei 60 °C umgesetzt. Nach der Hydrolyse des 2-Methoxyethyl- oder 3-Methoxypropylesters mit KOH, wurde auch hier entstandene Benzoesäure mit Ethylenglykol verestert (Abbildung 44 u. Tabelle 13).



17P, 17Q

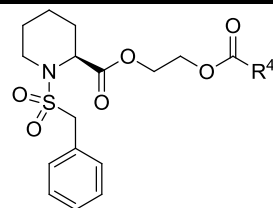
Abbildung 44: Syntheschema der Präkursor 17P und 17Q.

Zur Umsetzung zu den gewünschten Endprodukten *S*-18M - *S*-18S wurde die Veresterung der (*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure mit den Vorstufen 17M - 17Q und anschließend die Entfernung der Schutzgruppe sowie Synthese des Sulfonamids vorgenommen (Kap. 3.1.2, Abbildung 45 u. Tabelle 15).

Abbildung 45: Syntheschema der *S*-Enantiomeren-Verbindungen *S*-18C - *S*-18F, *S*-18I, *S*-18M - *S*-18Q.

Auch hier wurden wieder eine Benzylschutzgruppe für das Phenol *S*-18O bzw. die Benzoesäure *S*-18I eingesetzt. Das Schützen erfolgte in einem ersten Schritt mit je 3 - 4 Äquivalente K_2CO_3 und Benzylbromid, um den Ether bzw. den Ester herzustellen. Die Hydrolyse der benzylierten Benzoesäure wurde anschließend mit 5 Äquivalenten KOH in einem Lösungsmittelgemisch aus EtOH und dem. H_2O (v/v 4:1) unter Rückfluss durchgeführt. Bei der Dicarbonsäure wurde zur selektiven Verseifung einer Carbonsäure ein Äquivalent LiOH in einem Lösungsmittelgemisch aus Aceton und dem. H_2O im Verhältnis 1:1 verwendet. Die Entschützung von *S*-18O erfolgte durch Etherspaltung sowie bei der Benzoesäure von *S*-18I durch jeweils reduktive Bedingungen (Pd/C, H_2) (Tabelle 15).

Lediglich die Wirkstoffe *S*-18R und *S*-18S wurden auf eine andere Weise hergestellt. Angelehnt an die Vorschriften von McOmie *et al.*¹²⁵ und Vivekananda *et al.*¹²⁶ wurde hier ein Äquivalent der Verbindung *S*-18P bzw. *S*-18Q zur Spaltung des Ethers mit 3 bzw. 4 Äquivalenten einer 1 M BBr_3 -Lösung in CH_2Cl_2 versetzt. Nach der Aufarbeitung und Flash-chromatographischen Reinigung konnten die gewünschten Produkte in Ausbeuten von 76 % bzw. 25 % isoliert werden (Tabelle 15).

Tabelle 15: Übersicht der S-Enantiomeren-Verbindungen mit Benzoesäure-2-hydroxyethylester.

Verbindung	R ⁴	Edukt	Gesamtausbeute* [%]
S-18C	-4-C ₅ H ₄ N	17C	28
S-18D	-3-C ₅ H ₄ N	17D	15
S-18E	-C ₆ H ₄ -4-NO ₂	17E	33
S-18F	-C ₆ H ₄ -4-CN	17F	23
S-18I	-C ₆ H ₄ -4-COOH	17I	49 ⁺
S-18M	-C ₆ H ₅	17M	68
S-18N	-2-C ₄ H ₃ N ₂	17N	84
S-18O	-C ₆ H ₃ -3-OCH ₃ , 4-OH	17O	49 ⁺
S-18P	-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	17P	70
S-18Q	-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	17Q	26
S-18R	-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	S-18P	76 [#]
S-18S	-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH) ₂	S-18Q	25 [#]

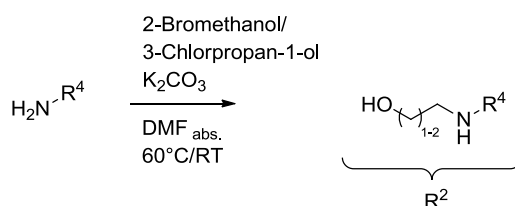
* Gesamtausbeute der Veresterung, Entfernung der Schutzgruppe, Synthese des Sulfonamids für drei Syntheseschritte.

⁺ Gesamtausbeute für vier Syntheseschritte bei dem der letzte Schritt die Entschützung des Phenols oder der Benzoesäure darstellt.

[#] Ausbeute für den Syntheseschritt der Etherspaltung.

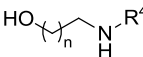
3.4.3 Synthese 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Phenylaminoalkoholen

Neben der Verwendung von Estern als verbrückende Elemente wurden auf Vorschlag von D. Begley auch Amine eingesetzt. Um den benötigten Präkursor herzustellen, wurde zunächst ein Äquivalent eines Anilins vorgelegt und mit 1.0 - 1.5 Äquivalenten 2-Bromethanol oder 2.0 Äquivalenten 3-Chlorpropan-1-ol nach Nicolaou *et al.*¹²⁷ bei 70 °C umgesetzt (Abbildung 46). Die Reaktion verläuft nach der nukleophilen Substitution zweiter Ordnung (S_N2-Mechanismus).

**Abbildung 46:** Syntheschema der Phenylaminoalkohole I.

Die Ausbeuten der durch Flash-chromatographie gereinigten Produkte sind in Tabelle 16 zusammengefasst. Für die Benzoesäurederivate **21B** und **21C** wurde die in Kap. 3.4.2 eingeführte Benzylschutzgruppe verwendet.

Tabelle 16: Übersicht der Phenylaminoalkohole.

				
Verbindung	R ⁴	n	Edukt	Ausbeute [%]
21A	-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	1	3,4,5-Trimethoxyanilin	42
21B	-C ₆ H ₄ -4-COObn	1	4-Aminobenzoesäure	37*
21C	-C ₆ H ₄ -3-COObn	1	3-Aminobenzoesäure	34*
21D	-C ₆ H ₄ -4-NO ₂	1	4-Nitroanilin	33 (Lit.: 94) ¹²⁸
21E	-C ₆ H ₄ -4-NO ₂	2	4-Nitroanilin	74 (Lit.: 58) ¹²⁹

* Gesamtausbeute der Vorstufensynthese für drei Syntheseschritte.

Zur Herstellung der gewünschten Zielverbindungen **21A** - **21E** wurden die oben synthetisierten Alkohole wiederum mit (*R, S*)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**4a**) verestert (Abbildung 47 u. Tabelle 17).

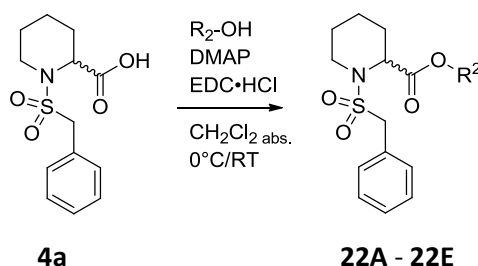


Abbildung 47: Syntheschema der racemischen Verbindungen **22A** - **22E**.

Bei den Derivaten **22B** und **22C** musste die verwendete Benzylschutzgruppe in einem letzten Schritt, wiederum reaktiv entfernt werden. Die Verbindung **22F** und **22G** konnten durch Reduktion der Nitrogruppe mit Pd/C und Wasserstoff aus **22D** bzw. **22E** gewonnen werden. Allerdings stellt sich bei Reinheitsanalysen heraus, dass beide Substanzen zur Zersetzung neigen (Kap. 6.4.3).

Zur praktischen Ausführung wurde ein Äquivalent 3,4,5-Trimethoxyanilin zunächst mit 5 Äquivalenten 3-Hydroxypropionitril klassisch in einer Hydrierbombe bei 15 bar Wasserstoffdruck und Raumtemperatur umgesetzt (Ausbeute: 49 %). Zur Optimierung der Synthese wurde eine Synthwave® Mikrowelle eingesetzt, um bei 100 °C und 20 bar Wasserstoffdruck zu hydrieren. Dadurch konnte die Reaktionszeit im Vergleich zur klassischen Synthese von 4 d auf 3 h reduziert sowie die Ausbeute von 49 % auf 59 % gesteigert werden analog zum Experiment mit 3,4,5-Trimethoxyanilin wurde bei 3,4-Dimethoxyanilin verfahren (Tabelle 18).

Tabelle 18: Übersicht der Phenylaminoalkohole.

Verbindung	R ⁵	Edukt	Ausbeute [%]
21I	OCH ₃	3,4,5-Trimethoxyanilin	59
21J	H	3,4-Dimethoxyanilin	48

Der Mechanismus der Reaktion ist in Abbildung 50 gezeigt. Durch nukleophilen Angriff an das mit Palladium aktivierte Nitril kommt es zur Bildung eines Amidins **A**. Die genaue Struktur des Intermediates ist jedoch nicht bekannt. Unter reduktiven Bedingungen kommt es zur Abspaltung von Ammoniak und Bildung des gewünschten mono-*N*-alkylierten Produkts **B**.¹³⁰

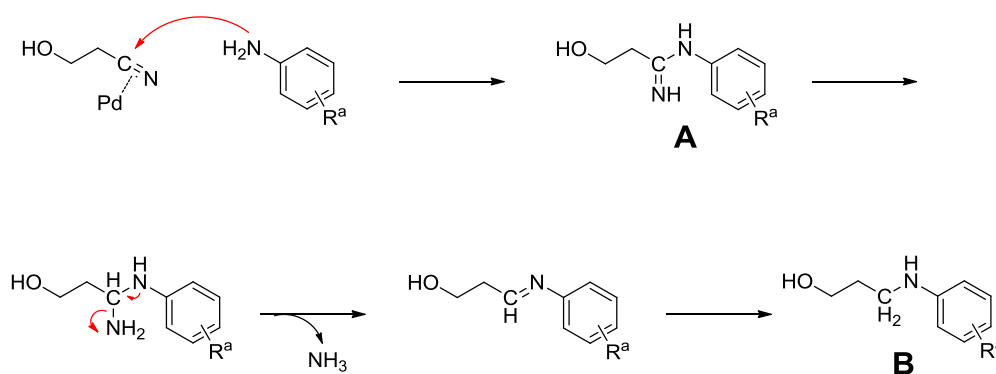


Abbildung 50: Reaktionsmechanismus zur Herstellung von Verbindung **21I** und **21J**.

Um letztendlich die Zielverbindungen **22I** und **22J** zu erhalten wurde nach bekanntem Syntheseweg (*R, S*)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**4a**) und die entsprechende Vorstufen verestert (Tabelle 19).

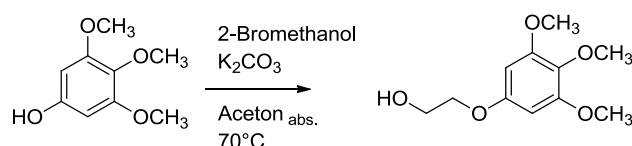
Tabelle 19: Übersicht der racemischen Verbindungen mit Phenylaminoalkoholen.

Verbindung	R ⁵	Edukt	Ausbeute [%]
22I	OCH ₃	21I	96
22J	H	21J	39

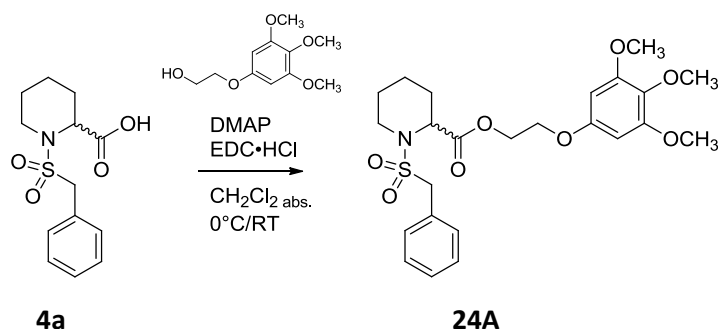
3.4.4 Synthese 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Phenoxyethanolen

Da sich im Verlauf der Synthesen zeigte, dass viele Benzoesäureester eine schlechte Stabilität aufweisen, wurden chemisch stabilere Ether, Amide und *tert.* Amide hergestellt und auf ihre Stabilität sowie inhibitorische Aktivität getestet (Kap. 3.6.1.1).

Mit der Synthese von Phenoxyethanolen sollte eine Methode etabliert werden, um durch Einführung eines Ethers in die Alkylkette die Variabilität der eingesetzten Substituenten am Aromaten zu erhöhen. Nach Gopalakrishnan *et al.*¹³¹ wurden dazu ein Äquivalent 3,4,5-Trimethoxyphenol, 4.0 Äquivalente 2-Bromethanol und 1.5 Äquivalente K₂CO₃ miteinander umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und Reinigung wurde das erwartete Produkt **23A** in einer Ausbeute von 11 % isoliert (Abbildung 51).

**Abbildung 51:** Syntheschema des Phenoxyethanols **23A**.

Der Ether **23A** wurde anschließend mit dem Syntheseblock **4a** mittels Esterbildung verbunden (Abbildung 52).

**Abbildung 52:** Syntheschema der Verbindung **24A**.

Da die Ausbeute für das Phenoxyethanol **23A** mit 11 % sehr gering ausgefallen war, wurde im folgenden 2-Bromethanol durch 2-Chlorethanol ausgetauscht. In folgenden Synthesen wurde ein Äquivalent des Phenols mit 1.2 - 2.0 Äquivalenten 2-Chlorethanol und 2 Äquivalenten K_2CO_3 umgesetzt (Abbildung 53).¹³²

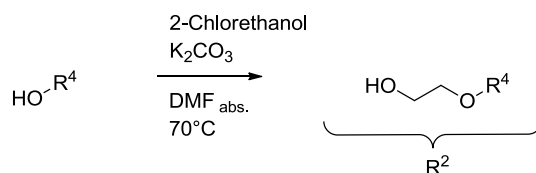


Abbildung 53: Syntheschema der Phenoxyethanole.

Auf diesem Syntheseweg wurde für die verschiedenen Phenoxyethanole durchweg eine höhere Ausbeute als in der Literatur erzielt (Tabelle 20).

Tabelle 20: Übersicht der Phenoxyethanole.

Verbindung	R ⁴	Edukt	Ausbeute [%]
23B	-C ₆ H ₅	Phenol	86 % (Lit.: 53) ¹³³
23C	-C ₆ H ₄ -4-Cl	4-Chlorphenol	94 % (Lit.: 75) ¹³⁴
23D	-3-C ₅ H ₄ N	Pyridin-3-ol	21 % (Lit.: 19) ¹³⁵
23E	-4-C ₅ H ₄ N	Pyridin-4-ol	59 % (Lit.: 19) ¹³⁵
23F	-C ₆ H ₄ -4-NO ₂	4-Nitrophenol	94 % (Lit.: 92) ¹³⁶

Die enantiomerenreinen Verbindungen **S-24B** - **S-24F** wurden über die Veresterung mit der jeweiligen Vorstufe **23B** - **23F**, Entschützung des Piperidinstickstoffs und die Synthese des Sulfonamids hergestellt (Abbildung 54 u. Tabelle 21).

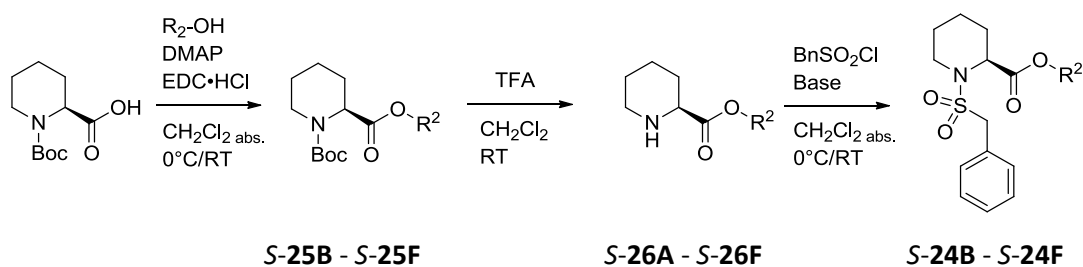
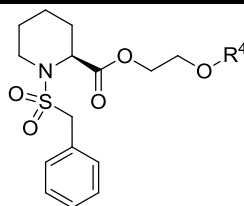


Abbildung 54: Syntheschema der enantiomerenreinen Verbindungen **S-24B** - **S-24F**.

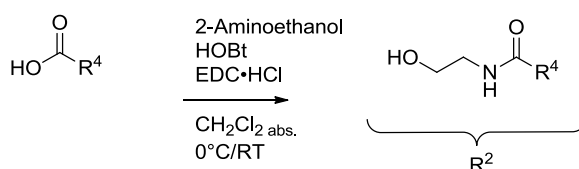
Tabelle 21: Übersicht der S-Enantiomeren-Verbindungen mit Phenoxyethanolen.

Verbindung	R ⁴	Edukt	Gesamtausbeute* [%]
S-24B	-C ₆ H ₅	23B	34
S-24C	-C ₆ H ₄ -4-Cl	23C	32
S-24D	-3-C ₅ H ₄ N	23D	28
S-24E	-4-C ₅ H ₄ N	23E	4
S-24F	-C ₆ H ₄ -4-NO ₂	23F	51

* Gesamtausbeute der Veresterung, Entfernung der Schutzgruppe, Synthese des Sulfonamids für drei Syntheseschritte.

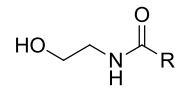
3.4.5 Synthese 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Benzoesäure-2-hydroxyethylamiden

Durch die Einführung eines Amids in der Alkylkette sollten einerseits die synthetischen Möglichkeiten erweitert werden, andererseits sollte die Verbindung durch die Substitution des Esters durch das chemisch stabilere Amid verbessert werden. In Anlehnung an Flynn *et al.*¹⁰⁸ wurde ein Äquivalent eines Benzoesäurederivats mit 1.3 - 1.5 Äquivalenten EDC·HCl, 0.3 - 1.0 Äquivalenten HOBt und einem Äquivalent 2-Aminoethanol umgesetzt (Abbildung 55).

**Abbildung 55:** Syntheschema der Benzoesäure-2-hydroxyethylamide.

Nach Flash-chromatographischer Reinigung konnten die gewünschten Produkte isoliert werden (Tabelle 22).

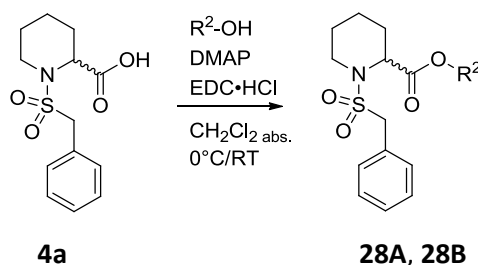
Tabelle 22: Übersicht der Benzoesäure-2-hydroxyethylamide.

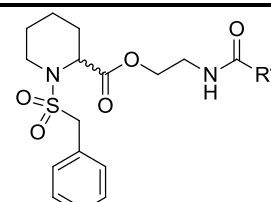


Verbindung	R ⁴	Edukt	Ausbeute [%]
27A	-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	3,4,5-Trimethoxybenzoesäure	87
27B	-3-C ₅ H ₄ N	Nicotinsäure	77 (Lit.: 66) ¹³⁷
27C	-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	3,5-Di(2-methoxyethoxy)benzoesäure (16P)	81
27D	-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	3,5-Di(3-methoxypropoxy)benzoesäure (16Q)	77
27E	-C ₆ H ₄ -3-OCH ₂ -C ₆ H ₁₁	3-(Cyclohexylmethoxy)benzoesäure (16R)	60*

* Gesamtausbeute der Vorstufensynthese für drei Syntheseschritte.

Mittels Esterbildung zwischen dem Präkursor **4a** und den Benzoesäure-2-hydroxyethylamid **27A** und **27B** wurden die Endstufen **28A** und **28B** erhalten (Abbildung 56 u. Tabelle 23).

**Abbildung 56:** Syntheschema der racemischen Verbindungen **28A** und **28B**.**Tabelle 23:** Übersicht der racemischen Verbindungen mit Benzoesäure-2-hydroxyethylamiden.



Verbindung	R ⁴	Edukt	Ausbeute [%]
28A	-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	27A	87
28B	-3-C ₅ H ₄ N	27B	71

Um die Synthese etwas zu vereinfachen, wurden die ersten beiden Schritte - die Amidierung und die Veresterung - zu einer Eintopfsynthese zusammengefasst. Hierzu wurden 1.2 Äquivalente des entsprechenden Benzoesäurederivats mit 1.4 Äquivalente EDC·HCl, 0.2 Äquivalente HOBt und 1.3 Äquivalente des entsprechenden Aminoalkohols umgesetzt. Nach 5 h Rühren wurden zur Reaktionsmischung ein Äquivalent (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure, 1.6 Äquivalente EDC·HCl und 0.3 Äquivalente DMAP hinzugefügt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) und Flash-chromatographischer Reinigung, konnten die gewünschten Zwischenprodukte **S-29B** - **S-29J** erhalten werden, die nach der bekannten Methode (Kap. 3.1.2) weiter zum Endprodukt **S-28B** - **S-28J** umgesetzt wurden (Abbildung 57).

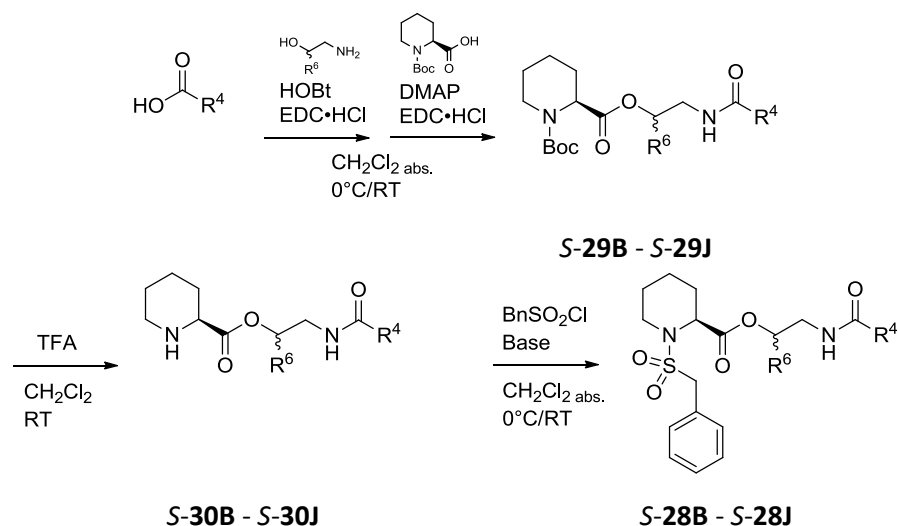
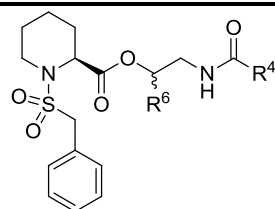


Abbildung 57: Syntheschema der *S*-Enantiomeren-Verbindungen mit verkürzter Synthese.

Des Weiteren wurden verschiedene Aminoethanole als Spacer zwischen der Piperidin-2-carbonsäure und der Benzoesäure eingeführt, um die Auswirkung auf die inhibitorische Aktivität zu testen. Eingesetzt wurden hierbei enantiomerenreine Aminoethanole mit einem *S*- oder *R*-konfigurierten Methyl-Rest in β -Position. Die eingesetzten Edukte und die Ausbeuten dieser Synthesen sind in Tabelle 24 zu finden.

Für die Verbindungen *S-28C*, *S-28D* und *S-28E* wurde der herkömmliche Herstellungsprozess mit der Aufarbeitung des Zwischenproduktes gewählt. Die Ausbeuten der Intermediate sind in Tabelle 22 zu finden.

Tabelle 24: Übersicht der *S*-Enantiomeren-Verbindungen mit Benzoesäure-2-hydroxyethylamiden.



Verbindung	R ⁴	R ⁶	Edukt	Gesamtausbeute* [%]
<i>S-28B</i>	-3-C ₅ H ₄ N	H	Nicotinsäure	12
<i>S-28C</i>	-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	H	27C	77
<i>S-28D</i>	-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	H	27D	68
<i>S-28E</i>	-C ₆ H ₄ -3-OCH ₂ -C ₆ H ₁₁	H	27E	67
<i>S-28F</i>	-C ₆ H ₃ -3-OCH ₃ , 4-OH	H	160	8 ⁺
<i>S-28G</i>	-3-C ₅ H ₄ N	<i>S</i> -CH ₃	Nicotinsäure	29
<i>S-28H</i>	-3-C ₅ H ₄ N	<i>R</i> -CH ₃	Nicotinsäure	47
<i>S-28I</i>	-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	<i>S</i> -CH ₃	3,4,5-Trimethoxybenzoesäure	63
<i>S-28J</i>	-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	<i>R</i> -CH ₃	3,4,5-Trimethoxybenzoesäure	37

* Gesamtausbeute der Veresterung, Entfernung der Schutzgruppe, Synthese des Sulfonamids für drei Syntheseschritte.

⁺ Gesamtausbeute für vier Syntheseschritte bei dem der letzte Schritt die Entschützung darstellt.

3.4.6 Synthese der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäureamidderivate

Zur Synthese der racemischen Verbindung **31A** wurde ein Äquivalent (*R,S*)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**4a**) mit 1.3 Äquivalenten EDC-HCl, 0.4 Äquivalenten HOBT und einem Äquivalent 2-Aminoethanol umgesetzt. Das gewünschte Zwischenprodukt **32A** wurde in 65-%iger Ausbeute isoliert. Das Zielmolekül durch Veresterung der 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure mit der Alkoholfunktion von **32A** in einer Ausbeute von 55 % erhalten werden (Abbildung 58, Kap. 3.1.1).

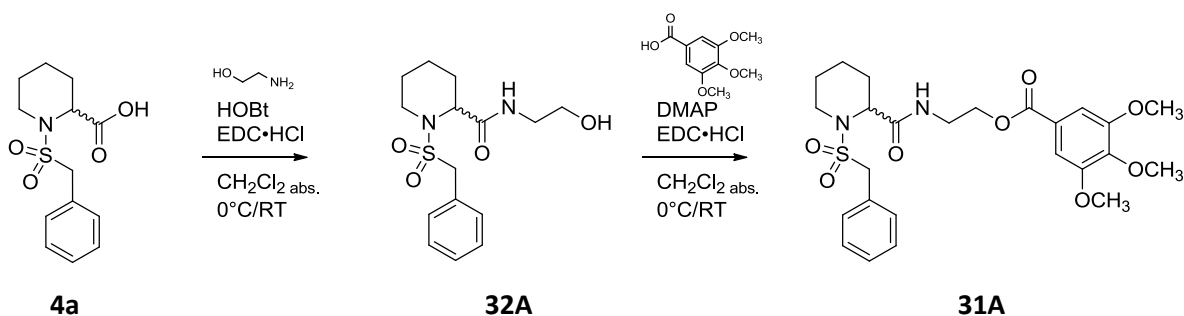


Abbildung 58: Syntheschema der Verbindung **31A**.

Analog zum vorangegangenen Kapitel 3.4.5 wurde auch hier mit einer Eintopfsynthese gearbeitet. Allerdings wurden dieses Mal enantiomerenreine Aminoalkohole mit einem Methyl-Rest in α -Position eingesetzt. Zur Herstellung wurden zunächst ein Äquivalent (*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure, 1.3 Äquivalente EDC-HCl, 0.2 Äquivalente HOBT mit einem Äquivalent des entsprechenden Aminoalkohols umgesetzt. Nach 5 h Rühren wurden zur Reaktionsmischung 0.9 - 1.0 Äquivalente der entsprechenden Benzoesäure, 1.3 Äquivalente EDC-HCl, 0.2 Äquivalente DMAP hinzugefügt (Abbildung 59). Nach der Aufarbeitung und anschließender Entschützung mit TFA in CH_2Cl_2 wurde das Sulfonamid mit Hilfe von einem Äquivalent Benzylsulfonsäurechlorid und 3 Äquivalenten DIPEA aufgebaut (Tabelle 25).

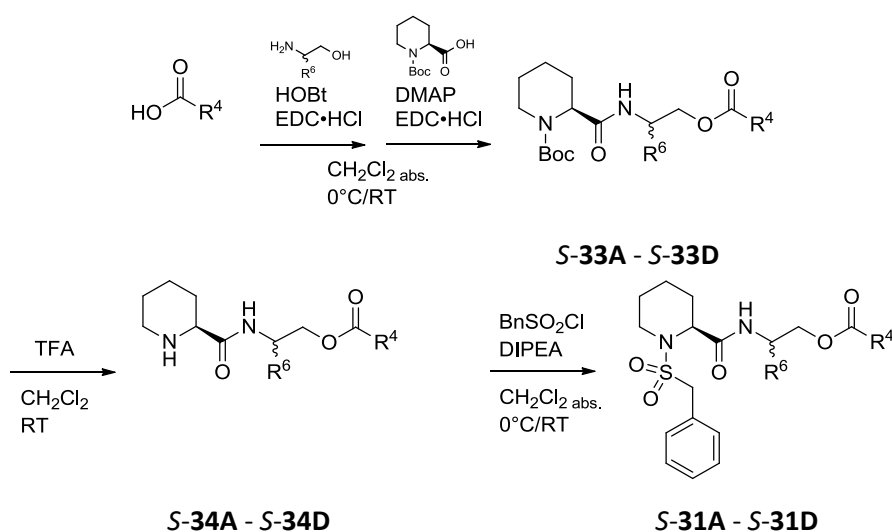
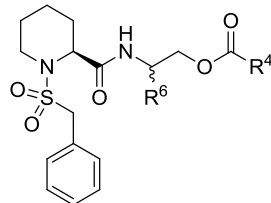


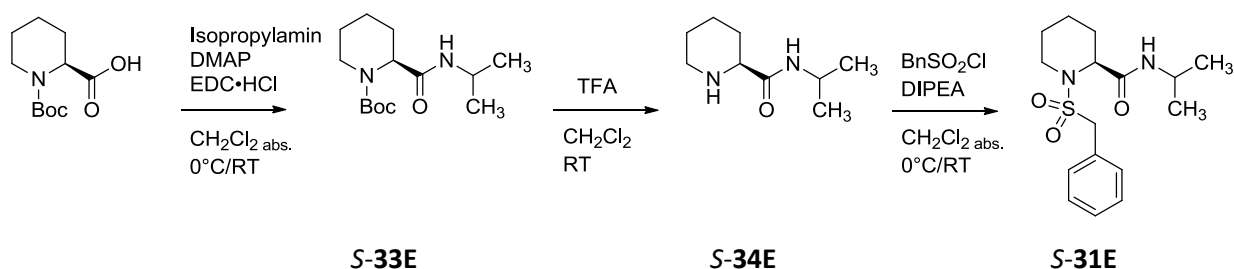
Abbildung 59: Syntheschema der *S*-Enantiomeren-Verbindungen mit verkürzter Synthese.

Tabelle 25: Übersicht der (*S*)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäureamid-Derivate.


Verbindung	R ⁴	R ⁶	Edukt	Gesamtausbeute* [%]
S-31A	-C ₆ H ₂ - 3,4,5-(OCH ₃) ₃	H	3,4,5-Trimethoxybenzoesäure	18
S-31B	-3-C ₅ H ₄ N	H	Nicotinsäure	20
S-31C	-C ₆ H ₂ - 3,4,5-(OCH ₃) ₃	S-CH₃	3,4,5-Trimethoxybenzoesäure	29
S-31D	-C ₆ H ₂ - 3,4,5-(OCH ₃) ₃	R-CH₃	3,4,5-Trimethoxybenzoesäure	38

* Gesamtausbeute der Amidierung und Veresterung, Entfernung der Schutzgruppe, Synthese des Sulfonamids für drei Syntheseschritte.

Für die Synthese von (*S*)-1-(Benzylsulfonyl)-*N*-isopropylpiperidin-2-carboxamid (**S-31E**) wurden gemäß einer modifizierten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ ein Äquivalent (*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure mit 1.3 Äquivalenten EDC·HCl, 0.2 Äquivalenten HOBt und einem Äquivalent Isopropylamin umgesetzt. Nach vollständiger Reaktion wurde das Reaktionsgemisch Flash-chromatographisch gereinigt (Ausbeute: 90 %). Anschließend wurde analog zur Synthesevorschrift für die enantiomerenreinen Verbindungen verfahren (Kap. 3.1.2). Hierfür wurde das entstandene Zwischenprodukt **S-33E** mit TFA in CH₂Cl₂ in einer Ausbeute von 99 % entschützt, um darauf das Benzylsulfonamid **S-31E** mit Hilfe von einem Äquivalent Benzylsulfonsäurechlorid und 3.0 Äquivalenten DIPEA in einer Ausbeute von 53 % zu erhalten (Abbildung 60).

**Abbildung 60:** Syntheschema der Verbindung **S-31E**.

3.4.7 Synthese 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylatderivate mit tertiären Amiden, Diamiden und Acetaniliden

Um den inhibitorischen Effekt der Amide näher zu untersuchen, wurden *tert.* Amidderivate, Diamide und Acetanilide hergestellt.

Für die beiden *tert.* Amidderivate **S-35A** und **S-35B** wurde wiederum die Synthesevorschrift für die enantiomerenreinen Verbindungen unter Verwendung von 2-(Methylamino)ethanol angewandt (Kap. 3.4.6). Die Verbindungen **S-35A** bzw. **S-35B** konnten in einer Gesamtausbeute für drei Syntheseschritte von 41 % bzw. 8 % erhalten werden (Abbildung 61).

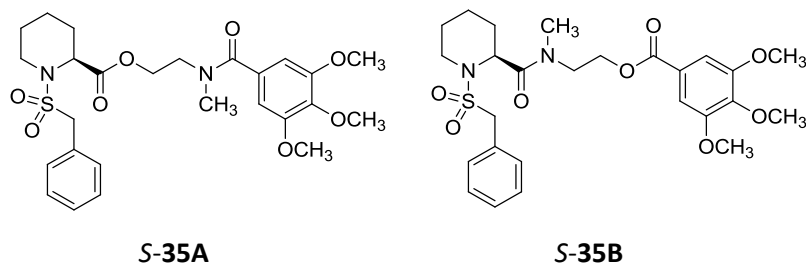


Abbildung 61: Verbindungen **S-35A** und **S-35B**.

Startpunkt der Synthese das Diamid **35C** war abermals ein Äquivalent (*R,S*)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**4a**), das mit 1.3 Äquivalenten EDC·HCl, 0.5 Äquivalenten HOBT und einem Äquivalent *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbammat umgesetzt wurde. Nach Flash-chromatographischer Reinigung des Reaktionsgemisches konnte eine Ausbeute von 83 % für die Zwischenstufe erzielt werden. Nach der Entfernung der Boc-Schutzgruppe mit TFA (Ausbeute **32B**: 99 %), wurde ein Äquivalent Nicotinsäure vorgelegt und 1.2 Äquivalente EDC·HCl, 0.5 Äquivalente HOBT sowie ein Äquivalent des oben entschützten Präkursors **32B** zugegeben. Das mittels Flash-Chromatographie gereinigte Produkt **35C** wurde in einer Ausbeute von 40 % erhalten (Abbildung 62).

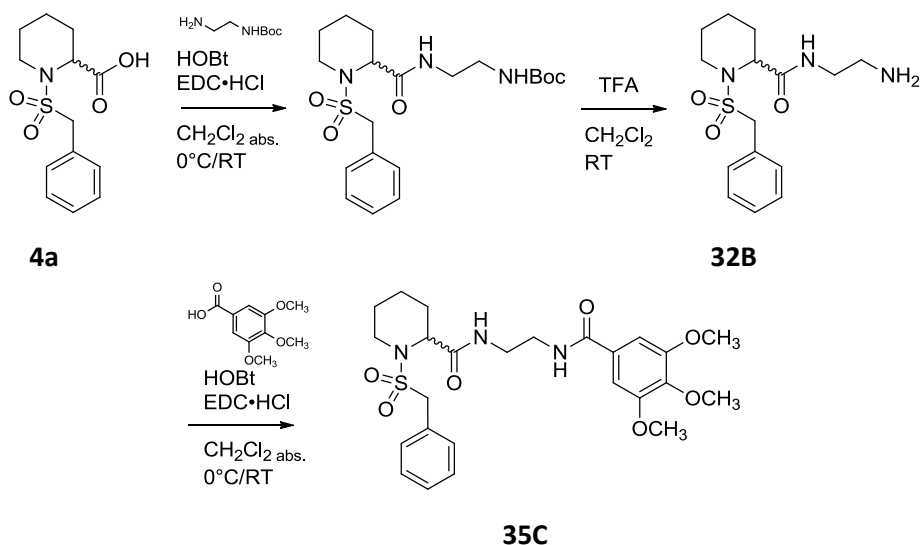


Abbildung 62: Syntheschema der Verbindung **35C**.

3-Oxo-3-((3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)propyl (*R,S*)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**35D**) wurde, wie retrosynthetisch in

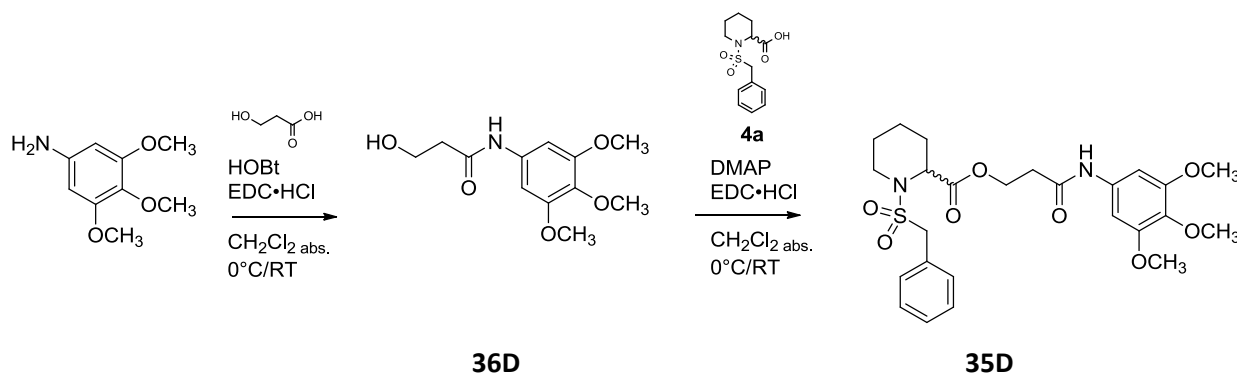


Abbildung 63 zeigt, hergestellt. Dazu wurden ein Äquivalent 3-Hydroxypropionsäure, 1.3 Äquivalente EDC·HCl und 0.3 Äquivalente HOBt mit einem Äquivalent 3,4,5-Trimethoxyanilin umgesetzt. Nach Flash-chromatographischer Reinigung wurde das gewünschte Zwischenprodukt **36D** in 43-%iger Ausbeute erhalten. In einem letzten Schritt wurde der oben hergestellte Alkohol **36D** mit (*R,S*)-1-(Benzyl-sulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**4a**) zum gewünschten Produkt verestert (Ausbeute: 36 %).

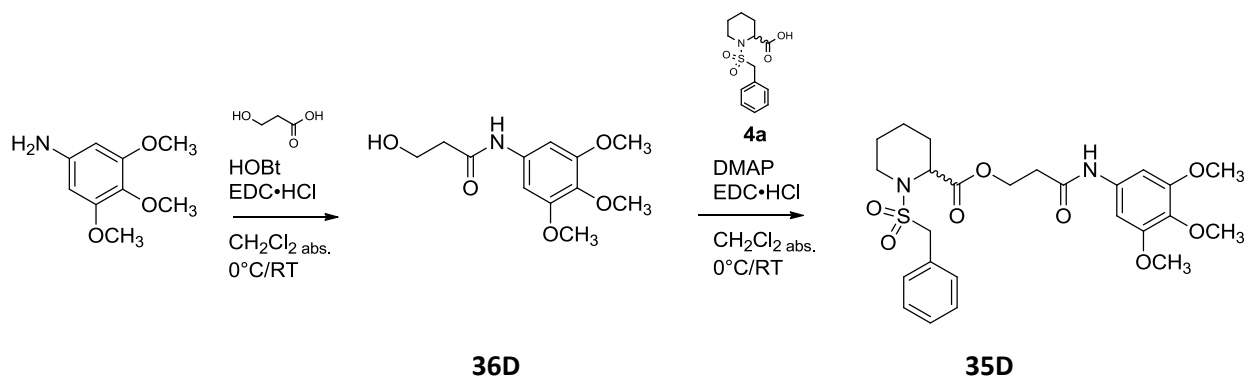
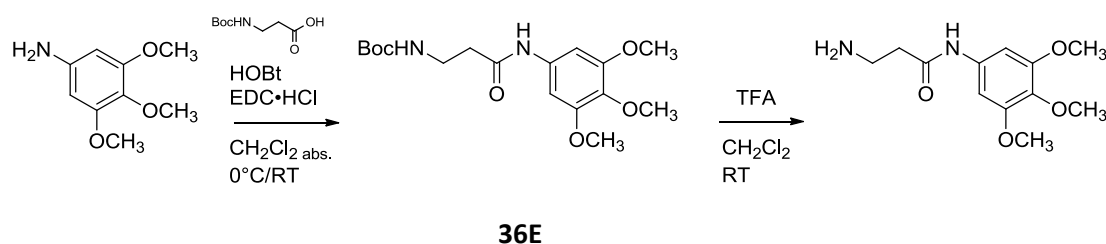


Abbildung 63: Syntheschema der Verbindung **35D**.

Für diese Synthese von *S*-**35E** wurde zunächst ein Äquivalent 3-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)propionsäure nach einer abgeänderten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ vorgelegt und 1.3 Äquivalente EDC·HCl, 0.4 Äquivalente HOBt sowie ein Äquivalent 3,4,5-Trimethoxyanilin zugegeben. Das in 64-%iger Ausbeute isolierte Zwischenprodukt **36E** wurde zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in TFA und CH₂Cl₂ gegeben. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in abs. CH₂Cl₂ aufgenommen und mit 1.9 Äquivalenten DIPEA versetzt. Darauf wurde weiter nach der bekannten Synthesevorschrift für die *S*-Enantiomere vorgegangen, um *S*-**35E** in einer Ausbeute von 53 % zu erhalten (Abbildung 64).



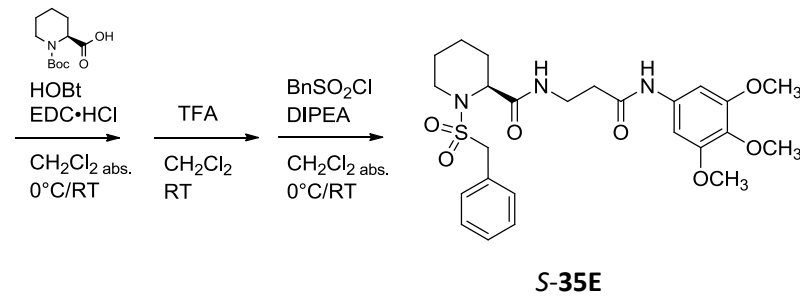
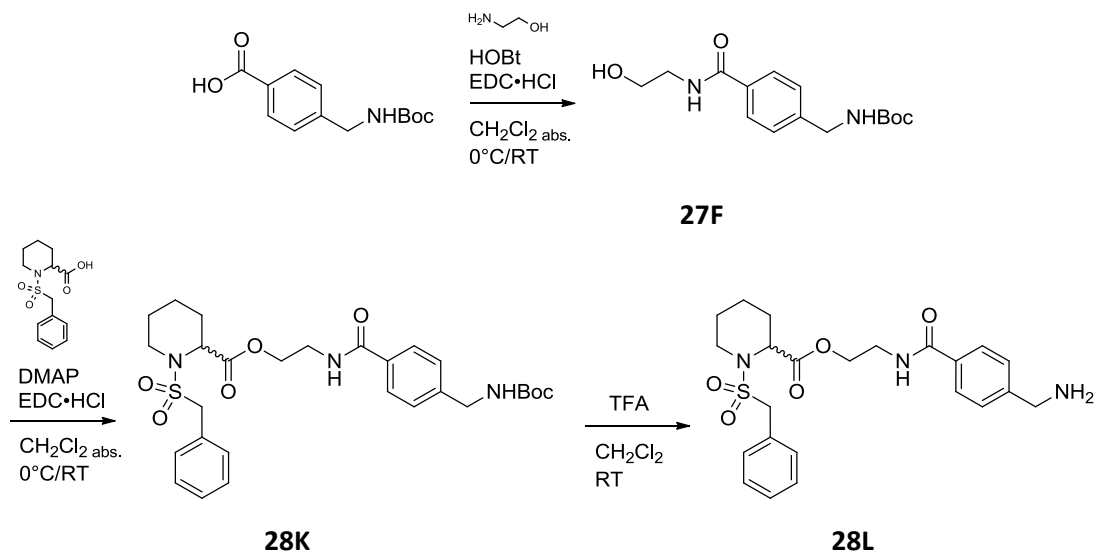


Abbildung 64: Syntheschema der Verbindung **S-35E**.

Synthese eines Biotinmarkiertem Derivates

Allgemein bildet die Interaktion von Biotin mit dem Glykoprotein Avidin eine nützliche Grundlage für nicht-radioaktive Methoden zur Reinigung, Detektion, Immobilisierung und Wirkstoffmarkierung.¹³⁸ Die Wechselwirkung dieser beiden ist mit einem K_D von 10^{-14} - 10^{-15} M⁻¹ die stärkste bekannte nicht-kovalente Verbindung eines Proteins mit einem Präkursor.¹³⁹ Diese Eigenschaft kann man sich in der Wirkstofffindung zu Nutze machen. Ein Piperidinsäure-Derivat, das mit Biotin markiert wurde, könnte zur Identifikation des Zielproteins dienen. Damit könnte nochmals verifiziert werden, dass die Verbindungen an Mip binden. Nebenbei könnten auch noch weitere Interaktionen der Substanzklasse in der Zelle festgestellt werden.

Zur Synthese dieses Derivates konnte ausgehend von 4-(((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-methyl)benzoesäure als Edukt für die bekannte Reaktionskaskade die Verbindung **28M** synthetisiert werden (Abbildung 65).



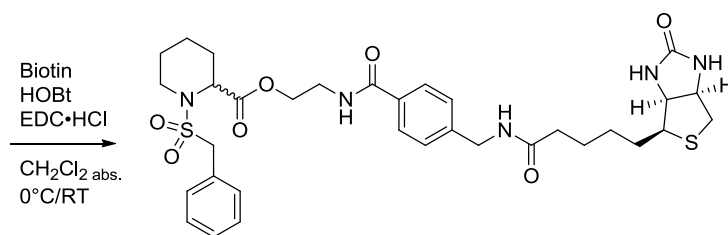
**28M**

Abbildung 65: Syntheschema des markierten Biotin Derivats **28M**.

Dazu wurde zunächst das Zwischenprodukt **27F** über die wiederum bekannte Synthesevorschrift für die enantiomerenreinen Verbindungen hergestellt (Ausbeute: 67 %). Anschließend wurden die Präkursor (*R,S*)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**4a**) und **27F** mittels EDC·HCl, DMAP verestert. Durch Entschützung des Amins mit TFA in CH₂Cl₂ und darauf folgender Amidknüpfung mit einem Äquivalent Biotin, 1.1 Äquivalenten **28L**, 1.3 Äquivalenten EDC·HCl und 0.3 Äquivalenten HOBt wurde die Zielverbindung **28M** in einer 40-%igen Ausbeute erhalten.

3.5 Pharmakologische Untersuchungen

Die Piperidin-2-carbonsäuren und einige ihrer Zwischenprodukte wurden in einem im Jahre 1984 entwickelten enzymatischen PPlase-Assay¹⁴⁰ auf ihre inhibitorische Aktivität getestet. Die Testungen wurden im Falle des LpMip von Dr. M. Weiwad an der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg und im Falle des BpMip unter der Leitung von Dr. I. Norville am „Defence science and technology laboratory“ (Dstl) sowie unter der Leitung von Dr. N. Harmer an der Universität Exeter in Großbritannien ausgeführt.

Für die Durchführung des PPlase-Assays wurden zuvor die jeweiligen Mips an der Universität Halle-Wittenberg (LpMip) bzw. am Dstl in Großbritannien (BpMip) exprimiert und gereinigt. Im *In-vitro*-Assay wird eine Protease-gekoppelte enzymatische Reaktion genutzt. Hierbei wird das Substrat Succinyl-Ala-Phe-Pro-Phe-*p*-Nitroanilin eingesetzt, dessen Bindung zum Chromophor *p*-Nitroanilin von α -Chymotrypsin nur gespalten werden kann, wenn die Amidbindung zwischen Prolin und Phenylalanin in *trans*-Stellung ist. PPlasen (Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen) besitzen die Fähigkeit die Umwandlung des *cis*-Konformeres der Aminosäure Prolin in das *trans*-Konformer zu katalysieren. (Abbildung 66).

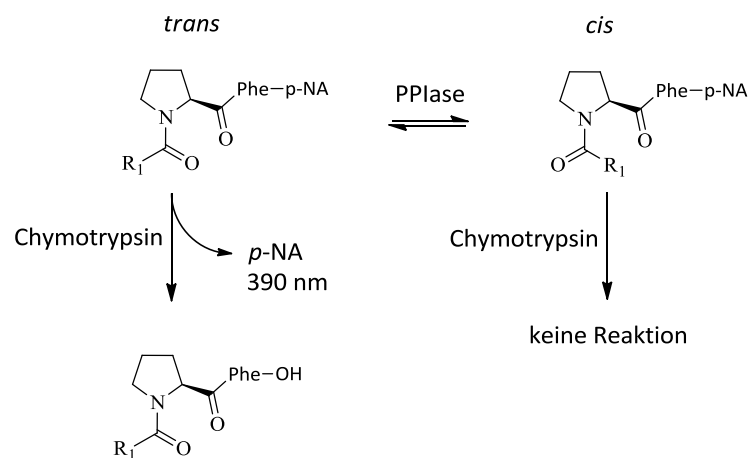


Abbildung 66: Schematische Darstellung der Funktionsweise des PPlase-Assays.

Unter Assay-Bedingungen (pH = 7,8, 10 °C) liegt das Substrat größtenteils als *trans*-Konformer vor (80 - 95%).¹⁴¹ Dieses Konformer kann von α -Chymotrypsin gespalten werden und das *p*-Nitroanilin freisetzen, das bei 390 nm Wellenlänge UV-Vis-spektroskopisch detektiert werden kann. Der dadurch bedingte starke Anstieg der Absorption in den ersten Sekunden der Messung ist in Abbildung 67 gezeigt. Anschließend kann das vorhandene Mip die Umwandlung des übrigen *cis*-Konformers in das *trans*-Konformer katalysieren. Im Verlauf der Reaktion werden somit die entstehenden *trans*-Konformere immer wieder von α -Chymotrypsin gespalten. Durch die Freisetzung des Chromophors über die gemessene Zeit, kommt es zu charakteristischen

Absorptionskurven. Bei Einsatz eines PPIase-Inhibitors kommt es zur Verringerung der PPIase-Aktivität und damit auch zu einem flacheren Kurvenverlauf.

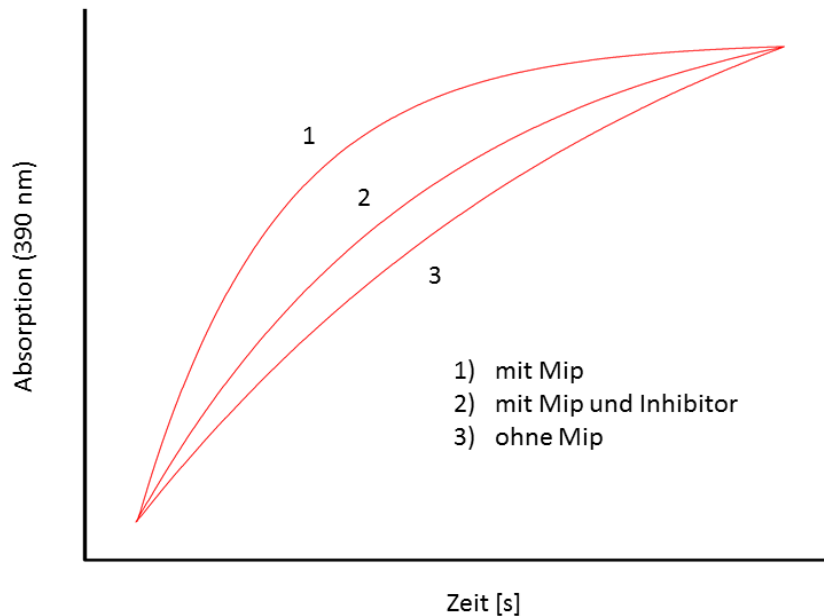


Abbildung 67: Schematische Darstellung der Absorptionskurven mit und ohne Mip bzw. Inhibitor.

Für den Enzymassay werden in einem 96-Well-Plate Substrat, Mip und ggf. Inhibitor in einem 4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonsäure-Puffer (HEPES-Puffer, pH = 7.8) vorgelegt. Nach der Zugabe von α -Chymotrypsin startet die Messung der Absorption alle 3 s für insgesamt 300 s. Aus den erhaltenen Kurven kann mit Hilfe der Gleichung 1 die Geschwindigkeitskonstante k_{ges} ermittelt werden.

$$y = y^0 + a(e^{-k_{ges}x}) \quad (\text{Gleichung 1})$$

Von der so berechneten Konstante wird der gemessene Nullwert (Messung ohne Mip) abgezogen, um die enzymatische Konstante k zu erhalten. Aus der folgenden Formel kann der k_{cat}/K_M -Parameter des Enzyms bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen berechnet werden (Gleichung 2).

$$\frac{k_{cat}}{K_M} = \frac{k}{[MIP]} \quad (\text{Gleichung 2})$$

Die katalytische Effizienz bzw. die Spezifität wird durch den k_{cat}/K_M -Wert wiedergegeben. Hierbei ist k_{cat} eine Konstante erster Ordnung, die die maximale Zahl der umgesetzten Substrat-Moleküle pro Enzym und Sekunde wiedergibt. Die Michaelis-Menten-Konstante K_M gibt die Substratkonzentration bei halbmaximaler Reaktionsgeschwindigkeit an.¹⁰⁰ Je kleiner der K_M -Wert eines Enzyms für das Substrat ist, desto größer ist die katalytische Effizienz.

Für den PPlase-Assay wird nun der k_{cat}/K_M -Wert der Kontrolllösung (ohne Inhibitor) als 100 % der Enzymaktivität gesetzt und die gemessenen Werte bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen dazu ins Verhältnis gesetzt. Mit Hilfe eines Analyseprogramms kann diese Restaktivität gegen die Konzentration in einen exponentiellen Zusammenhang gebracht werden, um den IC_{50} -Wert zu errechnen.

Für BpMip ist der k_{cat}/K_M -Wert bei gleicher Substratmenge etwa fünf Mal größer als für LpMip. Diesem Effekt liegt keine Substratspezifität zugrunde, unterstreicht jedoch die Bedeutsamkeit der PPlase-Aktivität für BpMip.⁵⁴ Dieser Unterschied muss beim Vergleich der Inhibitionswerte beachtet werden.

Weiterhin wurden im Teilprojekt Z1 des SFB 630 mittels eines AlamarBlue-Assay die Zytotoxizität der Substanzen an der murinen Makrophagen-Zelllinie J774.1 bestimmt.¹⁴² Mit Hilfe dieser Daten konnten die Selektivitätsindizes ($SI_{\text{Tox}} = IC_{50}(\text{J774.1})/IC_{50}(\text{LpMip})$ oder $K_i(\text{BpMip})$) bestimmt werden.

3.5.1 Struktur-Wirkungs-Beziehungen an LpMip und BpMip

Während das Racemat der Leitstruktur **1a** einen IC_{50} -Wert von 9 μM am Legionellen Mip aufweist, zeigt das *S*-Enantiomer **S-1a** einen IC_{50} -Wert von 6 μM und das *R*-Enantiomer **R-1a** einen IC_{50} -Wert von 12.8 μM . Ähnliche Beobachtungen wurden auch für BpMip gemacht. Es ist also von einer enantioselektiven Wirkung der Inhibitoren auszugehen, die auch Holt *et al.*⁷² bereits für Piperidin-2-carbonsäuren an FKBP12 beobachtete. Auch das reine *S*-Enantiomer **S-1a**⁺ zeigte eine leicht bessere Inhibition von 5.2 μM (IC_{50} -Wert) an LpMip als **S-1a** (Tabelle 26, vgl. Kap. 3.1.2).

Tabelle 26: Übersicht über die an LpMip und BpMip getesteten am Benzylring unsubstituierten Wirkstoffe.

Verbindung	R ²	Toxizität, J774.1 (IC_{50} , μM)	BpMip (IC_{50} , μM)	BpMip (K_i , μM)	BpMip SI_{Tox}	LpMip (IC_{50} , μM)	LpMip SI_{Tox}
1a	Trim	44.5	0.8 ± 0.1	1.25 ± 0.3	36	9.0 ± 0.7	5
S-1a	Trim	48.4	0.12 ± 0.09	0.16 ± 0.02	303	6.0 ± 0.7	8
S-1a ⁺	Trim	36.2	n. d.	n. d.	-	5.2 ± 0.5	7
R-1a	Trim	66.9	1.9 ± 0.3	1.2 ± 0.3	56	12.8 ± 6.2	5
8a	Pyr	> 100	0.69 ± 0.3	0.57 ± 0.2	> 175	10.7 ± 1.8	> 9
S-8a	Pyr	> 100	0.26 ± 0.08	0.15 ± 0.03	> 667	5.8 ± 0.5	> 17

⁺ reines *S*-Enantiomer

Durch den Ersatz des Trimethoxyphenyl-Rests gegen eine Pyridinfunktionalität (**8a** u. **S-8a**) konnte die inhibitorische Aktivität gegen LpMip und BpMip teilweise erhöht und die Toxizität erniedrigt werden (IC_{50} -Wert $> 100 \mu\text{M}$), was in einem deutlich höheren Selektivitätsindex resultiert. Ein weiterer positiver Aspekt war die deutlich bessere Löslichkeit in PBS-Puffer (Kap. 3.6.1.4).

Im Vergleich zu den Legionellen sind die IC_{50} -Werte bei BpMip deutlich niedriger, weil der K_{cat}/K_M -Wert für BpMip mehr als fünf Mal größer ist als der von LpMip.⁵⁴ Für BpMip wurden ebenfalls K_i -Werte (Dissoziationskonstante des Enzym-Inhibitor-Komplexes), die im Gegensatz zu IC_{50} -Werten von der Substratkonzentration unabhängig sind, bestimmt. Aus diesem Grund werden hier die K_i -Werte zur Aktivitätsbetrachtung herangezogen.

Die vollständige Liste der K_i - und IC_{50} -Werte aller Verbindungen ist im Anhang in Kap. 7.6 zu finden.

3.5.1.1 Substitution am Benzylrest des Sulfonamids


Wie aus den Docking-Studien (Kap. 3.2) vorgeschlagen wurden Wirkstoffe mit unterschiedlichen Substituenten am Benzylring des Sulfonamids hergestellt und getestet (Tabelle 27).

Eine Substitution des Benzylrings in *para*-Position ist gegenüber einer *meta*-Substitution leicht bevorzugt. Die besten inhibitorischen Aktivitäten zeigten die Verbindungen **8b** (*p*-NO₂), **S-8n** (*p*-Cl), **S-8u** (*p*-F) erhalten werden. Da nur **S-8u** einen Toxizitäts- IC_{50} -Wert von $> 100 \mu\text{M}$ aufwies, wurde nur diese Verbindung für weitere Experimente in Betracht gezogen.

Darüber hinaus wurde festgestellt, dass große Substituenten in *para*- oder *meta*-Stellung wie zum Beispiel Isopropyl, Acetyl und 1-Methoxy-1-oxopropan-2-yl die Wirksamkeit deutlich verringern. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der verfügbare Platz in der Bindetasche begrenzt ist oder Abstoßungskräfte wirken.

Um die Notwendigkeit des Benzylsulfonamids zu ergründen, wurden unterschiedliche funktionelle Gruppen am Stickstoff der Piperidin-2-carbonsäure eingeführt. Weder Sulfonamide (**S-12d**), Amide (**12c**) noch Diketone (**S-12e**) konnten nur annähernd die inhibitorische Wirkung der Leitstruktur erreichen. Ergänzend zu den von C. Juli untersuchten Verbindungen ist das Benzylsulfonamid ein essentieller Baustein, der zu den potentesten Mip-Inhibitoren führt.¹⁰⁰

Tabelle 27: Übersicht über repräsentative Wirkstoffe mit Substitutionen am/des Benzylrest/s des Sulfonamids.

							
Verbindung Racemat	R ³	Toxizität J774.1 (IC ₅₀ , μM)	BpMip (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i , μM)	BpMip SI _{Tox}	LpMip (IC ₅₀ , μM)	LpMip SI _{Tox}
8b	-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ - p-NO₂	56.7	0.3 ± 0.1	0.17 ± 0.03	334	3.9 ± 0.3	15
8d	-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ - p-NH₂	> 100	3.5 ± 1.7	4.2 ± 0.7	> 24	21.4 ± 3.9	> 5
8f	-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ - p-NH-(CH(CH₃)₂)	44.3	n. d.	4.5 ± 1.7	10	44.5 ± 16	1
8h	-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ - m-NH-CO-CH₃	> 100	7 ± 4	21 ± 8	5	74.9 ± 15	> 1
8j	-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ - m-NH-CO-C₄H₅N₂	52.5	11.5 ± 6	2.9 ± 0.5	18	28.9 ± 3.2	2
8k	-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ - m-NH-(CH(CH₃)₂)	57.4	3.8 ± 1.5	4.3 ± 0.5	13	41.5 ± 9.7	1
12c	-CO-CH ₂ -O-C ₆ H ₄ - p-Cl	50.9	6.3 ± 4	17 ± 4	3	89.3 ± 5.7	1
Verbindung S-Enantiomer	R ³	Toxizität, J774.1 (IC ₅₀ , μM)	BpMip (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i , μM)	BpMip SI _{Tox}	LpMip (IC ₅₀ , μM)	LpMip SI _{Tox}
S-8c	-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ - m-NO₂	48.2	0.48 ± 0.17	0.46 ± 0.06	105	7.9 ± 1.2	6
S-8t	-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ - m-Cl	43.3	0.23 ± 0.08	0.18 ± 0.01	241	7.5 ± 1.0	6
S-8n	-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ - p-Cl	33.6	0.21 ± 0.08	0.13 ± 0.02	259	2.4 ± 0.1	14
S-8o	-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ - p-CH₃	43.7	0.43 ± 0.1	0.29 ± 0.03	151	2.9 ± 0.7	15
S-8u	-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ - p-F	> 100	0.072 ± 0.03	0.097 ± 0.02	> 1031	5.7 ± 0.8	> 18
S-8v	-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ - p-CF₃	43.4	0.40 ± 0.18	0.42 ± 0.1	103	2.6 ± 0.3	17
S-8w	-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ - p-Br	42.3	0.31 ± 0.09	0.298 ± 0.04	142	3.3 ± 0.4	13
S-12d	-SO ₂ -C ₆ H ₄ - m-NO₂	51.4	1.6 ± 0.8	1.1 ± 0.2	47	24.0 ± 2.8	2
S-12e	-CO-CO-C ₆ H ₅	88.1	3.2 ± 1.2	5.5 ± 1.1	16	142 ± 17.5	1

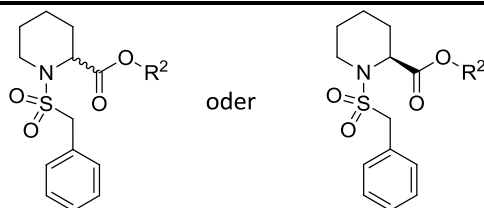
3.5.1.2 Substitution des Trimethoxyphenyl-Rests

In diesem Kapitel wurde der Einfluss des Rests an der Estergruppe der Piperidin-2-carbonsäure auf die inhibitorische Aktivität untersucht.

Aus diesen Studien ging hervor, dass die kleineren Verbindungen, die nur einen Alkylrest an der Esterfunktion tragen (**13B** u. **13C**), eine deutliche Verringerung der anti-PPIase-Aktivität aufweisen. Dies lässt darauf schließen, dass trotz der in Studien gefundenen oberflächlichen Exponiertheit des Piperidin-2-carbonsäureester-Rests dieser einen Beitrag zur Bindung leistet.

Es wurden einerseits *sek.* Amine, Ether sowie eine zweite Ester- oder eine Amidfunktion in die Alkylkette eingefügt als auch die Substitution am Aromaten variiert (Tabelle 28).

Tabelle 28: Übersicht über repräsentative Wirkstoffe mit Substitution des Trimethoxyphenyl-Rests.



Verbindung Racemat	R ²	Toxizität, J774.1 (IC ₅₀ , μM)	BpMip (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i , μM)	BpMip SI _{Tox}	LpMip (IC ₅₀ , μM)	LpMip SI _{Tox}
13B	-C ₂ H ₄ -OH	> 100	1.6 ± 0.3	2.8 ± 0.4	> 36	94 ± 26	> 1
13C	-CH(CH ₃) ₂	> 100	4.7 ± 1.2	1.8 ± 0.6	> 56	79.2 ± 3.6	> 1
18B	-C ₂ H ₄ -OCO-C ₆ H ₂ - 3,4,5-(OCH ₃) ₃	27.6	0.45 ± 0.1	0.097 ± 0.02	285	4.9 ± 0.8	6
18H	-C ₂ H ₄ -OCO-C ₆ H ₂ - 3,4,5-(OH) ₃	41.4	0.45 ± 0.12	0.43 ± 0.08	96	1.4 ± 0.1	30
28A	-C ₂ H ₄ -NHCO-C ₆ H ₂ - 3,4,5-(OCH ₃) ₃	> 100	0.25 ± 0.1	0.522 ± 0.11	> 192	5.1 ± 0.9	> 20
22I	-C ₃ H ₆ -NH-C ₆ H ₂ -3,4,5- (OCH ₃) ₃	22.8	n. d.	n. d.	-	9.7 ± 1.2	2
Verbindung S-Enantiomer	R ²	Toxizität, J774.1 (IC ₅₀ , μM)	BpMip (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i , μM)	BpMip SI _{Tox}	LpMip (IC ₅₀ , μM)	LpMip SI _{Tox}
S-18D	-C ₂ H ₄ -OCO-3-C ₅ H ₄ N	> 100	0.22 ± 0.08	0.091 ± 0.03	> 1099	2.6 ± 0.6	> 39
S-18I	-C ₂ H ₄ -OCO-C ₆ H ₄ - 4-COOH	> 100	n. d.	0.58	> 172	3.3 ± 0.3	> 30
S-18P	-C ₂ H ₄ -OCO-C ₆ H ₃ - 3,5-(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	> 80*	0.42 ± 0.05	0.47 ± 0.07	> 170	8.6 ± 1.3	> 9
S-24D	-C ₂ H ₄ -O-3-C ₅ H ₄ N	> 100	2.2 ± 0.4	0.25 ± 0.06	> 400	7.7 ± 2.5	> 13
S-28B	-C ₂ H ₄ -NHCO-3-C ₅ H ₄ N	> 100	0.42 ± 0.18	0.29 ± 0.06	> 345	11.4 ± 1.7	> 9

S-28C	$-\text{C}_2\text{H}_4\text{-NHCO-C}_6\text{H}_3\text{-}$ 3,5-(CH₂CH₂OCH₃)₂	> 100	0.58 ± 0.08	0.98 ± 0.29	> 102	5.6 ± 0.7	> 18
S-28F	$-\text{C}_2\text{H}_4\text{-NHCO-C}_6\text{H}_3\text{-}$ 3-OCH₃, 4-OH	> 100	0.16 ± 0.08	0.093 ± 0.01	> 1075	3.2 ± 0.4	> 31
S-28G	$-\text{CH}_2(\text{S-CH}_3)\text{CH}_2\text{-}$ NHCO-3-C₅H₄N	> 100	0.32 ± 0.12	0.26 ± 0.04	> 385	3.5 ± 0.5	> 29
S-28H	$-\text{CH}_2(\text{R-CH}_3)\text{CH}_2\text{-}$ NHCO-3-C₅H₄N	> 100	0.99 ± 0.4	0.81 ± 0.13	> 124	11.5 ± 2.2	> 9
S-28I	$-\text{CH}_2(\text{S-CH}_3)\text{CH}_2\text{-}$ NHCO-C₆H₂- 3,4,5-(OCH₃)₃	> 100	n. d.	n. d.	-	2.2 ± 0.1	> 46

* Präzipitation bei angegebener Konzentration.

- Nahezu alle Diester-Verbindungen wiesen eine größere inhibitorische Aktivität an LpMip als die Referenzsubstanzen **8a/S-8a** bzw. **1a/S-1a** auf. Für BpMip ist **S-18D** bis dato die Substanz mit der höchsten anti-PPIase-Aktivität. Noch bleibt zu klären, inwiefern die Aktivität auf den zweiten Ester zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse müssen allerdings aufgrund der Stabilitätstests kritisch betrachtet werden, da sich herausstellte, dass viele dieser Diester-Derivate nicht sehr stabil im Puffermedium sind (Kap. 3.6.1.1).
- Die maßgebliche Änderung beim Design der Inhibitoren war die Substitution des Benzoessäureesters durch ein Amid (**18B** ↔ **28A**, **S-18D** ↔ **S-28B**, **S-18P** ↔ **S-28C**). Damit konnte die chemische Stabilität und Löslichkeit in PBS-Puffer entscheidend verbessert werden (siehe Kap. 3.6). Hervorzuheben ist die dem Rapamycin strukturell ähnlichste Verbindung **S-28F**, für die einer der niedrigsten K_i-Werte an BpMip von 0.093 μM erhalten wurde.
- Um die chemische Stabilität des Piperidin-2-carbonsäureesters weiter zu erhöhen und einen möglichen lipophilen Adressaten in der PPIase-Bindetasche anzusprechen, wurde - ähnlich wie bei bereits bekannten Arbeiten⁷¹ - eine Methylgruppe in Nachbarschaft zum Piperidin-2-carbonsäureester eingeführt. Auffällig war, dass bei den Wirkstoffen (**S-28G** ↔ **S-28H**), bei denen das Konfigurationszentrum der Methylgruppe eine S-Konfiguration aufweist, eine erhöhte inhibitorische PPIase-Aktivität als bei den rechts drehenden Verbindungen beobachtet wurde. Für LpMip konnte hier mit **S-28I** die Substanz mit dem höchsten SI-Wert erhalten werden.
- **S-24D** als Vertreter der Verbindungen mit einem Ether in der Alkylkette zeigte eine gute anti-PPIase Aktivität, die zwischen dem Diester- und Amidderivat einzuordnen ist; zudem war die Löslichkeit der Verbindung in PBS-Puffer gut.
- Für Verbindungen mit *sek.* Amin (z.B. **22I**) in der Alkylkette wurde keine Verbesserung der inhibitorischen Aktivität festgestellt.

- Bei allen weiteren synthetischen Variationen wie den Piperidin-2-carbonsäureamid-, *tert.* Amid-, Diamid- und Acetanilidderivaten konnte keine nennenswerte Steigerung der anti-PPIase-Aktivität beobachtet werden (siehe Kap. 3.4.6 u. 3.4.7).

Abschließend ist ein Austausch der Trimethoxyphenyl-Gruppe sinnvoll, um einerseits die *In-vitro*-Aktivität zu steigern und um andererseits die Löslichkeit in PBS-Puffer zu verbessern.

3.5.1.3 Betrachtung der Ligandeneffizienz für BpMip

Neben der Aktivität und Toxizität spielen für einen potentiellen Wirkstoffkandidaten noch weitere Faktoren wie zum Beispiel die ADME-Eigenschaften (engl. adsorption, distribution, metabolism und excretion) eine Rolle. Einige physikochemische Eigenschaften lassen sich durch einfache Molekülparameter bereits vorhersagen. Hier findet die „Lipinski’s rule of five“ Anwendung.

Tabelle 29: Zusammenfassung der „Lipinski’s rule of five“ nach Lipinski *et al.*^{143,144} und ergänzt durch Veber *et al.*¹⁴⁵

Variable	„Rule of five“
clogP	≤ 5
Molekulare Masse	≤ 500 g/mol
Wasserstoffdonoren	< 5
Wasserstoffakzeptoren	< 10
PSA	≤ 140 Å
Rotierbare Bindungen	≤ 10

Nach diesen Regeln haben oral bioverfügbare Wirkstoffe ein Molekulargewicht von maximal 500 g/mol und einen logP-Wert kleiner 5.¹⁴⁴ Die logP-Werte der Substanzen wurden in dieser Arbeit mit Hilfe von Chemdraw Ultra 13.0 berechnet, aber zur Validierung auch experimentell mittels HPLC bestimmt. Weiterhin sollte ein Wirkstoff nicht mehr als 5 Wasserstoffdonoren und nicht mehr als 10 Wasserstoffakzeptoren aufweisen. Zwei weitere wichtige Faktoren, die die Bioverfügbarkeit beeinflussen, sind die von Veber *et al.*¹⁴⁵ vorgeschlagene „polar surface area“ (PSA) und die Anzahl der rotierbaren Bindungen. Die ebenfalls mit Chemdraw Ultra 13.0 berechnete PSA sollte kleiner als 140 Å sein und das Molekül sollte nicht mehr als 10 rotierbare Bindungen aufweisen, um eine gute Bioverfügbarkeit zu gewährleisten.¹⁴⁶ Da fast alle Verbindungen diese Kriterien erfüllen, sei an dieser Stelle auf Kapitel 7.6 verwiesen, wo alle diese berechneten Werte für die hergestellten Verbindungen zusammengestellt sind.

Für eine differenziertere Betrachtung der Inhibitionsergebnisse für BpMip sowie zur weiteren Optimierung der Strukturen ist es nicht nur sinnvoll, die potentesten Verbindungen zu betrachten, sondern die Substanzen auch im Hinblick auf ihre Effizienz zu untersuchen. Darunter versteht man

die Reflexion verschiedener Parameter, um gesetzte Werte möglichst optimal zu erreichen. Häufig besteht eine Korrelation zwischen Molekülmasse bzw. Lipophilie und Aktivität. Kritisch ist, dass mit größerer Lipophilie und Molekülmasse eines potentiellen Wirkstoffs eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, dass diese Substanz aufgrund von Off-Causal-Effekten in der Klinik scheitert.¹⁴⁷ Deshalb werden im Wirkstoffdesign verschiedene Konzepte angewandt, um die Aktivitäten mit physiochemischen Parametern in Verbindung zu bringen. Die Liganden-Effizienz (ligand efficiency, LE) gibt das Verhältnis von Aktivität zur Anzahl der Schweratome (heavy atoms, HA, nicht-Wasserstoffatome) wieder. Außerdem spielt die Lipophile-Liganden-Effizienz (lipophilic ligand efficiency, LLE), die eine Relation zwischen Aktivität und Lipophilie wiedergibt, eine wichtige Rolle (Tabelle 30).^{147, 148}

Tabelle 30: Formeln zur Berechnung der LE und LLE.

ligand efficiency	$LE = (1.37 \div HA) \cdot pK_i$
lipophilic ligand efficiency	$LLE = pK_i - \text{clogP}$ oder $\log D_{7,4}$

Das Ziel im Wirkstoffdesign sollte es sein, die Affinität der Leitstruktur bei gleichbleibender Effizienz zu verbessern. Oft kommt es während des Optimierungsprozesses zwangsläufig zur Erhöhung der Molekülgröße (molecular obesity) und der Lipophilie.

Für die Berechnung der LLE wurden die experimentellen $\log D_{7,4}$ -Werte verwendet (Kap. 3.6.1.3). Trägt man die LE gegen die LLE auf, so können Verbindungen mit einem LE über 0.3 und einer LLE über 5 als „drug-like“ und damit als geeignete Wirkstoffkandidaten angesehen werden. Abbildung 68 zeigt, dass fast alle Verbindungen am optimalen Effizienzbereich liegen.

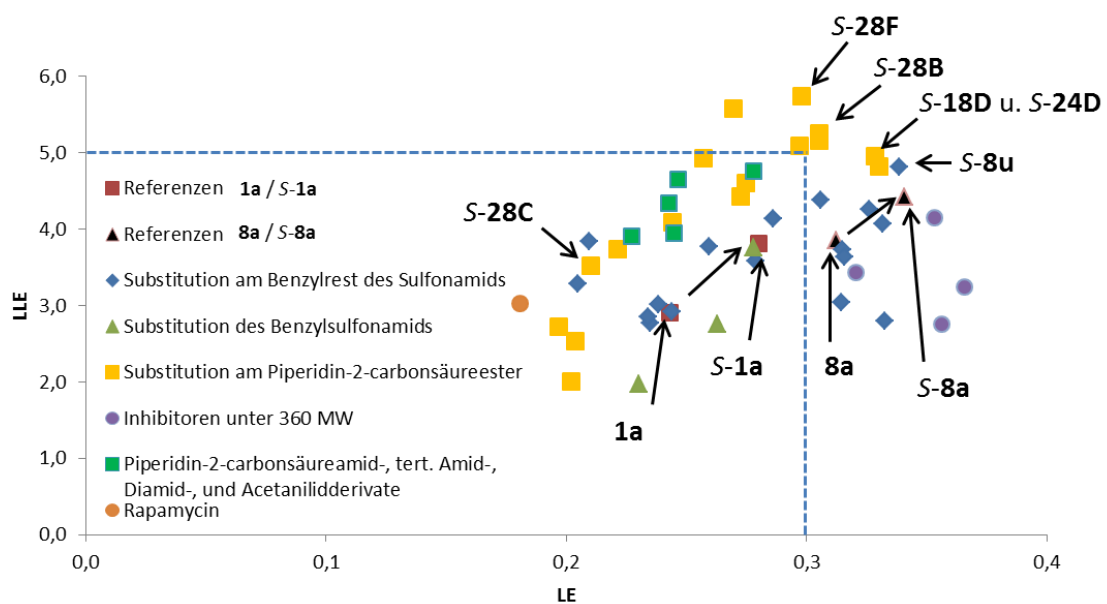


Abbildung 68: LE und LLE der an BpMip getesteten Verbindungen.

Die Leitstruktur **1a/S-1a** liegt deutlich unterhalb dieser Grenzen, wohingegen **8a/S-8a** die LE-Grenze von 0.3 überschreiten und folglich bessere Leitstrukturen ergeben. Eine Verbesserung von LE und LLE ist vom Racemat zur enantiomerenreinen Verbindung zu erkennen, da sich die inhibitorische Wirksamkeit erhöht. Aussichtsreiche Kandidaten sind die Verbindungen **S-8u**, **S-18D**, **S-24D**, **S-28B** und **S-28F** (Abbildung 69). **S-28C** liegt zwar jenseits des Optimums, gilt aber aufgrund der guten Aktivität im Infektionsassay (Kap. 3.5.2) als aussichtsreicher Kandidat für die therapeutische Anwendung. Aus diesem Sachverhalt wird auch der größte Nachteil dieser Vorhersage ersichtlich. Für die komplexe Wirkstofffindung sind noch andere Faktoren, wie *In-vivo*-Aktivität, Toxizität, Pharmakokinetik u. v. m. von Belang, die nicht alle in diese Modelle einfließen können.

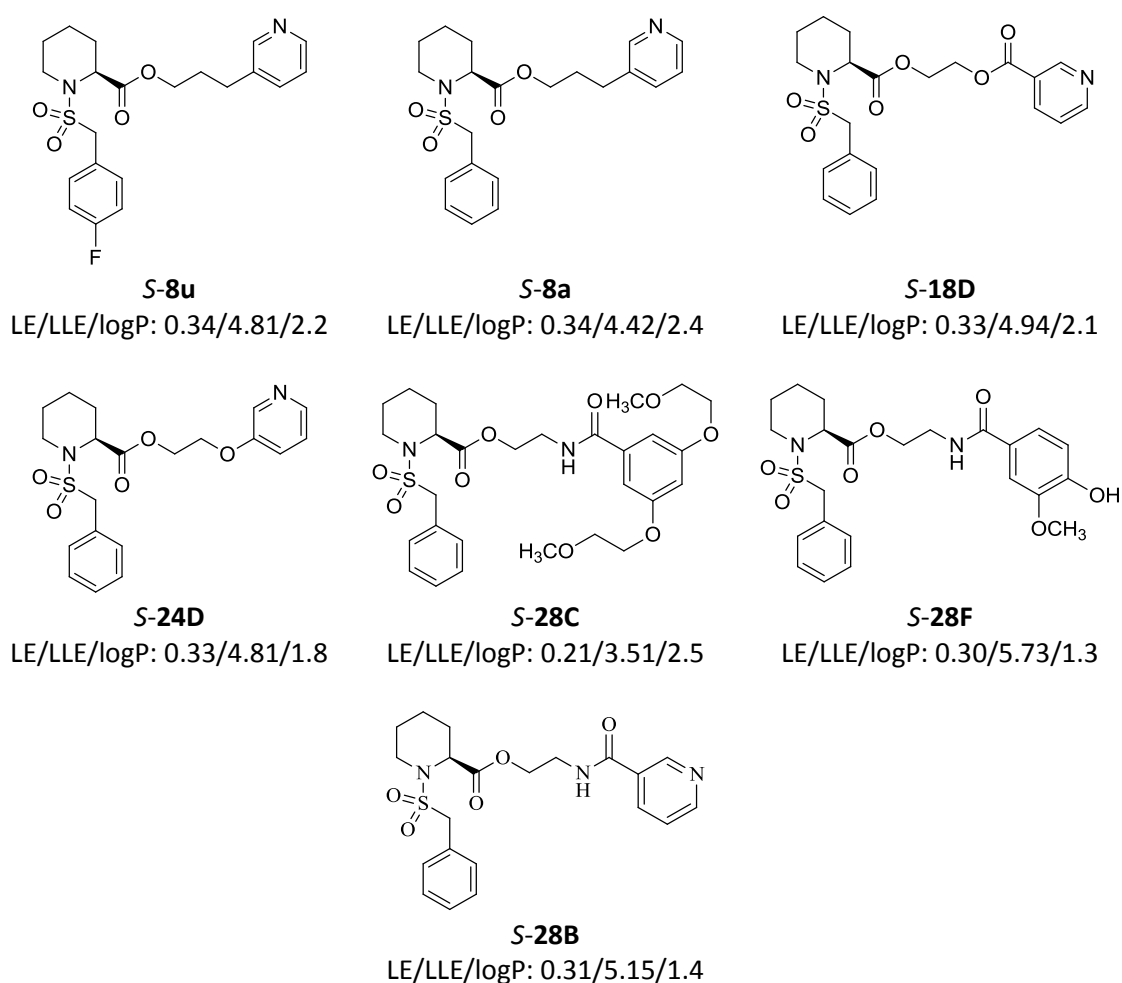


Abbildung 69: Strukturformeln der Verbindungen mit dem aussichtsreichsten LE/LLE-Verhältnis.

Ferner sind Rapamycin, Piperidin-2-carbonsäureamid-, *tert.* Amid-, Diamid- und Acetanilidderivate sowie Verbindungen ohne Benzylsulfonamid unterhalb der „drug-like“ Grenzen zu finden. Die Verbindungen mit einem Molekulargewicht von unter 360 g/mol zeigen die höchsten LE-Werte und haben damit die höchste Bindungsaffinität pro nicht-Wasserstoffatom. Folglich könnten diese Substanzen bei der Weiterentwicklung und Optimierung der Inhibitoren dienlich sein.

Die Hypothese von Hansch *et al.*¹⁴⁹ verdeutlicht auch heute noch ihre Gültigkeit: „Without convincing evidence to the contrary, drugs should be made as hydrophilic as possible without loss of efficacy.“ Je niedriger der logP-Wert einer Substanz, desto bessere LLE-Wert hat sie. Hopkins *et al.*¹⁴⁷ stellten zusätzlich fest, dass die Erhöhung der LLE mit einer Verbesserung der ADME-Eigenschaften einhergeht. Dies ist auf die niedrigere Lipophilie und auf die erhöhte Spezifität zurückzuführen. Diese Hypothese konnte in dieser Arbeit in Bezug auf logP-Wert und Löslichkeit für viele Substanzen bestätigt werden. Die in Abbildung 69 gezeigten Wirkstoffe besitzen einen im Verhältnis zur Leitstruktur niedrigen logP-Wert und ebenso eine moderate bis hohe Löslichkeit in PBS-Puffer (siehe Kap. 3.6.1.3 u. 3.6.1.4). Für zukünftige Entwicklungen könnte die Vorhersage von Bindungsaffinitäten zwischen Ligand und Zielprotein ein entscheidender Schritt sein, um die Vorhersagen und damit die Wirkstoffentwicklung noch effektiver und effizienter zu gestalten.¹⁴⁸

3.5.2 Infektionsassay an Burkholderien

Mit dem von I. Norville und M. Sarkar-Tyson entwickelten Zell-basierten Infektionsassay wurde die Wirksamkeit der Inhibitoren zusätzlich zur PPlase-Aktivität untersucht.⁷⁵ Dabei wurden mit Burkholderien infizierte Makrophagen zusammen mit den Inhibitoren inkubiert und anschließend mit Hilfe eines LDH-Kits die Überlebensrate der Makrophagen gemessen (Abbildung 70).

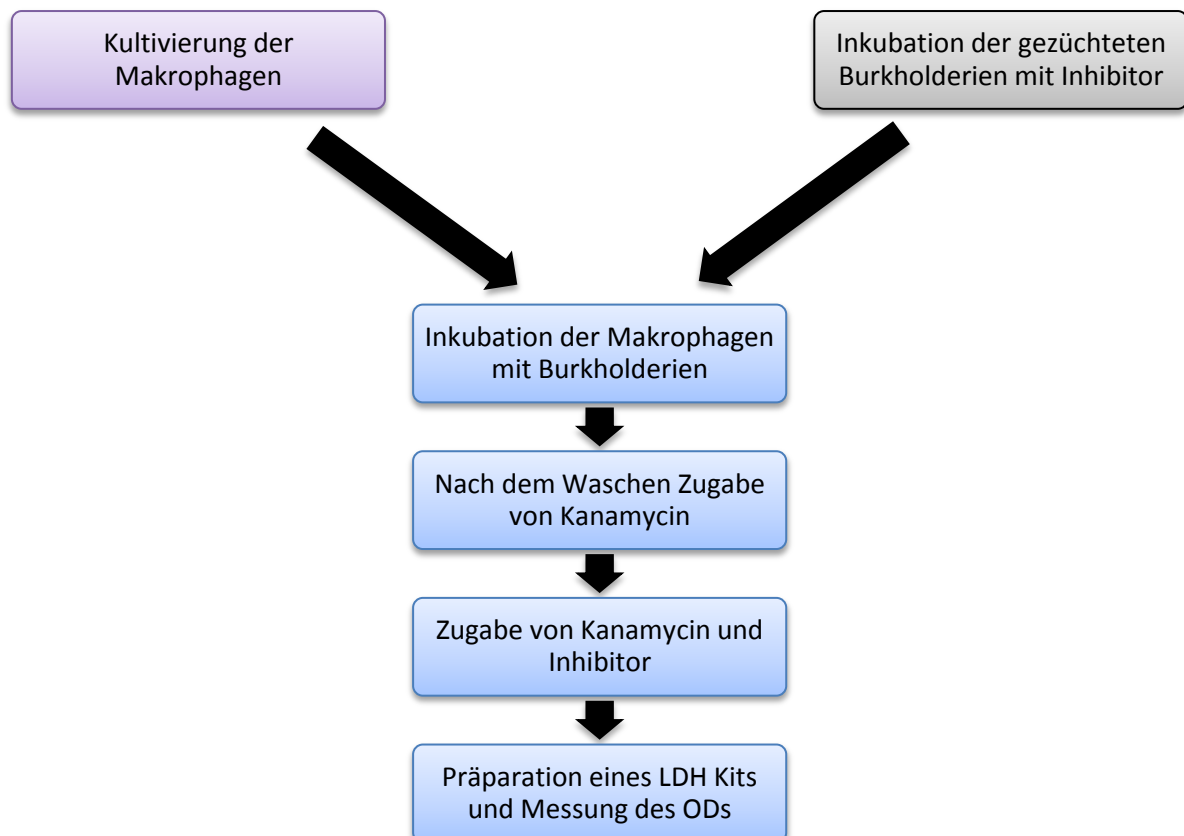


Abbildung 70: Schematische Darstellung des Zellassays.

Zunächst wurden Makrophagen (J774.1) kultiviert und anschließend mit einer verdünnten Bakteriensuspension von *B. pseudomallei* (K96243) mit DMSO (Kontrolle) oder Inhibitor (Endkonzentration 50 µM) in DMSO inkubiert. Nach dem Waschen mit PBS-Puffer, wurde mit einer Kanamycin (1 mg/mL) behandelt, um Burkholderien außerhalb der Makrophagen abzutöten. In einem nächsten Schritt wurde das Medium entfernt und die infizierten Makrophagen mit einer Lösung aus Kanamycin (250 µg/mL) sowie den jeweiligen Aliquotes an DMSO bzw. Inhibitor (Endkonzentration: 50 µM) abermals inkubiert. (Kap. 6.5)

Im Folgenden wurde ein LDH-Kit (Lactatdehydrogenase) nach der Gebrauchsanweisung präpariert. Durch die Messung der Lactatdehydrogenase, welche bei Lyse aus den Zellen austritt, kann eine Aussage über das Verhältnis der durch Einfluss der Burkholderien geschädigten zu den intakten Zellen gewonnen werden. Dabei wird die Kontrolle als Bezugspunkt 100-%iger Zytotoxizität verwendet. Je niedriger der prozentuale Wert, desto mehr Makrophagen haben überlebt. Also konnte eine Lyse in Folge der Infektion mit Burkholderien durch den Wirkstoff verhindert werden. Um aussagekräftige Werte zu erhalten, wurde eine Sechs-fach Bestimmung durchgeführt. In Abbildung 71 und Tabelle 31 sind für jede Substanz die Mittelwerte dargestellt.

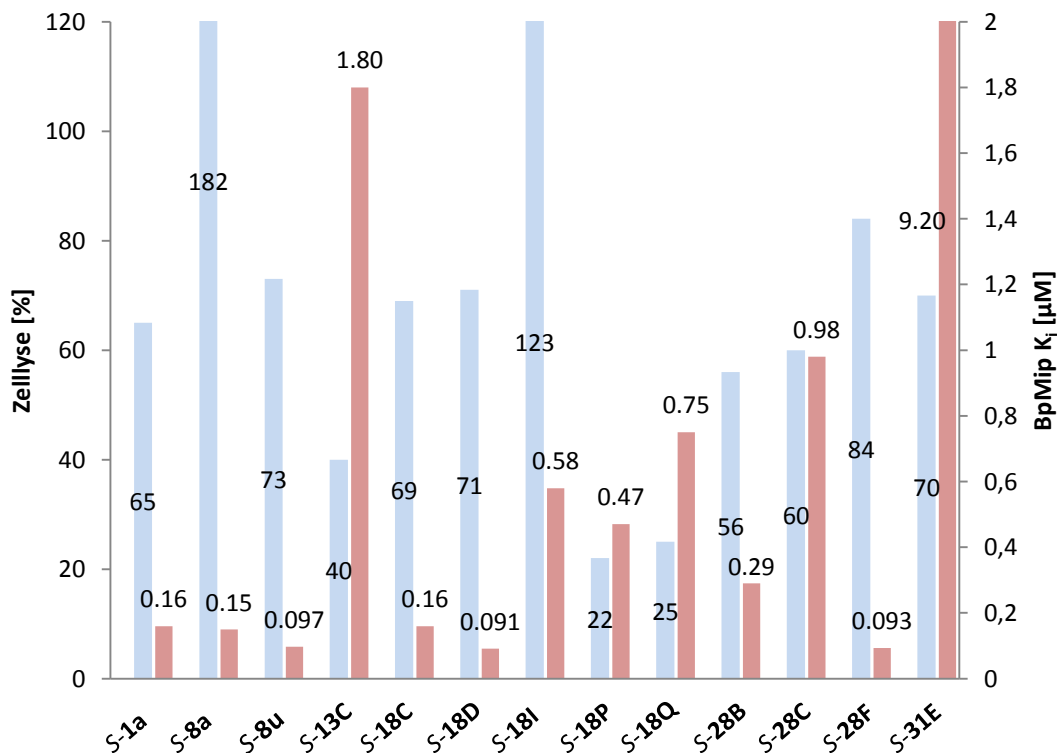
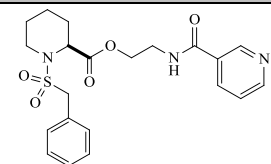
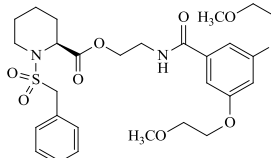
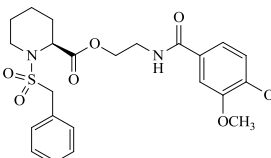
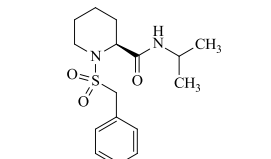


Abbildung 71: Darstellung der Ergebnisse des Infektionsassays (blau) mit den K_i -Werten (rot).

Tabelle 31: Ergebnisse des Infektionsassay an Burkholderien für ausgewählte Verbindungen.

Verbindung S-Enantiomer	Struktur	BpMip (K_i , μM)	Zellyse [%]
S-1a		0.16 ± 0.02	65
S-8a		0.15 ± 0.03	182*
S-8u		0.097 ± 0.02	73
S-13C		1.8 ± 0.6	40
S-18C		0.16 ± 0.02	69
Verbindung S-Enantiomer	Struktur	BpMip (K_i , μM)	Zellyse [%]
S-18D		0.091 ± 0.03	71
S-18I		0.58	123*
S-18P		0.47 ± 0.07	22
S-18Q		0.75 ± 0.16	25

Verbindung S-Enantiomer	Struktur	BpMip (K _i , μM)	Zelllyse [%]
S-28B		0.29 ± 0.06	56
S-28C		0.98 ± 0.29	60
S-28F		0.093 ± 0.01	84
S-31E		9.2 ± 1.2	70

*Toxische Wirkung der Inhibitoren auf die Makrophagen

Die erhaltenen Prozentwerte der Zelllyse korrelieren nicht mit den aus dem PPIase-Assay bekannten K_i-Werten. Die geringsten Zelllyseprozentsätze lieferten S-18P und S-18Q mit 22 % und 25 % sowie S-13C mit 40 % Zelllyse. Die Inhibitoren S-1a, S-8u, S-18C, S-18D, S-28B, S-28C und S-31E lieferten noch aussichtsreiche Werte zwischen 56 - 73 %. Obwohl S-28F die höchste inhibitorische Aktivität im PPIase-Assay aufweist, zeigt es eine niedrige Aktivität im Infektionsassay (84 % Zelllyse). Bei S-8a und S-18I konnte gar eine Forcierung der Makrophagen-Sterblichkeit festgestellt werden (>100 %). Es ist anzunehmen, dass diese Substanzen eine toxische Wirkung an Makrophagen zeigen. Eine Erklärung für dieses Phänomen kann nicht gefunden werden, zumal sich die Verbindungen S-8a (182 % Zelllyse) und S-8u (73 % Zelllyse) strukturell sehr ähnlich sind, deren Aktivitäten im Infektionsassay jedoch weit auseinander driften.

Für Verbindungen S-24D und S-28G konnte eine geringe Zytotoxizität an Makrophagen (IC₅₀ = >100 μM) im Assay des SFB 630 festgestellt werden, wohingegen diese Verbindungen eine erhöhte Toxizität im Infektionsassay aufwiesen. In weiteren Untersuchungen des SFB 630 konnte für bei beiden Verbindungen S-24D und S-28G bei einer Erhöhung der Inhibitorkonzentration eine signifikante Erniedrigung der Anzahl der Zellen beobachtet werden. Da die LDH-Aktivität mit der Anzahl der lysierten Zellen über den kompletten Inkubationszeitraum korreliert, der Zytotoxizitätsassay sich aber aus dem Prozentwert toter Zellen zur Anzahl aller Zellen nach 72 h ergibt, könnten dies als Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse dienen. Folglich wären diese beiden Systeme zur Messung der Zytotoxizität nicht vergleichbar.

3.5.3 NMR-Experimente an LpMip

Für die entscheidende Frage, ob ein Zielprotein eine geeignete „drugability“ aufweist, wird mit experimentellen und computergestützten Methoden nach einer nutzbaren Bindetasche gesucht. Mit Hilfe der NMR-Spektrometrie gelang Shuker *et al.*¹⁵⁰ im Jahr 1996 der Durchbruch im fragmentbasierten Wirkstoffdesign mit der Entwicklung eines nanomolaren Inhibitors für die Bindetasche des FKBP.

Allgemein muss unterschieden werden, ob bei NMR-Untersuchungen ein Ligand oder ein Protein beobachtet wird. Bei der Untersuchung des Liganden kann die Änderung der chemischen Verschiebung bis zum Magnetisierungstransfer zwischen Protein und Ligand detektiert werden. Diese ligandbasierten Methoden besitzen eine hohe Empfindlichkeit und eine niedrige Fehlerquote.¹⁵¹

Für die in dieser Arbeit angewandte proteinbasierte Methode wurden zur Untersuchung der Bindungsverhältnisse zwischen Ligand und Protein an der Universität Bayreuth in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Paul Rösch von Dr. Kristian Schweimer ¹⁵N-HSQC-Experimente (Heteronuclear Single Quantum Coherence) durchgeführt. Dabei kommt es unter Einfluss eines Inhibitors am ¹⁵N-markierten Protein zur Veränderung der chemischen Verschiebung im Vergleich zum ungebundenen Protein. Mit dieser Methode konnte anhand der Aminosäuresequenz die Bindetasche identifiziert werden.^{100, 150}

Für die Messungen wurde die ¹⁵N markierte C-Domäne des Mip⁷⁷⁻²¹³ aus *Legionella pneumophila* verwendet.^{57, 152} Die zu testenden Verbindungen wurden in 10 % Acetonitril-d₃ mit einer Proteinkonzentration von 0.1 - 0.2 mM, einer Ligandkonzentration von 1 – 2 mM und in einem Protein-Ligand-Verhältnis von 1:10 oder 1:20 vermessen.

Mit Hilfe der Gleichung 3 konnte die Veränderung der chemischen Verschiebung vom ungebundenen Protein im Vergleich zum Protein-Ligand-Komplex dargestellt werden.

$$\text{Veränderung der chemischen Verschiebung} = \left[\partial(^1\text{H}) + \left(0.1 \cdot \partial(^{15}\text{N}) \right) \right]^{\frac{1}{2}} \text{ (Gleichung 3)}$$

Eine Änderung der chemischen Verschiebung von 0.04 ppm gilt als signifikant. Bereits Juli *et al.*¹⁰⁰ konnte **S-1a** als eine an LpMip bindende Substanz identifizieren, die auch im PPIase-Assay eine entsprechende inhibitorische Aktivität zeigt. Dabei waren die Aminosäuren Tyr55, Phe65, Asp66, Ser67, Val82, Ile83, Gly115 und Phe126 jene, die die größten Änderungen in der chemischen Verschiebung zeigten. Die graphische Auswertung erfolgt durch Auftragung der Veränderung der chemischen Verschiebung gegen die Aminosäuresequenz des Proteins. Für fast alle titrierten Substanzen, die eine Inhibition der PPIase-Aktivität zeigten, ergaben sich große Veränderungen

der chemischen Verschiebung. Exemplarisch ist die Grafik der Verbindung **S-28B** gezeigt (Abbildung 72).

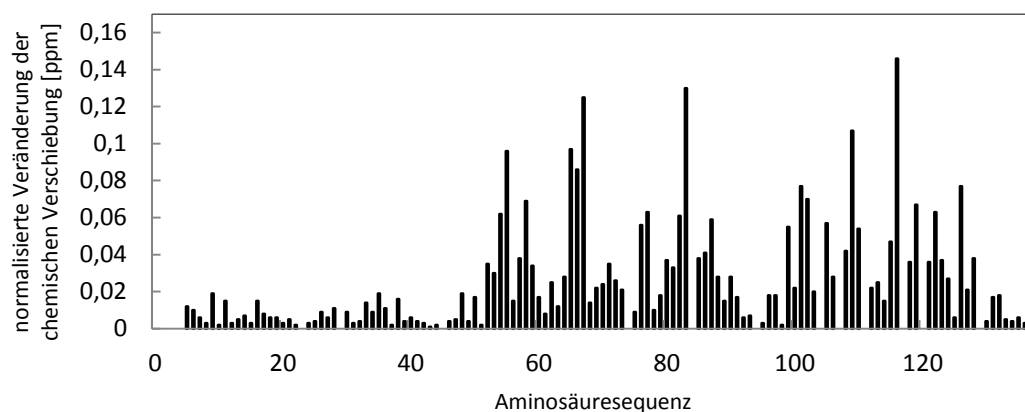


Abbildung 72: Normalisierte Veränderung der chemischen Verschiebung für **S-28B** und LpMip.

Die Aminosäuren mit der größten Verschiebungsänderung sind Tyr55, Phe65, Asp66, Ser67, Ile83, Ile101, Tyr109, Gly116, Phe126 (vgl. Tabelle 45). Hier ergibt sich eine hohe Übereinstimmung mit den von **S-1a** am stärksten beeinflussten Aminosäuren. Somit kann von einem sehr ähnlichen Bindemodus ausgegangen werden. Wirft man einen Blick auf die Bindetasche von LpMip, so fällt auf, dass der Großteil dieser Aminosäuren tief in der Kavität liegen, was für deren Konserviertheit spricht (Abbildung 73).

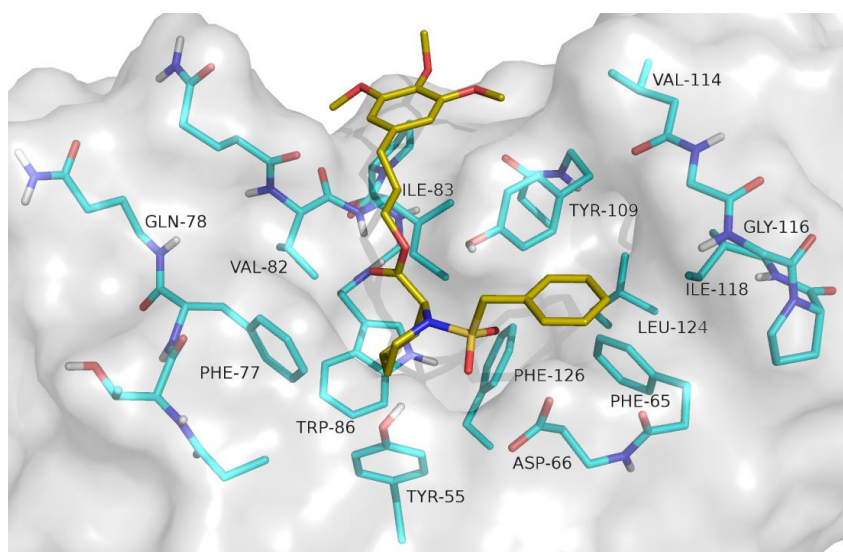


Abbildung 73: Bindetasche von LpMip mit **S-1a**.

Auffällig ist die teils hohe Verschiebungsänderung der beiden Aminosäure Ile83 und Val82 bei u.a. den Verbindungen **S-8a**, **8b**, **S-8n**, **S-8u** und **S-35B**. Dies kann als Maß für die relative Affinität gesehen werden. Je weiter die Signale der beiden Aminosäuren bei Zugabe der Inhibitoren verschoben werden, desto stärker ist vermutlich die Bindung (Tabelle 42). Da diese Aminosäuren mit dem Ester der Piperidin-2-carbonsäure interagieren und damit tief in der Bindetasche liegen, könnten sie für weitere Dockingexperimente interessant sein, um die Bindungsaffinität der Wirkstoffe weiter zu erhöhen.

Tabelle 32: Änderung der chemischen Verschiebung und zugehörige Aminosäuren der getesteten Substanzen.

1b		8c		8a		S-8a		18D		18E	
Δshift [ppm]	Aminosäure	Δshift [ppm]	Aminosäure	Δshift [ppm]	Aminosäure	Δshift [ppm]	Aminosäure	Δshift [ppm]	Aminosäure	Δshift [ppm]	Aminosäure
0,037	Ile83	0,154	Gln78	0,159	Gln78	0,202	Gln78	0,186	Ile83	0,125	Gly116
0,034	Val82	0,153	Arg112	0,127	Ile83	0,154	Ile83	0,172	Gly116	0,079	Gly110
0,032	Tyr55	0,117	Val114	0,119	Ser67	0,146	Ser67	0,168	Ser67	0,047	Ile83
0,03	Ser67	0,093	Ile83	0,112	Val82	0,136	Val82	0,135	Phe65	0,047	Gly115
0,03	Gly115	0,086	Val82	0,099	Tyr55	0,121	Thr76	0,129	Tyr109	0,044	Ser67
0,025	Phe65	0,084	Tyr55	0,094	Thr76	0,12	Tyr55	0,128	Tyr55	0,039	Phe65
0,025	Glu122	0,084	Ile118	0,085	Phe65	0,108	Tyr109	0,117	Asp66	0,036	Gly119
0,024	Phe77	0,082	Thr76	0,08	Tyr109	0,102	Phe65	0,107	Phe126	0,035	Tyr109
0,021	Glu54	0,072	Phe65	0,074	Asp66	0,09	Asp66	0,097	Arg58	0,033	Asp66
18I		28B		S-18P		S-24D		S-18R		S-8n	
Δshift [ppm]	Aminosäure	Δshift [ppm]	Aminosäure	Δshift [ppm]	Aminosäure	Δshift [ppm]	Aminosäure	Δshift [ppm]	Aminosäure	Δshift [ppm]	Aminosäure
0,211	Ile83	0,146	Gly116	0,097	Val114	0,22	Ile83	0,21	Ile83	0,469	Ile83
0,194	Gly116	0,13	Ile83	0,075	Ser67	0,181	Ser67	0,155	Phe65	0,203	Val82
0,174	Ser67	0,125	Ser67	0,069	Ile83	0,141	Tyr55	0,153	Tyr55	0,173	Thr76
0,143	Phe65	0,107	Tyr109	0,057	Phe65	0,129	Tyr109	0,146	Tyr109	0,171	Glu54
0,136	Tyr55	0,097	Phe65	0,053	Asp66	0,128	Phe65	0,142	Asp66	0,171	Ser67
0,126	Asp66	0,096	Tyr55	0,052	Tyr109	0,12	Val82	0,124	Val114	0,148	Glu122
0,123	Glu122	0,086	Asp66	0,051	Tyr55	0,114	Asp66	0,123	Gly119	0,142	Tyr56
0,119	Tyr109	0,077	Ile101	0,042	Thr76	0,111	Glu122	0,122	Phe126	0,14	Thr52
0,112	Phe126	0,077	Phe126	0,042	Gly119	0,11	Phe126	0,119	Arg58	0,135	Trp99
8b		S-8u		S-35B		35C		S-28E			
Δshift [ppm]	Aminosäure	Δshift [ppm]	Aminosäure	Δshift [ppm]	Aminosäure	Δshift [ppm]	Aminosäure	Δshift [ppm]	Aminosäure		
0,47	Ile83	0,508	Ile83	0,526	Ile83	0,19	Tyr109	0,433	Ile83		
0,195	Val82	0,224	Val82	0,176	Ser67	0,141	Glu54	0,182	Tyr109		
0,169	Glu54	0,192	Thr76	0,148	Glu54	0,125	Thr52	0,13	Thr56		
0,161	Thr76	0,187	Ser67	0,142	Val82	0,122	Thr56	0,112	Thr68		
0,138	Thr52	0,183	Glu54	0,128	Thr52	0,118	Ser67	0,103	Glu54		
0,138	Ser67	0,165	Val114	0,124	Thr76	0,107	Thr76	0,096	Ala14		
0,136	Trp99	0,161	Thr52	0,111	Thr68	0,106	Thr68	0,096	Val114		

Zusätzlich konnten für die gut in Wasser löslichen Substanzen **18I** und **28B** K_D -Werte (Dissoziationskonstanten) bestimmt werden. Dabei wird der Ligand portionsweise zum Protein zugegeben und nach jedem Titrationschritt ein HSQC-Experiment vorgenommen. Die Signale der durch den Liganden beeinflussten Aminosäuren werden im Verlauf des Versuchs verschoben (Abbildung 74).

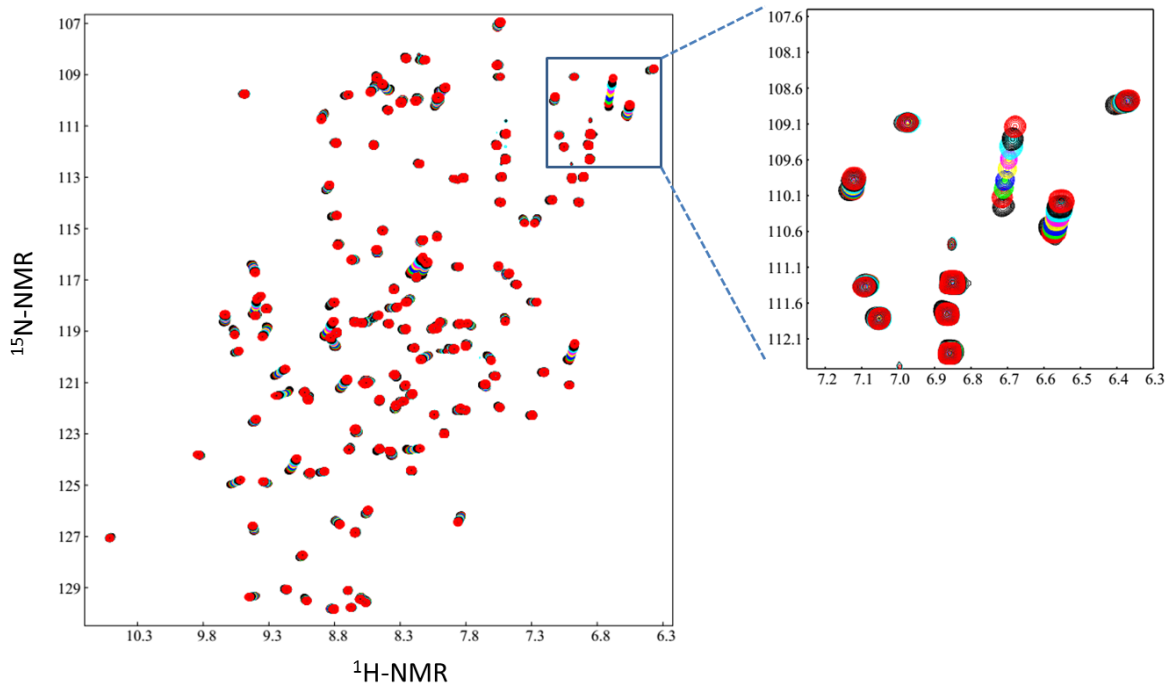


Abbildung 74: NMR-Titrationsexperiment für **28B**: Änderung der chemischen Verschiebung bei unterschiedlichen Ligandkonzentrationen.

Die beobachteten Signale entsprechen dem populationsgewichteten Mittel der Resonanzen des freien und des gebundenen Proteins, da die Assoziation des freien Proteins und des freien Liganden sowie die Dissoziation des Komplexes sehr schnell sind („fast-exchange-Regime“). Durch die schrittweise Zugabe des Liganden wird der Anteil des Komplexes erhöht und die beobachteten Signale verschieben in die Richtung des vollständig gebundenen Proteins. Für eine Resonanz ist dies in Abbildung 75 aufgezeigt, bei der das Verhältnis zwischen Ligand und Protein gegen die Frequenzänderung des Resonanzsignals des Proteins aufgetragen ist. Folglich kann aus dem Titrationsverlauf die Gleichgewichtskonstante mit Hilfe der über das Massenwirkungsgesetz hergeleiteten Formel berechnet werden (Gleichung 4).

$$\partial_{obs} = x_P \partial_P + x_{PL} \partial_{PL} = \partial_P + (\partial_{PL} - \partial_P) x_{PL}$$

$$\partial_{obs} = \partial_P + (\partial_{PL} - \partial_P) \left[\frac{\{K_D + (1+r)[P]_0\}}{2[P]_0} - \frac{\sqrt{(K_D + (1+r)[P]_0)^2 - 4[P]_0^2 r}}{2[P]_0} \right] \quad (\text{Gleichung 4})$$

Dabei steht x für den Molenbruch und r für das Verhältnis Ligand zu Protein $[L]_0/[P]_0$.

Die Dissoziationskonstanten liegen für die titrierten Verbindungen **18I** und **28B** bei ungefähr 0.9 mM.

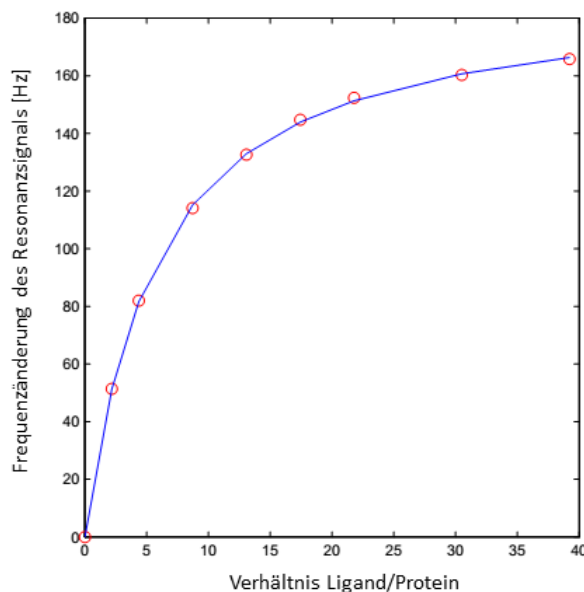
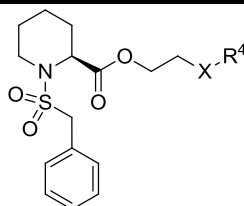


Abbildung 75: Exemplarische Bestimmung der Gleichgewichtskonstante für eine Resonanz für **28B**.

3.5.4 Bestimmung der Toxizität an Leber- und Nierenzelllinien

Im Rahmen des SFB 630 war es möglich einige ausgewählte Verbindungen auf deren zytotoxische Effekte auf Leber- (HepG2) und Nierenzelllinien (HEK 293T) zu untersuchen. Ausgehend von der Leitstruktur **S-1a**, die im Vergleich eine hohe Toxizität an allen Zelllinien zeigt, konnte mit **S-8a** die Toxizität nennenswert verringert werden. Für einige Wirkstoffe wurde aufgrund einer guten Löslichkeit die maximale Grenze IC_{50} -Wertes von 160 μ M überschritten (Kap. 3.6.1.4). Für **S-18D** wurden somit verringerte und für **S-18I** und **S-28B** stark verringerte Zytotoxizitätswerte erhalten (Tabelle 33).

Tabelle 33: Zytotoxizität ausgewählter Verbindungen an Makrophagen-, Leber- und Nierenzelllinie.

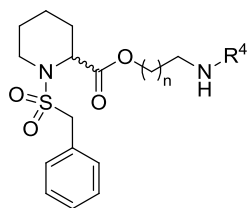
Verbindung	X	R ⁴	Toxizität, J774.1 (IC ₅₀ , μM)	Toxizität, HepG2 (IC ₅₀ , μM)	Toxizität, HEK 293T (IC ₅₀ , μM)
S-1a	CH ₂	-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	48.4	43.45 ± 4.87	11.28 ± 1.59
S-8a	CH ₂	-3-C ₅ H ₄ N	> 100	142.92 ± 24.16	42.27 ± 2.26
S-8u ⁺	CH ₂	-3-C ₅ H ₄ N	> 100	124.15 ± 25.63	34.04 ± 4.71
S-18C	OCO	-4-C ₅ H ₄ N	> 100	> 160	> 160
S-18D	OCO	-3-C ₅ H ₄ N	> 100	282.7 ± 6.99	140.73 ± 3.22
S-18I	OCO	-C ₆ H ₄ -4-COOH	> 100	621.75 ± 58.15	428.35 ± 2.74
18L*	OCO	-C ₆ H ₄ -3-NH ₂	> 100	97.73 ± 2.90	37.07 ± 4.21
22D*	NH	-C ₆ H ₄ -4-NO ₂	51.3	100.02 ± 13.27	12.87 ± 1.07
22F*	NH	-C ₆ H ₄ -4-NH ₂	51.1	12.14 ± 1.80	2.71 ± 0.29
S-28B	NHCO	-3-C ₅ H ₄ N	> 100	915.07 ± 17.04	196.28 ± 8.61
S-28C	NHCO	-C ₆ H ₃ - 3,5-(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	> 100	> 160	> 160
S-28F	NHCO	-C ₆ H ₃ -3-OCH ₃ , 4-OH	> 100	119	64.29 ± 11.70

* Racemat; ⁺ zusätzlich mit *para*-Fluor Substitution am Benzylring.

Einige Verbindungen zeigten dagegen eine für die Substanzklasse ungewöhnlich hohe Toxizität wie zum Beispiel **22A**, **22E** oder **22G**. Die gemeinsamen Strukturmerkmale dieser Wirkstoffe waren Aniline, aromatische Nitroverbindungen sowie aliphatische *sek.* Amine (Tabelle 34). G. Smith beschreibt in seiner Veröffentlichung „Designing drugs to avoid toxicity“ die Gründe der zytotoxischen Wirkung näher.¹⁵³

Tabelle 34: Verbindungen mit erhöhter Toxizität.

Verbindung	R ⁴	n	Toxizität, IC ₅₀ (J774.1, μM)
22A	-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	1	27.7
22E	-C ₆ H ₄ -4-NO ₂	2	21.5
22G	-C ₆ H ₄ -4-NH ₂	2	6.1
22H	6-Indazol	2	43.8
22I	-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	2	22.8
22J	-C ₆ H ₃ -3,4-(OCH ₃) ₂	2	68.7



3.5.5 Biologische Untersuchungen an anderen Organismen und Mips

Wie bereits erwähnt, existieren noch andere Pathogene, die ein Mip-Protein besitzen. Die in dieser Arbeit hergestellte Verbindungsklasse konnte neben den bereits erwähnten Mips auch an weiteren Pathogenen bzw. deren exprimierten Mips auf die Inhibition der PPlase-Aktivität getestet werden. Im Rahmen der Kooperation mit dem Dstl wurde eine inhibitorische Wirkung an *Francisella tularensis*- und *Yersinia pestis*-Mip festgestellt. Für weitere Details sei hier auf D. Begley *et al.*⁷⁵ verwiesen. Das Forschungsinteresse liegt auch auf *Coxiella burnetii*, an dessen Mip ebenfalls Inhibitoren der vorgestellten Substanzklasse getestet werden sollen.

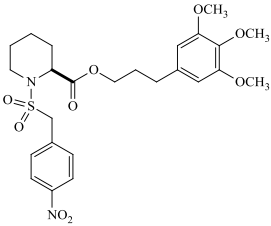
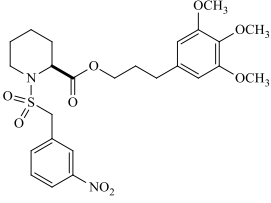
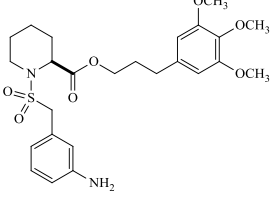
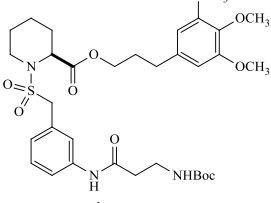
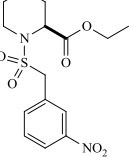
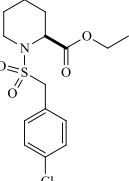
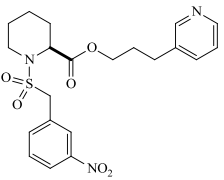
In einer Kooperation mit dem Biozentrum Würzburg wurden in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. T. Rudel und PD Dr. V. Kozjak-Pavlovic ausgewählte Verbindungen von A. Reimer an *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae* getestet. Zunächst wurden jeweils die Mips der beiden Pathogenen isoliert und dem PPlase-Assay zugeführt. Dort konnte in ersten Tests eine Aktivität festgestellt werden. Abschließende Messungen, die von Dr. M. Weiwad an der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg durchgeführt werden, stehen noch aus.

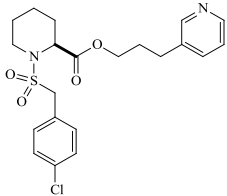
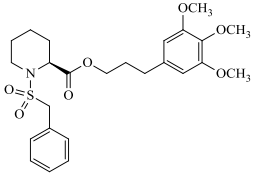
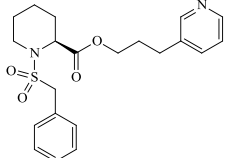
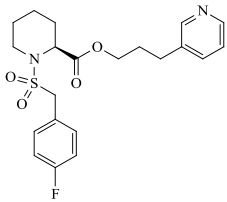
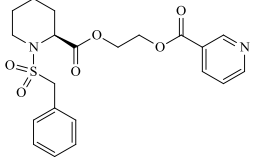
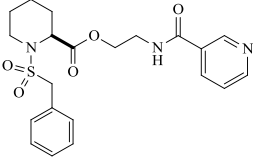
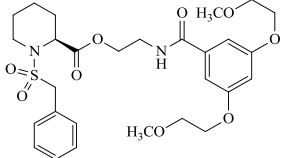
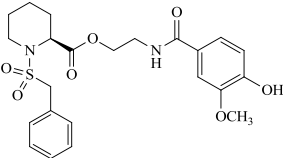
In weiteren Testungen, die im Biozentrum ausgeführt wurden, sollte die Auswirkung der Inhibitoren auf das Adhärenz- und Invasionsverhalten der Neisserien analysiert werden. Dafür wurden Chang-Zellen mit einem PorB1A-positiven Stamm der Neisserien infiziert und mit einem Seminaaphtharhodafuor-Farbstoff (SNARF) angefärbt. Als Negativkontrolle dienten mit DMSO behandelte Zellen und als Positivkontrolle 10 mM Phosphat-Puffer ($\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, pH = 7.4), da dieser den PorB1A vermittelten Invasionsweg der Neisserien unterbindet. Mit Hilfe eines Mikroplattenlesegerätes konnten die Anzahl der Chang-Zellen und die Anzahl der Neisserien pro *Well* bestimmt und daraus die Anzahl der Neisserien pro Zelle berechnet werden. Dabei wurde untersucht, ob die Wirkstoffe die Anzahl der Bakterien konzentrationsabhängig im Vergleich zu den Kontrollen senken können. Einige Inhibitoren zeigten eine Aktivität, wobei die Wirkung von **S-8n** herausstach.¹⁵⁶

Für *Chlamydia trachomatis* wurde ebenfalls ein Assay etabliert, um die Auswirkung der Wirkstoffe auf die Inklusionsbildung der Chlamydien zu analysieren. Hierzu wurden HeLa-Zellen mit grün-fluoreszierendem Protein (GFP) infiziert und der Fluoreszenzfarbstoff 4'-6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI) zum Anfärben verwendet. Als Negativkontrolle wurde erneut DMSO und als Positivkontrolle Tetrazyklin verwendet. Es diente ebenfalls ein Mikroplattenlesegerät zum Zählen der HeLa-Zellen und der Chlamydien-Inklusionen. Folglich konnte die durchschnittliche Fläche der HeLa-Zellen und die durchschnittliche Fläche der Inklusionen sowie zusätzlich die Inklusionsfläche pro Zellfläche berechnet werden. Je höher die Konzentration des Inhibitors, desto kleiner die Inklusion. Auch in diesem Test zeigten einige der hergestellten Substanzen **1b**, **1c**, **S-8n**, und **12a** gute Wirkung.¹⁵⁶

Zusätzlich wurden einige ausgewählte Vertreter der Substanzklasse im Rahmen des SFB 630 an *L. major* und *T. b. brucei* getestet. An *L. major* konnte bei keiner der Substanzen eine inhibitorische Aktivität festgestellt werden. Bei *T. b. brucei* fällt auf, dass kleinere Moleküle mit einem Molekulargewicht von ca. 350 g/mol keine Aktivität aufweisen, die Verbindungen mit höherem Molekulargewicht jedoch IC₅₀-Werte nach 72 h zwischen 6 µM und 25 µM zeigen (Tabelle 35).

Tabelle 35: Biologische Daten für Testungen an *L. major* und *T. b. brucei*.

Verbindung Racemat	Struktur	<i>L. major</i> (IC ₅₀ , µM)	<i>T. b. brucei</i> 48 h (IC ₅₀ , µM)	<i>T. b. brucei</i> 72 h (IC ₅₀ , µM)	Toxizität, J774.1 (IC ₅₀ , µM)
1b		> 100	11.79	14.40	> 100
1c		> 100	10.73	12.64	> 100
1e		n. d.	24.76	24.63	37.2
1i		n. d.	4.29	5.81	39.2
3c		> 100	> 40	> 40	> 100
3n		> 100	> 40	> 40	> 100
8c		n. d.	13.02	13.36	46.7

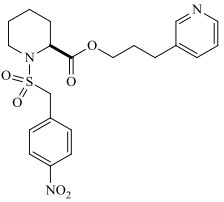
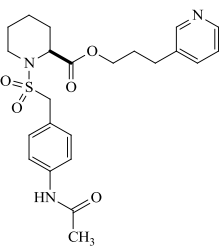
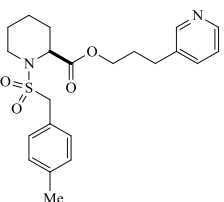
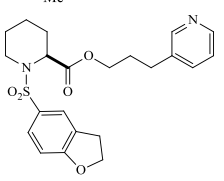
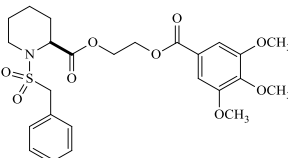
Verbindung S-Enantiomer	Struktur	<i>L. major</i> (IC ₅₀ , μM)	<i>T. b. brucei</i> 48 h (IC ₅₀ , μM)	<i>T. b. brucei</i> 72 h (IC ₅₀ , μM)	Toxizität, J774.1 (IC ₅₀ , μM)
8n		n. d.	6.50	9.44	35.8
S-1a		> 100	11.62	15.02	48.4
S-8a		n. d.	> 40	> 40	> 100
S-8u		n. d.	> 40	> 40	> 100
S-18D		n. d.	> 40	> 40	> 100
S-28B		n. d.	> 40	> 40	> 100
S-28C		n. d.	> 40	> 40	> 100
S-28F		n. d.	> 40	> 40	> 100

Neben den beiden bereits erwähnten Pathogenen wurden ebenfalls im Rahmen des SFB 630 einige Verbindungen von C. Juli sowie S-1a und 3c auf eine inhibitorische Wirkung an *Y. pestis* untersucht. Alle Substanzen in diesem Assay zeigten einen IC₅₀-Wert von > 40 μM und waren somit nicht aktiv.

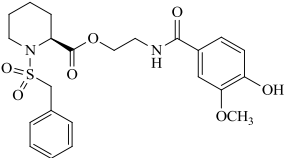
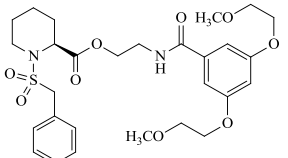
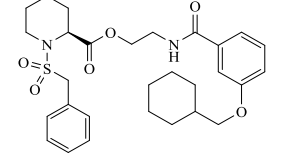
3.5.6 FKBP12-Mip-Selektivität

Da die meisten Inhibitoren auch auf eine inhibitorische Aktivität an humanem FKBP12 getestet wurden, kann mit Hilfe beider IC_{50} - bzw. K_i -Werte die Selektivität für das jeweilige Zielprotein ermittelt werden. Zur Darstellung wird ein Selektivitätsindex gewählt, der sich aus dem Quotienten des IC_{50} - bzw. K_i -Wertes von LpMip bzw. BpMip und dem IC_{50} -Wert des FKBP12 zusammensetzt. Ausgewählte Inhibitoren sind in Tabelle 36 aufsteigend nach dem SI-Wert für Burkholderien angegeben.

Tabelle 36: Inhibitionswerte und SI-Werte für die Proteine LpMip, BpMip und FKBP12.

Verbindung Racemat	Struktur	LpMip (IC_{50} , μM)	BpMip (K_i , μM)	FKBP12 (IC_{50} , μM)	$SI_{(\text{LpMip}/\text{FKBP})}$	$SI_{(\text{BpMip}/\text{FKBP})}$
8b		3.9 ± 0.3	0.17 ± 0.03	0.9 ± 0.2	4	0.2
8h		74.9 ± 15	21 ± 8	0.9 ± 0.2	83	23
8o		3.3 ± 0.6	n. d.	2.9 ± 0.2	1	-
12b		> 100	7.8 ± 3.1	0.3 ± 0.06	> 333	26
18B		4.9 ± 0.8	0.097 ± 0.02	0.08 ± 0.01	61	1

Verbindung S-Enantiomer	Struktur	LpMip IC ₅₀ (μM)	BpMip K _i (μM)	FKBP IC ₅₀ (μM)	SI _(LpMip/ FKBP)	SI _(BpMip/ FKBP)
S-1a		6 ± 0.7	0.16 ± 0.02	0.2 ± 0.03	30	1
S-8a		5.8 ± 0.5	0.15 ± 0.03	0.31 ± 0.04	19	1
S-8n		2.4 ± 0.1	0.13 ± 0.02	1.4 ± 0.1	2	0.09
S-8u		5.7 ± 0.8	0.097 ± 0.02	0.26 ± 0.02	22	0.4
S-8v		2.6 ± 0.3	0.422 ± 0.12	0.8 ± 0.01	3	1
S-8w		3.3 ± 0.4	0.298 ± 0.04	0.8 ± 0.01	4	0.4
S-12d		24.0 ± 2.8	1.1 ± 0.2	0.14 ± 0.01	171	8
S-12e		142 ± 17.5	5.5 ± 1.1	0.26 ± 0.04	546	21
S-18D		2.6 ± 0.6	0.3 ± 0.05	0.091 ± 0.03	9	0.3
S-28B		11.4 ± 1.7	1.4 ± 0.4	0.29 ± 0.06	8	0.2

S-28F		3.2 ± 0.4	0.093 ± 0.01	0.27 ± 0.02	12	0.3
S-28C		5.56 ± 0.69	0.98 ± 0.29	0.48 ± 0.03	12	2
S-28E		49.3 ± 15.2	3.2 ± 0.9	0.41 ± 0.10	120	8

Je größer der SI-Wert, umso potenter ist die Inhibition von FKBP12 im Unterschied zu den Mips. Umgekehrt stehen SI-Werte kleiner 1 für einen besseren IC_{50} - bzw. K_I -Werte an Mip im Vergleich zu FKBP12. Für das LpMip wurden SI-Werte zwischen 546 und 1.1 erhalten. Auffällig ist, dass Verbindungen ohne Benzylsulfonamid (**12b**, **S-12d**, **S-12e**) deutlich höhere SI-Werte aufweisen als alle anderen Substanzen. Ein ähnliches Bild ergibt sich für BpMip, allerdings reichen hier die absoluten SI-Werte nur bis max. 26 mit **12b**. Daneben zeigen alle *para*-Halogen- (**S-8n**, **S-8u**, **S-8w**) und *para*-Nitro-substituierten (**8b**) Verbindungen eine bessere Selektivität zu Gunsten Mips als der unsubstituierte Inhibitor **S-8a**. Insgesamt konnten mit **S-1a**, **S-8a**, **8b**, **S-8n**, **S-8u**, **S-28B** und **S-28F** BpMip-Inhibitoren gefunden werden, deren SI-Werte unter eins liegen und damit im Vergleich zu FKBP12 eine größere Wirksamkeit am Zielprotein BpMip besitzen.

Für weitere Optimierungen der Selektivität sind Kristallstrukturen der aktuell besten Inhibitoren von allen Proteinen entscheidend. Dadurch könnten weitere Information für das strukturbasierte Wirkstoffdesign gewonnen werden.

3.6 Bestimmung physikochemischer Parameter ausgewählter Verbindungen

Da die Wirkstoffe in einem *In-vivo*-Modell getestet werden sollen, ist es erstrebenswert, möglichst viele Daten über die Substanzklasse im Allgemeinen zu sammeln. Hierzu wurden die Wirkstoffe, die in den vorhandenen Aktivitäts- und Toxizitätsassays gute Ergebnisse zeigten, auf ihre physikochemischen Parameter untersucht. Zur Bestimmung einiger dieser Parameter wie pK_s - und $\log P$ -Wert, Stabilität sowie Löslichkeit wurde auf die Analyse per HPLC und Sirius-T3-PhysChem Messsystems zurückgegriffen. Im Bereich der HPLC-bestimmten Stabilität und Löslichkeit wurden möglichst repräsentative Substanzen vermessen, um einen Überblick über die Substanzklasse zu erhalten. Die Charakterisierung am Sirius-T3-Titrationssystem wurde von N. Hecht aus der Arbeitsgruppe von Prof. L. Meinel (Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie) und von N. Teveer aus der Arbeitsgruppe an vielversprechenden Verbindungen durchgeführt. Ferner wurde die Proteinbindung der Verbindungen, die für die *In-vivo*-Studie vorgesehen waren von M. Volpp aus der Arbeitsgruppe bestimmt.

3.6.1.1 Bestimmung der Stabilität

Die Stabilität definiert die Fähigkeit eines Wirkstoffs, seine Identität und Reinheit gemäß der festgelegten Spezifikationen beizubehalten. Für die Betrachtung spielen physikalische, chemische und mikrobiologische Stabilität eine Rolle.

Im Hinblick auf die synthetisierten Verbindungen sollte die chemische Stabilität für einige Verbindungen vor allem bei Wirkstoffen, die zwei Esterfunktionen im Molekül tragen, evaluiert werden. Aus diesem Grund sollte die Stabilität in den Assaysystemen und für die bevorstehenden *In-vivo*-Experimente untersucht werden.

Zunächst wurde die Stabilität der Verbindungen in 10 mM HEPES-Puffer ($pH = 7.8$) getestet, da in diesem Puffer der PPlase-Assay durchgeführt wird. Zur Ermittlung der Stabilität der einzelnen Verbindungen wurden Stammlösungen (4 mg/mL) in MeOH hergestellt und entweder 1:10 mit MeOH verdünnt oder 1:10 mit einem Lösungsmittelgemisch aus MeOH und 10 mM HEPES-Puffer ($pH = 7.8$; v/v 3:7) versetzt. Die 24-stündige Inkubation erfolgte bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit den methanolischen Proben und bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ jeweils mit den methanolischen sowie den Puffer-haltigen Proben (Methode siehe Kap. 6.1.3). Die Proben wurden nach 0 h und nach 24 h mittels HPLC vermessen. Die folgende Abbildung 77 gibt die Stabilität [%] nach 24 h bezogen auf den Zeitpunkt 0 h wieder. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nur die Daten für die Proben in Methanol und in Pufferlösung bei $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegenübergestellt. Die kompletten Messdaten sind in Kap. 6.8.1 zu finden.

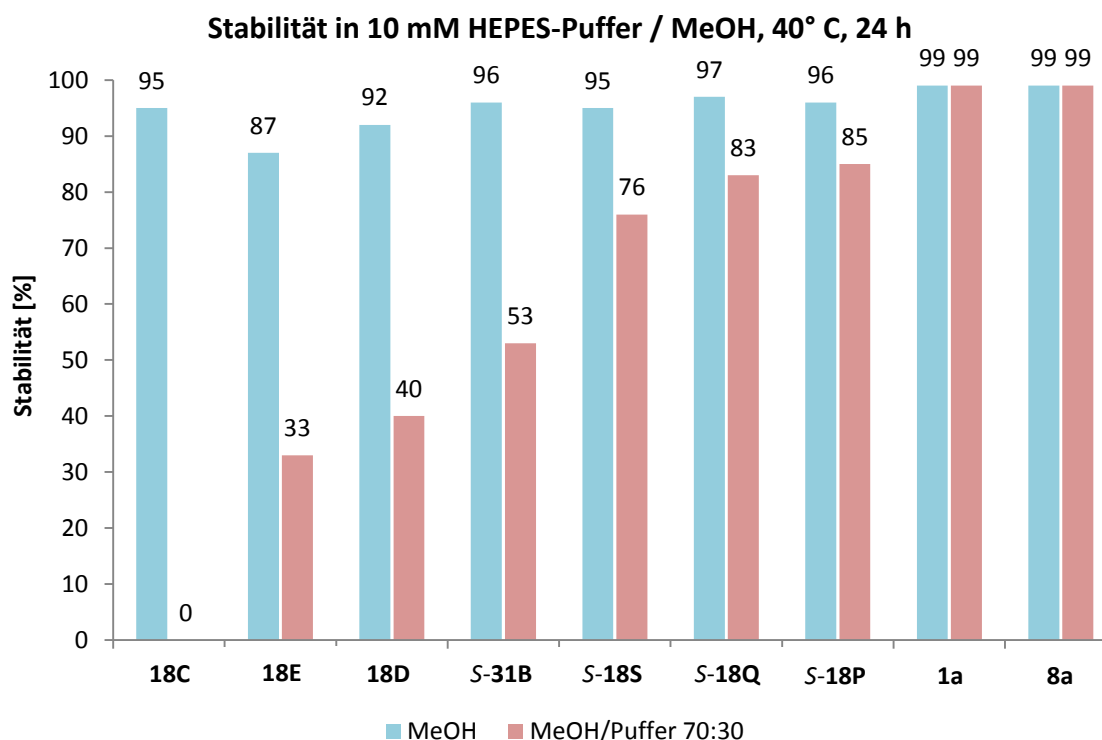


Abbildung 77: Graphische Darstellung der Inhibitor-Stabilität.

Die Abbildung 77 zeigt nur Verbindungen, die instabil sind, wobei die Substanzen **1a** und **8a** zu Vergleichszwecken eingefügt wurden. Alle weiteren getesteten Inhibitoren wiesen auch nach 24 h in der Pufferlösung eine Stabilität von über 95 % auf. Dies waren die Verbindungen **18I**, **13B**, **13C**, **24A**, **28B**, **S-31E**, **S-28C**, **S-28D**, **S-28G** und **S-24D**. Während die Wirkstoffe in Methanol weitgehend stabil sind, kommt es im Puffermedium zu teilweise erheblichem Abbau von bis zu 100 % bei **18C** nach 24 h. Es fällt auf, dass alle instabilen Wirkstoffe zwei Esterfunktionen besitzen (Abbildung 78). Eine Ausnahme stellt Verbindung **18I** dar, bei der am Benzoessäureester eine Carbonsäurefunktion in *para*-Stellung ($R^4 = -C_6H_4-4-COOH$) zu finden ist. Diese Verbindung war mit 96 % Stabilität nach 24 h im Puffer stabiler als alle anderen getesteten Verbindungen mit zwei Estern. Das entstehende Carboxylat-Anion wirkt desaktivierend auf die Esterhydrolyse.

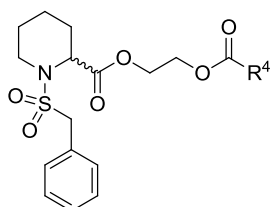


Abbildung 78: Grundstruktur der instabilen Verbindungen.

Um die Instabilität dieser Verbindungsklasse näher zu untersuchen, wurden die entstandenen Metaboliten von der in Puffer inkubierten Substanz **18D** (50 °C, 22 d) zunächst mittels präparativer HPLC getrennt und die Struktur mit Hilfe der NMR-Spektren aufgeklärt (Methode siehe Kap. 6.1.3). Dabei wurde **13B** als Hauptmetabolit erhalten. Weiterhin konnte der Metabolit

M1, bei dem es sich um den Methylester der Nicotinsäure handelt, isoliert werden. Dieser Metabolit entstand durch die Veresterung mit dem in der Lösung vorhandenen Methanol unter basischen Bedingungen.

Diese Daten konnten anschließend mit Hilfe einer analytischen HPLC verifiziert werden, indem die Retentionszeiten der möglichen Metaboliten mit den Retentionszeiten des Zerfallsschromatogramms von **18D** verglichen wurden (Abbildung 79).

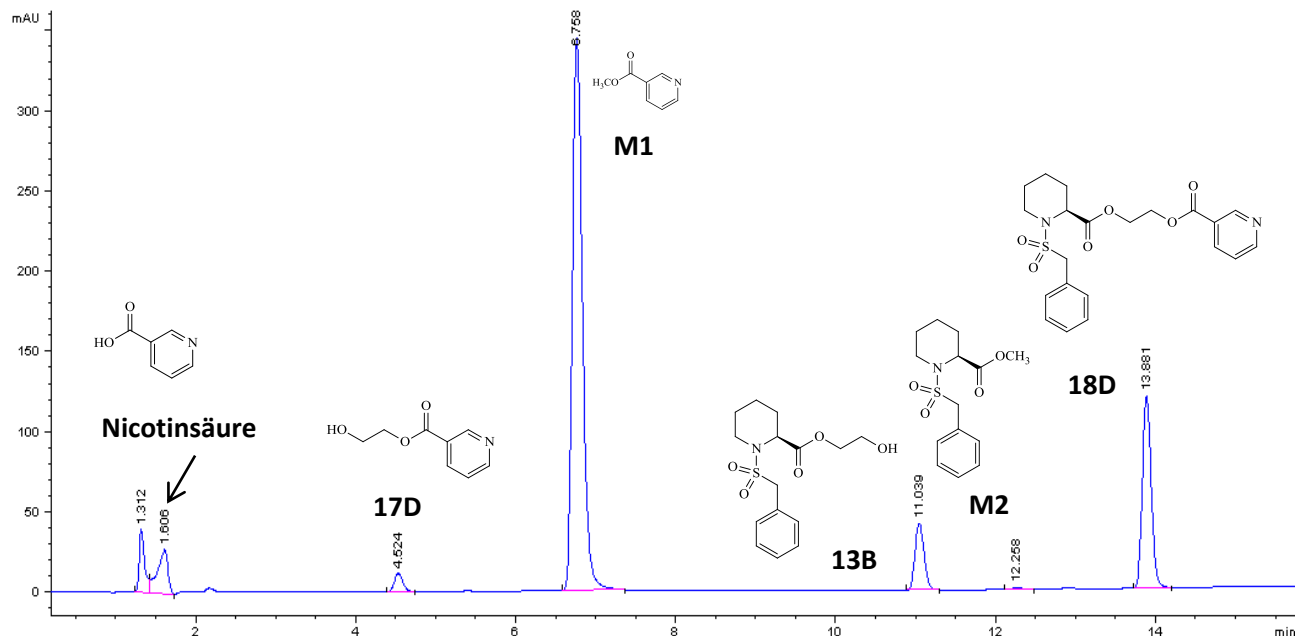


Abbildung 79: HPLC-Chromatogramm zum Abbau von **18D**.

Auch hier wurden die Hauptmetaboliten **M1** und **13B** aus dem präparativen HPLC-Versuch gefunden. Daneben konnte noch Nicotinsäure sowie **M2** und **17D** in geringen Mengen detektiert werden. Dies lässt Rückschlüsse darauf zu, dass der Ester am Piperidinring ebenfalls in geringem Maße hydrolysiert wird.

In einem weiteren Experiment sollte ermittelt werden, ob die Wirkstoffe auch unter den Bedingungen eines Zellassays eine ausreichende Stabilität besitzen. Zur Testung wurden die gelösten Inhibitoren (Stammlösung: 20 mM DMSO) mit einer Endkonzentration von 100 μ M im RPM-Medium eingesetzt. Die Inhibitoren wurden zusammen mit der Makrophagenzelllinie (J774.1), die für den Toxizitätassay verwendet wird, für 0 h, 1 h und 24 h bei 37 °C inkubiert.¹⁵⁷ Nach Aufarbeitung der Proben, wurden diese mittels HPLC analysiert (Methode siehe Kap. 6.1.3).

Zur Auswertung der Daten wurden die erhaltenen Peakflächen der Zeitpunkte 1 h und 24 h mit der Peakfläche zum Zeitpunkt 0 h ins Verhältnis gesetzt, um die prozentualen Änderungen bezogen auf den Zeitpunkt Null zu erhalten.

Die Stabilitätstests in Makrophagen bestätigten die bereits gewonnenen Erkenntnisse über die Stabilität der Substanzen im Puffer (Abbildung 80).

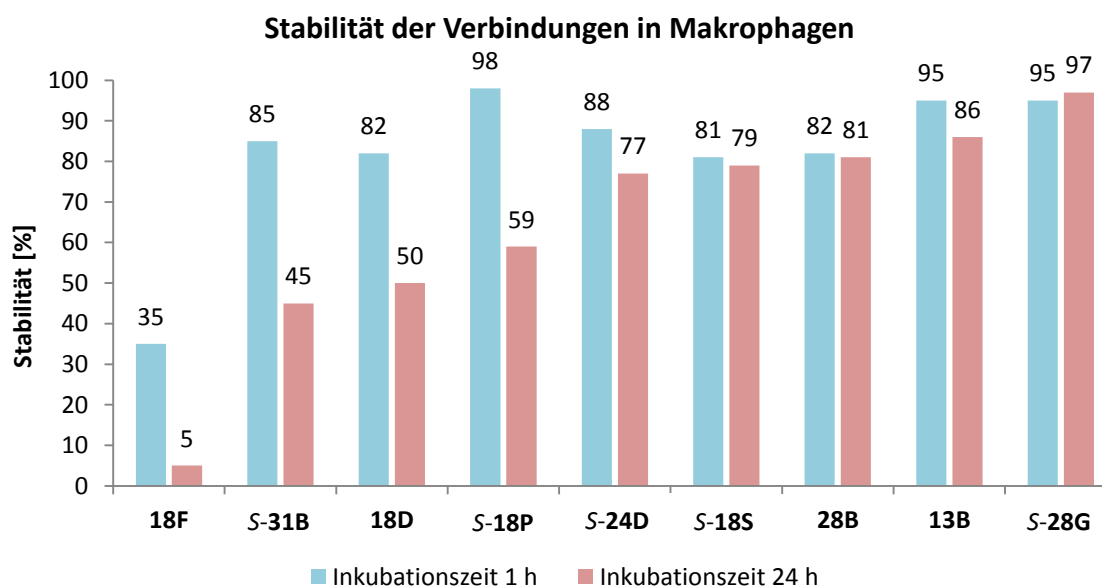


Abbildung 80: Graphische Darstellung der Inhibitoren-Stabilität in Makrophagen.

Erwartungsgemäß zeigten die Wirkstoffe mit zwei Estern im Molekül (**18D**, **18F**, **S-18P**) bzw. mit einem Ester auf der Seite der Benzoessäure des Moleküls (**S-31B**) eine geringe Stabilität. So lagen beispielsweise für **18D** nach 24 h nur noch 60 % der Ausgangskonzentration vor. Eine Ausnahme bildete die Verbindung **S-18S**, von der auch nach 24 h noch 79 % vorhanden waren. Da diese Substanz aber im Puffermedium nur eine Stabilität von 72 % aufwies, könnte es sich hierbei auch um einen analytischen Fehler handeln. Alle übrigen getesteten Verbindungen (**13B**, **S-24D**, **28B**, **S-28G**) hingegen zeigten kaum Hydrolyse und besitzen somit eine ausreichende Stabilität, um im Zellassay getestet zu werden.

Bemerkenswert ist, dass der Wirkstoff **13B** (Abbildung 81) in allen Tests eine sehr gute Stabilität aufwies, so dass davon ausgegangen werden kann, dass der Ester des Piperidinrings ausreichend stabil ist.

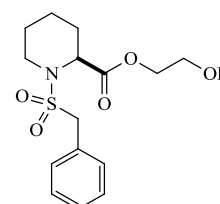


Abbildung 81: Strukturformel von **13B**.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Inhibitoren größtenteils eine hohe Stabilität im Puffermedium und im Zellmedium aufweisen, mit Ausnahme der Diester-Verbindungen. Hier kann zwischen stabileren und weniger stabilen Verbindungen differenziert werden.

Um im Vorfeld der *In-vivo*-Studien die Stabilität der Verbindungen **S-28B** und **S-28C** in humanem Blut zu untersuchen, wurde in einer Dreifachbestimmung die entsprechende Substanz in Methanol (Stammlösung: 4 mg/mL) zu humanem Blut gegeben. Nach 0 h, 1 h, 4 h, 24 h und 48 h Inkubation bei 37 °C wurde **8a** als interner Standard hinzugefügt und die Proben anschließend mit Essigsäureethylester extrahiert. Das Lösungsmittel wurde mit Hilfe einer Vakuumzentrifuge entfernt und die Proben darauf mit Methanol versetzt und anschließend mittels HPLC vermessen (Methode siehe 6.9).

Die erhaltenen Peakflächen wurden zur Auswertung mit dem internen Standard **8a** ins Verhältnis gesetzt. Im Anschluss wurden die Verhältnisse der Messungen 1 h, 4 h, 24 h und 48 h mit dem bei 0 h erhaltenen Wert in Relation gesetzt, um die prozentualen Anteile der noch nicht zerfallenen Substanz zu erhalten. Es zeigte sich, dass **S-28C** in humanem Blut eine etwas höhere Stabilität aufweist als **S-28B** (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Abbildung 82: Graphische Darstellung der Stabilität von **S-28B** (blau) und **S-28C** (rot) in humanem Blut.

Zur Berechnung der Halbwertszeiten wurden die prozentualen Anteile logarithmiert und gegen die Zeit aufgetragen. Hierbei wurde von einer Kinetik erster Ordnung ausgegangen, um die Halbwertszeiten der Verbindungen in humanem Blut wie folgt zu berechnen:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

Dabei gibt $t_{1/2}$ die Halbwertszeit und k die Geschwindigkeitskonstante wieder. Die Konstante wurde als negative Steigung der Ausgleichsgerade bei Auftragung des natürlichen Logarithmus des prozentualen Anteils gegen die Zeit erhalten (siehe Kap. 6.9). Für **S-28B** ergab sich somit eine Geschwindigkeitskonstante von 0.0186 h^{-1} und für **S-28C** 0.0112 h^{-1} . Nach oben genannter Formel betragen die Halbwertszeiten in humanem Blut für **S-28B** 37 h und für **S-28C** 62 h.

Durch genauere Analyse der Proben nach 48 h mittels einer HPLC-Gradientenmethode (Kap. 6.1.3) wurden einige Metaboliten für **S-28B** identifiziert. Anhand des Vergleichs der Retentionszeiten (t_R) der Reinsubstanzen mit den Retentionszeiten der Probe nach 48 h konnten **27B**, Nicotinsäure, Nicotinamid und Nicotinsäuremethylester als Metaboliten identifiziert werden (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

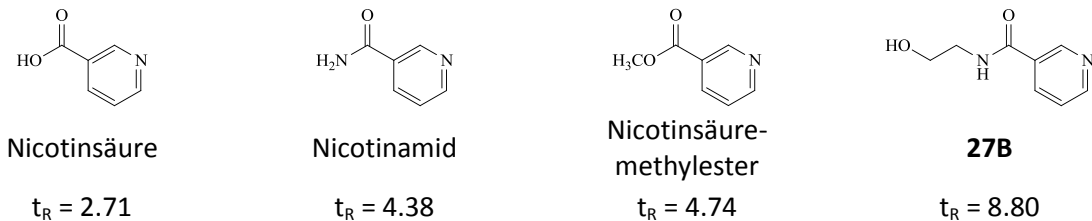


Abbildung 83: Im Blut gefundene Metaboliten von **S-28B**.

Der Nicotinsäuremethylester ist aus der Nicotinsäure während der Aufarbeitung der Proben in Methanol entstanden.

3.6.1.2 Bestimmung des pK_s -Wertes

Zur Ermittlung des $\log P$ -Wertes und der Löslichkeit mit Hilfe des Sirius-T3-Titrationssystems muss zunächst der pK_s -Wert der Analysesubstanz ermittelt werden. Dieser kann UV- oder potentiometrisch bestimmt werden. Die Versuche werden mit dem Sirius-T3-Titrationssystem in ISA-Wasser („ionic strength adjusted“-Wasser, KCl 0.15 M) bei 25 °C durchgeführt. Generell gilt für eine monoprotische Verbindung, dass nach Henderson-Hasselbalch der pK_s -Wert gleich dem pH-Wert ist, bei dem 50 % der neutralen und 50 % der ionisierten Spezies vorliegen.¹⁵⁸

$$pK_s = pH + \log \left(\frac{[BH]^+}{[B]} \right)$$

Im Folgenden wird exemplarisch die Bestimmung des pK_s -Wertes des Wirkstoffs **S-28B**, der eine Pyridinfunktionalität besitzt, beschrieben (Abbildung 84).

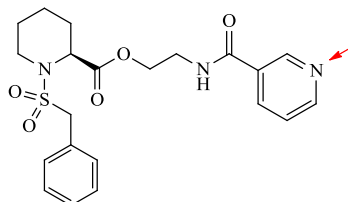


Abbildung 84: Strukturformel von **S-28B**.

Um die UV-metrische Methode anwenden zu können, muss die Verbindung mindestens eine ionisierbare Gruppe (pH-Bereich = 2 - 11) und zusätzlich einen Chromophor, der maximal 3 - 4 Bindungslängen hiervon entfernt ist, besitzen. Durch die Änderung der Ionisierung kommt es zu einem veränderten Extinktionskoeffizienten. Mit Hilfe des Änderungsprofils der UV-Absorption

kann der pK_s -Wert ermittelt werden.¹⁵⁸ Für **S-28B** wurde dieser in einem UV-metrischen Vorversuch zu 3.33 ± 0.14 bestimmt (Abbildung 85).

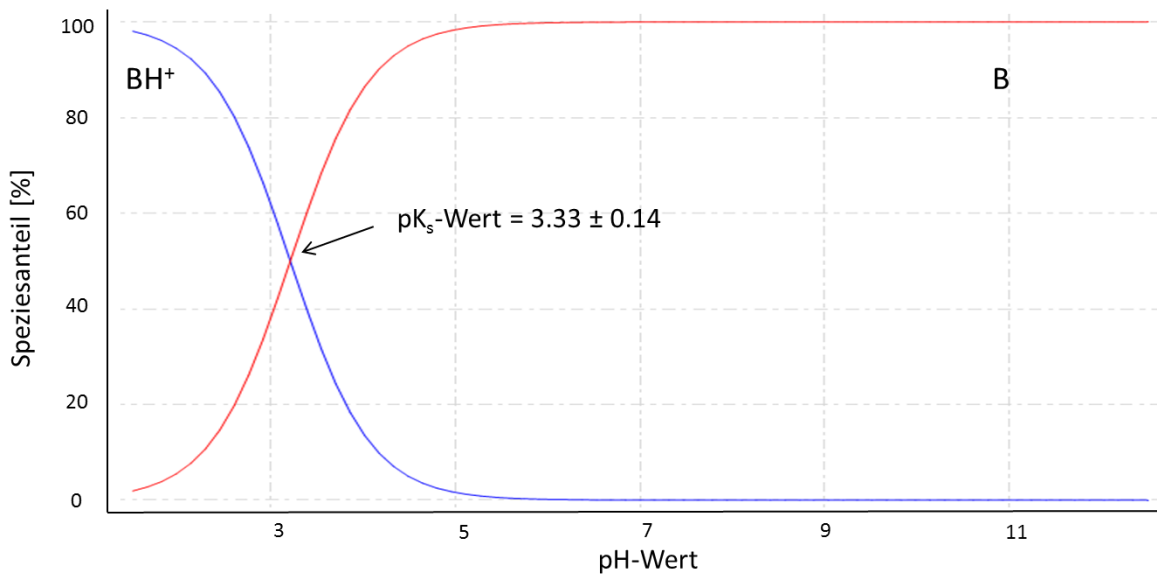


Abbildung 85: UV-metrische Bestimmung des pK_s -Wertes von **S-28B**.

Für die pH-metrische Methode wird eine pH-Elektrode verwendet, die die Änderung des elektrochemischen Potentials bei Zugabe von Säure oder Base detektieren kann. Sobald ein sprunghafter Anstieg der Spannung erfolgt, kann der pK_s -Wert aus einem Bjerrum-Diagramm ermittelt werden. Es ergibt sich eine Funktion aus dem pH-Wert und der durchschnittlichen molaren Ladung. Für monoprotische Basen wird eine Skala von 0 (neutral) bis +1 (Kation) aufgezeigt, bei der der Äquivalenzpunkt und folglich der pK_s -Wert bei einer 50-%igen Ionisierung, also bei +0.5 zu finden ist. Die pH-metrische Bestimmung gilt gegenüber der schnellen UV-metrischen Bestimmung als die genauere der beiden Methoden.¹⁵⁸ Abbildung 86 zeigt den Mittelwert aus drei Messungen, bei denen ein pK_s -Wert von 3.26 ± 0.04 ermittelt wurde.

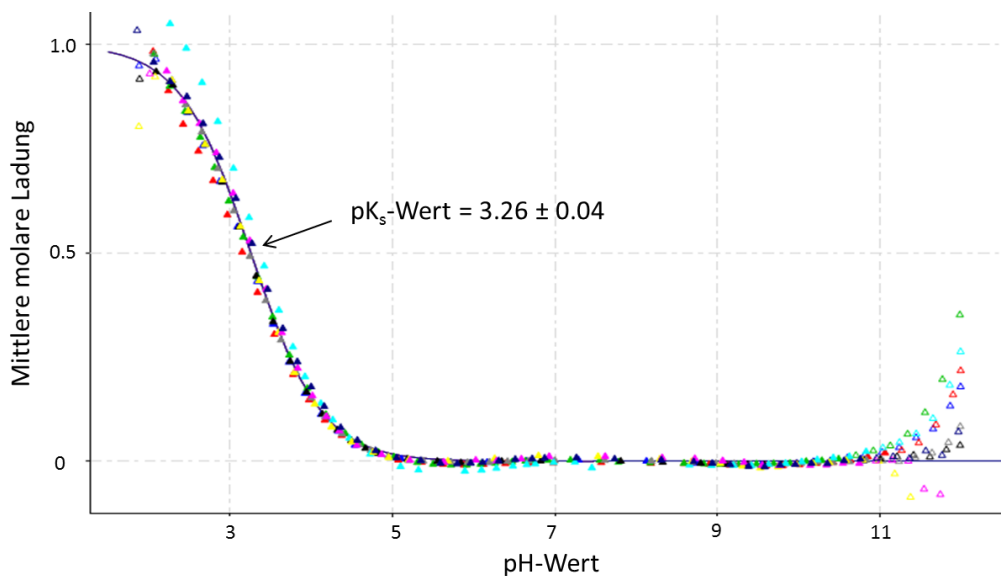


Abbildung 86: Potentiometrische Bestimmung des pK_s -Wertes von **S-28B**.

Für weitere gemessene Verbindungen ergaben sich folgende pH-metrisch bestimmte pK_s -Werte:

S-8a: 5.41 ± 0.02 , S-8u: 4.71 ± 0.09 , S-28F: 8.54 ± 0.08 .

3.6.1.3 Bestimmung des logP-Wertes

Mit dem logP-Wert wird der Verteilungskoeffizient eines Stoffes in einem Zwei-Phasensystem aus *n*-Octanol und Wasser beschrieben. Damit lassen sich Rückschlüsse auf die Lipophilie des Moleküls ziehen. Besonders wichtig ist diese Methode im Hinblick auf „Lipinski's Rule of five“, die einen maximalen logP-Wert von 5 postuliert, um eine „drug-likeness“ zu gewährleisten. Mittels Sirius-T3-Titrationssystem erfolgt die Bestimmung potentiometrisch aufgrund der Verschiebung des pK_s -Wertes.

Wie bereits erwähnt, wird der logP-Wert als Verteilungskoeffizient der neutralen Spezies einer Substanz im Zwei-Phasensystem bezeichnet (II). In diesem System spielen die Dissoziationskonstante im wässrigen Medium (I) und das Verteilungsgleichgewicht des Kations zwischen *n*-Octanol- und Wasserphase als $\log P_{\text{ion}}$ (III) sowie die Dissoziationskonstante in der *n*-Octanolphase (IV), welche als $p_{\text{o}}K_s$ -Wert bezeichnet wird, eine Rolle (Abbildung 87).¹⁵⁸

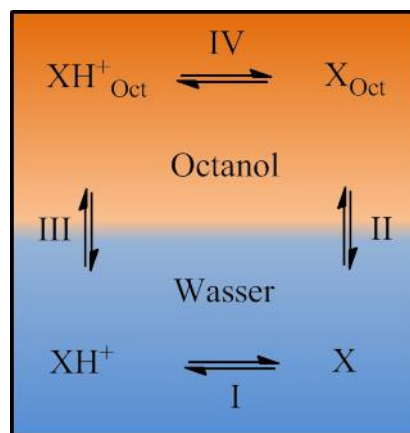


Abbildung 87: Ionisationsgleichgewichte einer basischen Verbindung in einem Zweiphasensystem.

Durch Abwanderung neutraler Moleküle (X) in die *n*-Octanolphase (II) wird das Dissoziationsgleichgewicht der Säure im wässrigen Medium verändert. Folglich verschiebt sich auch das Gleichgewicht in der wässrigen Phase. Bei Säuren kommt es dadurch zu einer Erhöhung des pK_s -Wertes, wohingegen es für Basen zu einer Erniedrigung dieses Wertes kommt. Mit Hilfe des $p_{\text{o}}K_s$ -Wertes, der durch die Titration der Substanz mit unterschiedlichen Anteilen *n*-Octanol bestimmt wird, kann über folgende Gleichung der logP-Wert bestimmt werden:¹⁵⁸

$$\log P = \left(\sqrt{(p_{\text{o}}K_s^{\text{neutral}} - pK_s)^2} \right) - \left(\sqrt{(p_{\text{o}}K_s^{\text{neutral}} - pK_s^{\text{ion}})^2} \right) - \log R$$

Die auf diese Weise ermittelten logP-Werte lagen für **S-8a** bei 3.53 ± 0.04 , für **S-8u** bei 2.44 ± 0.15 und für **S-28B** bei 1.37 ± 0.13 (Abbildung 88 u. Tabelle 37).

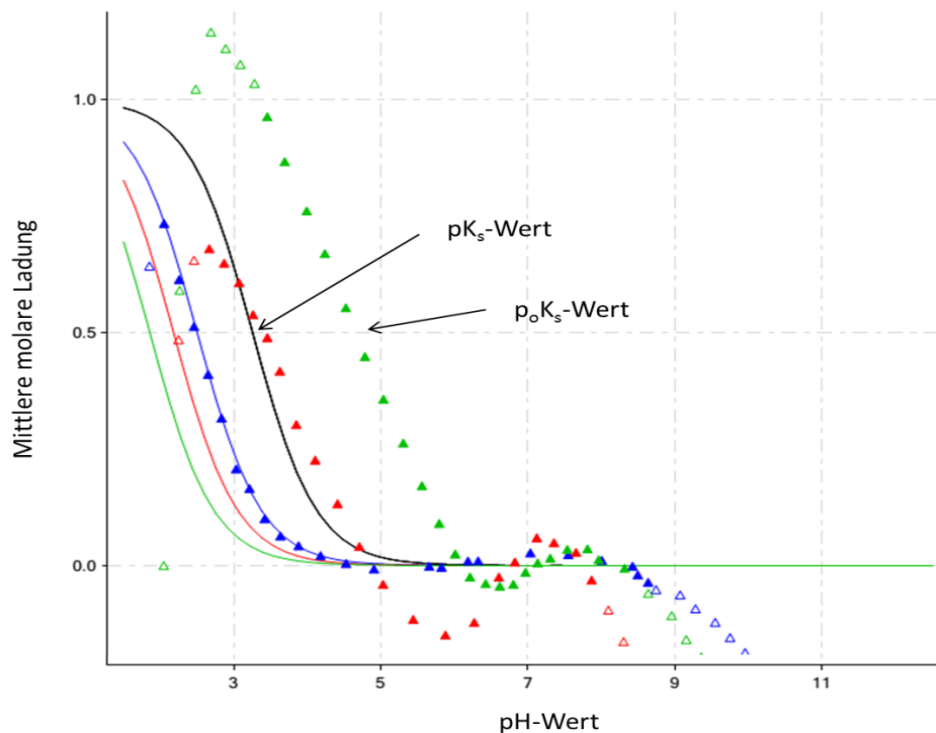


Abbildung 88: Potentiometrische Bestimmung des logP-Wertes von **S-28B**.

Um den logP-Wert von allen hergestellten Verbindungen bestimmen zu können, wurde eine HPLC-Methode verwendet (Methode siehe Kap. 6.5). Um *In-vivo*-Verhältnissen nahe zu kommen, wurden logD-Werte bei pH-Wert 7.4 bestimmt. Daher bezeichnet man diesen als $\log D_{7.4}$ -Wert. Der logD-Wert ist definiert als Verteilungskoeffizient der neutralen und ionisierten Spezies einer Verbindung. Folglich ist der logD-Wert im Gegensatz zum logP-Wert für Säuren bzw. Basen pH-abhängig. Somit müssen beim Vergleich der logP-Werte zwischen HPLC-Methode und Sirius-Methode die pK_s -Werte beachtet werden, da die Verbindungen bei einem pH-Wert von 7.4 unterschiedlich ionisiert sein können. Für **S-8u** und **S-28B** ergaben sich sehr gute Übereinstimmungen beider Methoden (Tabelle 37). Für **S-8a** weichen die beiden experimentell bestimmten Werte voneinander ab, obwohl die Verbindung die gleiche Pyridinfunktionalität wie **S-8u** besitzt. Die ermittelten $\log D_{7.4}$ -Werte für **S-8a** und **S-8u** ergaben mit 2.4 und 2.2 eine gute Übereinstimmung. Eine große Ähnlichkeit zeigte der logP-Wert der Sirius-Methode von **S-8a** mit dem berechneten logP-Wert (logC, mit C für „calculated“), der mit Hilfe von Chemdraw Ultra 13.0 ermittelt wurde.

Tabelle 37: logP-, logD_{7,4}- und logC-Werte der Verbindungen S-8a, S-8u, S-28B, und S-28F.

Verbindung	Sirius (logP)	HPLC (logD _{7,4})	logC
S-8a	3.53 ± 0.04	2.4	3.6
S-8u	2.44 ± 0.15	2.2	3.7
S-28B	1.37 ± 0.13	1.4	2.9
S-28F	n. d.	1.3	3.1

3.6.1.4 Bestimmung der Löslichkeit

Um mit dem Sirius-T3-Titrationssystem die Löslichkeit einer Verbindung im Wässrigen zu bestimmen, wird der Wirkstoff zunächst bei einem pH-Wert, bei dem die Verbindung vollständig ionisiert ist, vorgelegt. Es wird anschließend in Richtung des pK_s-Wertes titriert, wobei der Anteil der neutralen Spezies der Substanz ansteigt und es durch Überschreitung der Löslichkeitsgrenze zu Präzipitation kommt, da die neutrale Spezies eine schlechtere Löslichkeit als die hydrophilere, ionisierte Substanz besitzt.

Die Konzentration, bei der es erstmals zu Präzipitationen kommt, wird als kinetische Löslichkeit bezeichnet. Die intrinsische (= thermodynamische) Löslichkeit gibt die Konzentration der freien, neutralen Form einer ionisierbaren Verbindung im Gleichgewicht an. Zur Ermittlung wird unter Berücksichtigung der Einwaage der Probe, des pK_s-Wertes der Verbindung und des pH-Wertes, bei dem die Probe präzipitiert, eine Bjerrum-Kurve für den gelösten Zustand erstellt. Die tatsächlich erhaltene Titrationskurve, bei der Präzipitation stattfindet, gibt die thermodynamische Löslichkeit wieder und ist somit pH-abhängig. Der pH-Wert, bei dem die thermodynamische Löslichkeitskurve von der idealen In-Lösung-Kurve abweicht, wird zur Berechnung der intrinsischen Löslichkeit verwendet. In Abbildung 89 ist zusätzlich die kinetische Löslichkeit (S_{kin}) als der Punkt definiert, bei dem erstmals Präzipitate auftreten.¹⁵⁸

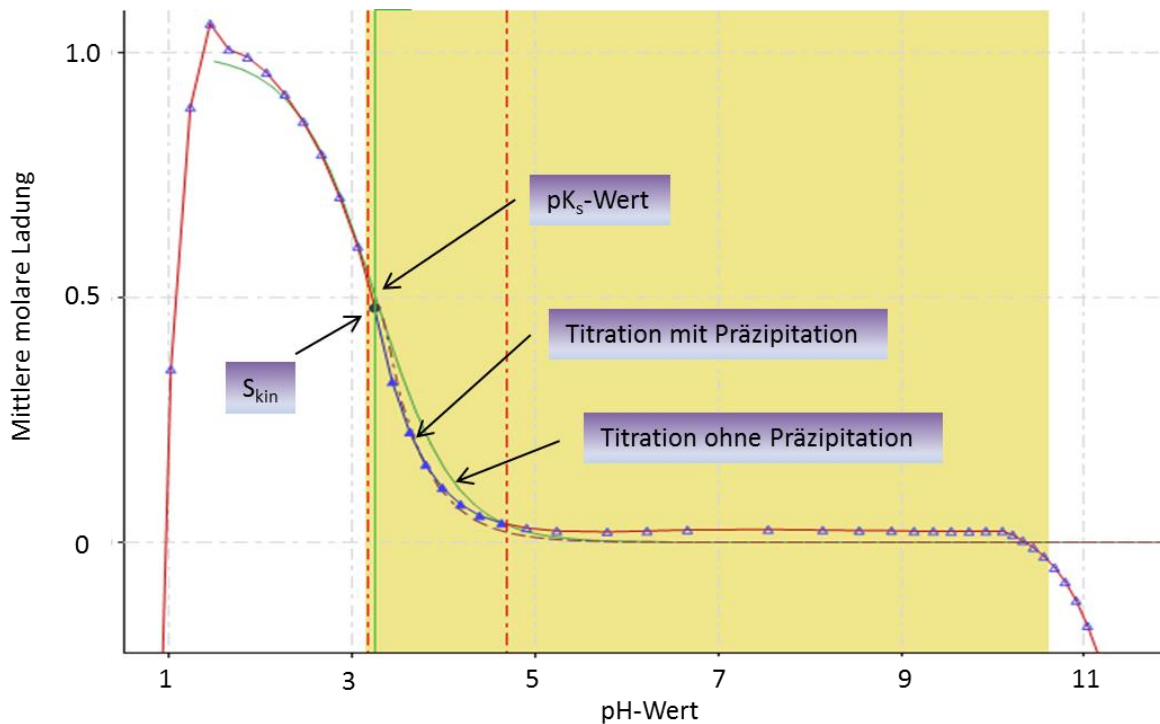


Abbildung 89: Bestimmung der intrinsischen und kinetischen Löslichkeit von S-28B mit Hilfe zweier Bjerrum-Kurven.

Folgende intrinsische Löslichkeit wurden erhalten: S-8a $122 \pm 3 \mu\text{g/mL}$, S-8u $436 \pm 9 \mu\text{g/mL}$, S-28B $1757 \pm 36 \mu\text{g/mL}$, S-28F $1751 \pm 22 \mu\text{g/mL}$.

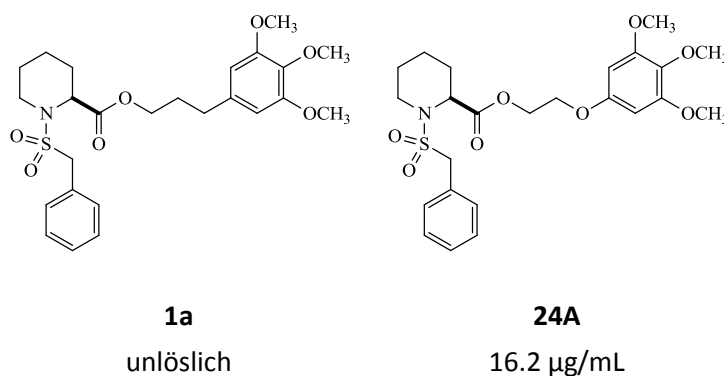
Mit Hilfe einer HPLC-Methode wurde ebenfalls die intrinsische Löslichkeit ausgewählter Substanzen bestimmt. Dazu wurden pro Verbindung drei Proben der zu untersuchenden Verbindungen eingewogen und mit PBS-Puffer (pH = 6.8) versetzt. Die Proben wurden in einem Thermomixer inkubiert. Nach 2 h, 24 h sowie zwischen 32 h und 48 h wurde jeweils eine Probe entnommen und mittels HPLC analysiert (Methode siehe Kap. 6.1.3 u. 6.7). Zur Erstellung einer Kalibriergeraden wurden Proben bekannter Konzentration vermessen und die Peakfläche gegen die Konzentration aufgetragen. Mit Hilfe der Geradengleichung wurde die Löslichkeit der Substanzen ermittelt.

Tabelle 38: Übersicht über die Löslichkeiten der synthetisierten Wirkstoffe, bestimmt mittels HPLC.

Verbindung	Löslichkeit [$\mu\text{g/mL}$]	Stabw [$\mu\text{g/mL}$]
1a	unlöslich	-
S-8a	101.8	5.1
8b	36.1	0.8
S-8u	67.7	5.4
13B	4540.1	15.5
13C	16.4	1.4
18D	178.0	1.2
18I	1196.3	308.9
S-18P	8.9	0.2
S-18S	51.5	0.3
24A	16.2	0.9
S-24D	206.4	1.3
S-28B	1363.3	1.2
S-28C	239.0	9.5
S-28G	1158.8	27.0
S-28F	238.3	7.4
S-28I	28.4	4.8
S-31E	2038.4	15.0
35C	952.9	9.9

Anhand der Vielzahl der unterschiedlichen Wirkstoffe, für die die Löslichkeit bestimmt wurde, können folgende Beziehungen diskutiert werden.

Durch das Einführen eines Ethers in der Alkylkette von **1a** konnte die Löslichkeit mit Wirkstoff **24A** von komplett unlöslich auf 16.2 $\mu\text{g/mL}$ gesteigert werden (Abbildung 90).

**Abbildung 90:** Strukturformeln und Löslichkeit von **1a** und **24A**.

Weiterhin wurde gezeigt, dass bei Nitro-Substitution am Aromaten in *para*-Position (**8b**) die Löslichkeit um ca. 60 % im Vergleich zum unsubstituierten Aromaten verringert wird (Abbildung 91). Auch in der Literatur konnte die Löslichkeit durch Einführung polarer Nitrogruppen am Aromaten nicht immer erhöht werden.^{159, 160}

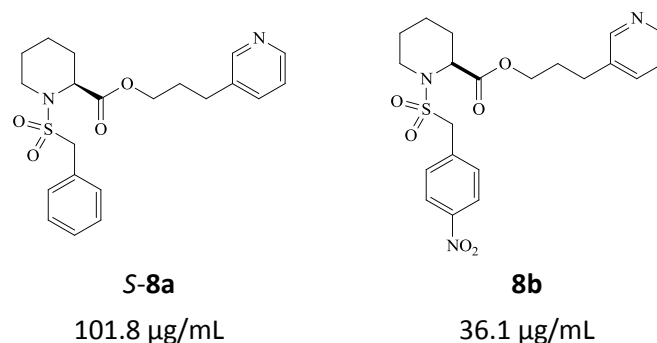


Abbildung 91: Strukturformeln und Löslichkeit von **S-8a** und **8b**.

Die Löslichkeit konnte durch Einführung eines Esters in der Alkylkette bei **18D** im Vergleich zu **S-8a** fast verdoppelt werden (Abbildung 92). Mit **S-28B** konnte die Löslichkeit nochmals um mehr als Faktor 7 im Vergleich zu **18D** erhöht werden. Durch den Ersatz des Esters (**18D**) durch ein Amid (**28B**) konnte nicht nur die Löslichkeit, sondern auch die chemische Stabilität des Wirkstoffs entscheidend verbessert werden (Kap. 3.6.1.1).

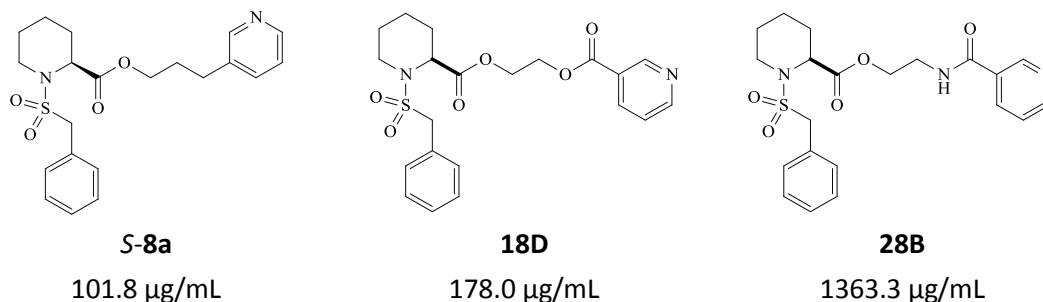


Abbildung 92: Strukturformeln und Löslichkeit von **S-8a**, **18D** und **28B**.

Allgemein konnte durch die Substitution von Estern mit Amidinen die Löslichkeit der Substanzen verbessert werden (vgl. **S-18P** ↔ **S-28C**, **13C** ↔ **S-31E**, **18D** ↔ **35C**).

Im Vergleich der erhobenen Löslichkeitsdaten ergibt sich bei **S-8a** und **S-28B** eine gute Übereinstimmung zwischen Sirius- und HPLC-Ergebnissen. Für **S-8u** und **S-28F** weichen die bestimmten Daten der HPLC- und Siriusversuche um Faktor 6 - 7 voneinander ab. Da die kinetische Löslichkeit in allen Fällen nicht wesentlich von der intrinsischen Löslichkeit abweicht, handelt es sich bei allen Verbindungen um nicht supersaturierende Wirkstoffe (Tabelle 39).

Tabelle 39: Vergleich der mittels Sirius und HPLC bestimmten Löslichkeit.

Verbindung	Sirius (kinetisch) [µg/mL]	Sirius (intrinsisch) [µg/mL]	HPLC (intrinsisch) [µg/mL]
S-8a	122	122	102
S-8u	439	436	68
S-28B	1506	1757	1363
S-28F	1399	1751	238

3.6.1.5 Bestimmung der Proteinbindung

Ein Wirkstoff kann im Zusammenhang mit Plasmaproteinen (Albuminen) in zwei verschiedenen Formen vorliegen, auf der einen Seite als proteingebundene Form und als ungebundene, freie Fraktion. Nur die ungebundene Fraktion ist bioverfügbar. Deshalb ist es bei der Wirkstofffindung wichtig zu wissen, wie hoch der Anteil an freier Substanz ist, die eine Wirkung erzielen kann.

Die Proteinbindungen der Verbindungen wurden mit Hilfe der kontinuierlichen Ultrafiltrationsmethode bestimmt. Dazu wurde durch eine Messzelle mit Filter, die nur Wirkstoffmoleküle passieren lässt, reiner Wirkstoff in einem PBS-Puffer (pH = 7.4) gespült und der Konzentrationsanstieg mittels UV-Absorption ermittelt. Nachdem der Wirkstoff entfernt wurde, wurde die Messzelle mit Protein beladen und anschließend erneut mit Wirkstoff gespült sowie die UV-Absorption detektiert. Die Proteinbindung ergab sich aus der Fläche zwischen den beiden aufgenommenen Absorptionskurven.

Für die Substanzen **S-28B** und **S-28C** wurde die Proteinbindung an bovinem Serumalbumin mittels vierfacher Bestimmung zu einem Mittelwert von $66.8 \pm 2.0 \%$ bzw. $59.2 \pm 0.7 \%$ ermittelt. Das bedeutet, dass bei **S-28B** 33 % und bei **S-28C** 42 % der Verbindung frei verfügbar im Plasma vorlagen.

3.7 *In-vivo*-Untersuchungen

In einer *In-vivo*-Studie sollten die neuen Inhibitoren auf ihre Wirksamkeit an Burkholderien getestet werden. Aussichtsreiche Kandidaten wurden aus der Bibliothek unter Berücksichtigung der in vorangegangenen Kapiteln vorgestellten Inhibitionsergebnisse im PPlase- und Infektionsassay sowie der Ligandeneffizienz und weiteren erhobenen physikochemischen Parametern ausgewählt (Tabelle 40).

Tabelle 40: Überblick über die Datenlage der aussichtsreichen *In-vivo*-Kandidaten.

	S-28B	S-28C	S-28F	S-8u
K _i (PPlase; μM)	0.285	0.98	0.093	0.097
Infektionsassay (C _{Inhibitor} : 50 μM, Zellyse in %)	56	60	84	73
Zytotoxizität (IC ₅₀ , μM) [SI = Zytotoxizität/K _i]				
Makrophagenzelllinie (J774.1)	> 100 [> 351]	> 100 [> 102]	> 100 [> 1075]	> 100 [> 1031]
Leberzelllinie (HepG2)	915.1 [3211]	> 160 [> 163]	119.1 [1281]	124.2 [1280]
Nierenzelllinie (HEK 293T)	196.3 [688]	> 160 [> 163]	64.3 [691]	34.0 [351]
Plasmaproteinbindung				
Proteinbindung [%]	66.8	59.2	n. d.	n. d.
Stabilität [%]				
HEPES-Puffer/MeOH 7:3(10 mM, pH = 7.8)	98.5	97.9	97.6	94.9
Makrophagen (J774.1)	80.8	n. d.	n. d.	n. d.
HPLC-Analytik				
Löslichkeit (PBS-Puffer pH = 6.8) in μg/mL	1363	239	238	68
logD _{7.4} -Wert	1.4	1.6	1.3	2.2
Sirius-Analytik				
Löslichkeit in μg/mL	1757	.*	1751	436
logP-Wert	1.4	-	n. d.	2.4
pk _s -Wert	3.26	-	8.54	4.71

*Substanz besitzt keinen pk_s-Wert im messbaren Bereich.

Entscheidend für die Priorisierung der Wirkstoffe **S-28B** und **S-28C** für die *In-vivo*-Experimente waren die guten Ergebnisse im Infektionsassay und die geringe Toxizität an allen Zelllinien gegenüber den im PPlase-Assay wirksameren Verbindungen **S-8u** und **S-28F**. Eine ausreichende Löslichkeit und Stabilität war für alle Substanzen gegeben. Die Proteinbindungen liegen in einem akzeptablen Bereich, so dass für **S-28B** 33 % und für **S-28C** 42 % der Substanz nicht am Protein gebunden und somit bioverfügbar sein sollten.

3.7.1 Bestimmung der mikrosomalen Umsetzung

Die Wirksamkeit einer Verbindung wird maßgeblich von der Dosis aber auch von ihrem Metabolismus und ihrer Eliminierung beeinflusst. Körperfremde Substanzen (Xenobiotika) können hauptsächlich in der Leber durch Biotransformation in unwirksame oder auch wirksame Metaboliten überführt werden. In Phase-I-Reaktionen kommt es zu Veränderungen der chemischen Struktur des Arzneistoffs (z.B. durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse) durch die im endoplasmatischen Retikulum membrangebundenen Cytochrom-P450 abhängigen Monoxygenasen (CYPs) sowie ihren Reduktasen. Die CYPs benötigen als Cosubstrat reduziertes Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (NADPH). Bei diesen Vorgängen werden die Wirkstoffe in hydrophilere Metabolite überführt, um in Phase-II-Reaktionen eine Kopplungsreaktion mit z.B. Glucuronsäure einzugehen. Diese Reaktionen führen im Allgemeinen zu einer besseren Wasserlöslichkeit und renaler Eliminierbarkeit.¹⁶¹ Zur *In-vitro*-Untersuchung des Phase-I-Metabolismus wurde ein etabliertes Modell verwendet, bei dem das zu testende Substrat und Mikrosomen zusammen mit aktiviertem NADPH inkubiert wurden.

Die mikrosomale Umsetzung der Verbindungen **S-28B** und **S-28C** wurde von C. Erk aus der Arbeitsgruppe mit Mikrosomen aus männlichen Mäuselebern (M9441, Sigma Aldrich) durchgeführt. Unter Annahme einer Kinetik erster Ordnung konnte die Geschwindigkeitskonstante k aus der Steigung der linearisierten Geradengleichung ermittelt werden.

$$\ln C_t = -k \cdot t + C_0$$

Dabei ergaben sich die Geschwindigkeitskonstanten zu 0.0085 min^{-1} für **S-28B** und 0.032 min^{-1} für **S-28C**. Mit oben genannter Formel für die Berechnung der Halbwertszeiten konnten diese für beide Verbindungen berechnet werden. Für **S-28B** ergab sich eine Halbwertszeit von 82 min und für **S-28C** 22 min. Diese geringen Halbwertszeiten sind vermutlich auf die rasche Spaltung des Esters in beiden Molekülen zurückzuführen. Diese Vermutung wurde durch die Untersuchungen der Metaboliten, bei denen jeweils die Spaltprodukte für die Hydrolyse des Esters als Hauptmetaboliten identifiziert wurden, bestätigt.

Zur Bestimmung der Clearance (Cl), die das pro Zeiteinheit vom Wirkstoff befreite Plasmavolumen angibt, wurde zunächst das Verteilungsvolumen (V_d) mit Hilfe der Simcyp-Software® berechnet. Bei dieser Methode nach Berezhkovskiy *et al.*¹⁶² wird die im Vorfeld bestimmte Plasmaproteinbindung und der logP-Wert benötigt. Für **S-28B** wurde ein V_d von 0.72 L/kg und für **S-28C** ein V_d von 0.95 L/kg erhalten. Mittels folgender Formel konnte die Clearance berechnet werden.

$$Cl = k \cdot V_d \cdot m_{Maus}$$

Für **S-28B** konnte mit einem standardisierten Mausgewicht (m_{Maus}) von 0.025 kg eine Clearance von 0.15 mL/min erhalten werden. Die Clearance für **S-28C** wurde zu 0.76 mL/min berechnet.

3.7.2 Entwicklung eines geeigneten Vehikels

Für die intraperitoneale Gabe wurden die beiden Wirkstoffe zur Applikation in einem Vehikel gelöst. Als Vehikel wurde PBS-Puffer (pH = 7.4) mit 2.5 % DMSO und 1 % Tween 80 ausgewählt. Der DMSO-Anteil wurde verwendet, da zunächst eine Stammlösung der Wirkstoffe in DMSO hergestellt wurde, um die Inhibitoren darauf mit PBS/Tween 80-Pufferlösung zu verdünnen. Die Löslichkeit der beiden Wirkstoffe **S-28B** und **S-28C** wurde im Vehikel mit und ohne Verwendung von Tween 80 untersucht. Durch den Einsatz von 1 % Tween 80 wurde die Löslichkeit der Verbindungen um Faktor 2 bis 4 erhöht (Tabelle 41).

Tabelle 41: Löslichkeit von **S-28B** und **S-28C** in PBS-Puffer mit DMSO und Tween 80.

Verbindung	Löslichkeit [$\mu\text{g/ml}$]	Stabw [$\mu\text{g/ml}$]
S-28B (PBS, pH = 6.8)	1363.3	1.2
S-28B (PBS, pH = 7.4; 2.5 % DMSO)	1874.5	101.4
S-28B (PBS, pH = 7.4; 2.5 % DMSO / 1 % Tween 80)	3377.2	64.5
S-28C (PBS, pH = 6.8)	239.0	9.5
S-28C (PBS, pH = 7.4; 2.5 % DMSO)	215.9	5.5
S-28C (PBS, pH = 7.4; 2.5 % DMSO / 1 % Tween 80)	932.2	33.0

Im vorgesehenen Vehikel wurde die Stabilität der Wirkstoffe **S-28B** und **S-28C** mittels HPLC bestimmt. Dabei konnte für die Dauer von 24 h bei Raumtemperatur eine ausreichende Stabilität von über 98 % für beide Verbindungen festgestellt werden.

Mit Hilfe von Cyclodextrinen sollte eine Formulierung für eine spätere orale Gabe entwickelt werden. In einem Vorversuch wurden unterschiedlichen Verdünnungen von 300 mg/mL bis 37.5 mg/mL α -, β - und γ -Cyclodextrin in PBS-Puffer (pH = 7.4) hergestellt. Für die erhaltenen Verdünnungen wurde die Löslichkeit in einer Dreifachbestimmung für **S-28C** untersucht (Tabelle 42).

Tabelle 42: Löslichkeit von S-28C mit unterschiedlichen (2-Hydroxypropyl)-cyclodextrinen.

(2-Hydroxypropyl)-α-cyclodextrin		
w/v Cyclodextrin [%]	Löslichkeit [$\mu\text{g/ml}$]	Stabw [$\mu\text{g/ml}$]
30	2791.1	656.1
15	2030.6	383.3
7.5	1163.7	54.0
3.75	628.0	45.9
(2-Hydroxypropyl)-β-cyclodextrin		
w/v Cyclodextrin [%]	Löslichkeit [$\mu\text{g/ml}$]	Stabw [$\mu\text{g/ml}$]
30	12258.3	563.9
15	5752.1	752.1
7.5	3505.6	272.4
3.75	2057.0	134.2
(2-Hydroxypropyl)-γ-cyclodextrin		
w/v Cyclodextrin [%]	Löslichkeit [$\mu\text{g/ml}$]	Stabw [$\mu\text{g/ml}$]
30	5637.4	362.1
15	2601.4	356.7
7.5	1818.1	74.5
3.75	919.9	70.0

Aus den erhobenen Daten lässt sich erkennen, dass mit steigender Cyclodextrinkonzentration die Löslichkeit erhöht wird. Die größte Verbesserung der Löslichkeit wurde bei (2-Hydroxypropyl)- β -cyclodextrin erzielt. In Tierstudien wurde gezeigt, dass für die gewählte Dosis das (2-Hydroxypropyl)- β -cyclodextrin als gut verträglich und toxikologisch harmlos einzustufen ist.¹⁶³

3.7.3 Studienablauf

In einer ersten Studie sollte die toxische Wirkung der Verbindungen an fünf Mäusen pro Substanz anhand einer einmaligen Gabe für fünf Tage beobachtet werden. Die Dosisberechnung dafür wurde mit Hilfe der Simcyp-Software® durchgeführt. Dabei wurde für S-28B eine Dosis gewählt, die um Faktor 10 niedriger als der geringste Toxizitätswert (HEK 293T-IC₅₀ = 196.28 μM) war. Dies entsprach einer Gabe von 150 μg des Wirkstoffs in 250 μL des Vehikels. Mit Hilfe der Simcyp-Software® wurde ein Plasmakonzentrationsprofil erstellt (Abbildung 93).

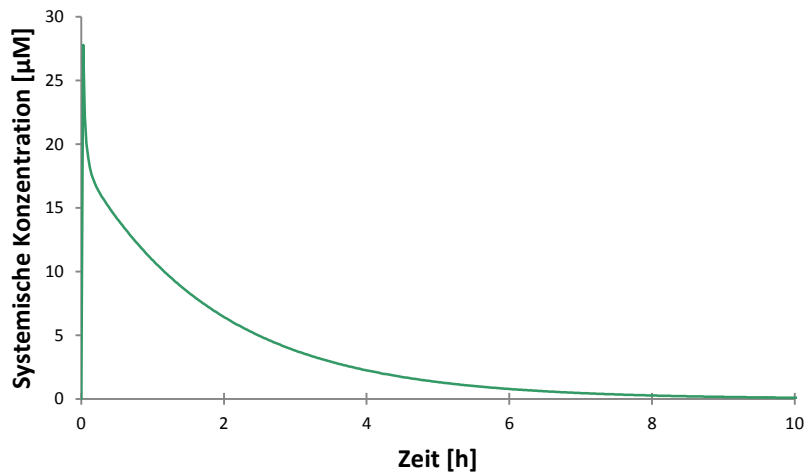


Abbildung 93: Plasmakonzentrationssimulation von Verbindung S-28B bei einmaliger Gabe.

Die maximale Plasmakonzentration wurde mit 27.8 µM vorhergesagt. Dieser Wert liegt um Faktor 7 unter der toxischen Grenze und um Faktor 98 über dem K_i -Wert des PPIase-Assays (0.285 µM) von S-28B.

Für S-28C wurde wegen des zu geringen Abstands zur Löslichkeitsgrenze ein Faktor von 20 unter der toxischen Grenze gewählt. Es wurden 115 µg der Verbindung in 250 µL Vehikel appliziert und folgendes Profil berechnet (Abbildung 94).

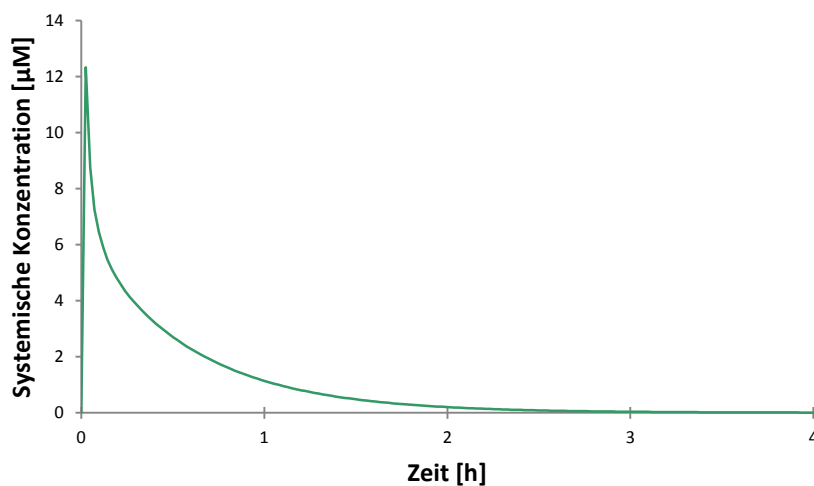


Abbildung 94: Plasmakonzentrationssimulation von Verbindung S-28C bei einmaliger Gabe.

Für diesen Inhibitor konnte eine maximale Plasmakonzentration von 12.3 µM von der Simcyp-Software® berechnet werden. Diese lag um Faktor 13 unter der Toxizitätsschwelle und um Faktor 12.6 über dem K_i -Wert des PPIase-Assays von 0.98 µM.

Während des Experiments konnte keine Beeinträchtigung der Mäuse-Versuchsgruppe, welcher der Wirkstoff intraperitoneale appliziert wurde, gegenüber der Kontrollgruppe, der nur das Vehikel enthielt, beobachtet werden.

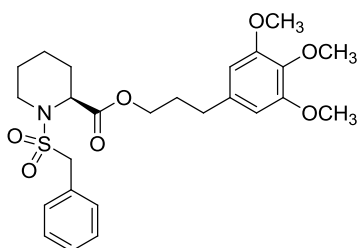
In zukünftigen Studien soll zunächst die Pharmakokinetik der Wirkstoffe ermittelt werden. Hierzu sollen einer größeren Anzahl an Versuchstieren einmalig der Inhibitor appliziert werden. Zu angemessenen Zeitpunkten sollen den Versuchstieren Blut über eine Herzpunktion Blut entnommen und mittels LC-MS/MS analysiert werden.

Am Ende der Versuchsreihe sollen die Inhibitoren auf ihre Wirksamkeit in einer weiteren Studie getestet werden. Hierzu sollen Mäuse, die mit Brukholderien infiziert wurden, die beiden Wirkstoffe erhalten.

4 Zusammenfassung

Die Melioidose und die Legionärskrankheit werden von den beiden Erregern *Burkholderia pseudomallei* bzw. *Legionella pneumophila* verursacht. Eine hohe Mortalitätsrate trotz langwieriger Behandlungen sowie die zunehmende Resistenz vieler Bakterien gegenüber den eingesetzten Antibiotika verdeutlichen die Notwendigkeit alternativer Behandlungsmethoden.

Als neues Angriffsziel gilt das bereits in vielen Pathogenen gefundene „macrophage infectivity potentiator“-Protein, kurz Mip, das als Virulenzfaktor die Infektion forciert. Bei *Legionella pneumophila* ist LpMip dafür verantwortlich, dass das Bakterium in die Lunge eindringen kann. Dabei überwindet der Erreger mit Hilfe des Mips die Epithelzellschicht und die extrazelluläre Matrix. Für BpMip ist der Sachverhalt der Invasion noch Gegenstand aktueller Forschung.⁵⁴ Beide Mips zeigen eine hohe Sequenzhomologie zu humanem FKBP12 (FK506-bindende Proteine) und gehören deshalb zur Superfamilie der Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen (PPIasen), die die Fähigkeit besitzen, die *cis/trans*-Isomerisierung von Peptidbindungen der Aminosäure Prolin zu katalysieren. Die bereits bekannten FKBP12- und Mip-Inhibitoren Rapamycin und FK506 sind aufgrund ihrer immunsuppressiven Wirkung nicht zur Behandlung der beiden Krankheiten einsetzbar. Im Vorfeld dieser Arbeit konnte durch Synthese des literaturbekannten nicht-immunsuppressiven FKBP12-Inhibitors eine Leitstruktur **S-1a** gewonnen werden, die sowohl die PPIase-Aktivität von LpMip als auch von BpMip inhibiert (Abbildung 95).



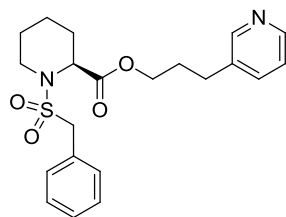
S-1a

	IC ₅₀ - bzw. K _i - Wert in μM	SI-Wert
LpMip	6	8
BpMip	0.16	303
Toxizität in Makrophagen: IC ₅₀ = 48.4 μM		

Abbildung 95: Datenübersicht der Verbindung **S-1a**.

Zunächst konnten in dieser Arbeit durch Optimierung des Synthesewegs die Inhibitoren enantiomerenrein hergestellt werden. Ebenso wurde verifiziert, dass das *S*-Enantiomer das aktivere Konfigurationsisomer ist.

Daneben wurde durch Synthese der Verbindung **8a/S-8a** die anti-PPIase-Aktivität und die Löslichkeit im PBS-Puffer verbessert sowie die Zytotoxizität im Vergleich zu **S-1a** gesenkt (Abbildung 96). Diese Verbindung zeigte jedoch eine schlechte Aktivität im Infektionsassay.

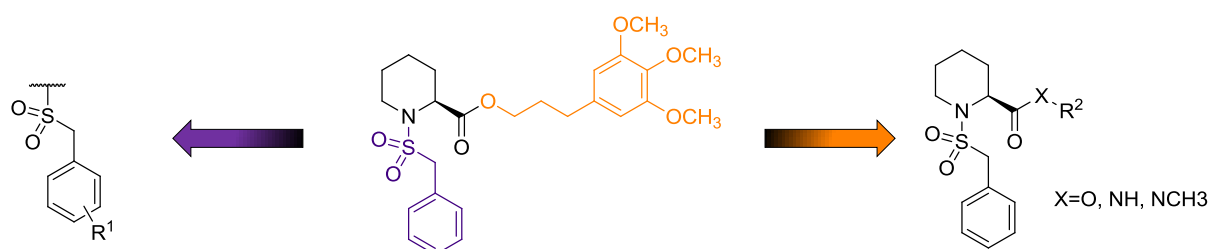


S-8a

	IC ₅₀ - bzw. K _i - Wert in μM	SI-Wert
LpMip	5.8	> 17
BpMip	0.15	> 667
Toxizität in Makrophagen: IC ₅₀ = > 100 μM		

Abbildung 96: Datenübersicht der Verbindung S-8a.

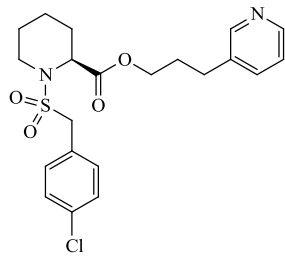
Für eine weitere Verbesserung der inhibitorischen Aktivität wurden ausgehend von der Leitstruktur mit Hilfe von *Molecular-Modelling*-Untersuchungen (in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Prof. C. Sotriffer) und den Vorschlägen von D. Begley (Beryllium, Seattle, USA) zwei Bereiche in der Struktur zur Optimierung identifiziert. Zum einen wurde eine Substitution am Benzylring des Sulfonamids und zum anderen der Austausch des Trimethoxyphenyl-Rests untersucht (Abbildung 97).

**Abbildung 97:** Substitutionsregionen für die Optimierung der Inhibitoren.

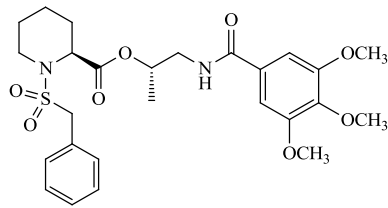
Für die synthetisierten Inhibitoren konnten für die inhibitorische PPLase-Aktivität an LpMip und BpMip folgende allgemeine Trends abgeleitet werden:

- Eine *para*-Substitution am Benzylring des Sulfonamids ist gegenüber der *meta*-Substitution leicht bevorzugt. Die jeweils besten IC₅₀-Werte bzw. K_i-Werte lieferten S-8n (*p*-Cl) mit 2.4 μM für LpMip und S-8u (*p*-F) mit 0.097 μM für BpMip (Abbildung 98).
- Große Substituenten, wie zum Beispiel Isopropyl, Acetyl und 1-Methoxy-1-oxopropan-2-yl am Benzylring des Sulfonamids in *meta*- oder *para*-Stellung führten zu einer schlechteren Inhibition der PPLase.
- Diester-Verbindungen zeigten eine gute Wirksamkeit, sind jedoch im Puffermedium nicht sehr stabil. Ob deren Aktivität auf den Ester zurückzuführen ist, bleibt noch zu klären.
- Die maßgebliche Änderung beim Design der Inhibitoren war die Substitution des Benzoessäureesters durch ein Amid, womit die chemische Stabilität und Löslichkeit in PBS-Puffer entscheidend verbessert werden konnte. Ferner kristallisierten sich S-28I als Verbindung mit dem besten SI-Wert für LpMip (IC₅₀ = 2.2 μM, SI = > 46) und S-28F (K_i = 0.093 μM, SI = > 1075) für BpMip heraus (Abbildung 98).

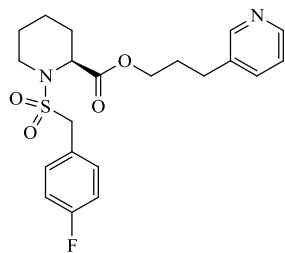
- Für sek. Amine und Ether in der Alkylkette sowie Piperidin-2-carbonsäureamid-, tert. Amid-, Diamid-, und Acetanilidderivate konnte keine nennenswerte Verbesserung der inhibitorischen Aktivität im Vergleich zu den etablierten Substanzen festgestellt werden.



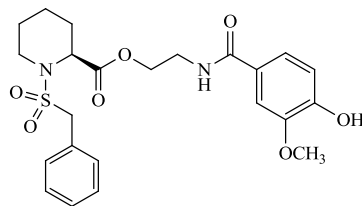
S-8n
IC₅₀-Wert (LpMip): 2.4 μM



S-28I
IC₅₀-Wert (LpMip): 2.2 μM,
SI = > 46



S-8u
IC₅₀-Wert (BpMip): 0.097 μM



S-28F
IC₅₀-Wert (BpMip): 0.093 μM,
SI = > 1075

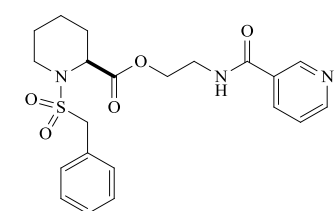
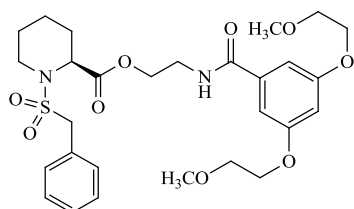
Abbildung 98: Strukturformeln der aktivsten Verbindungen S-8n, S-28I, S-8u, S-28F an BpMip und LpMip. Darüber hinaus wurden für LpMip NMR-Bindungsstudien durchgeführt, um die Aminosäuren der Bindetasche zu identifizieren und die *In-vitro*-Ergebnisse zu verifizieren. Es konnte bestätigt werden, dass Verbindungen, die eine Inhibition der PPlase-Aktivität zeigen, auch im NMR-Experiment eine Bindung an Mip aufweisen. Insbesondere die beiden Aminosäuren Val82 und Ile83 weisen einen großen Anteil an der Bindung zum Inhibitor auf und könnten bei anschließenden Docking-Experimenten eine wichtige Rolle spielen.

Mittels HPLC-Analysen wurde für einen repräsentativen Teil der Substanzbibliothek die Löslichkeit in PBS-Puffer bestimmt. Zudem wurde die physikochemische Charakterisierung (Löslichkeit, pK_s- und logP-Werte) mittels Sirius-T3-Titrationssystem vervollständigt bzw. bestätigt. Außerdem wurde die Stabilität einiger Verbindungen im Puffermedium und in Makrophagen analysiert, um eine Aussage über die Stabilität im PPlase-Assay sowie im Infektionsassay an Burkholderien zu erhalten. Hierbei wurde gezeigt, dass mit Ausnahme der Diester-Verbindungen (**18X**) nahezu alle Inhibitoren eine ausreichende Stabilität aufweisen.

Im Hinblick auf die geplanten *In-vivo*-Untersuchungen an Burkholderien wurde auf der Basis HPLC-ermittelter logD_{7.4}-Werte die Effizienz der Wirkstoffkandidaten anhand der LE-(ligand efficiency) und LLE-Werte (ligand lipophilic efficiency) untersucht. Aus dieser Analyse gingen als Substanzen mit der besten Effizienz S-8u, S-18D, S-24D, S-28B und S-28F hervor. In Zytotoxizitätstests an 110

Makrophagen-, Leber- und Nierenzelllinien zeigten viele Verbindungen eine geringe Toxizität (u. a. **S-18D**, **S-28B** und **S-28C**). Zusätzlich zu den PPlase-Untersuchungen wurden ausgewählte Verbindungen (u.a. **S-8u**, **S-13C**, **S-18D**, **S-28B**, **S-28C** und **S-31E**) in einem Infektionsassay an Burkholderien auf ihre Wirksamkeit erfolgreich getestet.

Aus diesen Experimenten kristallisierten sich die beiden Wirkstoffe **S-28B** und **S-28C** als aussichtsreiche Kandidaten für die *In-vivo*-Studie heraus (Abbildung 99).

**S-28B****S-28C**

	S-28B	S-28C
K_i (PPlase; μM)	0.285	0.98
Infektionsassay ($c_{\text{Inhibitor}}$: 50 μM , Zelllyse in %)	56	60
Zytotoxizität (IC_{50}, μM)		
Makrophagenzelllinie (J774.1)	> 100	> 100
Leberzelllinie (HepG2)	915.07	> 160
Nierenzelllinie (HEK 293T)	196.28	> 160
Löslichkeit (PBS-Puffer pH = 6.8) in $\mu\text{g}/\text{mL}$		
	1363	239
$\log D_{7.4}$-Wert		
	1.4	1.6

Abbildung 99: Ausgewählte Parameter der Verbindungen **S-28B** und **S-28C**.

Für diese beiden Verbindungen wurden der prozentuale Anteil der Plasmaproteinbindung (**S-28B**: 67 % und **S-28C**: 59 %) und die mikrosomale Umsetzung (Clearance: **S-28B**: 0.15 mL/min und **S-28C**: 0.76 mL/min) bestimmt, um eine pharmakokinetische Simulation mit Hilfe der Software Simcyp® durchzuführen. Unter Berücksichtigung der Simulation wurde ein Dosierschema erhoben, um die Substanzen den Versuchsmäusen in einem vorher designten Vehikel (PBS-Puffer, pH = 7.4, 2.5 % DMSO, 1 % Tween 80) intraperitoneal zu verabreichen. In einer ersten Toxizitätsstudie konnte bei einer Einmalgabe keine Beeinträchtigung der Mäuse gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden.

In weiteren Kooperationen mit dem Biozentrum Würzburg und dem Dstl wurden die Inhibitoren ebenfalls erfolgreich an den Mips von *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Francisella tularensis* und *Yersinia pestis* getestet.

In dieser Arbeit wurden erstmals Mip-Inhibitoren an Burkholderien in einer *In-vivo*-Studie untersucht. Die Wirksamkeit der Inhibitoren im Tiermodell soll in Folgestudien bewiesen werden. Damit ist eine aussichtsreiche Basis für zukünftige alternative Behandlungsmethoden der gram-negativer Bakterien gelegt.

4.1 Übersicht über synthetisierte Verbindungen

Tabelle 43: Übersicht über die Substitutionen am Benzylsulfonamid.

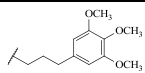
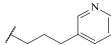
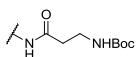
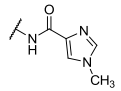

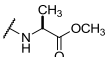


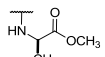

Benzylrest	Esterrest		
	H	1a, S-1a, S-1a⁺, R-1a	8a, S-8a
<i>meta</i>			
NO ₂		1c	8c, S-8c
NH ₂		1e	8e
		1i	n. d.
		1j	8j
		n. d.	8k
		n. d.	8l
		n. d.	8m
Cl		n. d.	S-8t
<i>para</i>			
NO ₂		1b	8b
NH ₂		1d	8d
		1f	8f
		1g	8g
		n. d.	8h
Cl		1n	8n, S-8n
CH ₃		1o	8o, S-8o
F		n. d.	S-8u
CF ₃		n. d.	S-8v
Br		n. d.	S-8w
			Ethylester
Benzimidazol		n. d.	3s

Tabelle 44: Übersicht über die Substitutionen des Piperidin-2-carbonsäureester I.

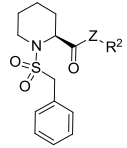
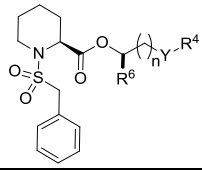
	Z	
R ²		
-CH ₂ -3-C ₅ H ₄ N	O	13A
-C ₂ H ₄ -OH	O	13B
-CH(CH ₃) ₂	O	13C, S-13C
-C ₂ H ₄ -NHCO-C ₆ H ₄ -CH ₂ NH-biotin	O	28M
-C ₂ H ₄ -OCO-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	NH	31A, S-31A
-C ₂ H ₄ -OCO-3-C ₅ H ₄ N	NH	S-31B
-CH ₂ (S-CH ₃)CH ₂ -OCO-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	NH	S-31C
-CH ₂ (R-CH ₃)CH ₂ -OCO-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	NH	S-31D
-CH(CH ₃) ₂	NH	S-31E
-CH ₂ CH ₂ -OCO-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	N(CH ₃)CO	S-35B
-C ₂ H ₄ -NHCO-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	NH	35C
-C ₂ H ₄ -CONH-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	NH	S-35E

Tabelle 45: Übersicht über die Substitutionen des Piperidin-2-carbonsäureester II.


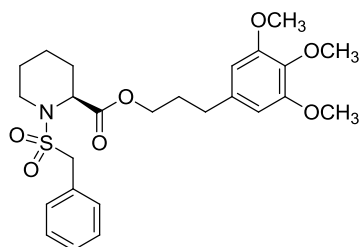
R^4	$n = 1, R^6 = H$	Y
-C ₆ H ₃ -3,4-(OCH ₃) ₂	OCO	18A
-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	OCO	18B
-4-C ₅ H ₄ N	OCO	18C, S-18C
-3-C ₅ H ₄ N	OCO	18D, S-18D
-C ₆ H ₄ -4-NO ₂	OCO	18E, S-18E
-C ₆ H ₄ -4-CN	OCO	18F, S-18F
-C ₆ H ₃ -3,5-(OH) ₂	OCO	18G
-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OH) ₃	OCO	18H
-C ₆ H ₄ -4-COOH	OCO	18I, S-18I
-C ₆ H ₄ -3-COOH	OCO	18J
-C ₆ H ₄ -4-NH ₂	OCO	18K
-C ₆ H ₄ -3-NH ₂	OCO	18L
-C ₆ H ₅	OCO	S-18M
-2-C ₄ H ₃ N ₂	OCO	S-18N
-C ₆ H ₃ -3-OCH ₃ , 4-OH	OCO	S-18O
-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	OCO	S-18P
-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	OCO	S-18Q
-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	OCO	S-18R
-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH) ₂	OCO	S-18S
-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	NH	22A
-C ₆ H ₄ -4-COOH	NH	22B
-C ₆ H ₄ -3-COOH	NH	22C
-C ₆ H ₄ -4-NO ₂	NH	22D
-C ₆ H ₄ -4-NH ₂	NH	22F
-C ₆ H ₄ -4-NO ₂	NH, n = 2	22E
-C ₆ H ₄ -4-NH ₂	NH, n = 2	22G
-6-Indazol	NH, n = 2	22H
-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	NH, n = 2	22I
-C ₆ H ₃ -3,4-(OCH ₃) ₂	NH, n = 2	22J
-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	O	24A
-C ₆ H ₅	O	S-24B
-C ₆ H ₄ -4-Cl	O	S-24C
-3-C ₅ H ₄ N	O	S-24D
-4-C ₅ H ₄ N	O	S-24E
-C ₆ H ₄ -4-NO ₂	O	S-24F
-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	NHCO	28A
-3-C ₅ H ₄ N	NHCO	28B, S-28B
-C ₆ H ₃ -3-OCH ₃ , 4-OH	NHCO	S-28F
-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	NHCO	S-28C
-C ₆ H ₃ -3,5-(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	NHCO	S-28D
-C ₆ H ₄ -3-OCH ₂ -C ₆ H ₁₁	NHCO	S-28E
-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	N(CH ₃)CO	S-35A
-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	CONH	35D
-3-C ₅ H ₄ N	NHCO, R ⁶ = S-CH ₃	S-28G
-3-C ₅ H ₄ N	NHCO, R ⁶ = R-CH ₃	S-28H
-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	NHCO, R ⁶ = S-CH ₃	S-28I
-C ₆ H ₂ -3,4,5-(OCH ₃) ₃	NHCO, R ⁶ = R-CH ₃	S-28J

5 Summary

Melioidosis and the Legionnaire's disease are caused by the pathogens *Burkholderia pseudomallei* and *Legionella pneumophila* respectively. A high mortality rate despite long-term treatment and increasing resistance of these bacteria to antibiotics illustrated the necessity of alternative treatment methods.

An infection-accelerating virulence factor called „macrophage infectivity potentiator“-protein (Mip) which has already been discovered in many different pathogens is regarded as a new target. Within *Legionella pneumophila* LpMip is responsible for the penetration of the lung tissue. Therefore the pathogen intrudes the epithelium and the extracellular matrix. Concerning BpMip the fact of invasion is still being researched.⁵⁴ Both Mips show a high sequence homology to human FKBP12 (FK506-binding proteins) and belong to the super family of peptidyl-prolyl-*cis/trans*-isomerases (PPIasen) which have the capability to catalyse the *cis/trans* isomerization of proline. The already known FKBP12- and Mip-inhibitors rapamycin and FK506 can't be used for the treatment of mentioned diseases due to their immunosuppressive effects.

As preliminary stages to this work a non-immunosuppressive FKBP12-inhibitor (**S-1a**) that also showed an inhibitory effect on LpMip and BpMip was synthesized. (Figure 99).



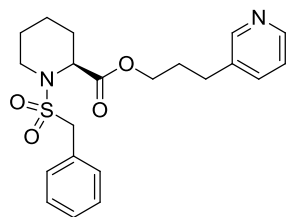
S-1a

	IC ₅₀ - resp. K _i - value in μM	SI-value
LpMip	6	8
BpMip	0.16	303
Toxicity in macrophages: IC ₅₀ = 48.4 μM		

Figure 100: Data overview of compound **S-1a**.

In an early stage of this work the synthesis method was optimized in order to obtain the pure enantiomeric product. It also was verified that the *S*-enantiomer is the most active configuration isomer.

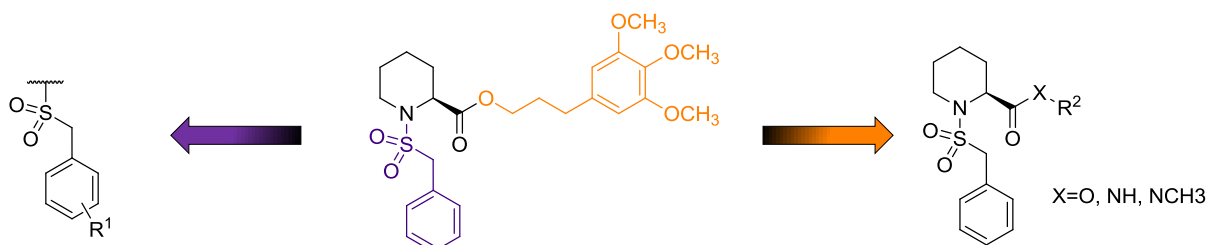
Additionally, by synthesis of compound **8a/S-8a** anti-PPIase activity and solubility in PBS-buffer could be improved as well as the cytotoxicity was minimized in comparison to **S-1a**. (Figure 100). However, this compound showed less activity in the infection assay.

**S-8a**

	IC ₅₀ - resp. K _i - value in μM	SI-value
LpMip	5.8	> 17
BpMip	0.15	> 667
Toxicity in macrophages: IC ₅₀ = > 100 μM		

Figure 101: Data overview of compound **S-8a**.

For further improvements of the lead structure with the aid of *Molecular-Modelling*-experiments (in cooperation with Prof. C. Sotriffer's working group) and proposals made by D. Begley (Beryllium, Seattle, USA) two areas were identified for optimization. On the one hand the substitution of the benzylic moiety at the sulfonamide and on the other hand the replacement of the trimethoxy ring was researched. (Figure 101).

**Figure 102:** Replacement areas for optimization of inhibitors.

Following trends for inhibition of LpMip and BpMip could be evaluated for the synthesized inhibitors:

- *Para*-substitution of the benzyl moiety of the sulfonamide is slightly preferred to *meta*-substitution. Best IC₅₀-values resp. K_i-value could be obtained by **S-8n** (*p*-Cl) with 2.4 μM at LpMip and **S-8u** (*p*-F) with 0.097 μM at BpMip (Figure 102).
- Large substituents like isopropyl, acetyl and 1-methoxy-1-oxopropan-2-yl at the benzyl moiety of the sulfonamide in *meta*- or *para*-position resulted in poor inhibition of the PPIase activity.
- Diester-compounds showed good activity, however, they were unstable in buffer media. Nevertheless, it remains to be explored if the high activity is due to the ester.
- An important alteration in the inhibitor design was the replacement of the ester with an amide. With this modification chemical stability as well as solubility in PBS-buffer could be clearly improved. Moreover, the compound **S-28I** (IC₅₀ = 2.2 μM, SI = > 46) emerged to have the best SI-value at LpMip and **S-28F** (K_i = 0.093 μM, SI = > 1075) at BpMip (Figure 102).

- Neither *sec.* amines and ether in the alkyl chain nor piperidin-2-carboxylic acid amide-, *tert.* amide-, diamide-, and acetanilide-derivatives could lead to significant improvements in PPlase inhibition compared to established substances.

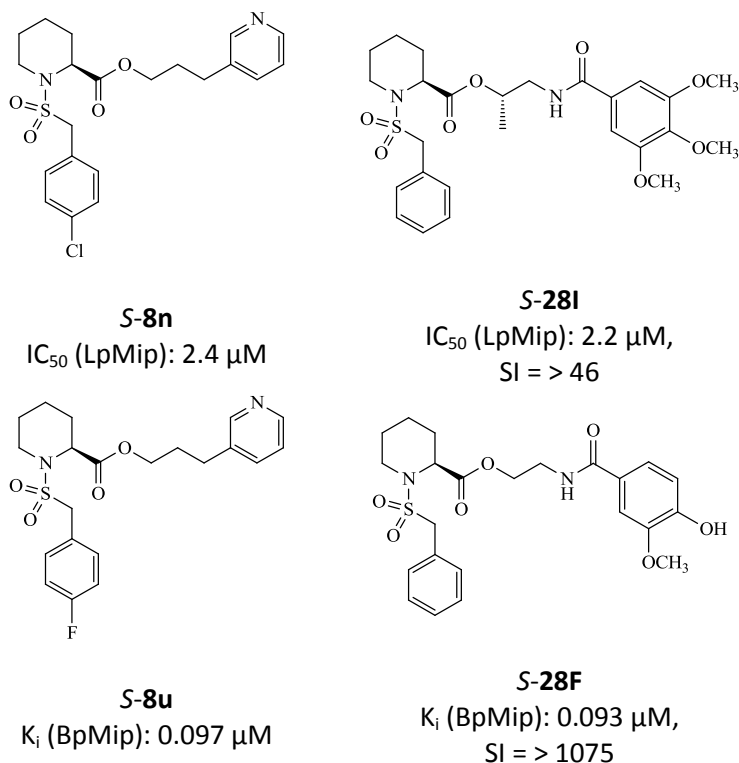


Figure 103: Structural formula of the most active compounds **S-8n**, **S-28I**, **S-8u**, **S-28F**.

Furthermore for LpMip NMR-studies were carried out to identify the amino acids of the binding pocket and to confirm *in-vitro* results. It was verified that compounds which show anti-PPlase activity also bind to LpMip in the realised NMR-experiments. In particular, it was revealed that the amino acids val82 and ile83 play an important role in the binding of the inhibitor and thus could be helpful in following docking experiments.

For a representative part of the synthesized library solubility in PBS-buffer was determined by means of HPLC analysis. In addition the physicochemical characterisation (solubility, pK_s - und logP-value) were completed and confirmed by means of a sirius-T3-titration system. Besides the stability of representative compounds was evaluated in HEPES-buffer media and in macrophages to spot if these substances are stable in the PPlase assay and infection assay. It could be shown that nearly all inhibitors offer sufficient stability besides the diester compounds (**18X**).

To find suitable compounds with regards to the *in-vivo*-study on burkholderia the efficiency was evaluated based on the determined $\log D_{7,4}$ -values. Therefore, LE-(ligand efficiency) and LLE-value (ligand lipophilic efficiency) were calculated. From this study compounds **S-8u**, **S-18D**, **S-24D**, **S-28B** and **S-28F** appeared to be most effective.

Many compounds (e.g. **S-18D**, **S-28B** and **S-28C**) showed low cytotoxicity in macrophage-, liver- and kidney-cellines. In addition to the PPlase study selected inhibitors (**S-8u**, **S-13C**, **S-18D**, **S-28B**, **S-28C** and **S-31E**) were tested successfully in an infection assay on burkholderia.

From these experiments the inhibitors **S-28B** and **S-28C** emerged to be the most promising candidates for *in-vivo*-test (Figure 103).

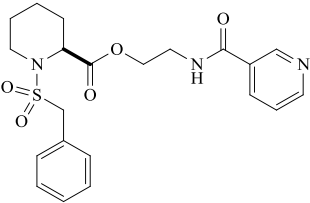
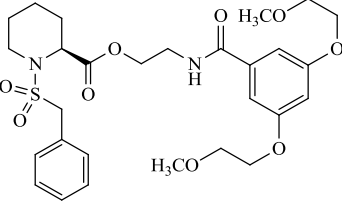
	S-28B	S-28C
		
S-28B		
		
S-28C		
K_i (PPlase; μM)	0.285	0.98
infektion assay ($C_{\text{inhibitor}}$: 50 μM , cell lysis in %)	56	60
cytotoxicity (IC_{50} , μM)		
macrophage celline (J774.1)	> 100	> 100
liver celline (HepG2)	915.07	> 160
kidney celline (HEK 293T)	196.28	> 160
solubility (PBS-buffer pH = 6.8) in $\mu\text{g/mL}$		
	1363	239
$\log D_{7.4}$ -value	1.4	1.6

Figure 104: Selected parameter of compounds **S-28B** and **S-28C**.

For chosen compounds the plasma protein binding (**S-28B**: 67 % and **S-28C**: 59 %) as well as the clearance in liver cells (**S-28B**: 0.15 mL/min and **S-28C**: 0.76 mL/min) was determined to perform a pharmacokinetic simulation with Simcyp®. Including the results of the simulation a dosage was raised to apply substances intraperitoneally to the laboratory animal in a previously designed vehicle (PBS-buffer, pH = 7.4, 2.5 % DMSO, 1 % Tween 80).

In a first toxicity test with single dosage no adverse effects of the mice towards the control group were observed.

In further cooperation with biocenter Wuerzburg and dstl the compounds were tested successfully on other Mips like *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Francisella tularensis* and *Yersinia pestis*.

This work laid the foundation for an alternative treatment of gram-negative bacteria with the first *in-vivo*-tests of Mip-Inhibitors against Burkholderia. The clinical efficacy of the inhibitors has to be confirmed in following studies.

6 Experimentaltteil

6.1 Allgemeine Methoden

6.1.1 Chemikalien

Alle Chemikalien und Lösungsmittel wurden von folgenden Firmen bezogen:

Acros Organics (Geel, Belgien)

Alfa-Aesar (Karlsruhe, Deutschland)

Fisher Scientific (Schwerte, Deutschland)

Fluka (Buchs, Schweiz)

Merck (Darmstadt, Deutschland)

Sigma-Aldrich (Schnelldorf, Deutschland)

VWR International (Darmstadt, Deutschland)

Lösungsmittel:

Das Wasser für den HPLC-Gebrauch wurde mit Hilfe einer Milli-Q-Anlage der Fa. *Merck Millipore GmbH* (Schwalbach am Taunus, Deutschland) gereinigt und deionisiert. Weiterhin wurde Methanol (LiChrosolv®, HPLC gradient grade, Fa. *Merck*) für die HPLC verwendet.

Die Trocknung der verwendeten Lösungsmittel wie folgt durchgeführt:¹⁶⁴

- Acetonitril wurde mit 1 g/l Natriumhydrid-Dispersion 10 min unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.
- Ethanol/Methanol wurde mit Magnesiumspänen getrocknet und anschließend destilliert.
- Aceton wurde über $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ getrocknet und anschließend destilliert.
- Dichlormethan wurde über CaCl_2 getrocknet und anschließend destilliert.
- Dimethylformamid wurde über CaH_2 getrocknet und anschließend i. Vak. destilliert.

Die absolutierten Lösungsmittel wurden über Molekularsieb (3.6 Å) und unter Argonatmosphäre gelagert.

6.1.2 Messinstrumente und Apparaturen

NMR-Spektroskopie:

¹H-NMR: Bruker Kernresonanzspektrometer AV 400 (400.132 MHz) der Fa. *Bruker BioSpin MRI GmbH* (Ettlingen, Deutschland). Als interner Standard wurden die Mittelpunkte der Signale der deuterierten Lösungsmittel verwendet (DMSO-d₆: 2.50 ppm, CDCl₃: 7.26 ppm).

Bei der Beschreibung der ¹H-NMR-Spektren werden folgende Abkürzungen verwendet: d = Dublett, dd = Dublett von Dubletts, ddd = Dublett von Dubletts von Dubletts, dt = Dublett von Triplets; quin = Quintett; m = Multiplet; s = Singulett; t = Triplett.

¹³C-NMR: Bruker Kernresonanzspektrometer AV 400 (100.623 MHz) der Fa. *Bruker BioSpin MRI GmbH* (Ettlingen, Deutschland). Als interner Standard wurden die Mittelpunkte der Signale der deuterierten Lösungsmittel verwendet (DMSO-d₆: 39.43 ppm, CDCl₃: 77.0 ppm).

Die Spektren wurden mit Topspin (Version 3.2-p15) der Fa. *Bruker BioSpin MRI GmbH* (Ettlingen, Deutschland) ausgewertet.

IR-Spektren:

Die Infrarotspektren wurden mit einem Jasco FT-IR-6100 Spektrometer der Fa. *Jasco* (Gross-Umstadt, Deutschland) aufgenommen. Dabei wurde eine Diamant-ATR-Einheit eingesetzt. Die Wellenzahl ν ist in cm⁻¹ angegeben.

Schmelzpunkte:

Mittels einer Schmelzpunktapparatur MPD350:BM 3.5 der Fa. *Sanyo* (Gallenkamp BV, Niederlande) wurden die Schmelzpunkte gemessen. Alle mitgeteilten Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Mikrowelle:

Zur Synthese in einer Mikrowelle wurde das System SynthWAVE Mikrowellen-Hochdruck-Autoklav der Fa. *MLS GmbH Mikrowellen-Laborsysteme* (Leutkirch, Deutschland) angewandt.

Zentrifugen:

Für die Zubereitung von HPLC-Proben wurde eine HERAEUS FRESCO 17 der Fa. *Thermo Scientific* (Waltham, USA) verwendet. Die Proben wurden für 5 min bei 13000 rpm zentrifugiert. Eine Zentrifuge „Centrifuge“ 5414R der Fa. *Eppendorf* (Hamburg, Deutschland) wurde für die

Zentrifugation bei 4°C verwendet. Die Proben wurden für 10 min bei 13000 rpm und 4°C zentrifugiert.

Vakuumpkonzentrator:

Zur Entfernung des Lösungsmittels bei der Aufarbeitung der Blutproben diente ein Concentrator 5301 der Fa. *Eppendorf* (Hamburg, Deutschland).

Thermomixer:

Für die Löslichkeitbestimmung wurde ein Thermomixer comfort der Fa. *Eppendorf* (Hamburg, Deutschland) verwendet. Die Proben wurden bei 800 rpm und 37 °C inkubiert.

Physikochemische Charakterisierung:

Die Bestimmung der pK_s- und logP-Werte sowie der exakten Löslichkeit erfolgte mit einem Sirius-T3-PhysChem-Messsystem der Fa. *Sirius Analytical* (East Sussex, UK).

6.1.3 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie:

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel Fertigplatten SIL G-25 mit einer Schichtdicke von 0.25 mm und Fluoreszenz-Indikator UV254 der Fa. *Macherey-Nagel* (Düren, Deutschland) verwendet. Die Detektion erfolgte je nach Anforderung durch Fluoreszenzlösung bei 254 nm, durch Eigenfluoreszenz bei 366 nm, durch Anfärben mit Kaliumpermanganat, Iod oder folgende Sprühreagenzien.¹⁶⁵

Ehrlichs Reagenz: 1 g 4-Dimethylaminobenzaldehyd wurden in einem Gemisch auf 25 mL konz. HCl und 75 mL Methanol gelöst.

Dragendorffs Reagenz: *Lösung I:* 85 mg Bismutnitrat wurden in einer Mischung aus 1 mL Eisessig und 4 mL dem. H₂O gelöst.

Lösung II: 0.8 g Kaliumiodid wurden in 2 mL dem. H₂O gelöst.

Je 0.5 mL beider Lösungen wurden in 2 mL Eisessig gelöst und auf 10 mL mit dem. H₂O aufgefüllt.

Vanillin/Schwefelsäure: 3 g Vanillin wurden in 0.5 mL konz. H₂SO₄ und 100 mL Ethanol gelöst.

Bromkresolgrün: 0.1 g Bromkresolgrün wurden in 500 mL Ethanol und 5 mL 0.1 M NaOH gelöst.

Säulenchromatographie:

Als stationäre Phase für Schwerkraftsäulen dienten Kieselgel 60 (Korngröße: 0.063 - 0.200 mm) der Fa. *Merck* (Darmstadt, Deutschland). Die Säulen wurden nass gepackt. Die Fließmittelangaben sind in Volumenprozent.

Für die Flashchromatographie wurde ein Puriflash-430-System der Fa. *Interchim* (Montluçon, Frankreich) mit Pumpe (FV2980), Detektor UV 190-840nm (GO9630), Fraktions sammLer (FJ4330) und integrierter Säulenhalterung verwendet.

Als Säulenmaterial wurden die Kartuschen Puriflash-Silica-STD (10 µm - 50 µm, 12 g oder 25 g) der Fa. *Interchim* (Montluçon, Frankreich) oder GraceResolve™ (50 µm, 12 g oder 24 g) der Fa. *Grace Davison Discovery Science* (Columbia, Maryland, USA) verwendet.

Die Substanzproben wurden mit Hilfe einer beladbaren Vorsäule „Puriflash Dry Load empty“ (4 g oder 12 g) der Fa. *Interchim* (Montluçon, Frankreich) dem Flashchromatographie-System zugeführt. Zum Packen der Vorsäule wurden Kieselgel 60 (Korngröße: 0.063 - 0.200 mm) der Fa. *Merck* (Darmstadt, Deutschland) und Celite® 545 der Fa. *VWR International* (Darmstadt, Deutschland) benutzt.

Die jeweils bei der Synthese der Verbindungen gewählte Methode erstreckte sich über einen Zeitraum von 20 Minuten.

Analytische-HPLC:

Für logP-Bestimmungen, Reinheitsanalytik, Überprüfung der Enantiomerenreinheit, Löslichkeits- und Stabilitätsexperimente wurde ein *Agilent* HPLC-System (1100 Serie) der Fa. *Agilent Technologies* (Böblingen, Deutschland) mit Entgasungseinheit (Degasser G1322A), binärer Pumpe (BinPump G1312A), Säulenofen (Colcom G1316A), Probenwechsler (ALS G1313A) und DAD-Detektor (DAD G1315B) verwendet. Zur Auswertung wurde die *Agilent-ChemStation-Software* (Release B.03.02) verwendet. Gemessen wurde bei einer Detektionswellenlänge von 254 nm.

Pufferherstellung:

Zur Herstellung des Phosphatpuffers wurden zunächst 100 mL einer Stammlösung (0.5 M KH_2PO_4) hergestellt. Von dieser filtrierten Stammlösung wurden 50 mL auf 2 L mit Wasser verdünnt. Nach dem einstellen des pH-Wertes auf 7.4 mit 25-%iger KOH und 1 M H_3PO_4 , wurde auf 2.5 L verdünnt.

Methode I: Reinheitsanalytik, Löslichkeits- und Stabilitätsexperimente:

HPLC-Säule: Inertsil ODS-2 C18 (5 µm, 150 × 4.6 mm) (Fa. *MZ-Analysetechnik*, Mainz, Deutschland) und Nucleodur Sphinx (5 µm, 150 × 4.6mm) (Fa. *Macherey-Nagel*, Düren, Deutschland)

Mobile Phase: Phosphatpuffer (10 mM, pH = 7.4) **(A)**, Methanol **(B)**

Gradient: 0-15 min: 30 % auf 90 % **(B)**
15-18 min: 90 % **(B)**
18-20 min: 90 % auf 30 % **(B)**
20-25 min: 30 % **(B)**

Flussrate: 1.0 mL/min

Temperatur: 30 °C

Injektionsvolumen: 40-60 µL

Methode II: logP-Bestimmung und Reinheitsanalytik:

HPLC-Säule: Inertsil ODS-2 C18 (5 µm, 150 × 4.6 mm) (Fa. *MZ-Analysetechnik*, Mainz, Deutschland) und Nucleodur Sphinx (5 µm, 150 × 4.6mm) (Fa. *Macherey-Nagel*, Düren, Deutschland)

Mobile Phase: KH₂PO₄-puffer (10 mM, pH = 7.4) **(A)**, Methanol mit 0.02% *N, N*-Dimethylhexylamin **(B)**

Isokratisch: 30 % **(A)** und 70 % **(B)**

Flussrate: 1.0 mL/min

Temperatur: 30 °C

Injektionsvolumen: 20-40 µL

Methode III: Überprüfung der Enantiomerenreinheit

HPLC-Säule: Lux Cellulose-1 (5 µm, 250 × 4.6 mm) (Fa. *Phenomenex*, Aschaffenburg, Deutschland)

Mobile Phase: Wasser mit 0.05 % TFA **(A)**, Methanol mit 0.05 % TFA **(B)**

Isokratisch: 5 % **(A)**: 95 % **(B)**

Flussrate: 0.5 mL/min

Temperatur: 25 °C

Injektionsvolumen: 10-40 µL

Methode IV: Blutanalytik:

HPLC-Säule:	Eurosphere II 100-5 C18 H (5 µm, 150 × 4.6 mm) (Fa. <i>Knauer</i> , Berlin, Deutschland)
Mobile Phase:	Wasser (A), Acetonitril (B)
Isokratisch:	für 28B und S-28C : 45 % (A) und 55 % (B) oder
Gradient:	Zur Identifikation der Metabolite: 0-14 min: 5 % auf 70 % (B) 14-15 min: 70 % (B) 15-17 min: 70 % auf 5 % (B) 5 min: Posttime
Flussrate:	1.0 mL/min
Temperatur:	30 °C
Injektionsvolumen:	10 µL

Präperative-HPLC:

Die präparative Trennung wurde an einem *Agilent* HPLC-System (1100 Serie) der Fa. *Agilent Technologies* (Böblingen, Deutschland) bestehend aus zwei präparativen Pumpen (PrepPump G1361 A), einem Probenwechsler (PrepALS G2260A), einem MWD-Detektor (MWD G1365B) und einem Fraktionssammler (PrepFC G1364B) (Fa. *Agilent Technologies*, Böblingen, Deutschland) durchgeführt. Die Steuerung und Chromatogrammauswertung erfolgte mit der *Agilent* ChemStation Software (Release B.01.03).

Methode IV: Trennung der Zerfallsprodukte

HPLC-Säule:	Nucleodur Sphinx (5 µm, 125 × 10mm) (Fa. <i>Macherey-Nagel</i> , Düren, Deutschland).
Mobile Phase:	Wasser (A), Methanol (B)
Gradient:	0-15 min: 30 % auf 90 % (B) 15-16 min: 90 % (B) 16-18 min: 90 % auf 30 % (B) 18-20 min: 30 % (B)
Flussrate:	3.5 mL/min
Temperatur:	RT
Injektionsvolumen:	70 µL

6.2 Allgemeine Synthese der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate

6.2.1 Synthese der Leitstruktur 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl 1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat

6.2.1.1 Synthese der Präkursoren aus Piperidin-2-carbonsäure zur 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure

Allgemeine Synthesevorschrift (ASV 1): Synthese der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäurederivate nach Juli *et al.*⁶²

Synthesevorschrift 1 (SV 1):

Analog zur Synthesevorschrift von Juli *et al.*⁶² wurde ein Äquivalent Piperidin-2-carbonsäure in 40 mL abs. EtOH vorgelegt. Nach der tropfenweisen Zugabe von 3 Äquivalenten Thionylchlorid wurde die Reaktionsmischung unter Rühren refluxiert, bis das Edukt vollständig umgesetzt war (DC-Reaktionskontrolle, siehe zugehörige Tabelle). Darauf wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 20 mL ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit CHCl₃ (4 x 30 mL) und der Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄, wurde das Lösungsmittel abermals i. Vak. entfernt, um das gewünschte Produkt zu erhalten. Dieses wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Alternativ wurde ein Äquivalent Piperidin-2-carbonsäureethylester-Hydrochlorid in 20 mL ges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und weiteres festes NaHCO₃ zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr festgestellt wurde. Nach 1 h Rühren bei RT wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4 x 20 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Synthesevorschrift 2 (SV 2):

In Anlehnung an die Synthesevorschrift von Juli *et al.*⁶² wurden ein Äquivalent Ethyl piperidin-2-carboxylat und 3 Äquivalente einer Base entweder *N*-Methylmorpholin (NMM) oder Diisopropylethylamin (DIPEA) in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Anschließend wurde unter Eiskühlung und Rühren ein Äquivalent des entsprechenden Säurechlorids zugegeben. Nach positiver Reaktionskontrolle (DC, siehe zugehörige Tabelle) wurde die Reaktion mit 2 M HCl und dem. H₂O gewaschen (je 4 x 20 mL). Durch Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ und entfernen des Lösungsmittels i. Vak. konnte das Rohprodukt erhalten werden. Falls nötig wurde dieses Flash-chromatographisch (siehe zugehörige Tabelle) gereinigt. Das Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung in der folgenden Syntheseschritt eingesetzt.

Synthesevorschrift 3 (SV 3):

Gemäß der Vorschrift von Holt *et al.*⁷² wurden ein Äquivalent des zuvor synthetisierten Esters in 30 mL MeOH gelöst und bei 0 °C unter Rühren 10 mL einer 1 M LiOH-Lösung zugetropft. Nachdem die Reaktionskontrolle (DC, siehe zugehörige Tabelle) kein Edukt mehr anzeigte, wurde die Reaktion mit 10-%iger HCl auf pH 1 eingestellt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4 x 30 mL) extrahiert. Zusätzlich wurden die vereinigten organischen Phasen mit dem. H₂O (4 x 30 mL) und einmal mit 30 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phase über Na₂SO₄ und dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. konnte das Produkt erhalten werden.

(*R, S*)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**4a**)

Ansatz (ASV 1):

SV 1 (Alternative):

Ethyl (<i>R, S</i>)-piperidin-2-carboxylat-Hydrochlorid:	5.00 g	(26.0 mmol)
--	--------	-------------

SV 2:

Ethyl (<i>R, S</i>)-piperidin-2-carboxylat (2):	412 mg	(2.62 mmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	500 mg	(2.62 mmol)
NMM:	865 µL	(7.87 mmol)

SV 3:

Ethyl (<i>R, S</i>)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (3a):	550 mg	(1.77 mmol)
---	--------	-------------

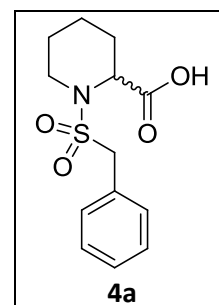
Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ S
Molekülmasse:	283.3 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.42 (PE:EtOAc = 1:1, 5 % NEt ₃).
SV 2:	R _f = 0.22 (PE:EtOAc = 5:1).
SV 3:	R _f = 0.32 (PE:EtOAc = 10:3, 5 % FA).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 2:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
-------	--------------------------------------



Ausbeute:

SV 1:	3.84 g	(24.4 mmol / 94 %); Lit.: 60 %. ¹⁶⁶
SV 2:	550 mg	(1.77 mmol / 67 %); Lit.: 77 %. ⁶²
SV 3:	500 mg	(1.77 mmol / 99 %); Lit.: 92 %. ⁶²

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.⁶²

(S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**S-4a**)

Ansatz (ASV 1):

SV 1:

(S)-Piperidin-2-carbonsäure:	1.00 g	(7.74 mmol)
Thionylchlorid:	1.69 mL	(23.2 mmol)

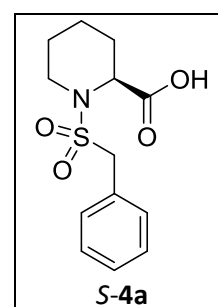
SV 2:

Ethyl (S)-Piperidin-2-carboxylat (S-2):	412 mg	(2.62 mmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	500 mg	(2.62 mmol)
NMM:	865 µL	(7.87 mmol)

SV 3:

Ethyl (S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-3a):	530 mg	(1.70 mmol)
---	--------	-------------

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ S
Molekülmasse:	283.3 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.42 (PE:EtOAc = 1:1, 5 % NEt ₃).
SV 2:	R _f = 0.22 (PE:EtOAc = 5:1).
SV 3:	R _f = 0.32 (PE:EtOAc = 10:3, 5 % FA).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 2:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
-------	--------------------------------------

Ausbeute:

SV 1:	1.06 g	(6.74 mmol / 87 %); Lit.: 88 %. ¹⁶⁷
SV 2:	750 mg	(2.41 mmol / 92 %); Lit.: 70 %. ⁶²
SV 3:	450 mg	(1.59 mmol / 93 %); Lit.: 90 %. ⁶²

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.⁶²

***(R)*-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (*R*-4a)**
Ansatz (ASV 1):
SV 1:

(<i>R</i>)-Piperidin-2-carbonsäure:	250 mg	(1.94 mmol)
Thionylchlorid:	421 µL	(5.81 mmol)

SV 2:

Ethyl (<i>R</i>)-piperidin-2-carboxylat (<i>R</i> -2):	300 mg	(1.91 mmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	364 mg	(1.91 mmol)
NMM:	629 µL	(5.72 mmol)

SV 3:

Ethyl (<i>R</i>)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (<i>R</i> -3a):	340 mg	(1.09 mmol)
--	--------	-------------

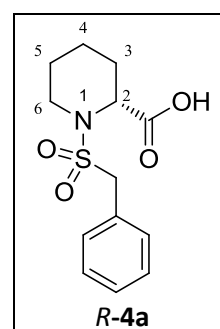
Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ S
Molekülmasse:	283.3 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.42 (PE:EtOAc = 1:1, 5 % NEt ₃).
SV 2:	R _f = 0.22 (PE:EtOAc = 5:1).
SV 3:	R _f = 0.32 (PE:EtOAc = 10:3, 5 % FA).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 2:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
-------	--------------------------------------



Ausbeute:

SV 1:	300 mg	(1.91 mmol / 99 %).
SV 2:	340 mg	(1.09 mmol / 57 %).
SV 3:	310 mg	(1.09 mmol / > 99 %).

Spektroskopische Daten zu R-4a:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3027 (w), 2950 (w), 2864 (w), 2560 (w), 1708 (s), 1444 (m), 1326 (s), 1228 (m), 1180 (m), 1125 (s), 696 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

7.41-7.47 (m, 2H, benzyl-CH), 7.33-7.41 (m, 3H, benzyl-CH), 4.58 (d, 1H, ³*J* = 5.0, pip-CH-2), 4.27 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.42-3.52 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.15 (ddd, 1H, ²*J* = 12.7, ³*J* = 3.1, 12.7, pip-CH₂-6), 2.12-2.23 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.55-1.78 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.37-1.50 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.26-1.37 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

176.1 (1C, CO-OH), 130.9 (2C, benzyl-CH), 129.1 (1C, benzyl-C_q), 128.6 (3C, benzyl-CH), 58.9 (1C, benzyl-CH₂), 55.6 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 27.5 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-4), 20.3 (1C, pip-CH₂-5).

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (5)

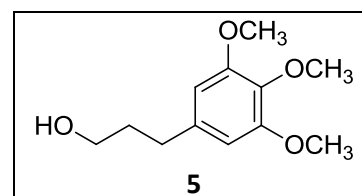
Es wurden nach einer Vorschrift von Mc Mills *et al.*¹⁶⁸ 2.00 g (8.32 mmol) 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propionsäure in 30 mL abs. THF unter Argonatmosphäre gelöst und zu 12.5 mL (12.5 mmol, 1 M) Borhydrid-THF-Komplex-Lösung bei 0 °C zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung mit 10 mL ges. Ammoniumchloridlösung versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, R_f = 0.41, PE:EtOAc = 1:1) konnte 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (**5**) isoliert werden.

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₁₂H₁₈O₄

Molekülmasse: 226.3 g/mol

Ausbeute: 1.65 g (7.29 mmol / 88 %); Lit.: 98 %.¹⁶⁸



Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹⁶⁹

6.2.1.2 Veresterung der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure

Allgemeine Synthesevorschrift (ASV 2): Veresterung der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäurederivate

In Anlehnung an die Synthesevorschriften von Dong *et al.*¹⁰⁴ und Neises *et al.*¹⁰¹ wurde ein Äquivalent der vorher synthetisierten 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure oder deren Derivate in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Darauf wurden 1.3 - 1.5 Äquivalente EDC-HCl, 0.2 - 0.5 Äquivalente DMAP und 1 - 3 Äquivalente Alkohol unter Eiskühlung und Rühren zugegeben. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde mittels DC (siehe zugehörige Tabelle) überprüft. Das Rohprodukt wurde Flash-chromatographisch (siehe zugehörige Tabelle) gereinigt.

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**1a**)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	430 mg	(1.52 mmol)
DMAP:	37 mg	(300 µmol)
EDC-HCl:	436 mg	(2.28 mmol)
3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (5):	343 mg	(1.52 mmol)

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₅ H ₃₃ NO ₇ S
Molekülmasse:	491.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.42 (PE:EtOAc = 2:1).

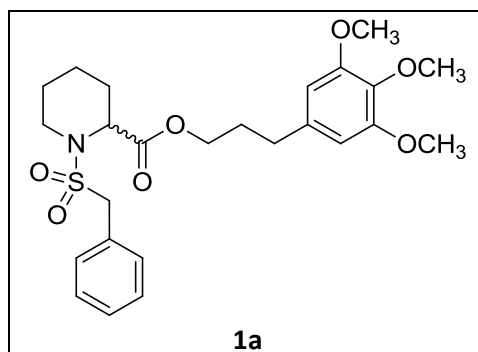
Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

290 mg (590 µmol / 39 %); Lit: 48 %.⁶²

Reinheit (HPLC): 96 % (Methode I).



LogP (HPLC): siehe *S/R*-Enantiomer (*S-1a* / *R-1a*).

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.⁶²

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-1a)

Ansatz (ASV 2):

(<i>S</i>)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (<i>S-4a</i>):	450 mg	(1.59 mmol)
DMAP:	39 mg	(318 μmol)
EDC·HCl:	518 mg	(2.70 mmol)
3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (5):	359 mg	(1.59 mmol)

Aussehen: gelbes Öl
 Summenformel: C₂₅H₃₃NO₇S
 Molekülmasse: 491.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.42 (PE:EtOAc = 2:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

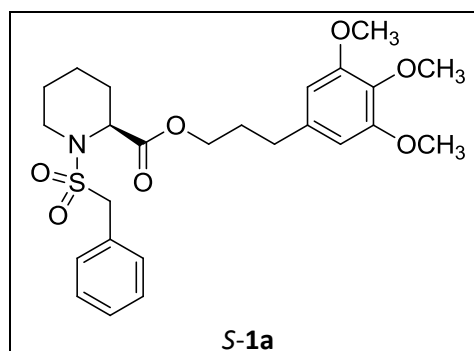
Ausbeute:

620 mg (1.26 mmol / 79 %); Lit: 21 %.⁶²

Reinheit (HPLC): 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): 3.0

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.⁶²



3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (R)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**R-1a**)

Ansatz (ASV 2):

(R)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (R-4a):	320 mg	(1.13 mmol)
DMAP:	28 mg	(226 μ mol)
EDC·HCl:	281 mg	(1.47 mmol)
3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (5):	281 mg	(1.47 mmol)

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₅ H ₃₃ NO ₇ S
Molekülmasse:	491.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

 $R_f = 0.51$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

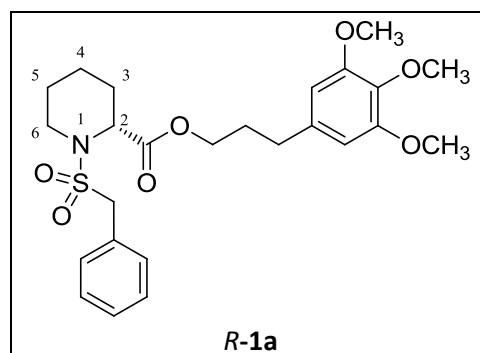
 450 mg (915 μ mol / 81 %).

Reinheit (HPLC): 98 % (Methode I).

LogP (HPLC): 3.0

Spektroskopische Daten zu R-1a:
IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3064 (w), 2940 (m), 2859 (w), 1731 (s), 1589 (m), 1455 (m), 1335 (m), 1237 (m), 1177 (m), 1122 (s), 698 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

 7.41-7.48 (m, 2H, benzyl-CH), 7.32-7.40 (m, 3H, benzyl-CH), 6.41 (s, 2H, phenyl-CH), 4.53 (d, 1H, ³*J* = 4.7, pip-CH-2), 4.27 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.16-4.24 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.84 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.82 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.40-3.49 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.17 (ddd, 1H, ²*J* = 12.8, ³*J* = 3.0, 12.8, pip-CH₂-6), 2.65 (t, 2H, ³*J* = 7.6, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.11-2.18 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.94-2.03 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.54-1.73 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.37-1.49 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.17-1.30 (m, 1H, pip-CH₂-4).


¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.5 (1C, CO-O-CH₂), 153.2 (2C, C_q-O-CH₃), 136.7 (2C, phenyl-C_q), 131.0 (2C, benzyl-CH), 129.3 (1C, benzyl-C_q), 128.5 (3C, benzyl-CH), 105.4 (2C, phenyl-CH), 64.6 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 60.8 (1C, p-O-CH₃), 58.9 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (3C, 2 x m-O-CH₃, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 32.4 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 30.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

6.2.2 Synthese von Enantiomeren-reinem 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat

Allgemeine Synthesevorschrift (ASV 3): Synthese der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäurederivate nach Choi *et al.*¹⁰³

Synthesevorschrift 1 (SV 1):

Nach einer modifizierten Vorschrift von Choi *et al.*¹⁰³ wurde ein Äquivalent (S)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und unter Eiskühlung und Rühren 1.3 - 1.5 Äquivalente EDC·HCl, 0.2 - 0.5 Äquivalente DMAP und 1.0 - 1.1 Äquivalente des entsprechenden Alkohols zugegeben. Nachdem vollständiger Umsetzung (DC-Reaktionskontrolle, siehe zugehörige Tabelle), wurde das Reaktionsgemisch Flash-chromatographisch (siehe zugehörige Tabelle) gereinigt. Das Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt.

Synthesevorschrift 2 (SV 2):

Zur Entfernung der *tert*-Butyl-Schutzgruppe wurde in Anlehnung an Shendage *et al.*¹⁷⁰ die Substanz in 20 mL CH₂Cl₂ aufgenommen und 2 - 5 mL TFA bei RT zugegeben und gerührt. Nach erfolgter DC-Reaktionskontrolle (siehe zugehörige Tabelle) wurde die Reaktion aufgearbeitet, indem zunächst 20 mL ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben wurde und weiteres festes NaHCO₃, bis die Lösung neutral (pH = 6 - 7) war. Danach wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 30 mL) und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, um das Rohprodukt zu erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigungsschritte weiter umgesetzt.

Eine alternative Methode, um die Schutzgruppe zu entfernen, bildete konz. HCl in EtOAc nach Coleman *et al.*¹⁷¹ Hierbei wurden 3 mL konz. HCl mit 7 mL EtOAc gemischt und zu der vorgelegten Substanz gegeben. Dann wurde solange bei RT gerührt, bis das Edukt in der DC-Kontrolle (siehe zugehörige Tabelle) nicht mehr zu sehen war. Anschließend wurde analog zur obigen Vorschrift aufgearbeitet.

Synthesevorschrift 3 (SV 3):

In einem weiteren Schritt wurde in Anlehnung an Juli *et al.*⁶² ein Äquivalent des zuvor erhaltenen Zwischenprodukt aus SV 2 mit 1.0 - 1.1 Äquivalenten Sulfonsäurechlorid und 3 - 5 Äquivalente Base (NMM oder DIPEA) unter Eisbadkühlung und Rühren in 20 mL abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Als die DC-Reaktionskontrolle (siehe zugehörige Tabelle) kein Edukt mehr anzeigte, wurde abermals das Reaktionsgemisch Flash-chromatographisch (siehe zugehörige Tabelle) gereinigt.

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-1a⁺)
Ansatz (ASV 3):
SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	276 mg	(1.21 mmol)
DMAP:	30 mg	(240 µmol)
EDC·HCl:	300 mg	(1.57 mmol)
3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (5):	300 mg	(1.33 mmol)

SV 2 (Alternative):

1-(<i>tert</i> -Butyl) 2-(3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl) (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (S-6):	310 mg	(709 µmol)
--	--------	------------

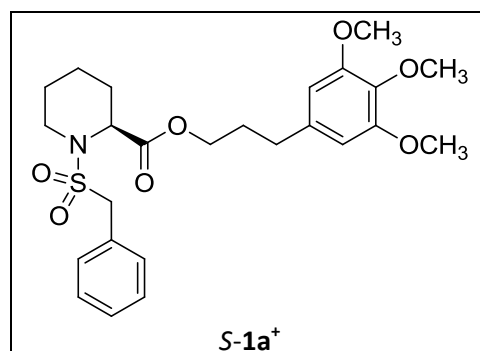
SV 3:

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-7):	200 mg	(593 µmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	124 mg	(652 µmol)
NMM:	196 µL	(1.78 mmol)

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₅ H ₃₃ NO ₇ S
Molekülmasse:	491.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.56 (PE:EtOAc = 2:1).
SV 2:	R _f = 0.38 (PE:EtOAc = 2:1, 5 % NEt ₃).
SV 3:	R _f = 0.20 (PE:EtOAc = 2:1).



Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 2: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 500 mg (1.14 mmol / 95 %).

SV 2: 200 mg (593 μ mol / 84 %).

SV 3: 230 mg (468 μ mol / 79 %).

Reinheit (HPLC): 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): 3.0

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.⁶²

6.3 Synthese der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Substitution am Benzylring

6.3.1 Synthese racemischer 1-(4-(Nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylate

(*R, S*)-1-((4-Nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**4b**)

Ansatz (ASV 1):

SV 2:

Ethyl (<i>R, S</i>)-piperidin-2-carboxylat (2):	100 mg	(636 μ mol)
4-Nitrobenzylsulfonsäurechlorid:	150 mg	(636 μ mol)
DIPEA:	325 μ L	(1.91 mmol)

SV 3:

Ethyl (<i>R, S</i>)-1-((4-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (3b):	80 mg	(224 μ mol)
--	-------	-----------------

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₆ S
Molekülmasse:	328.3 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 2:	R _f = 0.24 (PE:EtOAc = 10:3).
SV 3:	R _f = 0.26 (PE:EtOAc = 10:3, 5 % FA).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

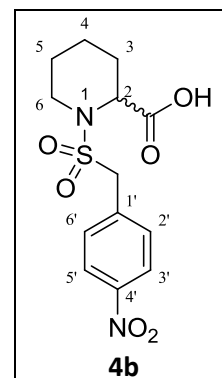
SV 2:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
-------	--------------------------------------

Ausbeute:

SV 2:	200 mg	(561 μ mol / 88 %).
SV 3:	70 mg	(213 μ mol / 95 %).

Spektroskopische Daten zu **4b**:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]):	3076 (w), 2945 (w), 2880 (w), 1716 (m), 1598 (m), 1519 (s), 1343 (s), 1318 (m), 1125 (s), 1109 (s), 841 (m).
--	---



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.20-8.26 (m, 2H, benzyl-CH-3', 5'), 7.61-7.67 (m, 2H, benzyl-CH-2', 6'), 4.71 (d, 1H, ³J = 4.6, pip-CH-2), 4.38 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.47-3.58 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.13 (ddd, 1H, ²J = 12.7, ³J = 3.0, 12.8, pip-CH₂-6), 2.21-2.32 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.61-1.82 (m, 1H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.42-1.56 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.27-1.40 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

175.7 (1C, CO-OH), 148.0 (1C, benzyl-C_q-4'), 136.7 (1C, benzyl-C_q-1'), 131.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 123.7 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 58.1 (1C, benzyl-CH₂), 55.8 (1C, pip-CH-2), 43.6 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (R, S)-1-((4-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**1b**)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-((4-Nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carbonsäure(4b):	150 mg	(457 μmol)
DMAP:	11 mg	(91.0 μmol)
EDC·HCl:	131 mg	(685 μmol)
3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (5):	103 mg	(457 mmol)

Aussehen: oranges Öl

Summenformel: C₂₅H₃₂N₂O₉S

Molekülmasse: 536.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.42 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

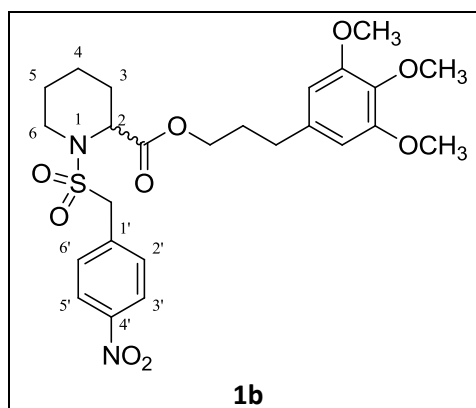
Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

140 mg (261 μmol / 57 %).

Reinheit (HPLC): 97 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.9



Spektroskopische Daten zu 1b:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3012 (w), 2938 (w), 1733 (m), 1589 (m), 1520 (m), 1344 (m), 1238 (m), 1178 (m), 1122 (s), 812 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

8.20-8.27 (m, 2H, benzyl-CH-3', 5'), 7.64-7.71 (m, 2H, benzyl-CH-2', 6'), 6.40 (s, 2H, phenyl-CH), 4.67 (d, 1H, ³*J* = 3.8, pip-CH-2), 4.39 (AB-Spinsystem, 1H, ²*J*_{AB} = 13.8, benzyl-CH₂), 4.37 (AB-Spinsystem, 1H, ²*J*_{AB} = 13.8, benzyl-CH₂), 4.15-4.30 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.85 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.82 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.43-3.53 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.12 (ddd, ²*J* = 12.6, ³*J* = 2.9, 12.6, pip-CH₂-6), 2.65 (t, 2H, ³*J* = 7.6, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.16-2.31 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.94-2.08 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.41-1.79 (m, 4H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.14-1.35 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 153.3 (2C, C_q-O-CH₃), 148.0 (1C, benzyl-C_q-4'), 136.6 (1C, benzyl-C_q-1'), 136.5 (2C, phenyl-C_q, C_q-O-CH₃), 132.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 123.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 105.4 (2C, phenyl-CH), 64.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 60.8 (1C, p-O-CH₃), 58.0 (1C, benzyl-CH₂), 56.2 (1C, pip-CH-2), 56.1 (2C, 2 x m-O-CH₃), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 32.5 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 30.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 28.0 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

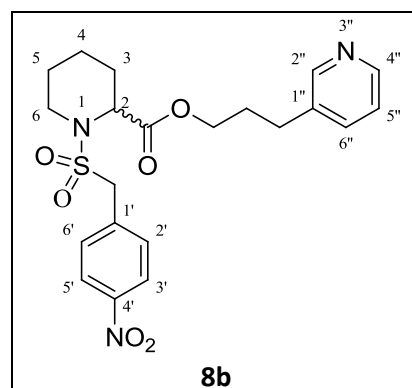
3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((4-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (8b)**Ansatz (ASV 2):**

(R, S)-1-((4-Nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carbonsäure(4b):	310 mg	(944 μ mol)
DMAP:	46 mg	(378 μ mol)
EDC·HCl:	235 mg	(1.23 mmol)
3-(Pyridin-3-yl)propan-1-ol:	122 μ L	(944 μ mol)

Aussehen: oranges Öl
 Summenformel: C₂₁H₂₅N₃O₆S
 Molekülmasse: 447.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.39 (PE:EtOAc = 1:10).



Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

220 mg (492 μ mol / 52 %).

Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode II).

LogP (HPLC): 2.4

Spektroskopische Daten zu 8b:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3031 (w), 2943 (w), 2858 (w), 1732 (m), 1606 (w), 1519 (s), 1446 (w), 1344 (s), 1197 (m), 1177 (m), 1128 (s), 812 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.45-8.49 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 8.20-8.25 (m, 2H, benzyl-CH-3', 5'), 7.65-7.70 (m, 2H, benzyl-CH-2', 6'), 7.49-7.54 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.24 (ddd, 1H, $^3J = 4.8$, 7.8, $^5J = 0.7$, pyr-CH-5''), 4.66 (d, 1H, $^3J = 4.7$, pip-CH-2), 4.39 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 13.6$, benzyl-CH₂), 4.37 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 13.6$, benzyl-CH₂), 4.15-4.28 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.45-3.52 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.11 (ddd, 1H $^2J = 12.7$, $^3J = 3.0$, 12.7, pip-CH₂-6), 2.73 (t, 2H, $^3J = 7.7$, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.16-2.27 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.98-2.08 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.58-1.79 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.41-1.55 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.15-1.29 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

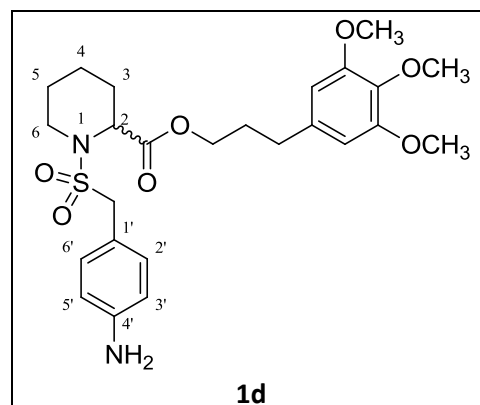
171.4 (1C, CO-O-CH₂), 149.9 (1C, pyr-CH-2''), 148.0 (1C, benzyl-C_q-4'), 147.8 (1C, pyr-CH-4''), 136.6 (1C, benzyl-C_q-1'), 136.0 (1C, pyr-C_q-1''), 135.8 (1C, pyr-CH-6''), 132.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 123.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 123.5 (1C, pyr-CH-5''), 64.6 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.0 (1C, benzyl-CH₂), 56.2 (1C, pip-CH-2), 43.6 (1C, pip-CH₂-6), 29.8 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 28.0 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

6.3.2 Synthese racemischer primärer 1-(4-(Aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylate

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (*R, S*)-1-((4-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**1d**)

Um die Nitrogruppe zu reduzieren, wurden 770 mg (1.44 mmol) 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (*R, S*)-1-((4-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**1b**) in 20 mL EtOAc gelöst und mit katalytischen Mengen Pd/C in einer Hydrierbombe unter 10 bar Wasserstoffdruck solange bei RT hydriert, bis die Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel, $R_f = 0.25$, PE:EtOAc = 1:1) kein Edukt mehr anzeigte. Anschließend wurde Pd/C abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und die Reaktionsmischung Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen:	oranges Öl
Summenformel:	$C_{25}H_{34}N_2O_7S$
Molekülmasse:	506.6 g/mol
Ausbeute:	550 mg (1.09 mmol / 76 %).
Reinheit (HPLC):	96 % (Methode I).
LogP (HPLC):	2.0



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3465 (w), 3371 (w), 2939 (w), 2858 (w), 1731 (m), 1614 (m), 1589 (m), 1508 (m), 1455 (m), 1322 (m), 1237 (m), 1121 (s), 831 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.20-7.24 (m, 2H, benzyl-CH-2', 6'), 6.64-6.68 (m, 2H, benzyl-CH-3', 5'), 6.41 (s, 2H, phenyl-CH), 4.54 (s, 2H, Ar-NH₂), 4.51 (d, 1H, $^3J = 4.8$, pip-CH-2), 4.14-4.24 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.84 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.82 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.73 (s, 2H, benzyl-NH₂), 3.40-3.48 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.17 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.0$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.65 (t, 2H, $^3J = 7.6$, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.10-2.19 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.93-2.03 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.54-1.73 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.37-1.50 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.16-1.30 (m, 1H, pip-CH₂-4).

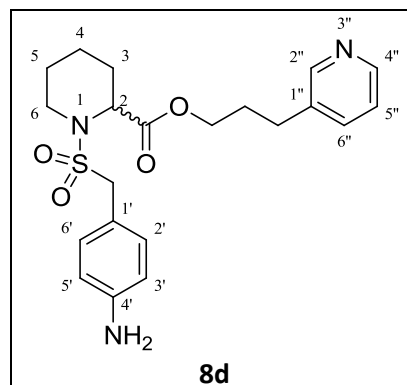
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.6 (1C, CO-O-CH₂), 153.2 (2C, C_q-O-CH₃), 146.7 (1C, benzyl-C_q-4'), 136.7 (1C, phenyl-C_q), 136.3 (1C, C_q-O-CH₃), 132.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 118.7 (1C, benzyl-C_q-1'), 115.0 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 105.4 (2C, phenyl-CH), 64.5 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 60.8 (1C, p-O-CH₃), 58.4 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (2C, 2 x m-O-CH₃), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 32.4 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 30.4 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 28.0 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((4-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8d**)

Zur Reduktion der Nitrogruppe wurden 140 mg (313 μmol) 3-(Pyridin-3-yl)propyl 1-((4-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8b**) in 20 mL EtOAc gelöst und mit katalytischen Mengen Pd/C in einer Hydrierbombe unter 10 bar Wasserstoffdruck solange bei RT hydriert, bis die Reaktionskontrolle (DC, $R_f = 0.32$, PE:EtOAc = 1:10) kein Edukt mehr anzeigte. Anschließend wurde Pd/C abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und die Reaktionsmischung Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen: oranges Öl
 Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$
 Molekülmasse: 417.5 g/mol
 Ausbeute: 50 mg (120 μmol / 38 %).
 Reinheit (HPLC): 97 % (Methode II).
 LogP (HPLC): 1.6



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3452 (w), 3372 (w), 3031 (w), 2927 (w), 2856 (w), 1731 (m), 1613 (m), 1517 (m), 1445 (m), 1323 (m), 1298 (m), 1176 (m), 1126 (s), 823 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.42-8.48 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.49-7.53 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.18-7.24 (m, 3H, pyr-CH-5'', benzyl-CH-2', 6'), 6.62-6.67 (m, 2H, benzyl-CH-3', 5'), 4.47 (d, 1H, $^3J = 4.9$, pip-CH-2), 4.08-4.25 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.67 (s, 2H, Ar-NH₂), 3.39-3.46 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.16 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.0$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.72 (t, $^3J = 7.8$, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.06-2.16 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.93-2.16 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.54-1.72 (m, 3H, pip-CH₂-3), 1.13-1.49 (m, 1H, pip-CH₂-4, 5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.5 (1C, CO-O-CH₂), 149.8 (1C, pyr-CH-2''), 147.6 (1C, pyr-CH-4''), 146.8 (1C, benzyl-C_q-4'), 136.2 (1C, pyr-C_q-1''), 135.9 (1C, pyr-CH-6''), 131.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 123.4 (1C, pyr-CH-5''), 118.6 (1C, benzyl-C_q-1'), 114.9 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 64.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.0 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 29.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

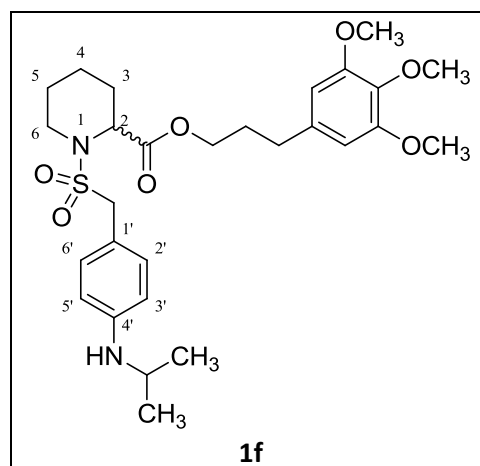
6.3.3 Synthese racemischer sekundärer

1-(4-(Aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylate

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (*R, S*)-1-((4-(isopropylamino)benzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**1f**)

Nach einer abgeänderten Vorschrift von Fache *et al.*¹⁰⁶ wurden 100 mg (197 μ mol) 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (*R, S*)-1-((4-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**1d**) 16 μ L (217 μ mol) Aceton, 112 mg (790 μ mol) Natriumsulfat und katalytische Mengen Pd/C in CH_2Cl_2 in einer Hydrierbombe unter 10 bar Wasserstoffdruck bei RT hydriert. Nach der DC-Kontrolle (Kieselgel, $R_f = 0.67$, PE:EtOAc = 1:1) wurden, falls die Reaktion noch unvollständig war, weitere 16 μ L (958 μ mol) Aceton zugegeben und hydriert, bis eine vollständige Umsetzung beobachtet werden konnte. Anschließend wurde das Pd/C abfiltriert und das Rohprodukt Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen:	farbloses Öl
Summenformel:	$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$
Molekülmasse:	548.7 g/mol
Ausbeute:	40 mg (73.0 μ mol / 37 %).
Reinheit (HPLC):	93 % (Methode I).
LogP (HPLC):	3.6



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3383 (w), 2938 (w), 1733 (m), 1614 (m), 1589 (m), 1519 (m), 1455 (m), 1324 (m), 1237 (m), 1176 (m), 1123 (s), 825 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.19-7.23 (m, 2H, benzyl-CH-2', 6'), 6.53-6.58 (m, 2H, benzyl-CH-3', 5'), 6.40 (s, 2H, phenyl-CH), 4.50 (d, 1H, $^3J = 4.4$, pip-CH-2), 4.11-4.24 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.87 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.82 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.62 (sept, 1H, $^3J = 6.0$, Ar-NH-CH(CH₃)₂), 3.41-3.48 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.18 (ddd, 1H $^2J = 12.8$, $^3J = 3.0$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.65 (t, $^3J = 7.8$, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.09-2.17 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.93-2.02 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.54-1.71 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.50 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.15-1.29 (m, 7H, Ar-NH-CH(CH₃)₂, pip-CH₂-4).

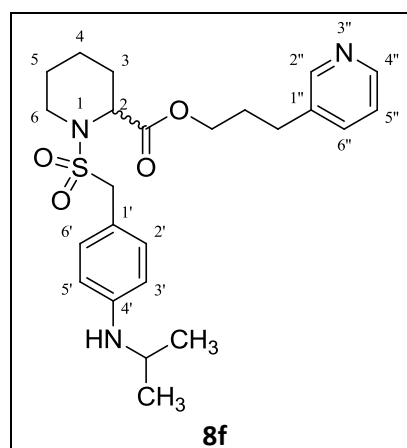
¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.6 (1C, CO-O-CH₂), 153.2 (2C, C_q-O-CH₃), 147.5 (1C, benzyl-C_q-4'), 136.7 (1C, phenyl-C_q), 136.3 (1C, C_q-O-CH₃), 131.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 117.0 (1C, benzyl-C_q-1'), 113.1 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 105.4 (2C, phenyl-CH), 64.5 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 60.8 (1C, p-O-CH₃), 58.5 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (2C, 2 x m-O-CH₃), 56.0 (1C, pip-CH-2), 44.3 (1C, NH-CH(CH₃)₂), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 32.4 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 30.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 22.8 (1C, Ar-NH-CH(CH₃)₂), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((4-(isopropylamino)benzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (8f)

Nach einer modifizierten Vorschrift von Fache *et al.*¹⁰⁶ wurden 170 mg (407 μmol) 3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((4-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8d**), 33 μL (448 μmol) Aceton, 231 mg (1.63 mmol) Natriumsulfat und katalytische Mengen Pd/C in CH₂Cl₂ in einer Hydrierbombe unter 10 bar Wasserstoffdruck bei RT hydriert. Nach der DC-Kontrolle (Kieselgel, R_f = 0.45, PE:EtOAc = 1:10) wurden, falls die Reaktion noch unvollständig war, weitere 33 μL (958 μmol) Aceton zugegeben und hydriert, bis eine vollständige Umsetzung beobachtet werden konnte. Anschließend wurde das Pd/C abfiltriert und das Rohprodukt Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen: gelbes Öl
 Summenformel: C₂₄H₃₃N₃O₄S
 Molekülmasse: 459.6 g/mol
 Ausbeute: 40 mg (87.0 μmol / 21 %).
 Reinheit (HPLC): 96 % (Methode II).
 LogP (HPLC): 2.5



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3389 (w), 3029 (w), 2927 (w), 2858 (w), 1732 (m), 1613 (m), 1520 (m), 1323 (m), 1174 (m), 1127 (s), 826 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.43-8.47 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.49-7.53 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.18-7.23 (m, 3H, pyr-CH-5'', benzyl-CH-2', 6'), 6.51-6.56 (m, 2H, benzyl-CH-3', 5'), 4.47 (d, 1H, ³J = 4.8, pip-CH-2), 4.08-4.24 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.61 (sept, 1H, ³J = 6.4, Ar-NH-CH(CH₃)₂),

3.39-3.47 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.16 (ddd, 1H, ²J = 12.8, ³J = 3.0, 12.8, pip-CH₂-6), 2.71 (t, 2H, ³J = 7.8, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.05-2.14 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.93-2.03 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.52-1.71 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.49 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.13-1.28 (m, 7H, Ar-NH-CH(CH₃)₂), pip-CH₂-4).

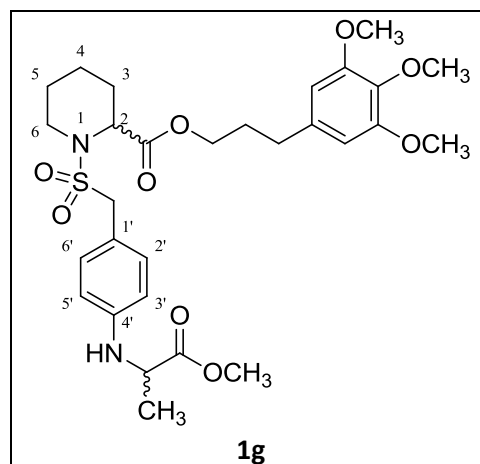
¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.5 (1C, CO-O-CH₂), 149.8 (1C, pyr-CH-2''), 147.7 (1C, benzyl-C_q-4'), 147.6 (1C, pyr-CH-4''), 136.2 (1C, pyr-C_q-1''), 135.9 (1C, pyr-CH-6''), 131.8 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 123.4 (1C, pyr-CH-5''), 116.7 (1C, benzyl-C_q-1'), 112.9 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 64.1 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.5 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 44.1 (1C, Ar-NH-CH(CH₃)₂), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 29.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 22.8 (2C, Ar-NH-CH(CH₃)₂), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl 1-((4-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)benzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (1g)

Es wurden 150 mg (296 μmol) 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (*R, S*)-1-((4-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**1d**) nach einer abgeänderten Vorschrift von Fache *et al.*¹⁰⁶ in CH₂Cl₂ gelöst und 29 μL (326 μmol) Methylpyruvat und 168 mg (1.18 mmol) Natriumsulfat sowie katalytische Mengen Pd/C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde in einer Hydrierbombe unter 10 bar Wasserstoffdruck bei RT hydriert. Nach der DC-Kontrolle (Kieselgel, R_f = 0.49, PE:EtOAc = 1:1) wurden, falls die Reaktion noch unvollständig war, weitere 29 μL (326 μmol) Methylpyruvat zugegeben und hydriert, bis eine vollständige Umsetzung beobachtet werden konnte. Anschließend wurde das Pd/C abfiltriert und das Rohprodukt Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₉ H ₄₀ N ₂ O ₉ S
Molekülmasse:	548.7 g/mol
Ausbeute:	50 mg (84.0 μmol / 29 %).
Reinheit (HPLC):	98 % (Methode II).
LogP (HPLC):	2.5



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3380 (w), 2940 (w), 1732 (m), 1615 (m), 1589 (m), 1508 (m), 1454 (m), 1324 (m), 1184 (m), 1123 (s), 827 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.22-7.26 (m, 2H, benzyl-**CH-2'**, 6'), 6.55-6.60 (m, 2H, benzyl-**CH-3'**, 5'), 6.41 (s, 2H, phenyl-**CH**), 4.50 (d, 1H, $^3J = 5.2$, pip-**CH-2**), 4.09-4.27 (m, 5H, O-**CH₂-CH₂-CH₂-Ar**, Ar-NH-**CH-CH₃**, benzyl-**CH₂**), 3.84 (s, 6H, 2 x m-O-**CH₃**), 3.82 (s, 3H, p-O-**CH₃**), 3.73 (d, 3H, $^4J = 1.7$, CO-O-**CH₃**), 3.39-3.47 (m, 1H, pip-**CH₂-6**), 3.16 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 2.7$, 12.8, pip-**CH₂-6**), 2.65 (t, $^3J = 7.8$, 2H, O-**CH₂-CH₂-CH₂-Ar**), 2.10-2.18 (m, 1H, pip-**CH₂-3**), 1.93-2.03 (m, 2H, O-**CH₂-CH₂-CH₂-Ar**), 1.53-1.72 (m, 3H, pip-**CH₂-3**, 4, 5), 1.36-1.51 (m, 4H, Ar-NH-**CH-CH₃**, pip-**CH₂-5**), 1.15-1.30 (m, 1H, pip-**CH₂-4**).

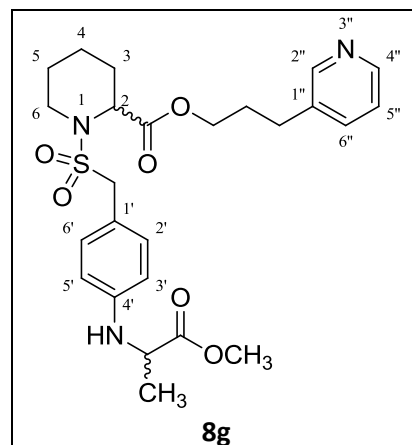
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

174.8 (1C, CO-O-**CH₃**), 171.6 (1C, CO-O-**CH₂**), 153.2 (2C, **C_q**-O-**CH₃**), 146.8 (1C, benzyl-**C_q-4'**), 136.7 (1C, phenyl-**C_q**), 136.3 (1C, **C_q**-O-**CH₃**), 132.0 (2C, benzyl-**CH-2'**, 6'), 118.4 (1C, benzyl-**C_q-1'**), 113.2 (2C, benzyl-**CH-3'**, 5'), 105.4 (2C, phenyl-**CH**), 64.5 (1C, O-**CH₂-CH₂-CH₂-Ar**), 60.8 (1C, p-O-**CH₃**), 58.4 (1C, benzyl-**CH₂**), 56.1 (2C, 2 x m-O-**CH₃**), 56.0 (1C, pip-**CH-2**), 52.3 (1C, CO-O-**CH₃**), 51.8 (1C, Ar-NH-**CH-CH₃**), 43.5 (1C, pip-**CH₂-6**), 32.4 (1C, O-**CH₂-CH₂-CH₂-Ar**), 30.4 (1C, O-**CH₂-CH₂-CH₂-Ar**), 27.8 (1C, pip-**CH₂-3**), 25.0 (1C, pip-**CH₂-5**), 20.4 (1C, pip-**CH₂-4**), 18.9 (1C, Ar-NH-**CH-CH₃**).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((4-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)benzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (8g)

Nach einer abgeänderten Vorschrift von Fache *et al.*¹⁰⁶ wurden 180 mg (431 μmol) 3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((4-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8d**), 43 μL (474 μmol) Methylpyruvat, 245 mg (1.72 mmol) Natriumsulfat und katalytische Mengen Pd/C in CH_2Cl_2 in einer Hydrierbombe unter 10 bar Wasserstoffdruck bei RT hydriert. Nach der DC-Kontrolle (Kieselgel, $R_f = 0.33$, PE:EtOAc = 1:10) wurden, falls die Reaktion noch unvollständig war, weitere 43 μL (474 μmol) Methylpyruvat zugegeben und hydriert, bis eine vollständige Umsetzung beobachtet werden konnte. Anschließend wurde das Pd/C abfiltriert und das Rohprodukt Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen:	oranges Öl
Summenformel:	$C_{25}H_{33}N_3O_6S$
Molekülmasse:	503.6 g/mol
Ausbeute:	70 mg (139 μ mol / 32 %).
Reinheit (HPLC):	99 % (Methode II).
LogP (HPLC):	1.9



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3388 (w), 3031 (w), 2924 (m), 2854 (w), 1731 (s), 1614 (m), 1523 (m), 1453 (m), 1323 (m), 1148 (m), 1128 (s), 828 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.45-8.47 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.51-7.57 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.21-7.25 (m, 3H, pyr-CH-5'', benzyl-CH-2', 6'), 6.55-6.59 (m, 2H, benzyl-CH-3', 5'), 4.44-4.49 (m, 1H, pip-CH-2), 4.09-4.31 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂, Ar-NH-CH-CH₃), 3.73 (d, 3H, $^5J = 1.6$, CO-O-CH₃), 3.38-3.46 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.15 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 2.7$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.73 (t, 2H, $^3J = 7.6$, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.07-2.14 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.94-2.04 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.54-1.71 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.50 (m, 4H, Ar-NH-CH-CH₃, pip-CH₂-5), 1.13-1.28 (m, 1H, pip-CH₂-4).

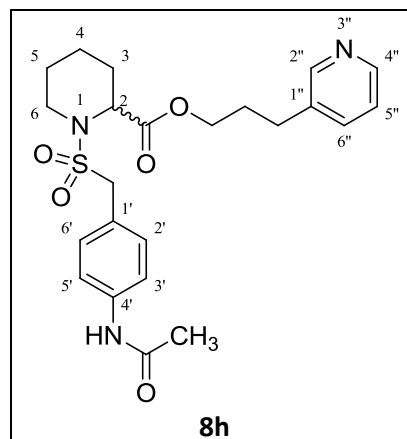
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

174.8 (1C, CO-O-CH₃), 171.5 (1C, CO-O-CH₂), 149.7 (1C, pyr-CH-2''), 147.5 (1C, pyr-CH-4''), 146.8 (1C, benzyl-C_q-4'), 136.4 (1C, pyr-C_q-1''), 136.1 (1C, pyr-CH-6''), 132.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 123.5 (1C, pyr-CH-5''), 118.4 (1C, benzyl-C_q-1'), 113.2 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 64.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.4 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 52.3 (1C, CO-O-CH₃), 51.8 (1C, Ar-NH-CH-CH₃), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 30.0 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4), 18.8 (1C, Ar-NH-CH-CH₃).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((4-acetaminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8h**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von Baer *et al.*¹⁰⁷ wurden 100 mg (240 μ mol) 3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((4-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8d**) in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und 23 μ L (240 μ mol) Essigsäureanhydrid, sowie 66 μ L (479 μ mol) NEt₃ unter Eiskühlung zugegeben. Nachdem die Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel, R_f = 0.10, PE:EtOAc = 1:10) das Ende der Reaktion anzeigte, wurde die Reaktionsmischung Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen: gelbes Öl
 Summenformel: C₂₃H₂₉N₃O₅S
 Molekülmasse: 459.6 g/mol
 Ausbeute: 100 mg (281 μ mol / 91 %).
 Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode II).
 LogP (HPLC): 1.4



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3308 (w), 3038 (w), 2940 (w), 2859 (w), 1733 (m), 1672 (m), 1534 (m), 1513 (m), 1371 (m), 1325 (m), 1176 (m), 1127 (s), 843 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.42-8.46 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 8.20 (s, 1H, Ar-NH-CO-CH₃), 7.47-7.54 (m, 3H, pyr-CH-6'', benzyl-CH-3', 5'), 7.30-7.37 (m, 2H, benzyl-CH-2', 6'), 7.23 (ddd, 1H, ³J = 4.8, 7.8, ⁵J = 0.8, pyr-CH-5''), 4.49 (d, 1H, ³J = 4.6, pip-CH-2), 4.10-4.25 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.42-3.49 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.16 (ddd, 1H, ²J = 12.8, ³J = 2.9, 12.8, pip-CH₂-6), 2.71 (t, 2H, ³J = 7.8, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.07-2.17 (m, 4H, Ar-NH-CO-CH₃, pip-CH₂-3), 1.93-2.03 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.55-1.73 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.50 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.12-1.29 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 168.7 (1C, Ar-NH-CO-CH₃), 149.7 (1C, pyr-CH-2''), 147.5 (1C, pyr-CH-4''), 138.7 (1C, benzyl-C_q-4'), 136.3 (1C, pyr-C_q-1''), 136.0 (1C, pyr-CH-6''), 131.4 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 124.4 (1C, benzyl-C_q-1'), 123.5 (1C, pyr-CH-5''), 119.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 64.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.3 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 29.8 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.1 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 24.4 (1C, Ar-NH-CO-CH₃), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

6.3.4 Synthese racemischer 1-(3-(Nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylate

(*R, S*)-1-((3-Nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**4c**)

Ansatz (ASV 1):

SV 2:

Ethyl (<i>R, S</i>)-piperidin-2-carboxylat (2):	334 mg	(2.12 mmol)
3-Nitrobenzylsulfonsäurechlorid:	500 mg	(2.12 mmol)
NMM:	700 μ L	(6.37 mmol)

SV 3:

Ethyl (<i>R, S</i>)-1-((3-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (3c):	250 mg	(701 μ mol)
--	--------	-----------------

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: $C_{13}H_{16}N_2O_6S$

Molekülmasse: 328.3 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 2: $R_f = 0.24$ (PE:EtOAc = 10:3).

SV 3: $R_f = 0.26$ (PE:EtOAc = 10:3, 5 % FA).

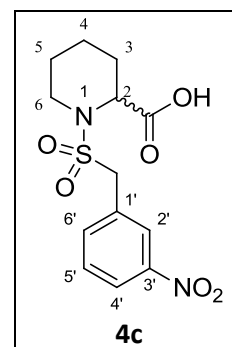
Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 2: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 2: 700 mg (1.96 mmol / 93 %).

SV 3: 220 mg (670 μ mol / 96 %).



Spektroskopische Daten zu **4c**:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3088 (w), 2943 (w), 2862 (w), 1715 (m), 1504 (s), 1334 (s), 1258 (m), 1182 (m), 1129 (s), 960 (m), 840 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.32 (t, 1H, $^4J = 2.0$, benzyl-CH-2'), 8.20 (ddd, 1H, $^3J = 8.1$, $^4J = 1.0$, 2.0, benzyl-CH-4'), 7.78-7.82 (m, 1H, benzyl-CH-6'), 7.54 (t, 1H, $^3J = 8.1$, benzyl-CH-5'), 4.77 (d, 1H, $^3J = 4.9$, pip-CH-2), 4.36 (s, 2H,

benzyl-CH₂), 3.44-3.52 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.09 (ddd, 1H, ²J = 12.7, ³J = 3.0, 12.7, pip-CH₂-6), 2.21-2.29 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.57-1.81 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.17-1.57 (m, 2H, pip-CH₂-4, 5).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

175.9 (1C, CO-OH), 148.2 (1C, benzyl-C_q-3'), 137.1 (1C, benzyl-CH-6'), 131.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 129.6 (1C, benzyl-CH-5'), 126.0 (1C, benzyl-CH-2'), 123.5 (1C, benzyl-CH-4'), 57.9 (1C, benzyl-CH₂), 55.8 (1C, pip-CH-2), 43.7 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.1 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (R, S)-1-((3-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (1c)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-((3-Nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4c):	140 mg	(426 μmol)
DMAP:	10 mg	(85.0 μmol)
EDC·HCl:	123 mg	(640 μmol)
3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (5):	96 mg	(426 mmol)

Aussehen: oranges Öl

Summenformel: C₂₅H₃₂N₂O₉S

Molekülmasse: 536.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.47 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

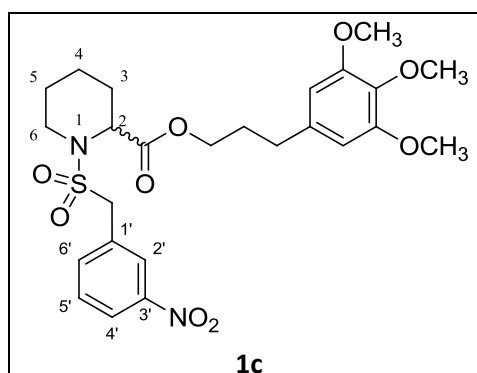
130 mg (242 μmol / 57 %).

Reinheit (HPLC): 95 % (Methode II).

LogP (HPLC): 3.1

Spektroskopische Daten zu 1c:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3088 (w), 2941 (w), 1732 (m), 1589 (m), 1528 (m), 1456 (m), 1350 (m), 1335 (m), 1300 (m), 1237 (m), 1122 (s), 763 (m).



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.37 (t, 1H, ⁴J = 1.8, benzyl-CH-2'), 8.23 (ddd, 1H, ³J = 8.1, ⁴J = 0.9, 1.8, benzyl-CH-4'), 7.81-7.87 (m, 1H, benzyl-CH-6'), 7.56 (t, 1H, ³J = 8.1, benzyl-CH-5'), 6.41 (s, 2H, phenyl-CH), 4.65 (m, 1H, ³J = 4.2, pip-CH-2), 4.40 (AB-Spinsystem, 1H, ²J_{AB} = 14.0, benzyl-CH₂), 4.37 (AB-Spinsystem, 1H, ²J_{AB} = 14.0, benzyl-CH₂), 4.18-4.31 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.86 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.83 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.45-3.58 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.14 (ddd, 1H, ²J = 12.5, ³J = 2.9, 12.6, pip-CH₂-6), 2.66 (t, 2H, ³J = 7.6, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.18-2.29 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.95-2.09 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.44-1.79 (m, 4H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.18-1.33 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 153.3 (2C, C_q-O-CH₃), 148.3 (1C, benzyl-C_q-3'), 137.1 (1C, benzyl-CH-6'), 136.5 (1C, phenyl-C_q), 136.4 (1C, C_q-O-CH₃), 131.5 (1C, benzyl-C_q-1'), 129.6 (1C, benzyl-CH-5'), 126.0 (1C, benzyl-CH-2'), 123.5 (1C, benzyl-CH-4'), 105.4 (2C, phenyl-CH), 65.0 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 60.9 (1C, p-O-CH₃), 57.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.2 (1C, pip-CH-2), 56.1 (2C, 2 x m-O-CH₃), 43.6 (1C, pip-CH₂-6), 32.5 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 30.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 28.0 (1C, pip-CH₂-3), 25.1 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((3-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8c**)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-((3-Nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4c):	920 mg	(2.80 mmol)
DMAP:	137 mg	(1.12 mmol)
EDC·HCl:	698 mg	(3.64 mmol)
3-(Pyridin-3-yl)propan-1-ol:	398 µL	(3.08 mmol)

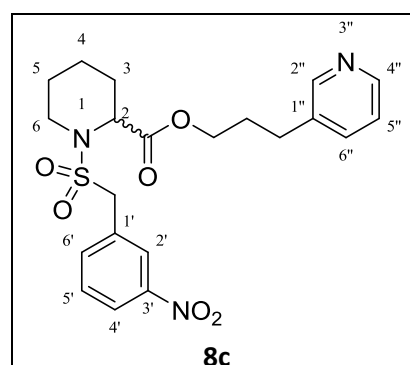
Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₆ S
Molekülmasse:	447.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.33 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100



Das zugehörige S-Enantiomer S-**8c** ist auf Seite 178 zu finden.

Ausbeute:

820 mg (1.83 mmol / 65 %).

Reinheit (HPLC): 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): siehe S-Enantiomer (S-8c).

Spektroskopische Daten zu 8c:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3087 (w), 3030 (w), 2944 (m), 2860 (w), 1732 (s), 1526 (m), 1351 (s), 1336 (s), 1301 (m), 1148 (m), 1128 (s), 811 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.45-8.51 (m, 2H, pyr-CH-4'', 2''), 8.36 (t, 1H, $^4J = 1.8$, benzyl-CH-2'), 8.22 (ddd, 1H, $^3J = 8.1$, $^4J = 0.9$, 1.8, benzyl-CH-4'), 7.80-7.87 (m, 1H, benzyl-CH-6'), 7.53-7.60 (m, 1H, pyr-CH-6'', benzyl-CH-5'), 7.23-7.30 (m, 1H, pyr-CH-5''), 4.63 (d, 1H, $^3J = 3.4$, pip-CH-2), 4.39 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 14.0$, benzyl-CH₂), 4.37 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 14.0$, benzyl-CH₂), 4.17-4.30 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.46-3.54 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.13 (ddd, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 3.0$, 12.7, pip-CH₂-6), 2.74 (t, 2H, $^3J = 7.7$, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.17-2.28 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.99-2.07 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.59-1.79 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.42-1.57 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.16-1.30 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

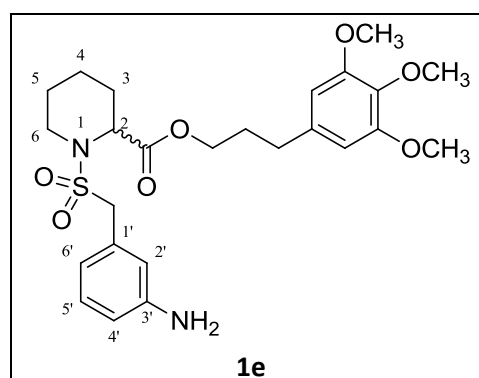
171.3 (1C, CO-O-CH₂), 149.5 (1C, pyr-CH-2''), 148.3 (1C, benzyl-C_q-3'), 147.4 (1C, pyr-CH-4''), 137.1 (1C, benzyl-CH-6'), 136.3 (1C, pyr-CH-6''), 136.2 (1C, pyr-C_q-1''), 131.5 (1C, benzyl-C_q-1'), 129.6 (1C, benzyl-CH-5'), 126.0 (1C, benzyl-CH-2'), 123.6 (1C, benzyl-CH-4'), 123.5 (1C, pyr-CH-5''), 64.6 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 57.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.2 (1C, pip-CH-2), 43.6 (1C, pip-CH₂-6), 29.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.9 (1C, pip-CH₂-3), 25.1 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

6.3.5 Synthese racemischer primärer 1-(3-(Aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylate

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (*R, S*)-1-((3-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**1e**)

Zur Reduktion der Nitrogruppe wurden 430 mg (801 μmol) 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (*R, S*)-1-((3-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**1c**) in 20 mL EtOAc gelöst und mit katalytischen Mengen Pd/C in einer Hydrierbombe unter 10 bar Wasserstoffdruck solange bei RT hydriert, bis die Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel, $R_f = 0.26$, PE:EtOAc = 1:1) kein Edukt mehr anzeigte. Anschließend wurde Pd/C abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und die Reaktionsmischung säulenchromatographisch (Kieselgel, $R_f = 0.26$, PE:EtOAc = 1:1) gereinigt.

Aussehen:	braunes Öl
Summenformel:	$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$
Molekülmasse:	506.6 g/mol
Ausbeute:	350 mg (691 μmol / 86 %).
Reinheit (HPLC):	96 % (Methode I).
LogP (HPLC):	2.2



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3547 (w), 3371 (w), 2938 (w), 2857 (w), 1730 (m), 1625 (m), 1589 (m), 1460 (m), 1323 (m), 1300 (m), 1237 (m), 1121 (s), 966 (m), 796 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm], J [Hz]):

6.99 (t, 1H, $^3J = 7.7$, benzyl-CH-5'), 6.60 (t, 1H, $^4J = 2.0$, benzyl-CH-2'), 6.53 (dd, 1H, $^3J = 7.7$, $^4J = 2.0$, benzyl-CH-4', 6'), 6.49 (s, 2H, phenyl-CH), 5.12 (s, 2H, Ar-NH₂), 4.33 (d, 1H, $^3J = 3.9$, pip-CH-2), 4.25 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 13.6$, benzyl-CH₂), 4.21 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 13.6$, benzyl-CH₂), 4.05-4.14 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.74 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.61 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.37-3.48 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.13 (ddd, $^2J = 12.8$, $^3J = 2.9$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.58 (t, 2H, $^3J = 7.6$, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.84-1.98 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, pip-CH₂-3), 1.50-1.64 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.21-1.42 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.02-1.15 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ [ppm]):

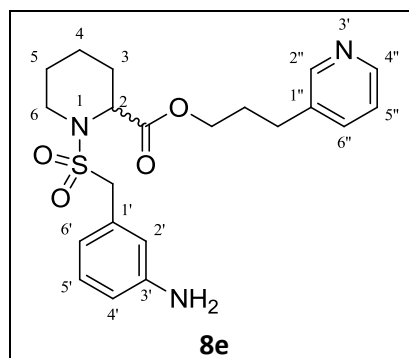
171.2 (1C, CO-O-CH₂), 152.6 (2C, C_q-O-CH₃), 148.4 (1C, benzyl-C_q-3'), 136.6 (1C, phenyl-C_q), 135.5 (1C, C_q-O-CH₃), 128.5 (1C, benzyl-CH-5'), 121.0 (1C, benzyl-C_q-1'), 118.3 (1C, benzyl-CH-6'), 116.0 (1C, benzyl-CH-2'), 113.6 (1C, benzyl-CH-4'), 105.5 (2C, phenyl-CH), 63.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 59.8 (1C, p-O-CH₃), 58.0 (1C, benzyl-CH₂), 55.6 (2C, 2 x m-O-CH₃), 55.1 (1C, pip-CH-2), 42.6 (1C,

pip-CH₂-6), 31.6 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.8 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 26.9 (1C, pip-CH₂-3), 23.8 (1C, pip-CH₂-5), 19.3 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((3-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (8e)

250 mg (559 μmol) 3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((3-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8c**) wurden zur Reduktion der Nitrogruppe in 20 mL EtOAc gelöst und mit katalytischen Mengen Pd/C in einer Hydrierbombe unter 10 bar Wasserstoffdruck solange bei RT hydriert, bis die Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel, R_f = 0.29, PE:EtOAc = 1:10) kein Edukt mehr anzeigte. Anschließend wurde Pd/C abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und die Reaktionsmischung Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen: oranges Öl
 Summenformel: C₂₁H₂₇N₃O₄S
 Molekülmasse: 417.5 g/mol
 Ausbeute: 160 mg (383 μmol / 69 %).
 Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode I).
 LogP (HPLC): 1.5
 IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3447 (w), 3370 (w), 3031 (w), 2944 (w), 2859 (w), 1731 (s), 1625 (m), 1606 (m), 1590 (m), 1462 (m), 1322 (m), 1147 (m), 1126 (s), 965 (m), 767 (m).



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.44-8.49 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.52-7.56 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.24 (ddd, 1H, ³J = 4.9, 7.8, ⁵J = 0.8, pyr-CH-2''), 7.10-7.15 (m, 1H, benzyl-CH-5'), 6.77-6.81 (m, 2H, benzyl-CH-4', 6'), 6.63-6.67 (m, 1H, benzyl-CH-2'), 4.51 (d, 1H, ³J = 4.7, pip-CH-2), 4.08-4.25 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.44-3.52 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.32 (s, 2H, Ar-NH₂), 3.19 (ddd, 1H, ²J = 12.8, ³J = 3.0, 12.8, pip-CH₂-6), 2.73 (t, 2H, ³J = 7.8, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.08-2.15 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.95-2.03 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.56-1.72 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.37-1.50 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.16-1.29 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.5 (1C, CO-O-CH₂), 149.6 (1C, pyr-CH-2''), 147.4 (1C, pyr-CH-4''), 146.6 (1C, benzyl-C_q-3'), 136.4 (1C, pyr-C_q-1''), 136.2 (1C, pyr-CH-6''), 130.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 129.4 (1C, benzyl-CH-5'), 123.5 (1C, pyr-CH-5''), 121.1 (1C, benzyl-CH-4'), 117.3 (1C, benzyl-CH-6'), 115.2 (1C, benzyl-CH-2'), 64.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.9 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 29.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

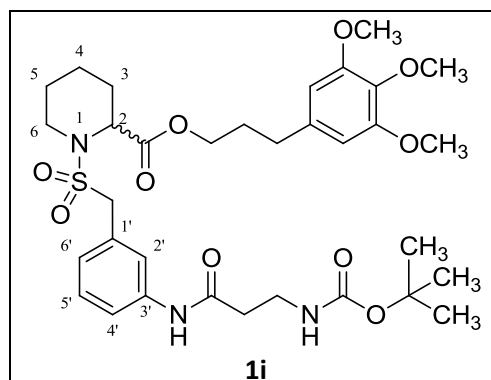
6.3.6 Synthese racemischer sekundärer

1-(3-(Aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylate

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (*R, S*)-1-((3-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoylamino)benzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**1i**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ wurden 78 mg (415 μmol) Boc-β-Alanin in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und unter Eiskühlung 119 mg (622 μmol) EDC·HCl, 112 mg (829 μmol) HOBT sowie 210 mg (415 μmol) 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (*R, S*)-1-((3-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**1e**) zugegeben. Nach vollständiger Umsetzung (DC, Kieselgel, R_f = 0.27, PE:EtOAc = 1:2) wurde das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch (Kieselgel, R_f = 0.27, PE:EtOAc = 1:2) gereinigt.

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₃₃ H ₄₇ N ₃ O ₁₀ S
Molekülmasse:	677.8 g/mol
Ausbeute:	200 mg (295 μmol / 71 %).
Reinheit (HPLC):	96 % (Methode I).
LogP (HPLC):	3.1



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3341 (w), 2939 (w), 1732 (m), 1686 (m), 1591 (m), 1508 (m), 1444 (m), 1334 (m), 1240 (m), 1171 (m), 1123 (s), 780 (m).

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm], J [Hz]):

10.0 (s, 1H, Ar-NH-CO), 7.71 (s, 1H, benzyl-CH-2'), 7.56 (d, 1H, ³J = 8.0, benzyl-CH-4'), 7.29 (t, 1H, ³J = 8.0, benzyl-CH-5'), 7.08 (d, 1H, ³J = 8.0, benzyl-CH-6'), 6.82 (s, 1H, Ar-NH-CO-O-C(CH₃)₃), 6.49 (s, 2H, phenyl-CH), 4.31-4.45 (m, 3H, benzyl-CH₂, pip-CH-2), 4.02-4.16 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.73 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.61 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.37-3.45 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.21 (dd, 2H,

$^2J = 13.0$, $^3J = 7.0$, Ar-NH-CO-CH₂-CH₂), 3.14 (ddd, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J = 2.7$, 13.0, pip-CH₂-6), 2.58 (t, 2H, $^3J = 7.6$, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.44-2.48 (m, 2H, Ar-NH-CO-CH₂-CH₂), 1.84-1.98 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, pip-CH₂-3), 1.50-1.65 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.37 (s, 9H, CO-O-C(CH₃)₃), 1.22-1.34 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.03-1.14 (m, 1H, pip-CH₂-4).

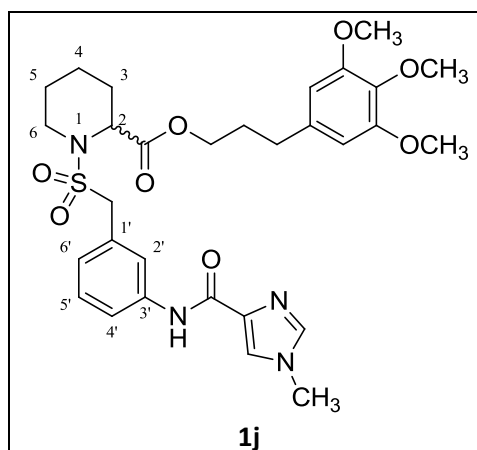
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, δ [ppm]):

171.1 (1C, CO-O-CH₂), 169.4 (1C, Ar-NH-CO), 155.4 (1C, NH-CO-O-C(CH₃)₃), 152.6 (2C, C_q-O-CH₃), 139.0 (1C, benzyl-C_q-3'), 136.6 (1C, phenyl-C_q), 135.5 (1C, C_q-O-CH₃), 130.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.4 (1C, benzyl-CH-5'), 125.4 (1C, benzyl-CH-6'), 121.3 (1C, benzyl-CH-2'), 118.7 (1C, benzyl-CH-4'), 105.5 (2C, phenyl-CH), 77.5 (1C, O-C(CH₃)₃), 63.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 59.8 (1C, p-O-CH₃), 57.6 (1C, benzyl-CH₂), 55.6 (2C, 2 x m-O-CH₃), 55.1 (1C, pip-CH-2), 42.6 (1C, pip-CH₂-6), 36.6 (1C, Ar-NH-CO-CH₂-CH₂), 36.4 (1C, Ar-NH-CO-CH₂-CH₂), 31.6 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.7 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 28.1 (3C, CO-O-C(CH₃)₃), 26.9 (1C, pip-CH₂-3), 24.0 (1C, pip-CH₂-5), 19.6 (1C, pip-CH₂-4).

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (R, S)-1-((3-(1-methyl-1H-imidazol-4-carboxylamino)benzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (1j)

Nach einer abgeänderten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ wurden 37 mg (296 μmol) 1-Methyl-1H-imidazol-5-carbonsäure in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und unter Eiskühlung 85 mg (444 μmol) EDC-HCl, 20 mg (148 μmol) HOBt und 150 mg (296 μmol) 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (R, S)-1-((3-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**1e**) zugegeben. Nach kompletter Umsetzung (DC, Kieselgel, R_f = 0.11, PE:EtOAc = 1:10) wurde das Reaktionsgemisch und Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen:	farbloses Öl
Summenformel:	C ₃₀ H ₃₈ N ₄ O ₈ S
Molekülmasse:	614.7 g/mol
Ausbeute:	110 mg (179 μmol / 60 %).
Reinheit (HPLC):	98 % (Methode II).
LogP (HPLC):	2.3



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3367 (w), 2942 (w), 1725 (m), 1671 (m), 1589 (m), 1558 (m), 1504 (m), 1441 (m), 1326 (m), 1179 (m), 1148 (m), 1122 (s), 769 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.98 (s, 1H, Ar-NH-CO), 7.81 (t, 1H, ³ J = 1.6, benzyl-CH-2'), 7.69-7.73 (m, 1H, benzyl-CH-4'), 7.59 (d, 1H, ⁴ J = 1.2, methylimidazol-CH), 7.41 (d, 1H, ⁴ J = 1.2, methylimidazol-CH), 7.34 (t, 1H, ³ J = 7.9, benzyl-CH-5'), 7.18-7.22 (m, 1H, benzyl-CH-6'), 6.41 (s, 2H, phenyl-CH), 4.50 (d, 1H, ³ J = 3.9, pip-CH-2), 4.15-4.31 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.84 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.82 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.76 (s, 1H, methylimidazol-CH₃), 3.45-3.52 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.21 (ddd, 1H ² J = 12.7, ³ J = 3.1, 12.8, pip-CH₂-6), 2.65 (t, 2H, ³ J = 7.6, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.09-2.17 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.93-2.04 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.40-1.73 (m, 4H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.16-1.30 (m, 1H, pip-CH₂-4).

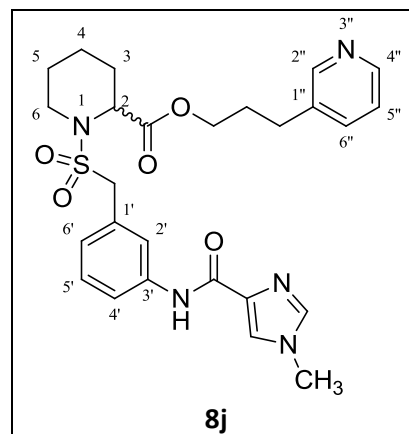
¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.5 (1C, CO-O-CH₂), 160.3 (1C, Ar-NH-CO), 153.2 (2C, C_q-O-CH₃), 138.4 (1C, benzyl-C_q-3'), 137.4 (1C, methylimidazol-C_q), 137.2 (1C, methylimidazol-CH), 136.8 (1C, phenyl-C_q), 136.3 (1C, C_q-O-CH₃), 130.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 129.2 (1C, benzyl-CH-5'), 126.2 (1C, benzyl-CH-6'), 123.3 (1C, methylimidazol-CH), 121.9 (1C, benzyl-CH-2'), 119.5 (1C, benzyl-CH-4'), 105.4 (2C, phenyl-CH), 64.6 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 60.8 (1C, p-O-CH₃), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.11 (1C, pip-CH-2), 56.1 (2C, 2 x m-O-CH₃), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 34.0 (1C, methylimidazol-CH₃), 32.5 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 30.4 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((3-(1-methyl-1H-imidazol-4-carboxoylamino)benzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (8j)

Gemäß einer abgeänderten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ wurden 30 mg (240 μ mol) 1-Methyl-1H-imidazol-5-carbonsäure in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und unter Eiskühlung 68 mg (359 μ mol) EDC-HCl, 16 mg (120 μ mol) HOBT sowie 100 mg (240 μ mol) 3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((3-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8e**) zugegeben. Nach vollständiger Umsetzung (DC, Kieselgel, R_f = 0.22, EtOAc:MeOH = 10:1) wurde das Reaktionsgemisch und Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: EtOAc:MeOH = 100:0 bis 50:50) gereinigt.

Aussehen:	farbloses Öl
Summenformel:	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₅ S
Molekülmasse:	525.6 g/mol
Ausbeute:	40 mg (76.0 μmol / 32 %).
Reinheit (HPLC):	> 99 % (Methode II).
LogP (HPLC):	1.7



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3136 (w), 3031 (w), 2946 (w), 2859 (w), 1732 (m), 1668 (m), 1597 (m), 1558 (s), 1440 (m), 1323 (m), 1177 (m), 1127 (s), 770 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.99 (s, 1H, Ar-NH-CO), 8.44-8.50 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.82 (t, 1H, ³ J = 1.8, benzyl-CH-2'), 7.67-7.72 (m, 1H, benzyl-CH-4'), 7.63-7.67 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.61 (d, 1H, ⁴ J = 1.2, methylimidazol-CH), 7.42 (d, 1H, ⁴ J = 1.2, methylimidazol-CH), 7.29-7.37 (m, 2H, pyr-CH-5', benzyl-CH-5''), 7.17-7.21 (m, 1H, benzyl-CH-6'), 4.45 (d, 1H, ³ J = 4.4, pip-CH-2), 4.14-4.31 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.77 (s, 1H, methylimidazol-CH₃), 3.45-3.51 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.20 (ddd, 1H, ² J = 12.7, ³ J = 3.1, 12.8, pip-CH₂-6), 2.76 (t, 2H, ³ J = 7.8, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.96-2.14 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.96-2.14 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.56-1.71 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.41-1.54 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.13-1.28 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

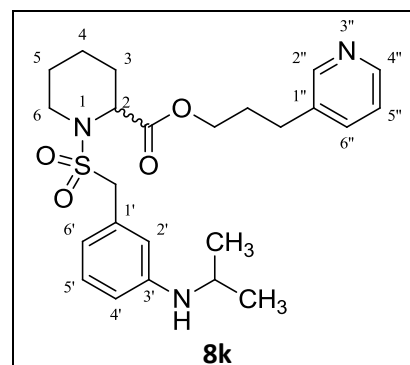
171.5 (1C, CO-O-CH₂), 160.4 (1C, Ar-NH-CO), 148.4 (1C, pyr-CH-2''), 146.2 (1C, pyr-CH-4''), 138.4 (1C, benzyl-C_q-3'), 137.5 (1C, pyr-C_q-1''), 137.4 (1C, methylimidazol-C_q), 137.3 (1C, pyr-CH-6''), 137.3 (1C, methylimidazol-CH), 130.1 (1C, benzyl-C_q-1'), 129.2 (1C, benzyl-CH-5'), 126.2 (1C, benzyl-CH-6'), 124.0 (1C, pyr-CH-5''), 123.6 (1C, methylimidazol-CH), 121.8 (1C, benzyl-CH-2'), 119.6 (1C, benzyl-CH-4'), 64.1 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (1C, pip-CH-2), 43.6 (1C, pip-CH₂-6), 34.0 (1C, methylimidazol-CH₃), 29.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.6 (1C, pip-CH₂-3), 24.8 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (*R, S*)-1-((3-(isopropylamino)benzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8k**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von Fache *et al.*¹⁰⁶ wurden 100 mg (240 μmol) 3-(Pyridin-3-yl)propyl (*R, S*)-1-((3-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8e**), 20 μL (263 μmol) Aceton, 136 mg (958 μmol) Natriumsulfat und katalytische Mengen Pd/C in CH₂Cl₂ in einer Hydrierbombe

unter 10 bar Wasserstoffdruck bei RT hydriert. Nach der DC-Kontrolle (Kieselgel, $R_f = 0.37$, PE:EtOAc = 1:10) wurden, falls die Reaktion noch unvollständig war, weitere 20 μL (263 μmol) Aceton zugegeben und hydriert, bis eine vollständige Umsetzung beobachtet werden konnte. Anschließend wurde das Pd/C abfiltriert und das Rohprodukt Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$
Molekülmasse:	459.6 g/mol
Ausbeute:	10 mg (22.0 μmol / 9 %).
Reinheit (HPLC):	95 % (Methode II).
LogP (HPLC):	2.6
IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):	3389 (w), 3031 (w), 2961 (m), 2861 (m), 1732 (m), 1605 (m), 1491 (m), 1323 (s), 1175 (m), 1127 (s), 792 (m).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.43-8.49 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.48-7.55 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.22 (ddd, 1H, $^3J = 4.8$, 7.8, $^4J = 0.7$, pyr-CH-5''), 7.13 (t, 1H, $^3J = 7.7$, benzyl-CH-5'), 6.67-6.71 (m, 1H, benzyl-CH-6'), 6.65-6.67 (m, 1H, benzyl-CH-2'), 6.55 (ddd, 1H, $^3J = 7.7$, $^4J = 0.7$, 2.2, benzyl-CH-4'), 4.51 (d, 1H, $^3J = 4.7$, pip-CH-2), 4.11-4.25 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.63 (sept, 1H, $^3J = 6.3$, Ar-NH-CH(CH₃)₂), 3.45-3.53 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.19 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.0$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.72 (t, 2H, $^3J = 7.8$, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.07-2.15 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.94-2.05 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.55-1.72 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.33-1.50 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.13-1.29 (m, 7H, Ar-NH-CH(CH₃)₂, pip-CH₂-4).

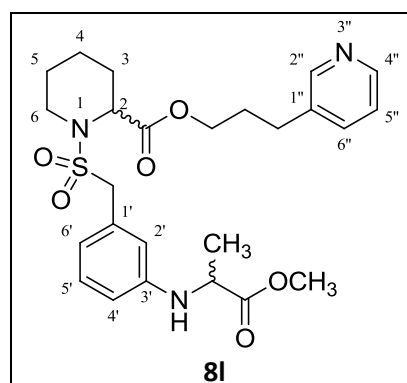
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.5 (1C, CO-O-CH₂), 149.9 (1C, pyr-CH-2''), 147.6 (1C, pyr-CH-4''), 147.6 (1C, benzyl-C_q-3'), 136.3 (1C, pyr-C_q-1''), 135.9 (1C, pyr-CH-6''), 130.1 (1C, benzyl-C_q-1'), 129.3 (1C, benzyl-CH-5'), 123.4 (1C, pyr-CH-5''), 119.4 (1C, benzyl-CH-6'), 115.5 (1C, benzyl-CH-2'), 113.3 (1C, benzyl-CH-4'), 64.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 59.2 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 44.1 (1C, Ar-NH-CH(CH₃)₂), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 30.0 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 22.9 (1C, Ar-NH-CH(CH₃)₂), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((3-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)benzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (8I)

Nach einer abgeänderten Vorschrift von Fache *et al.*¹⁰⁶ wurden 100 mg (240 μ mol) 3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((3-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8e**), 87 μ L (958 μ mol) Methylpyruvat, 136 mg (958 μ mol) Natriumsulfat und katalytische Mengen Pd/C in CH₂Cl₂ in einer Hydrierbombe unter 10 bar Wasserstoffdruck bei RT hydriert. Nach der DC-Kontrolle (Kieselgel, R_f = 0.30, PE:EtOAc = 1:10) wurden, falls die Reaktion noch unvollständig war, weitere 87 μ L (958 μ mol) Methylpyruvat zugegeben und hydriert, bis eine vollständige Umsetzung beobachtet werden konnte. Anschließend wurde das Pd/C abfiltriert und das Rohprodukt Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen:	oranges Öl
Summenformel:	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₆ S
Molekülmasse:	503.6 g/mol
Ausbeute:	60 mg (119 μ mol / 50 %).
Reinheit (HPLC):	88 % (Methode II).
LogP (HPLC):	2.0
IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]):	3384 (w), 3031 (w), 2924 (m), 2854 (w), 1732 (s), 1607 (m), 1453 (m), 1376 (m), 1323 (m), 1174 (m), 1126 (s), 794 (m).



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

8.45-8.50 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.56-7.60 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.25-7.29 (m, 1H, pyr-CH-5''), 7.15 (t, 1H, ³*J* = 7.8, benzyl-CH-5'), 6.76-6.80 (m, 1H, benzyl-CH-2'), 6.69-6.73 (m, 1H, benzyl-CH-6'), 6.55-6.60 (m, 1H, benzyl-CH-4'), 4.46-4.52 (m, 1H, pip-CH-2), 4.09-4.25 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, Ar-NH-CH-CH₃, benzyl-CH₂), 3.73 (s, 3H, CO-O-CH₃), 3.42-3.50 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.12-3.21 (m, 1H, pip-CH₂-6), 2.75 (t, 2H, ³*J* = 7.6, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.07-2.14 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.95-2.05 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.52-1.74 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.50 (m, 4H, pip-CH₂-5, Ar-NH-CH-CH₃), 1.14-1.28 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

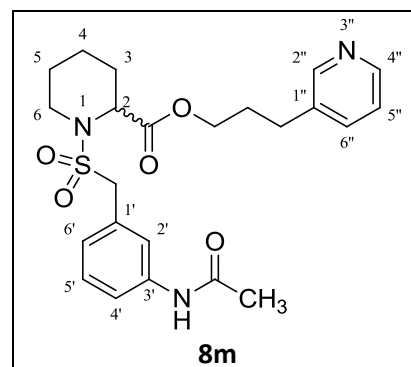
174.9 (1C, CO-O-CH₃), 171.5 (1C, CO-O-CH₂), 149.2 (1C, pyr-CH-2''), 147.0 (1C, pyr-CH-4''), 146.7 (1C, benzyl-C_q-3'), 136.7 (1C, pyr-C_q-1''), 136.6 (1C, pyr-CH-6''), 129.4 (1C, benzyl-CH-5'), 123.7 (1C, pyr-CH-5''), 120.9 (1C, benzyl-CH-2'), 116.8 (1C, benzyl-C_q-1'), 115.6 (1C, benzyl-CH-6'), 113.5 (1C, benzyl-CH-4'), 64.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 59.1 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (1C, pip-CH-2), 52.3 (1C, CO-O-CH₃), 51.8 (1C, Ar-NH-CH-CH₃), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 30.0 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.3 (1C,

O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4), 18.9 (1C, Ar-NH-CH-CH₃).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((3-acetaminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (8m)

Es wurden 130 mg (311 µmol) 3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((3-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8e**) nach einer modifizierten Vorschrift von Baer *et al.*¹⁰⁷ in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und 29 µL (311 µmol) Essigsäureanhydrid, sowie 86 µL (623 µmol) NEt₃ unter Eiskühlung zugegeben. Nachdem die Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel, R_f = 0.10, PE:EtOAc = 1:10) eine vollständige Umsetzung anzeigte, wurde die Reaktionsmischung und Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₅ S
Molekülmasse:	459.6 g/mol
Ausbeute:	130 mg (283 µmol / 91 %).
Reinheit (HPLC):	98 % (Methode II).
LogP (HPLC):	1.4
IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]):	3263 (w), 3031 (w), 2944 (w), 2860 (w), 1733 (m), 1687 (m), 1610 (m), 1596 (m), 1334 (m), 1177 (m), 1126 (s), 799 (m).



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.44-8.49 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.98 (s, 1H, Ar-NH-CO-CH₃), 7.61-7.66 (m, 1H, benzyl-CH-4'), 7.51-7.56 (m, 2H, pyr-CH-6'', benzyl-CH-2'), 7.23-7.32 (m, 2H, pyr-CH-5'', benzyl-CH-5'), 7.15-7.19 (m, 1H, benzyl-CH-6'), 4.52 (d, 1H, ³J = 3.8, pip-CH-2), 4.07-4.31 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.44-3.52 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.19 (ddd, 1H ²J = 12.7, ³J = 3.0, 12.7, pip-CH₂-6), 2.73 (t, 2H, ³J = 7.6, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.09-2.19 (m, 3H, Ar-NH-CO-CH₃, pip-CH₂-3), 1.97-2.05 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.57-1.73 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.41-1.55 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.17-1.29 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.5 (1C, CO-O-CH₂), 168.6 (1C, NH-CO-CH₃), 149.8 (1C, pyr-CH-2''), 147.5 (1C, pyr-CH-4''), 138.5 (1C, benzyl-C_q-3'), 136.3 (1C, pyr-C_q-1''), 136.0 (1C, pyr-CH-6''), 129.9 (1C, benzyl-C_q-1'), 129.2 (1C, benzyl-CH-5'), 126.5 (1C, benzyl-CH-6'), 123.6 (1C, pyr-CH-5''), 122.0 (1C, benzyl-CH-2'), 119.9 (1C,

benzyl-CH-4'), 64.1 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.5 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH-6), 29.8 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.1 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 24.5 (1C, Ar-NH-CO-CH₃), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

6.3.7 Synthese racemischer und *S*-Enantiomerer 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit verschiedensten Substituenten am Benzylring

(*R, S*)-1-((4-Chlorbenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**4n**)

Ansatz (ASV 1):

SV 2:

Ethyl (<i>R, S</i>)-piperidin-2-carboxylat (2):	210 mg	(1.33 mmol)
4-Chlorbenzylsulfonsäurechlorid:	300 mg	(1.33 mmol)
NMM:	586 µL	(5.33 mmol)

SV 3:

Ethyl (<i>R, S</i>)-1-((4-chlorbenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (3n):	410 mg	(1.19 mmol)
--	--------	-------------

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₁₃ H ₁₆ ClNO ₄ S
Molekülmasse:	317.8 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

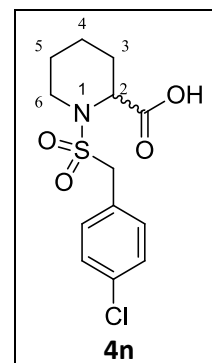
SV 2:	R _f = 0.32 (PE:EtOAc = 10:3).
SV 3:	R _f = 0.30 (PE:EtOAc = 10:3, 5 % FA).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 2:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
-------	--------------------------------------

Ausbeute:

SV 2:	410 mg	(1.19 mmol / 88 %).
SV 3:	290 mg	(913 µmol / 77 %).



Spektroskopische Daten zu **4n**:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3088 (w), 2942 (w), 2863 (w), 1715 (m), 1508 (s), 1445 (m), 1350 (m), 1334 (m), 1147 (m), 1125 (s), 841 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.37-7.40 (m, 2H, benzyl-CH-2', 6'), 7.33-7.37 (m, 2H, benzyl-CH-3', 5'), 4.65 (d, 1H, ³J = 5.1, pip-CH-2), 4.24 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.45-3.52 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.13 (ddd, 1H, ²J = 12.7, ³J = 3.0, 12.8, pip-CH₂-6), 2.19-2.27 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.59-1.79 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.40-1.53 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.27-1.40 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

176.0 (1C, CO-OH), 134.8 (1C, benzyl-C_q-4'), 132.2 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 128.9 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 127.6 (1C, benzyl-C_q-1'), 57.9 (1C, benzyl-CH₂), 55.6 (1C, pip-CH-2), 43.6 (1C, pip-CH₂-6), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (R, S)-1-((4-chlorbenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**1n**)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-((4-Chlorbenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4n):	60 mg	(189 μmol)
DMAP:	7.0 mg	(57.0 μmol)
EDC·HCl:	54 mg	(283 μmol)
3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (5):	43 mg	(189 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₅H₃₂ClNO₇S

Molekülmasse: 525.2 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.23 (PE:EtOAc = 2:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

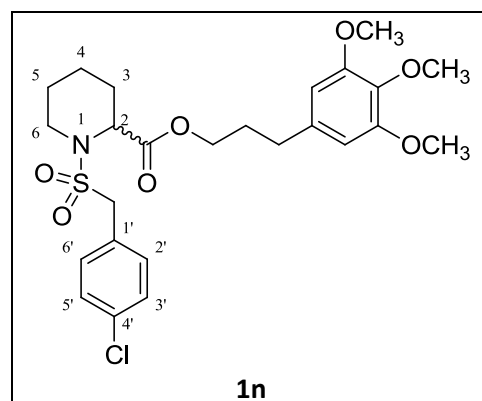
Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

80 mg (152 μmol / 81 %).

Reinheit (HPLC): 95 % (Methode I).

LogP (HPLC): 3.6



Spektroskopische Daten zu 1n:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 2940 (w), 2859 (w), 1732 (m), 1589 (m), 1507 (m), 1456 (m), 1335 (m), 1237 (m), 1149 (m), 1123 (s), 824 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.39-7.43 (m, 2H, benzyl- $\text{CH-2}'$, 6'), 7.32-7.37 (m, 2H, benzyl- $\text{CH-3}'$, 5'), 6.40 (s, 2H, phenyl- CH), 4.59 (d, 1H, $^3J = 4.0$, pip- CH-2), 4.16-4.29 (m, 4H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$, benzyl- CH_2), 3.85 (s, 6H, 2 x m- O-CH_3), 3.83 (s, 3H, p- O-CH_3), 3.42-3.49 (m, 1H, pip- $\text{CH}_2\text{-6}$), 3.15 (ddd, 1H $^2J = 12.7$, $^3J = 3.0$, 12.8, pip- $\text{CH}_2\text{-6}$), 2.65 (t, 2H, $^3J = 7.8$, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$), 2.14-2.23 (m, 1H, pip- $\text{CH}_2\text{-3}$), 1.95-2.03 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$), 1.57-1.75 (m, 3H, pip- $\text{CH}_2\text{-3}$, 4, 5), 1.38-1.52 (m, 1H, pip- $\text{CH}_2\text{-5}$), 1.17-1.29 (m, 1H, pip- $\text{CH}_2\text{-4}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.5 (1C, CO-O-CH_2), 153.3 (2C, $\text{C}_q\text{-O-CH}_3$), 136.6 (1C, phenyl- C_q), 136.4 (1C, $\text{C}_q\text{-O-CH}_3$), 134.7 (1C, benzyl- $\text{C}_q\text{-4}'$), 132.3 (2C, benzyl- $\text{CH-2}'$, 6'), 128.8 (2C, benzyl- $\text{CH-3}'$, 5'), 127.9 (1C, benzyl- $\text{C}_q\text{-1}'$), 105.4 (2C, phenyl- CH), 64.7 (1C, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$), 60.9 (1C, p- O-CH_3), 58.0 (1C, benzyl- CH_2), 56.1 (3C, 2 x m- O-CH_3 , pip- CH-2), 43.5 (1C, pip- $\text{CH}_2\text{-6}$), 32.5 (1C, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$), 30.3 (1C, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$), 27.9 (1C, pip- $\text{CH}_2\text{-3}$), 25.0 (1C, pip- $\text{CH}_2\text{-5}$), 20.4 (1C, pip- $\text{CH}_2\text{-4}$).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-((4-chlorbenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (8n)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-((4-Chlorbenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4n):	290 mg	(913 μmol)
DMAP:	33 mg	(274 μmol)
EDC-HCl:	262 mg	(1.37 mmol)
3-(Pyridin-3-yl)propan-1-ol:	118 μL	(913 μmol)

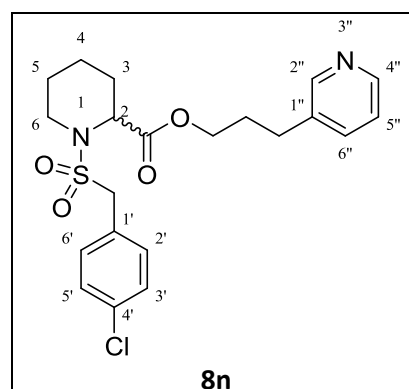
Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$

Molekülmasse: 437.0 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.46$ (PE:EtOAc = 1:10).



Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:340 mg (778 μ mol / 85 %).

Reinheit (HPLC): 97 % (Methode II).

LogP (HPLC): siehe *S*-Enantiomer (*S*-**8n**).**Spektroskopische Daten zu 8n:**

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3031 (w), 2943 (w), 2859 (w), 1732 (s), 1492 (m), 1335 (s), 1301 (m), 1176 (m), 1128 (s), 826 (m).

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.46-8.51 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.57-7.62 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.38-7.43 (m, 2H, benzyl-CH-2', 6'), 7.32-7.36 (m, 2H, benzyl-CH-3', 5'), 7.28-7.32 (m, 1H, pyr-CH-5''), 4.54 (d, 1H, $^3J = 4.9$, pip-CH-2), 4.14-4.28 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.40-3.50 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.14 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.0$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.75 (t, 2H, $^3J = 7.8$, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.12-2.20 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.97-2.06 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.57-1.76 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.38-1.50 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.15-1.25 (m, 1H, pip-CH₂-4).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 148.9 (1C, pyr-CH-2''), 146.7 (1C, pyr-CH-4''), 136.9 (1C, pyr-CH-6''), 136.7 (1C, pyr-C_q-1''), 134.7 (1C, benzyl-C_q-4'), 132.3 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 128.8 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 127.8 (1C, benzyl-C_q-1'), 123.8 (1C, pyr-CH-5''), 64.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.1 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (1C, pip-CH-2), 43.6 (1C, pip-CH₂-6), 29.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.9 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (*S*)-1-((4-chlorbenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (*S*-8n**)****Ansatz (ASV 1):****SV 2:**

Ethyl (<i>S</i>)-piperidin-2-carboxylat (<i>S</i> - 2):	105 mg	(666 μ mol)
4-Chlorbenzylsulfonsäurechlorid:	150 mg	(666 μ mol)
NMM:	293 μ L	(2.67 mmol)

SV 3:

Ethyl (S)-1-((4-chlorbenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**S-3n**): 170 mg (535 μmol)

Ansatz (ASV 2):

(S)-1-((4-Chlorbenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**S-4n**): 170 mg (535 μmol)

DMAP: 20 mg (160 μmol)

EDC·HCl: 154 mg (802 μmol)

3-(Pyridin-3-yl)propan-1-ol: 69 μL (535 μmol)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$

Molekülmasse: 437.0 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 2: $R_f = 0.31$ (PE:EtOAc = 10:3).

SV 3: $R_f = 0.30$ (PE:EtOAc = 10:3, 5 % FA).

ASV 2: $R_f = 0.46$ (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

SV 2: 200 mg (2.41 mmol / 76 %).

SV 3: 170 mg (535 μmol / 93 %).

ASV 2: 200 mg (458 μmol / 86 %).

Analytische Daten zu S-8n:

Reinheit (HPLC): 97 % (Methode I).

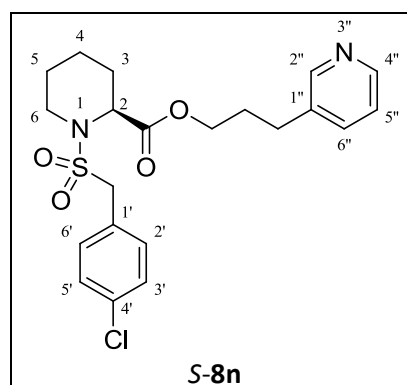
LogP (HPLC): 2.8

Spektroskopische Unterschiede von S-8n zu 8n:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 2944 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

4.55 (d, 1H, $^3J = 4.9$, pip-CH-2).



¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

149.1 (1C, pyr-CH-2''), 147.0 (1C, pyr-CH-4''), 136.7 (1C, pyr-CH-6''), 136.6 (1C, pyr-C_q-1''), 123.7 (1C, pyr-CH-5'').

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (R, S)-piperidin-2-carboxylat (S-7)

Ansatz (ASV 3):

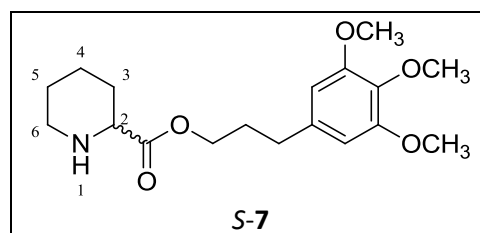
SV 1:

(<i>R, S</i>)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	203 mg	(884 μmol)
DMAP:	43 mg	(354 μmol)
EDC·HCl:	254 mg	(1.33 mmol)
3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propan-1-ol (5):	200 mg	(960 μmol)

SV 2 (Alternative):

1-(<i>tert</i> -Butyl) 2-(3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propyl) (<i>R, S</i>)-piperidin-1,2-dicarboxylat (S-6):	150 mg	(343 μmol)
---	--------	------------

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₃ H ₃₅ NO ₇
Molekülmasse:	437.5 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.56 (PE:EtOAc = 2:1).
SV 2:	R _f = 0.38 (PE:EtOAc = 2:1, 5 % NEt ₃).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 2:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
-------	--------------------------------------

Ausbeute:

SV 1:	360 mg (823 μmol / 93 %).
SV 2:	110 mg (326 μmol / 95 %).

Spektroskopische Daten zu **S-7**:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 2934 (w), 2853 (w), 1732 (m), 1588 (m), 1507 (m), 1455 (m), 1331 (m), 1235 (m), 1181 (m), 1122 (s), 1008 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

6.39 (s, 2H, phenyl-CH), 4.12-4.21 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.85 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.82 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.36 (dd, 1H, ³J = 3.3, 9.9, pip-CH-2), 3.04-3.13 (m, 1H, pip-CH₂-6), 2.59-2.71 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, pip-CH₂-6), 1.91-2.04 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, pip-CH₂-3), 1.73-1.85 (m, 2H, pip-NH, pip-CH₂-4), 1.37-1.63 (m, 4H, pip-CH₂-3, 4, 5).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

173.6 (1C, CO-O-CH₂), 153.2 (2C, C_q-O-CH₃), 136.9 (1C, phenyl-C_q), 136.3 (1C, C_q-O-CH₃), 105.3 (2C, phenyl-CH), 64.1 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 60.8 (1C, p-O-CH₃), 58.7 (1C, pip-CH-2), 56.1 (2C, 2 x m-O-CH₃), 45.8 (1C, pip-CH₂-6), 32.6 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 30.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.3 (1C, pip-CH₂-3), 25.9 (1C, pip-CH₂-5), 24.1 (1C, pip-CH₂-4).

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (R, S)-1-((4-methylbenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (1o)

Ansatz (ASV 3, Stufe 3):

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (R, S)-piperidin-2-carboxylat (S-7):	140 mg	(415 μmol)
4-Methylbenzylsulfonsäurechlorid:	93 mg	(456 μmol)
NMM:	137 μL	(1.25 mmol)

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₆ H ₃₅ N ₂ O ₄ S
Molekülmasse:	505.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):
R_f = 0.43 (PE:EtOAc 3:2).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

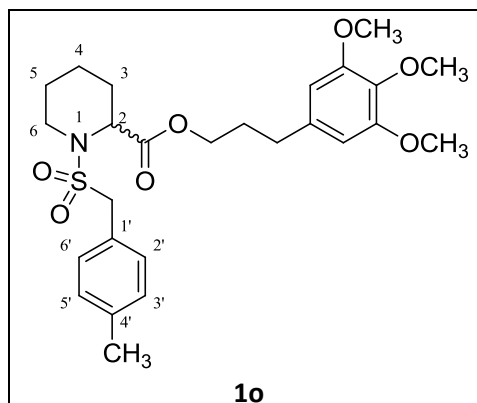
Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

40 mg (79.0 μmol / 19 %).

Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): 3.5



Spektroskopische Daten zu 10:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 2940 (w), 2860 (w), 1732 (m), 1589 (m), 1508 (m), 1455 (m), 1335 (m), 1237 (m), 1123 (s), 823 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.30-7.37 (m, 2H, benzyl-CH-2', 6'), 7.14-7.20 (m, 2H, benzyl-CH-3', 5'), 6.41 (s, 2H, phenyl-CH), 4.53 (d, 1H, ³ J = 4.9, pip-CH-2), 4.14-4.27 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.84 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.82 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.42-3.50 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.18 (ddd, 1H, ² J = 12.8, ³ J = 3.0, 12.8, pip-CH₂-6), 2.65 (t, 2H, ³ J = 7.8, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.35 (s, 3H, benzyl-CH₃), 2.11-2.19 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.94-2.03 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.54-1.73 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.37-1.51 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.16-1.30 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.6 (1C, CO-O-CH₂), 153.2 (2C, C_q-O-CH₃), 138.4 (1C, benzyl-C_q-4'), 136.7 (1C, phenyl-C_q), 136.3 (1C, C_q-O-CH₃), 130.8 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 126.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 105.4 (2C, phenyl-CH), 64.6 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 60.8 (1C, p-O-CH₃), 58.6 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (2C, 2 x m-O-CH₃), 56.05 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 32.4 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 30.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 21.2 (1C, benzyl-CH₃), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-piperidin-2-carboxylat (10)**Ansatz (ASV 3):****SV.1:**

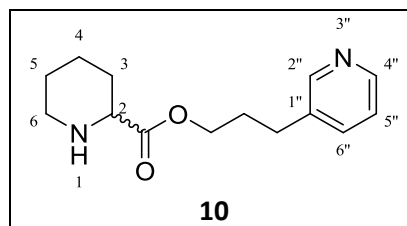
(R, S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	669 mg	(2.92 mmol)
DMAP:	142 mg	(1.17 mmol)
EDC·HCl:	838 mg	(4.37 mmol)
3-(Pyridin-3-yl)propan-1-ol:	376 μ L	(2.92 mmol)

SV.2:

1-(<i>tert</i> -Butyl) 2-(3-(pyridin-3-yl)propyl) (R, S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (9):	200 mg	(574 μ mol)
---	--------	-----------------

Experimentalteil

Aussehen: gelbes Öl
Summenformel: $C_{14}H_{20}N_2O_2$
Molekülmasse: 248.3 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1: $R_f = 0.47$ (PE:EtOAc = 1:10).
SV 2: $R_f = 0.28$ (PE:EtOAc = 1:10, 5 % NEt_3).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 2: Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 940 mg (2.70 mmol / 93 %).
SV 2: 140 mg (564 μ mol / 98 %).

Spektroskopische Daten zu 10:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3031 (w), 2934 (w), 2857 (w), 1733 (m), 1687 (s), 1394 (m), 1195 (m), 1124 (s), 797 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

8.43-8.47 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.50 (ddd, 1H, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.7$, 2.3, pyr-CH-6''), 7.22 (ddd, 1H, $^3J = 4.8$, 7.8, $^5J = 0.7$, pyr-CH-5''), 4.17 (t, 2H, $^3J = 6.4$, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.49 (dd, 1H, $^3J = 3.3$, 10.5, pip-CH-2), 3.19-3.29 (m, 1H, pip-CH₂-6), 2.65-2.80 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, pip-CH₂-6), 1.94-2.08 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, pip-CH₂-3), 1.78-1.87 (m, 2H, pip-NH, pip-CH₂-4), 1.43-1.72 (m, 4H, pip-CH₂-3, 4, 5).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]):

172.1 (1C, CO-O-CH₂), 149.9 (1C, pyr-CH-2''), 147.7 (1C, pyr-CH-4''), 136.2 (1C, pyr-C_q-1''), 135.8 (1C, pyr-CH-6''), 123.4 (1C, pyr-CH-5''), 64.1 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.1 (1C, pip-CH-6), 45.2 (1C, pip-CH₂-2), 29.8 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 28.2 (1C, pip-CH₂-3), 24.6 (1C, pip-CH₂-5), 23.5 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-10)

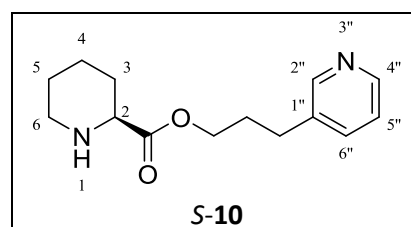
Ansatz (ASV 3):SV 1:

(S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	200 mg	(872 μ mol)
DMAP:	21 mg	(174 μ mol)
EDC·HCl:	251 mg	(1.31 mmol)
3-(Pyridin-3-yl)propan-1-ol:	124 μ L	(960 μ mol)

SV 2:

1-(tert-Butyl) 2-(3-(pyridin-3-yl)propyl) (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (S-9):	240 mg	(689 μ mol)
---	--------	-----------------

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂
Molekülmasse:	248.3 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.49 (PE:EtOAc = 1:10).
SV 2:	R _f = 0.25 (PE:EtOAc = 1:10, 5 % NEt ₃).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100
-------	--------------------------------------

Ausbeute:

SV 1:	240 mg (689 μ mol / 79 %).
SV 2:	170 mg (685 μ mol / 99 %).

Spektroskopische Unterschiede von S-10 zu 10:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3066 (w), 2937 (w), 1734 (m), 1640 (s), 1369 (m), 1196 (m), 1126 (s), 799 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

3.36 (dd, 1H, ³*J* = 3.2, 9.9, pip-CH-2), 3.06-3.13 (m, 1H, pip-CH₂-6), 1.74-2.04 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, pip-NH, pip-CH₂-3, 4), 1.39-1.64 (m, 4H, pip-CH₂-3, 4, 5).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

173.5 (1C, CO-O-CH₂), 136.3 (1C, pyr-C_q-1''), 64.0 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.6 (1C, pip-CH-2), 45.7 (1C, pip-CH₂-6), 29.4 (1C, pip-CH₂-3), 25.8 (1C, pip-CH₂-5), 24.1 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8a**)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	500 mg	(1.77 mmol)
DMAP:	108 mg	(882 μmol)
EDC·HCl:	440 mg	(2.29 mmol)
3-(Pyridin-3-yl)propan-1-ol:	250 μL	(1.94 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₁H₂₆N₂O₄S

Molekülmasse: 402.2 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.40 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

660 mg (1.64 mmol / 93 %).

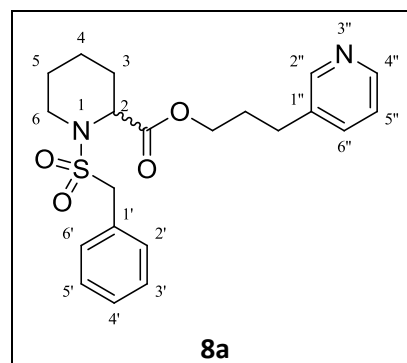
Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.4

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3032 (w), 2945 (m), 2860 (w), 1732 (s), 1575 (m), 1335 (s), 1147 (m), 1127 (s), 1109 (m), 738 (m), 698 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.45-8.48 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.51-7.56 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.43-7.48 (m, 2H, benzyl-CH), 7.33-7.40 (m, 3H, benzyl-CH), 7.24 (ddd, 1H, ³J = 4.9, 7.8, ⁵J = 0.7, pyr-CH-5''), 4.50 (d, 1H, ³J = 4.4, pip-CH-2), 4.13-4.31 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.39-3.50 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.16 (ddd, 1H, ²J = 12.8, ³J = 3.0, 12.8, pip-CH₂-6), 2.73 (t, 2H, ³J = 7.8 O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.09-2.16 (m,



1H, pip-CH₂-3), 1.96-2.03 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.55-1.72 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.49 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.15-1.23 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 149.7 (1C, pyr-CH-2''), 147.5 (1C, pyr-CH-4''), 136.3 (1C, pyr-C_q-1''), 136.1 (1C, pyr-CH-6''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 123.5 (1C, pyr-CH-5''), 64.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.9 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 29.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-8a)

Ansatz (ASV 3):

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-10):	170 mg	(685 μmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	131 mg	(685 μmol)
NMM:	226 μL	(2.05 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₁H₂₆N₂O₄S

Molekülmasse: 402.2 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.39 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

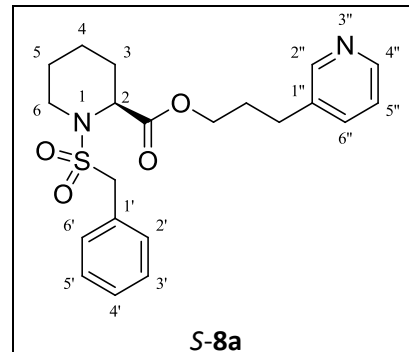
220 mg (547 μmol / 80 %).

Reinheit (HPLC): 97 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.4

Spektroskopische Unterschiede von S-8a zu 8a:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 2859 (w), 697 (m).



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.52 (ddd, 1H, ³J = 7.8, ⁴J = 1.7, 2.2, pyr-CH-6''), 7.23 (ddd, 1H, ³J = 4.9, 7.8, ⁵J = 0.7, pyr-CH-5''), 4.51 (d, 1H, ³J = 4.3, pip-CH-2), 1.14 (ddq, 1H, ²J = 12.4, ³J = 3.2, 12.4, pip-CH-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.5 (1C, CO-O-CH₂), 147.7 (1C, pyr-CH-4''), 136.2 (1C, pyr-C_q-1''), 135.9 (1C, pyr-CH-6''), 131.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.6 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 123.4 (1C, pyr-CH-5''), 30.0 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.8 (1C, pip-C-3), 25.0 (1C, pip-C-5).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (*R, S*)-1-((4-methylbenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**8o**)

Ansatz (ASV 3, Stufe 3):

3-(Pyridin-3-yl)propyl (<i>R, S</i>)-piperidin-2-carboxylat (10):	140 mg	(564 μmol)
4-Methylbenzylsulfonsäurechlorid:	115 mg	(564 μmol)
NMM:	186 μL	(1.69 mmol)

Aussehen: gelbes Öl
 Summenformel: C₂₂H₂₈N₂O₄S
 Molekülmasse: 416.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.34 (PE:EtOAc = 1:4).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100

Ausbeute:

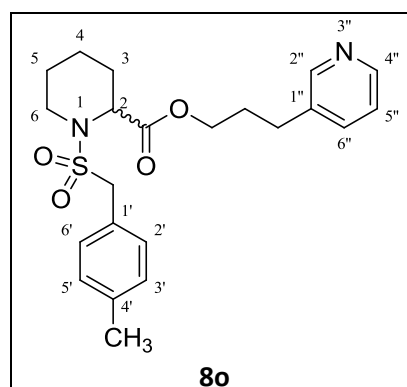
160 mg (384 μmol / 68 %).

Reinheit (HPLC): 93 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.9

Spektroskopische Daten zu **8o**:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3028 (w), 2943 (w), 2860 (w), 1732 (m), 1575 (m), 1446 (m), 1335 (m), 1175 (m), 1148 (m), 1127 (s), 824 (m).



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.44-8.48 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.50-7.54 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.31-7.35 (m, 2H, benzyl-CH-2', 6'), 7.23 (ddd, 1H, ³J = 4.8, 7.8, ⁵J = 0.7, pyr-CH-5''), 7.15-7.19 (m, 2H, benzyl-CH-3', 5'), 4.51 (d, 1H, ³J = 4.7, pip-CH-2), 4.10-4.26 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.42-3.49 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.17 (ddd, 1H, ²J = 12.8, ³J = 3.1, 12.8, pip-CH₂-6), 2.73 (t, 2H, ³J = 7.8, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.35 (s, 3H, benzyl-CH₃), 2.09-2.17 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.96-2.04 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.56-1.73 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.37-1.50 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.15-1.26 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.5 (1C, CO-O-CH₂), 149.9 (1C, pyr-CH-2''), 147.7 (1C, pyr-CH-4''), 138.4 (1C, benzyl-C_q-4'), 136.2 (1C, pyr-C_q-1'), 135.9 (1C, pyr-CH-6''), 130.8 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 126.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 123.4 (1C, pyr-CH-5''), 64.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.6 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 30.0 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 21.2 (1C, benzyl-CH₃), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-1-((4-methylbenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-8o)

Ansatz (ASV 3, Stufe 3):

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-10):	130 mg	(524 μmol)
4-Methylbenzylsulfonsäurechlorid:	107 mg	(524 μmol)
NMM:	173 μL	(1.57 mmol)

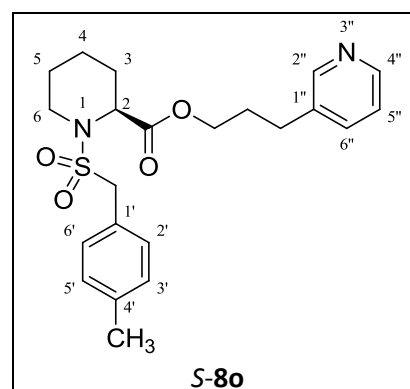
Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄ S
Molekülmasse:	416.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.34 (PE:EtOAc = 1:4).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100



Ausbeute:

130 mg (312 μ mol / 60 %).

Reinheit (HPLC): 94 % (Methode II).

LogP (HPLC): 2.9

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 1513 (m), 1447 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

4.51 (d, 1H, $^3J = 4.8$, pip-CH-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

147.8 (1C, pyr-CH-4'').

Ethyl (R, S)-1-(((1H-benzo[d]imidazol-5-yl)methyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (3s)

Synthese der Vorstufe: *Ethyl (R, S)-1-((4-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (3d)*

Ansatz (ASV 1):

SV 2: siehe Verbindung (4b)

Zur Reduktion der Nitrogruppe wurden 1.12 g (3.14 mmol) Ethyl (R, S)-1-((4-Nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**3b**) in 20 mL EtOAc gelöst und mit katalytischen Mengen Pd/C in einer Hydrierbombe unter 10 bar Wasserstoffdruck solange bei RT hydriert, bis die Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel, $R_f = 0.47$, PE:EtOAc = 1:1) kein Edukt mehr anzeigt. Anschließend wurde Pd/C abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und die Reaktionsmischung, falls nötig, Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt.

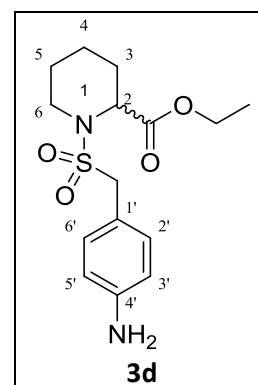
Aussehen: oranger Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$

Molekülmasse: 328.3 g/mol

Schmp: 107–108 °C (PE:EtOAc).

Ausbeute: 800 mg (2.45 mmol / 78 %).



Spektroskopische Daten zu 3d:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3366 (w), 3080 (w), 2945 (w), 2852 (w), 1721 (m), 1630 (m), 1516 (s), 1447 (m), 1321 (m), 1300 (m), 1204 (m), 1057 (s), 837 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.21-7.25 (m, 2H, benzyl-CH-2', 6'), 6.64-6.70 (m, 2H, benzyl-CH-3', 5'), 4.54 (d, 1H, $^3J = 4.8$, pip-CH-2), 4.11-4.27 (m, 4H, O-CH₂-CH₃, benzyl-CH₂), 3.40-3.48 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.15 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.1$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.51 (s, 2H, Ar-NH₂), 2.10-2.21 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.60-1.72 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.37-1.50 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.19-1.33 (m, 4H, O-CH₂-CH₃, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.5 (1C, CO-O-CH₂), 146.5 (1C, benzyl-C_q-4'), 132.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 118.9 (1C, benzyl-C_q-4'), 115.1 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 61.3 (1C, O-CH₂-CH₃), 58.3 (1C, benzyl-CH₂), 55.9 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.1 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4), 14.2 (1C, O-CH₂-CH₃).

Synthese der Zielverbindung:

Ethyl (R, S)-1-(((1H-benzo[d]imidazol-5-yl)methyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (3s)

Synthesevorschrift 1 (SV 1): Acetylierung

Hierzu wurden nach einer modifizierten Vorschrift von Baer *et al.*¹⁰⁷ 800 mg (2.45 mmol) Ethyl (R, S)-1-((4-aminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**3d**) in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und 232 mg (2.45 mmol, 232 μL) Essigsäureanhydrid, sowie 496 mg (4.90 mmol, 670 μL) NEt₃ unter Eiskühlung zugegeben. Nachdem die Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel, R_f = 0.20, PE:EtOAc = 1:1) das Ende der Reaktion anzeigte, wurde die Reaktionsmischung Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100) gereinigt, um Ethyl (R, S)-1-((4-acetoylaminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**3h**) als Produkt zu erhalten.

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₁₇H₂₄N₂O₅S

Molekülmasse: 368.5 g/mol

Schmp: 127–130 °C (PE:EtOAc).

Ausbeute: SV 1: 610 mg (1.66 mmol / 68 %).

Spektroskopische Daten zu **3h**:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3316 (w), 3061 (w), 2955 (w), 2855 (w), 1731 (m), 1660 (m), 1520 (m), 1316 (m), 1295 (m), 1205 (m), 1137 (s), 842 (m), 729 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.50 (d, 2H, $^3J = 8.5$, benzyl-CH-3', 5'), 7.40 (d, 2H, $^3J = 8.5$, benzyl-CH-2', 6'), 7.30, (s, 1H, Ar-NH-CO-CH₃) 4.58 (d, 1H, $^3J = 4.0$, pip-CH-2), 4.18-4.31 (m, 4H, O-CH₂-CH₃, benzyl-CH₂), 3.42-3.50 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.15 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.1$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.14-2.22 (m, 4H, Ar-NH-CO-CH₃, pip-CH₂-3), 1.55-1.73 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.39-1.52 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.21-1.34 (m, 4H, O-CH₂-CH₃, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 168.3 (Ar-NH-CO-CH₃), 138.2 (1C, benzyl-C_q-4'), 131.6 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 124.9 (1C, benzyl-C_q-4'), 119.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 61.4 (1C, O-CH₂-CH₃), 58.2 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 27.9 (1C, pip-CH₂-3), 25.1 (1C, pip-CH₂-5), 24.7 (Ar-NH-CO-CH₃), 20.4 (1C, pip-CH₂-4), 14.2 (1C, O-CH₂-CH₃).

Synthesevorschrift 2 (SV 2): Nitrierung am Aromaten

270 mg (733 μmol) Ethyl (*R, S*)-1-((4-acetoylamino-benzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**3h**) wurden nach Béla *et al.*¹⁰⁹ langsam zu 3 mL Nitriersäure (Mischung aus konz. H₂SO₄ und konz. HNO₃ im Verhältnis 1:1,) bei -4 °C gegeben. Nachdem die Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel, R_f = 0.50, PE:EtOAc = 1:1) nach 4 h Rühren eine vollständige Umsetzung anzeigte, wurde die Reaktionsmischung unter Eiskühlung mit 50-%iger Natronlauge neutralisiert und anschließend mit CH₂Cl₂ (4 x 20 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. konnte Ethyl (*R, S*)-1-((4-acetoylamino-3-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**3p**) erhalten werden. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Synthesevorschrift 3 (SV 3): Abspaltung der Acetylgruppe

Es wurden 300 mg (726 μmol) Ethyl (*R, S*)-1-((4-acetoylamino-3-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**3p**) in Anlehnung an eine Vorschrift von Wang *et al.*¹¹⁰ in 20 mL abs. EtOH gelöst und 1 mL Thionylchlorid hinzugegeben. Anschließend wurde 4 h refluxiert, bis die Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel, R_f = 0.59, PE:EtOAc = 1:1) eine vollständige Umsetzung anzeigte. Darauf wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂

(4 x 20 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen und dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak., wurde die Reaktionsmischung Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100) gereinigt, um Ethyl (*R,S*)-1-((4-amino-3-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**3q**) zu erhalten. Das Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung weiter umgesetzt.

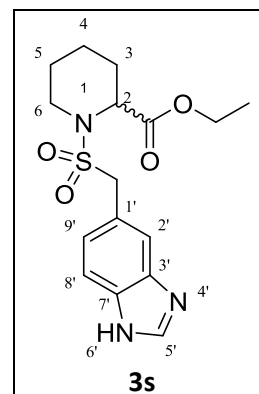
Synthesevorschrift 4 (SV 4): Reduktion der Nitrogruppe

Um die Nitrogruppe zu reduzieren, wurden 200 mg (538 mmol) Ethyl (*R,S*)-1-((4-amino-3-nitrobenzyl)sulfonyl) piperidin-2-carboxylat (**3q**) in EtOAc gelöst, katalytische Mengen Pd/C hinzugegeben und in einer Hydrierbombe bei 10 bar Wasserstoffdruck für 6 h bei RT gerührt. Nachdem die DC-Kontrolle (Kieselgel, $R_f = 0.10$, PE:EtOAc = 1:1) zeigte, dass kein Edukt mehr in der Reaktionsmischung vorhanden war, wurde diese filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde Ethyl (*R,S*)-1-((3,4-diaminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**3r**) als Produkt erhalten. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Synthesevorschrift 5 (SV 5): Ringschluss zum Imidazol

Nach einer Vorschrift von Zhang *et al.*¹¹¹ wurden (50 mg, 146 μ mol) Ethyl (*R,S*)-1-((3,4-diaminobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**3r**), (29 μ L, 176 μ mol) Orthoameisensäure-triethylester und (4 mg, 15.0 μ mol) Iod in 5 mL abs. Acetonitril bei RT gerührt. Der Reaktionsablauf wurde mittels DC (Kieselgel, $R_f = 0.46$, EtOAc:MeOH = 10:1) kontrolliert. Nachdem die Reaktion vollständig abgelaufen war, wurden 5 mL dem. H₂O zugegeben und mit EtOAc extrahiert (4 x 10 mL). Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. konnte das Rohprodukt erhalten werden. Dieses wurde Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: EtOAc:MeOH = 100:0 bis 50:50) gereinigt, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₄ S
Molekülmasse:	351.4 g/mol
Ausbeute:	SV 2: 300 mg (726 mmol / 99 %).
	SV 3: 200 mg (538 mmol / 74 %).
	SV 4: 90 mg (264 mmol / 49 %).
	SV 5: 30 mg (85.0 mmol / 58 %).



Analytische und spektroskopische Daten zu 3s:

Reinheit (HPLC): 98 % (Methode II)

LogP (HPLC): 1.4

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3321 (w), 3097 (w), 2937 (w), 2861 (w), 1730 (m), 1450 (m), 1355 (m), 1323 (m), 1179 (m), 1125 (s), 814 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

8.05 (s, 1H, benzimidazol-CH-5'), 7.73 (s, 1H, benzimidazol-CH-2'), 7.59 (d, 1H, ³*J* = 8.4, benzimidazol-CH-8'), 7.35 (dd, 1H, ³*J* = 8.4, ⁴*J* = 1.5, benzimidazol-CH-9'), 5.88 (s, 1H, NH-6'), 4.58 (d, 1H, ³*J* = 4.5, pip-CH-2), 4.42 (AB-Spinsystem, 1H, ²*J*_{AB} = 14.2, benzimidazol-CH₂), 4.40 (AB-Spinsystem, 1H, ²*J*_{AB} = 14.2, benzimidazol-CH₂), 4.17-4.30 (m, 2H, O-CH₂-CH₃), 3.45-3.52 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.18 (ddd, 1H, ²*J* = 12.7, ³*J* = 3.0, 12.7, pip-CH₂-6), 2.12-2.21 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.16-1.72 (m, 8H, O-CH₂-CH₃, pip-CH₂-3, 4, 5).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.5 (1C, CO-O-CH₂), 141.5 (1C, benzimidazol-CH-5'), 138.1 (1C, benzimidazol-C_q-7'), 137.2 (1C, benzimidazol-C_q-3'), 125.8 (1C, benzimidazol-CH-9'), 123.9 (1C, benzimidazol-C_q-1'), 117.9 (1C, benzimidazol-CH-2'), 115.8 (1C, benzimidazol-CH-8'), 61.5 (1C, O-CH₂-CH₃), 58.9 (1C, benzimidazol-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.9 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4), 14.2 (1C, O-CH₂-CH₃).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-1-((3-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-8c)

Ansatz (ASV 1):

SV 2:

Ethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-2):	500 mg	(3.18 mmol)
3-Nitrobenzylsulfonsäurechlorid:	749 mg	(3.18 mmol)
NMM:	1.05 mL	(9.54 mmol)

SV 3:

Ethyl (S)-1-((3-nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-3b):	380 mg	(1.07 mmol)
---	--------	-------------

Ansatz (ASV 2):

(S)-1-((3-Nitrobenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (S-4b):	290 mg	(883 μ mol)
DMAP:	32 mg	(265 μ mol)
EDC·HCl:	254 mg	(1.33 mmol)
3-(Pyridin-3-yl)propan-1-ol:	114 μ L	(883 μ mol)

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₆ S
Molekülmasse:	447.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.21 (PE:EtOAc = 10:3).
SV 2:	R _f = 0.26 (PE:EtOAc = 10:3, 5 % FA).
SV 3:	R _f = 0.38 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1:	860 mg	(2.41 mmol / 76 %).
SV 2:	290 mg	(883 μ mol / 83 %).
SV 3:	270 mg	(603 μ mol / 68 %).

Analytische und spektroskopische Daten zu S-8c:

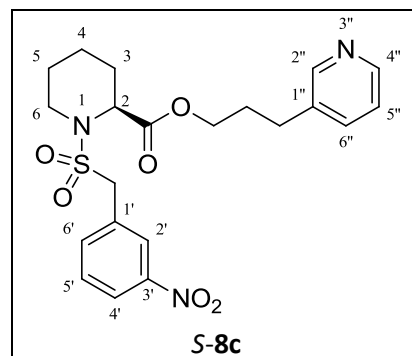
Reinheit (HPLC): 97 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.2

 IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3087 (w), 3031 (w), 2943 (w), 2860 (w), 1732 (m), 1576 (w), 1526 (s), 1351 (s), 1336 (s), 1301 (m), 1148 (m), 1128 (s), 880 (w).

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm], J [Hz]):

8.42 (d, 1H, ⁴J = 1.8, pyr-CH-2''), 8.40 (dd, 1H, ³J = 4.8, ⁴J = 1.8, pyr-CH-4''), 8.33-8.36 (m, 1H, benzyl-CH-2'), 8.24 (ddd, 1H, ³J = 8.1, ⁴J = 0.9, 2.3, benzyl-CH-4'), 7.86-7.91 (m, 1H, benzyl-CH-6'), 7.71 (t, 1H, ³J = 8.1, benzyl-CH-5'), 7.60-7.66 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.30 (ddd, 1H, ³J = 4.8, 7.8, ⁵J = 0.6, pyr-CH-5''), 4.71 (AB-Spinsystem, 1H, ²J_{AB} = 13.6, benzyl-CH₂), 4.66 (AB-Spinsystem, 1H, ²J_{AB} = 13.6, benzyl-CH₂), 4.38 (d, 1H, ³J = 5.0, pip-CH-2), 4.04-4.18 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar),



Das zugehörige Racemat **8c** auf Seite 148 zu finden.

Experimentaltteil

3.39-3.47 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.14 (ddd, 1H, ²J = 12.8, ³J = 2.7, 12.7, pip-CH₂-6), 2.67 (t, 2H, ³J = 7.7, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.96-2.03 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.87-1.96 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.50-1.67 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.21-1.36 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.03-1.20 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]):

170.9 (1C, CO-O-CH₂), 149.5 (1C, pyr-CH-2''), 147.4 (1C, benzyl-C_q-3'), 147.2 (1C, pyr-CH-4''), 137.5 (1C, benzyl-CH-6'), 136.4 (1C, pyr-C_q-1''), 135.7 (1C, pyr-CH-6''), 132.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 129.7 (1C, benzyl-CH-5'), 125.5 (1C, benzyl-CH-2'), 123.3 (1C, pyr-CH-5''), 123.0 (1C, benzyl-CH-4'), 63.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 56.2 (1C, benzyl-CH₂), 55.1 (1C, pip-CH-2), 42.7 (1C, pip-CH₂-6), 29.4 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 28.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.1 (1C, pip-CH₂-3), 24.2 (1C, pip-CH₂-5), 19.6 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-1-((4-fluorbenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-8u)

Ansatz (ASV 3, Stufe 3):

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-10):	150 mg	(604 μmol)
4-Fluorbenzylsulfonsäurechlorid:	126 mg	(604 μmol)
NMM:	199 μL	(1.81 mmol)

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₁ H ₂₅ FN ₂ O ₄ S
Molekülmasse:	420.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.42 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

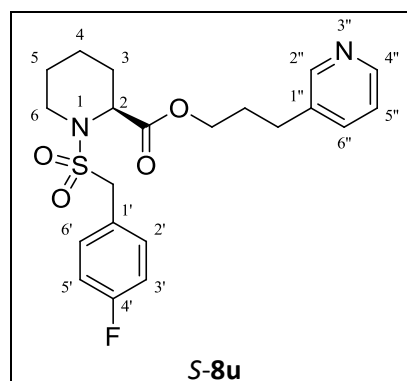
Ausbeute:

230 mg (547 μmol / 91 %).

Reinheit (HPLC): 98 % (Methode II).

Enantiomerenreinheit (HPLC): 96 % (Methode III).

LogP (HPLC): 2.2



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3031 (w), 2946 (w), 2861 (w), 1732 (m), 1508 (m), 1335 (m), 1176 (m), 1127 (s), 841 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.44-8.49 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.53 (ddd, 1H, ³ J =7.8, ⁴ J =1.7, 2.0, pyr-CH-6''), 7.41-7.46 (m, 2H, benzyl-CH-2', 6'), 7.22-7.26 (m, 1H, pyr-CH-5''), 7.02-7.09 (m, 2H, benzyl-CH-3', 5'), 4.55 (d, 1H, ³ J =4.8, pip-CH-2), 4.08-4.28 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.40-3.47 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.13 (ddd, 1H, ² J =12.8, ³ J =3.0, 12.8, pip-CH₂-6), 2.73 (t, 2H, ³ J =7.8, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.12-2.20 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.95-2.06 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.55-1.75 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.36-1.52 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.14-1.28 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 162.9 (d, 1C, ¹ J_{CF} =246.4, benzyl-C_q-4'), 149.7 (1C, pyr-CH-2''), 147.5 (1C, pyr-CH-4''), 136.3 (1C, pyr-C_q-1''), 136.1 (1C, pyr-CH-6''), 132.7 (d, 2C, ³ J_{CF} =8.3, benzyl-CH-2', 6'), 125.2 (d, 1C, ⁴ J_{CF} =3.3, benzyl-C_q-1'), 123.5 (1C, pyr-CH-5''), 115.6 (d, 2C, ² J_{CF} =21.5, benzyl-CH-3', 5'), 64.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 57.9 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 29.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.9 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-1-((4-(trifluormethyl)benzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-8v)

Ansatz (ASV 3, Stufe 3):

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-10):	140 mg	(564 μ mol)
4-(Trifluormethyl)benzylsulfonsäurechlorid:	146 mg	(564 μ mol)
NMM:	186 μ L	(1.69 mmol)

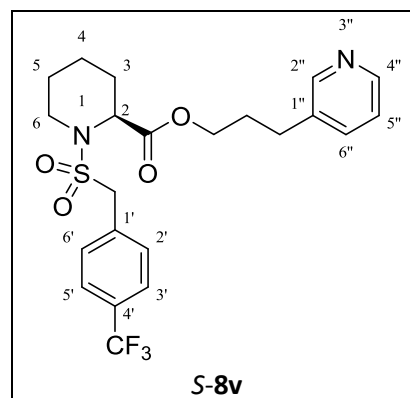
Aussehen:	farbloses Öl
Summenformel:	C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₄ S
Molekülmasse:	420.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.45 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100



Ausbeute:

220 mg (468 μ mol / 83 %).

Reinheit (HPLC): 98 % (Methode II).

LogP (HPLC): 2.8

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3031 (w), 2947 (w), 2861 (w), 1734 (m), 1620 (w), 1576 (w), 1447 (w), 1321 (s), 1196 (m), 1121 (s), 1064 (m), 830 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.45-8.50 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.58-7.66 (m, 4H, benzyl-CH-2', 3', 5', 6'), 7.53 (ddd, 1H, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.8$, 2.2, pyr-CH-6''), 7.23-7.27 (m, 1H, pyr-CH-5''), 4.61 (d, 1H, $^3J = 4.4$, pip-CH-2), 4.34 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 13.6$, benzyl-CH₂), 4.32 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 13.6$, benzyl-CH₂), 4.14-4.27 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.43-3.53 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.14 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.0$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.73 (t, 2H, $^3J = 7.8$, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.14-2.23 (m, 1H, pip-CH₂-4), 1.96-2.06 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.58-1.78 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.39-1.53 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.16-1.30 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 149.7 (1C, pyr-CH-2''), 147.6 (1C, pyr-CH-4''), 136.2 (1C, pyr-C_q-1''), 136.1 (1C, pyr-CH-6''), 133.3 (d, 1C, $^5J_{\text{CF}} = 1.2$, benzyl-C_q-1'), 131.4 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 130.7 (d, 1C, $^2J_{\text{CF}} = 32.5$, benzyl-C_q-4'), 125.5 (q, 2C, $^3J_{\text{CF}} = 3.6$, benzyl-CH-3', 5'), 123.9 (d, 1C, $^1J_{\text{CF}} = 272.2$, benzyl-CF₃), 123.5 (1C, pyr-CH-5''), 64.4 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.2 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 29.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.9 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-1-((4-brombenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-8w)

Ansatz (ASV 3, Stufe 3):

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-10):	150 mg	(604 μ mol)
4-Brombenzylsulfonsäurechlorid:	163 mg	(604 μ mol)
NMM:	199 μ L	(1.81 mmol)

Aussehen: farbloses Öl
 Summenformel: $C_{21}H_{25}BrN_2O_4S$
 Molekülmasse: 481.4 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.45$ (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

290 mg (602 μmol / > 99 %).

Reinheit (HPLC): 97 % (Methode II).

LogP (HPLC): 2.8

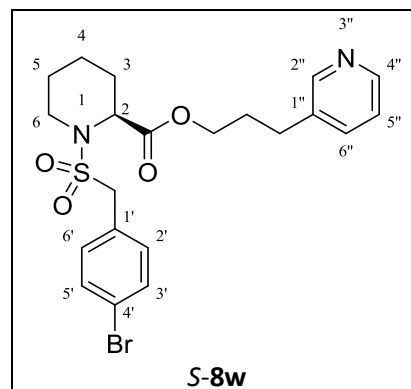
IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3029 (w), 2942 (w), 2858 (w), 1732 (s), 1592 (w), 1488 (m), 1446 (m),
 1335 (m), 1176 (m), 1127 (s), 841 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.46-8.49 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.53-7.57 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.48-7.52 (m, 2H,
 benzyl-CH-2', 6'), 7.23-7.28 (m, 3H, pyr-CH-6'', benzyl-CH-3', 5'), 4.56 (d, 1H, $^3J = 4.7$, pip-CH-2),
 4.09-4.28 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.41-3.49 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.14 (ddd, 1H,
 $^2J = 12.8$, $^3J = 3.0$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.74 (t, 2H, $^3J = 7.8$, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.12-2.20 (m, 1H,
 pip-CH₂-3), 1.96-2.06 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.57-1.76 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.38-1.51 (m,
 1H, pip-CH₂-5), 1.15-1.29 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 149.5 (1C, pyr-CH-2''), 147.4 (1C, pyr-CH-4''), 136.3 (1C, pyr-C_q-1''), 136.2
 (1C, pyr-CH-6''), 132.6 (1C, benzyl-CH-2', 6'), 131.7 (1C, benzyl-CH-3', 5'), 128.3 (1C, benzyl-C_q-1'),
 123.6 (1C, pyr-CH-5''), 122.9 (1C, benzyl-C_q-4'), 64.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.1 (1C, benzyl-CH₂),
 56.1 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 29.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.3 (1C,
 O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.9 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).



3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-1-((3-chlorbenzyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-8t)

Ansatz (ASV 3, Stufe 3):

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-10):	580 mg	(2.34 mmol)
3-Chlorbenzylsulfonsäurechlorid:	526 mg	(2.34 mmol)
NMM:	770 µL	(7.01 mmol)

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₄ S
Molekülmasse:	437.0 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.42 (PE:EtOAc = 2:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

850 mg (1.95 mmol / 83 %).

Reinheit (HPLC): 97 % (Methode II).

LogP (HPLC): 2.5

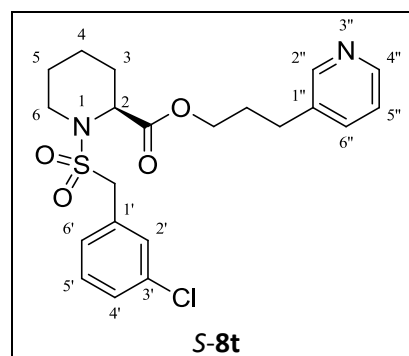
IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3031 (w), 2944 (w), 2860 (w), 1732 (s), 1597 (w), 1423 (m), 1335 (m), 1177 (m), 1148 (m), 1128 (s), 795 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.46-8.49 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.54 (ddd, 1H, ³J = 7.8, ⁴J = 1.7, 2.2, pyr-CH-6''), 7.46 (t, 1H, ⁴J = 1.6, benzyl-CH-2'), 7.28-7.37 (m, 3H, benzyl-CH-4', 5', 6'), 7.23-7.27 (m, 1H, pyr-CH-5''), 4.55 (d, 1H, ³J = 4.8, pip-CH-2), 4.08-4.29 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, benzyl-CH₂), 3.43-3.50 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.16 (ddd, 1H, ²J = 12.8, ³J = 3.0, 12.8, pip-CH₂-6), 2.73 (t, 2H, ³J = 7.8, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.10-2.24 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.95-2.07 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.57-1.77 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.38-1.52 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.15-1.30 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 149.6 (1C, pyr-CH-2''), 147.4 (1C, pyr-CH-4''), 136.3 (1C, pyr-C_q-1''), 136.2 (1C, pyr-CH-6''), 134.3 (1C, benzyl-C_q-3'), 131.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 131.0 (1C, benzyl-CH-2'), 129.8



(1C, benzyl-CH-4' o. 5' o. 6'), 129.2 (1C, benzyl-CH-4' o. 5' o. 6'), 128.7 (1C, benzyl-CH-4' o. 5' o. 6'), 123.5 (1C, pyr-CH-5''), 64.4 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 58.2 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (1C, pip-CH-2), 43.6 (1C, pip-CH₂-6), 29.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

6.3.8 Synthese racemischer und S-Enantiomerer Piperidin-2-carboxylate ohne Benzylsulfonamid

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (R, S)-1-((2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (12a)

Ansatz (ASV 3, Stufe 3):

3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)propyl (R, S)-piperidin-2-carboxylat (7):	140 mg	(415 µmol)
2,3-Dihydrobenzofuran-5-sulfonsäurechlorid:	91 mg	(415 µmol)
NMM:	137 µL	(1.25 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₆H₃₃NO₈S

Molekülmasse: 519.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.56 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

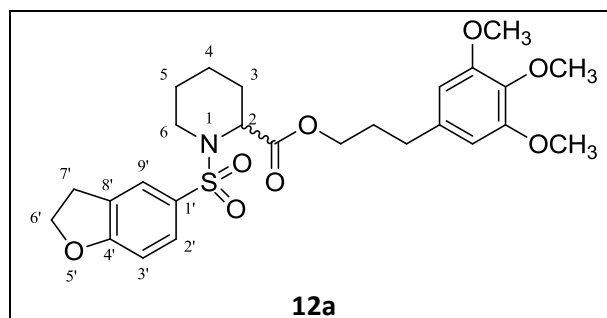
Ausbeute:

190 mg (366 µmol / 88 %).

Reinheit (HPLC): 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): 3.0

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 2934 (w), 2858 (w), 1737 (m), 1588 (m), 1446 (m), 1336 (m), 1236 (m), 1174 (m), 1121 (s), 822 (m).



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.60-7.62 (m, 1H, benzofuran-CH-9'), 7.58 (dd, 1H, ³J = 8.4, ⁴J = 2.1, benzofuran-CH-2'), 6.79 (d, 1H, ³J = 8.4, benzofuran-CH-3'), 6.39 (s, 2H, phenyl-CH), 4.74 (d, 1H, ³J = 4.1, pip-CH-2), 4.63 (t, 2H, ³J = 8.9, benzofuran-CH₂-6'), 3.98-4.10 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.85 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.82 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.66-3.83 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.16-3.28 (m, 4H, benzofuran-CH₂-7', pip-CH₂-6), 2.60 (t, 2H, ³J = 7.6, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.09-2.16 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.85-1.93 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.60-1.81 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.41-1.51 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.25-1.37 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.0 (1C, CO-O-CH₂), 163.6 (1C, benzofuran-C_q-4'), 153.2 (2C, C_q-O-CH₃), 136.7 (1C, phenyl-C_q), 136.4 (1C, C_q-O-CH₃), 131.8 (1C, benzofuran-C_q-1'), 128.7 (1C, benzofuran-CH-2'), 128.0 (1C, benzofuran-C_q-8'), 124.4 (1C, benzofuran-CH-9'), 109.2 (1C, benzofuran-CH-3'), 105.4 (2C, phenyl-CH), 72.2 (1C, benzofuran-CH₂-6'), 64.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 60.8 (1C, p-O-CH₃), 56.1 (2C, 2 x m-O-CH₃), 55.0 (1C, pip-CH-2), 42.5 (1C, pip-CH₂-6), 32.4 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 30.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.1 (1C, benzofuran-CH₂-7'), 27.9 (1C, pip-CH₂-3), 24.6 (1C, pip-CH₂-5), 20.1 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (*R, S*)-1-((2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**12b**)

Ansatz (ASV 3, Stufe 3):

3-(Pyridin-3-yl)propyl (<i>R, S</i>)-piperidin-2-carboxylat (10):	90 mg	(362 μmol)
2,3-Dihydrobenzofuran-5-sulfonsäurechlorid:	79 mg	(362 μmol)
NMM:	120 μL	(1.09 mmol)

Aussehen: oranges Öl

Summenformel: C₂₂H₂₆N₂O₅S

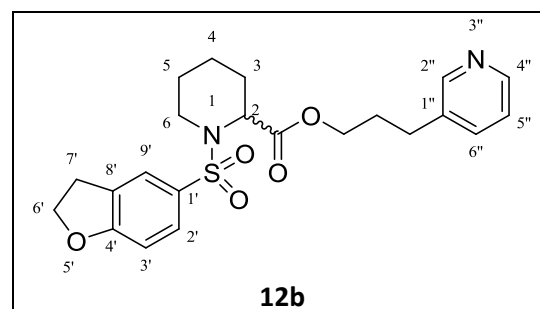
Molekülmasse: 430.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.27 (PE:EtOAc = 1:5).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100



Ausbeute:

100 mg (232 μmol / 64 %).

Reinheit (HPLC): 98 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.1

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3028 (w), 2942 (w), 2858 (w), 1733 (m), 1605 (w), 1591 (w), 1444 (m), 1336 (m), 1239 (m), 1172 (m), 1142 (s), 824 (m).

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.47 (dd, 1H, $^3J = 4.8$, $^4J = 1.7$, pyr-CH-4''), 8.44 (d, 1H, $^4J = 1.7$, pyr-CH-2''), 7.61-7.63 (m, 1H, benzofuran-CH-9'), 7.59 (dd, 1H, $^3J = 8.4$, $^4J = 2.1$, benzofuran-CH-2'), 7.47-7.52 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.23 (ddd, 1H, $^3J = 4.8$, 7.8, $^5J = 0.7$, pyr-CH-5''), 6.79 (d, 1H, $^3J = 8.4$, benzofuran-CH-3'), 4.73 (d, 1H, $^3J = 4.1$, pip-CH-2), 4.64 (t, 1H, $^3J = 8.8$, benzofuran-CH₂-6'), 3.98-4.10 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.67-3.73 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.17-3.28 (m, 4H, benzofuran-CH₂-7', pip-CH₂-6), 2.67 (t, 2H, $^3J = 7.6$, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.08-2.15 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.86-1.95 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.60-1.81 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.40-1.54 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.23-1.33 (m, 1H, pip-CH₂-4).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.0 (1C, CO-O-CH₂), 163.6 (1C, benzofuran-C_q-4'), 149.9 (1C, pyr-CH-2''), 147.7 (1C, pyr-CH-4''), 136.2 (1C, pyr-C_q-1''), 135.8 (1C, pyr-CH-6''), 131.8 (1C, benzofuran-C_q-1'), 128.7 (1C, benzofuran-CH-2'), 128.0 (1C, benzofuran-C_q-8'), 124.5 (1C, benzofuran-CH-9'), 123.4 (1C, pyr-CH-5''), 109.2 (1C, benzofuran-CH-3'), 72.2 (1C, benzofuran-CH₂-6'), 64.0 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 55.1 (1C, pip-CH-2), 42.6 (1C, pip-CH₂-6), 29.9 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.1 (1C, benzofuran-CH₂-7'), 27.9 (1C, pip-CH₂-3), 24.6 (1C, pip-CH₂-5), 20.2 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (R, S)-1-(2-(4-chlorphenoxy)acetyl)piperidin-2-carboxylat (12c)

Diese Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie die Benzylsulfonylsäurederivate synthetisiert, allerdings wurde 2-(4-Chlorphenoxy)acetylchlorid statt einem Benzylsulfonylsäurechlorid eingesetzt.

Ansatz (ASV 1):

SV 2:

Ethyl (<i>R, S</i>)-piperidin-2-carboxylat (2):	300 mg	(1.91 mmol)
2-(4-Chlorphenoxy)acetylchlorid:	298 µL	(1.91 mmol)
NMM:	629 µL	(5.72 mmol)

SV 3:

Ethyl (<i>R, S</i>)-1-(2-(4-chlorphenoxy)acetyl)piperidin-2-carboxylat (11cv):	250 mg	(1.07 mmol)
---	--------	-------------

Ansatz (ASV 2):

(<i>R, S</i>)-1-(2-(4-Chlorphenoxy)acetyl)piperidin-2-carbonsäure (11c):	210 mg	(705 µmol)
DMAP:	35 mg	(282 µmol)
EDC·HCl:	176 mg	(917 µmol)
3-(Pyridin-3-yl)propan-1-ol:	91 µL	(705 µmol)

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₂ H ₂₅ ClN ₂ O ₄
Molekülmasse:	416.9 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 2:	R _f = 0.27 (PE:EtOAc = 2:1).
SV 3:	R _f = 0.23 (PE:EtOAc = 2:1, 5 % FA).
ASV 2:	R _f = 0.34 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

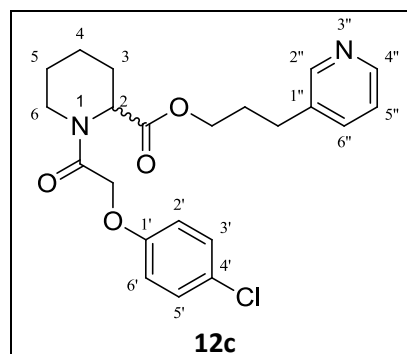
SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

SV 2:	540 mg	(1.66 mmol / 87 %).
SV 3:	210 mg	(705 µmol / 92 %).
ASV 2:	260 mg	(624 µmol / 88 %).

Analytische und spektroskopische Daten zu 12c:

Reinheit (HPLC):	96 % (Methode I).
LogP (HPLC):	2.8



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3031 (w), 2942 (w), 2860 (w), 1732 (m), 1661 (m), 1594 (w), 1491 (s), 1422 (m), 1227 (s), 1161 (s), 1016 (m), 824 (m).

Es liegen Rotationsisomere im Verhältnis 77 zu 23 vor. Das Verhältnis wurde anhand des Integrals von pip-CH₂-6 bestimmt. Ähnliche Glyoxylsäureamide weisen eine Rotationsbarriere von 84 - 92 kJ/mol auf.¹⁷²

Rotationsisomer a:

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.42-8.48 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 7.44-7.51 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.19-7.24 (m, 3H, pyr-CH-5'', phenoxy-CH-2', 6'), 6.84-6.90 (m, 2H, phenoxy-CH-3', 5'), 5.30 (d, 1H, ³ J = 5.1, pip-CH-2), 4.65-4.82 (m, 2H, N-CO-CH₂), 4.07-4.19 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.79-3.87 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.31 (ddd, 1H, ² J = 13.0, ³ J = 3.0, 13.1, pip-CH₂-6), 2.61-2.76 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.21-2.32 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.87-1.98 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.60-1.79 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.27-1.53 (m, 2H, pip-CH₂-4, 5).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

170.8 (1C, CO-O-CH₂), 167.7 (1C, N-CO-CH₂), 156.6 (1C, phenoxy-C_q-1'), 149.7 (1C, pyr-CH-2''), 147.6 (1C, pyr-CH-4''), 136.4 (1C, pyr-C_q-1''), 135.9 (1C, pyr-CH-6''), 129.4 (2C, phenoxy-CH-2', 6'), 126.5 (1C, phenoxy-C_q-4'), 123.4 (1C, pyr-CH-5''), 116.0 (2C, phenoxy-CH-3', 5'), 67.4 (1C, N-CO-CH₂), 64.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 52.4 (1C, pip-CH-2), 43.1 (1C, pip-CH₂-6), 29.8 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 26.5 (1C, pip-CH₂-3), 25.2 (1C, pip-CH₂-5), 20.9 (1C, pip-CH₂-4).

Rotationsisomer b (nur unterschiedliche Signale zu a werden aufgeführt):

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

4.65-4.82 (m, 3H, pip-CH-2, N-CO-CH₂), 4.47-4.53 (m, 1H, pip-CH₂-6).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

170.6 (1C, CO-O-CH₂), 167.5 (1C, N-CO-CH₂), 156.5 (1C, phenoxy-C_q-1'), 129.5 (2C, phenoxy-CH-2', 6'), 115.9 (2C, phenoxy-CH-3', 5'), 68.4 (1C, N-CO-CH₂), 64.6 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 55.9 (1C, pip-CH-2), 40.1 (1C, pip-CH₂-6), 29.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.3 (1C, pip-CH₂-3), 24.5 (1C, pip-CH₂-5), 20.8 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-1-((3-nitrophenyl)sulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-12d)

Ansatz (ASV 3, Stufe 3):

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-10):	240 mg	(966 μ mol)
3-Nitrophenylsulfonsäurechlorid:	214 mg	(966 μ mol)
NMM:	319 μ L	(2.90 mmol)

Aussehen: orangenes Öl

Summenformel: $C_{20}H_{23}N_3O_6S$

Molekülmasse: 433.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.33$ (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

200 mg (461 μ mol / 48 %).

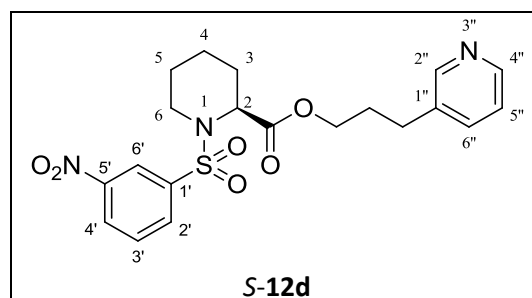
Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode II).

LogP (HPLC): 2.2

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3083 (w), 2947 (w), 2860 (w), 1736 (m), 1529 (m), 1349 (m), 1243 (m), 1180 (m), 1160 (s), 1124 (m), 878 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

8.60 (t, 1H, $^4J = 1.9$, phenyl-CH-6'), 8.43-8.50 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 8.39 (ddd, 1H, $^4J = 1.0$, 2.2, $^3J = 8.2$, phenyl-CH-4') 8.11 (ddd, 1H, $^4J = 1.1$, 1.7, $^3J = 7.8$, phenyl-CH-2'), 7.69 (t, 1H, $^3J = 8.0$, phenyl-CH-3'), 7.53-7.57 (m, 1H, pyr-CH-6''), 7.25-7.31 (m, 1H, pyr-CH-5''), 4.81 (d, 1H, $^3J = 5.1$, pip-CH-2), 3.98-4.08 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.76-3.84 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.19 (ddd, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 3.0$, 12.7, pip-CH₂-6), 2.68 (t, 2H, $^3J = 7.6$, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.15-2.24 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.67-1.97 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.47-1.61 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.18-1.32 (m, 1H, pip-CH₂-4).



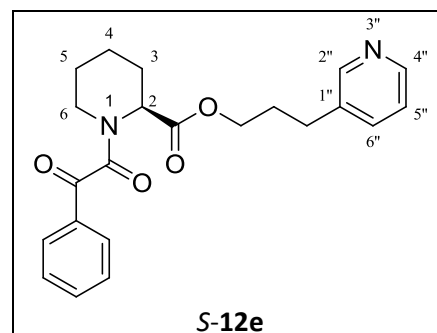
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

170.3 (1C, CO-O-CH₂), 149.1 (1C, pyr-CH-2''), 148.1 (1C, benzyl-C_q-5'), 147.1 (1C, pyr-CH-4''), 142.1 (1C, benzyl-C_q-1'), 136.5 (1C, pyr-CH-6''), 136.4 (1C, pyr-C_q-1''), 132.7 (1C, benzyl-CH-2'), 130.1 (1C, benzyl-CH-3'), 126.9 (1C, benzyl-CH-4'), 123.7 (1C, pyr-CH-5''), 122.4 (1C, benzyl-CH-6'), 64.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 55.5 (1C, pip-CH-2), 43.0 (1C, pip-CH₂-6), 29.7 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 28.0 (1C, pip-CH₂-3), 24.7 (1C, pip-CH₂-5), 20.1 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-1-(2-oxo-2-phenylacetyl)piperidin-2-carboxylat (S-12e)

Nach einer modifizierten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ wurden 127 mg (846 μmol) Phenylglyoxylsäure in 20 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt und unter Eiskühlung 211 mg (1.10 mmol) EDC·HCl, 57 mg (423 μmol) HOBt und 210 mg (846 μmol) 3-(Pyridin-3-yl)propyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-10) zugegeben. Nach vollständiger Umsetzung (DC, Kieselgel, $R_f = 0.70$, PE:EtOAc = 1:1) wurde das Reaktionsgemisch und Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen: gelbes Öl
 Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$
 Molekülmasse: 380.4 g/mol
 Ausbeute: 200 mg (526 μmol / 62 %).
 Reinheit (HPLC): 98 % (Methode I).
 LogP (HPLC): 2.5



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3058 (w), 3031 (w), 2943 (w), 2860 (w), 1734 (m), 1678 (m), 1639 (s), 1444 (m), 1228 (s), 1161 (m), 794 (m), 714 (m).

Es liegen Rotationsisomere im Verhältnis 77 zu 23 vor. Das Verhältnis wurde anhand des Integrals von pip-CH₂-6 bestimmt. Ähnliche Glyoxylsäureamide weisen eine Rotationsbarriere von 84 - 92 kJ/mol auf.¹⁷²

Rotationsisomer a:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.40-8.50 (m, 2H, pyr-CH-2'', 4''), 8.01-8.05 (m, 2H, phenylacetyl-CH), 7.58-7.67 (m, 1H, phenylacetyl-CH), 7.43-7.55 (m, 3H, pyr-CH-6'', phenylacetyl-CH), 7.19-7.25 (m, 1H, pyr-CH-5''), 5.42 (d, 1H, $^3J = 5.2$, pip-CH-2), 4.26 (t, 2H, $^3J = 6.4$, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 3.48-3.55 (m, 1H,

pip-CH₂-6), 3.26 (ddd, 1H, ²J = 13.0, ³J = 3.0, 13.1, pip-CH₂-6), 2.75 (t, 2H, ³J = 7.8, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.01-2.10 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.31-1.94 (m, 6H, pip-CH₂-3, 4, 5).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

191.6 (1C, N-CO-CO-Ar), 170.4 (1C, CO-O-CH₂), 167.4 (1C, N-CO-CO-Ar), 149.9 (1C, pyr-CH-2''), 147.8 (1C, pyr-CH-4''), 136.1 (1C, pyr-C_q-1''), 135.9 (1C, pyr-CH-6''), 134.8 (1C, phenylacetyl-CH), 133.2 (1C, phenylacetyl-C_q), 129.7 (2C, phenylacetyl-CH), 129.1 (2C, phenylacetyl-CH), 123.4 (1C, pyr-CH-5''), 64.6 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 51.6 (1C, pip-CH-2), 44.3 (1C, pip-CH₂-6), 30.0 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 26.4 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 21.2 (1C, pip-CH₂-4).

Rotationsisomer b (nur unterschiedliche Signale zu a werden aufgeführt):

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.96-7.99 (m, 2H, phenylacetyl-CH), 4.61-4.68 (m, 1H, pip-CH₂-6), 4.39 (d, 1H, ³J = 4.9, pip-CH-2), 3.03 (ddd, 1H, ²J = 13.3, ³J = 3.0, 13.3, pip-CH₂-6), 2.61 (t, 2H, ³J = 7.6, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

191.2 (1C, N-CO-CO-Ar), 170.3 (1C, CO-O-CH₂), 147.7 (1C, pyr-CH-4''), 135.8 (1C, pyr-CH-6''), 133.1 (1C, phenylacetyl-C_q), 129.9 (2C, phenylacetyl-CH), 128.9 (2C, phenylacetyl-CH), 123.3 (1C, pyr-CH-5''), 64.5 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 56.6 (1C, pip-CH-2), 39.3 (1C, pip-CH₂-6), 29.8 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 29.1 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 27.3 (1C, pip-CH₂-3), 24.4 (1C, pip-CH₂-5), 21.0 (1C, pip-CH₂-4).

6.4 Synthese der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylate mit Derivatisierung des Piperidin-2-carboxylats

6.4.1 Umsetzung racemischer und *S*-Enantiomerer

1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure bzw. (*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure mit kleinen Alkoholen

Pyridin-2-ylmethyl (*R, S*)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**13A**)

Ansatz (ASV 2):

(<i>R, S</i>)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	220 mg	(776 μ mol)
DMAP:	29 mg	(233 μ mol)
EDC-HCl:	233 mg	(1.17 mmol)
Pyridin-2-yl-methanol:	75 μ L	(776 μ mol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: $C_{19}H_{22}N_2O_4S$

Molekülmasse: 402.2 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.51$ (PE:EtOAc = 1:2).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

250 mg (668 μ mol / 86 %).

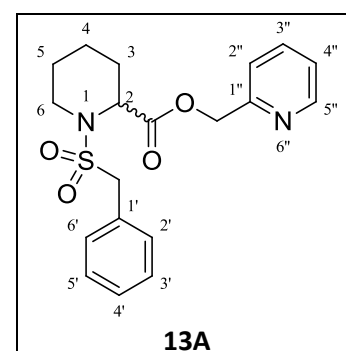
Reinheit (HPLC): 91 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.2

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3062 (w), 3034 (w), 2943 (w), 2860 (w), 1739 (s), 1592 (m), 1496 (w), 1335 (s), 1300 (m), 1147 (m), 1126 (s), 840 (m), 739 (m), 697 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

8.58-8.64 (m, 1H, pyr-CH-5''), 7.75 (dt, 1H, $^3J = 7.7$, $^4J = 1.8$, pyr-CH-3''), 7.34-7.50 (m, 6H, benzyl-CH, pyr-CH-2''), 7.25-7.28 (m, 1H, pyr-CH-4''), 5.37 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 13.4$, O-CH₂-Ar), 5.34 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 13.4$, O-CH₂-Ar), 4.70 (d, 1H, $^3J = 4.9$, pip-CH-2), 4.29 (s,



2H, benzyl-CH₂), 3.44-3.55 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.22 (ddd, 1H, ²J = 12.7 ³J = 3.1, 12.8, pip-CH₂-6), 2.20-2.30 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.40-1.76 (m, 4H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.23-1.39 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.2 (1C, CO-O-CH₂), 155.2 (1C, pyr-C_q-1''), 149.5 (1C, pyr-CH-5''), 136.9 (1C, pyr-CH-3''), 131.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 123.0 (1C, pyr-CH-4''), 121.7 (1C, pyr-CH-2''), 67.5 (1C, O-CH₂-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-Hydroxyethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (13B)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	500 mg	(1.77 mmol)
DMAP:	86 mg	(706 μmol)
EDC·HCl:	440 mg	(2.29 mmol)
Ethan-1,2-diol:	296 μL	(5.29 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₁₅H₂₁NO₅S

Molekülmasse: 327.4 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.37 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

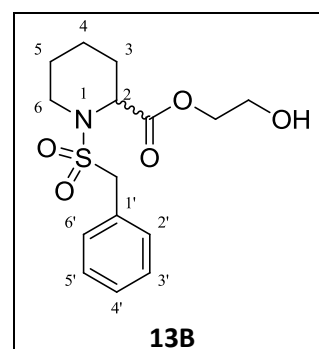
Ausbeute:

410 mg (1.25 mmol / 71 %).

Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): 1.4

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3491 (br), 3065 (w), 3034 (w), 2944 (w), 2861 (w), 1733 (m), 1455 (m), 1334 (m), 1322 (m), 1198 (m), 1177 (m), 1147 (m), 1125 (s), 1059 (m), 739 (m), 697 (s).



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.34-7.45 (m, 5H, benzyl-CH), 4.34-4.43 (m, 1H, O-CH₂-CH₂-OH), 4.26 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.18-4.28 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-OH, pip-CH-2), 3.83 (q, 2H, ³J = 4.8, O-CH₂-CH₂-OH), 3.34-3.43 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.13 (ddd, 1H, ²J = 12.8, ³J = 2.9, 12.7, pip-CH₂-6), 2.46 (t, 1H, ³J = 5.6, OH), 2.11-2.20 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.34-1.72 (m, 4H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.18-1.29 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.1 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.7 (1C, benzyl-CH-4'), 128.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 66.9 (1C, O-CH₂-CH₂-OH), 60.8 (1C, O-CH₂-CH₂-OH), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.3 (1C, pip-CH-2), 43.8 (1C, pip-CH₂-6), 27.4 (1C, pip-CH₂-3), 24.8 (1C, pip-CH₂-5), 20.2 (1C, pip-CH₂-4).

Isopropyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (13C)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	200 mg	(706 μmol)
DMAP:	35 mg	(282 μmol)
EDC-HCl:	176 mg	(918 μmol)
Propan-2-ol:	55 μL	(706 μmol)

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄ S
Molekülmasse:	325.4 g/mol
Schmp:	64–68 °C (PE:EtOAc).

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.60 (PE:EtOAc = 3:1).

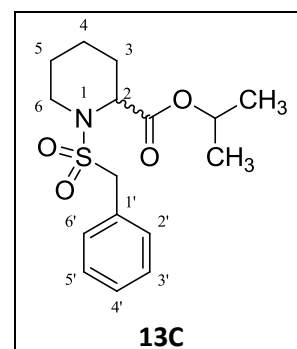
Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

90 mg (277 μmol / 39 %).

Reinheit (HPLC): 96 % (Methode II).



LogP (HPLC): 2.5

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3041 (w), 2934 (m), 2853 (w), 1721 (s), 1498 (m), 1336 (m), 1210 (m), 1183 (m), 1142 (s), 1126 (m), 735 (m), 697 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

7.44-7.49 (m, 2H, benzyl-CH-2', 6'), 7.32-7.39 (m, 3H, benzyl-CH-3', 4', 5'), 5.10 (sept, 1H, ³*J* = 6.3, CO-O-CH(CH₃)₂), 4.54 (d, 1H, ³*J* = 4.5, pip-CH-2), 4.28 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.42-3.49 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.16 (ddd, 1H, ²*J* = 12.7, ³*J* = 3.1, 12.7, pip-CH₂-6), 2.12-2.21 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.54-1.72 (m, 1H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.38-1.51 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.16-1.31 (m, 7H, CO-O-CH(CH₃)₂, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

170.9 (1C, CO-O-CH(CH₃)₂), 131.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.4 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 128.4 (1C, benzyl-CH-4'), 69.1 (1C, CO-O-CH(CH₃)₂), 58.7 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.1 (1C, pip-CH₂-5), 21.8 (2C, CO-O-CH(CH₃)₂), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

Isopropyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-13C)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	500 mg	(2.18 mmol)
DMAP:	53 mg	(436 μ mol)
EDC·HCl:	543 mg	(2.84 mmol)
Propan-2-ol:	168 μ L	(2.18 mmol)

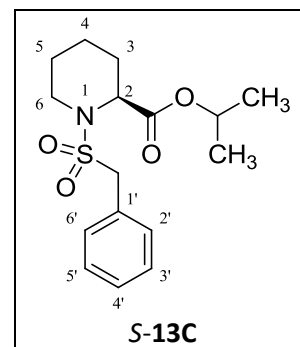
SV 2:

1-(<i>tert</i> -Butyl) 2-isopropyl (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (S-14):	330 mg	(1.22 mmol)
--	--------	-------------

SV 3:

Isopropyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-15):	200 mg	(1.17 mmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	223 mg	(1.17 mmol)
DIPEA:	596 μ L	(3.50 mmol)

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	$C_{16}H_{23}NO_4S$
Molekülmasse:	325.4 g/mol
Schmp:	68–69 °C (PE:EtOAc).


Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	$R_f = 0.42$ (PE:EtOAc = 1:1).
SV 2:	$R_f = 0.35$ (PE:EtOAc = 1:1, 5 % NEt_3).
SV 3:	$R_f = 0.27$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1:	330 mg (1.22 mmol / 56 %).
SV 2:	200 mg (1.17 mmol / 96 %).
SV 3:	200 mg (615 μ mol / 53 %).

Analytische Daten zu S-13C:

Reinheit (HPLC):	> 99 % (Methode II).
LogP (HPLC):	2.5

Spektroskopische Unterschiede von S-13C zu 13C:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3037 (w), 2945 (w), 2929 (w), 2857 (w), 1720 (s), 1497 (m), 1337 (m), 1213 (m), 1181 (m), 1138 (s), 1129 (s), 734 (m), 695 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

4.54 (d, 1H, $^3J = 4.3$, pip-CH-2), 1.38-1.72 (m, 4H, pip-CH₂-3, 4, 5).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]):

58.8 (1C, benzyl-CH₂), 27.9 (1C, pip-CH₂-3).

6.4.2 Umsetzung racemischer und S-Enantiomerer

1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure bzw. (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure mit Benzoesäure-2-hydroxyethylestern

Allgemeine Synthesevorschrift (ASV 4): Veresterung der Benzoesäurederivate

In Anlehnung an die Synthesevorschriften von Jones *et al.*¹¹⁹ wurde ein Äquivalent der Benzoesäure oder deren Derivate in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Anschließend wurden 1.3 - 1.5 Äquivalente EDC·HCl, 0.2 - 0.5 Äquivalente DMAP und 1 - 3 Äquivalente Ethan-1,2-diol unter Eiskühlung und Rühren zugegeben. Die Vollständigkeit der Reaktion wurde mittels DC (siehe zugehörige Tabelle) überprüft. Anschließend wurden ca. 2 g Kieselgel zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde Flash-chromatographisch (siehe zugehörige Tabelle) gereinigt.

2-Hydroxyethyl 3,4-dimethoxybenzoat (**17A**)

Ansatz (ASV 4):

3,4-Dimethoxybenzoesäure:	250 mg	(1.37 mmol)
DMAP:	101 mg	(823 µmol)
EDC·HCl:	395 mg	(2.06 mmol)
Ethan-1,2-diol:	77 µL	(1.37 mmol)

Aussehen:	farbloses Öl
Summenformel:	C ₁₁ H ₁₄ O ₅
Molekülmasse:	226.2 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

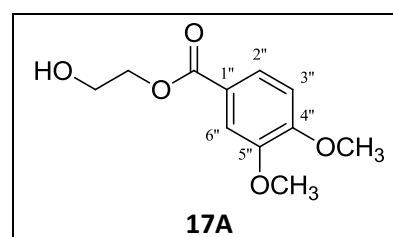
R_f = 0.25 (PE:EtOAc = 1:2).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

100 mg (442 µmol / 32 %).



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3253 (br), 3027 (w), 2934 (w), 2840 (w), 1696 (s), 1590 (m), 1512 (m), 1462 (m), 1293 (m), 1265 (s), 1221 (s), 1130 (s), 831 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.65 (dd, 1H, $^3J = 8.5$, $^4J = 2.0$, benzoyl-CH-2''), 7.50 (d, 1H, $^4J = 2.0$, benzoyl-CH-6''), 6.82 (d, 1H, $^3J = 8.5$, benzoyl-CH-3''), 4.38-4.42 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.89-3.92 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.89 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.88 (s, 3H, m-O-CH₃), 2.61 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

166.7 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 153.1 (1C, benzoyl-C_q-4''), 148.5 (1C, benzoyl-C_q-5''), 123.7 (1C, benzoyl-CH-2''), 122.2 (1C, benzoyl-C_q-1''), 112.0 (1C, benzoyl-CH-6''), 110.1 (1C, benzoyl-CH-3''), 66.5 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 61.2 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 55.9 (2C, p-O-CH₃, m-O-CH₃).

2-((3,4-Dimethoxybenzoyl)oxy)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (18A)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	50 mg	(176 μmol)
DMAP:	7 mg	(53.0 μmol)
EDC·HCl:	51 mg	(265 μmol)
2-Hydroxyethyl 3,4-dimethoxybenzoat (17A):	40 mg	(176 μmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₄H₂₉NO₈S

Molekülmasse: 491.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.41$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

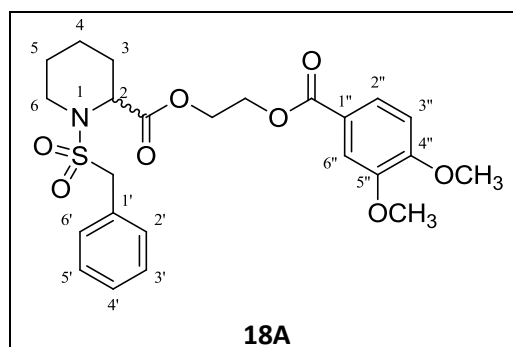
Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

40 mg (81.0 μmol / 46 %).

Reinheit (HPLC): 89 % (Methode I).

Unter Berücksichtigung der geringen Reinheit ergibt sich eine Ausbeute von 41 %.



LogP (HPLC): 2.7

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3065 (w), 2936 (w), 2857 (w), 1738 (m), 1709 (s), 1599 (m), 1514 (m), 1336 (m), 1267 (s), 1174 (m), 1128 (s), 824 (m), 762 (m), 698 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

7.66 (dd, 1H, ³*J* = 8.5, ⁴*J* = 2.0, benzoyl-CH-2''), 7.53 (d, 1H, ⁴*J* = 2.0, benzoyl-CH-6''), 7.38-7.45 (m, 2H, benzyl-CH-2', 6'), 7.31-7.39 (m, 3H, benzyl-CH-3', 4', 5'), 6.84 (d, 1H, ³*J* = 8.5, benzoyl-CH-3''), 4.47-4.65 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.24 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.92 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.91 (s, 3H, m-O-CH₃), 3.40-3.43 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.14 (ddd, 1H, ²*J* = 12.7, ³*J* = 3.0, 12.7, pip-CH₂-6), 2.12-2.20 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.50-1.69 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.49 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.13-1.31 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 166.0 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 153.3 (1C, benzoyl-C_q-4''), 148.7 (1C, benzoyl-C_q-5''), 131.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 123.8 (1C, benzoyl-CH-2''), 122.1 (1C, benzoyl-C_q-1''), 112.1 (1C, benzoyl-CH-6''), 110.3 (1C, benzoyl-CH-3''), 63.1 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.3 (1C, CO-O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, p-O-CH₃), 56.0 (1C, m-O-CH₃), 55.9 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-Hydroxyethyl 3,4,5-trimethoxybenzoat (**17B**)

Ansatz (ASV 4):

3,4,5-Trimethoxybenzoesäure:	200 mg	(943 μ mol)
DMAP:	69 mg	(566 μ mol)
EDC·HCl:	271 mg	(1.41 mmol)
Ethan-1,2-diol:	53 μ L	(943 μ mol)

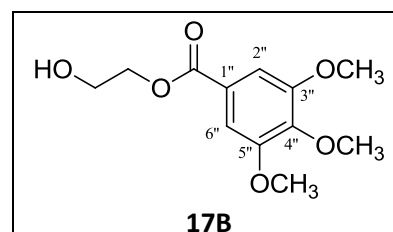
Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₁₁H₁₆O₆

Molekülmasse: 256.3 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.29 (PE:EtOAc = 1:1).



Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

200 mg (780 μmol / 83 %).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3502 (br), 3021 (w), 2944 (w), 2845 (w), 1686 (s), 1591 (m), 1504 (m), 1416 (m), 1331 (s), 1226 (s), 1124 (s), 849 (w).

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.31 (s, 2H, benzoyl-CH-2'', 6''), 4.45-4.49 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.93-3.99 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.91 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃, p-O-CH₃), 2.12 (t, $^3J = 5.9$, OH).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

166.7 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 153.0 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 142.5 (1C, benzoyl-C_q-4''), 124.8 (1C, benzoyl-C_q-1''), 107.0 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 66.9 (1C, O-CH₂-CH-O-CO-Ar), 61.5 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 60.9 (1C, p-O-CH₃), 56.3 (2C, 2 x m-O-CH₃).

2-((3,4,5-Trimethoxybenzoyl)oxy)ethyl (*R, S*)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**18B**)Ansatz (ASV 2):

(<i>R, S</i>)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	120 mg	(424 μmol)
DMAP:	16 mg	(127 μmol)
EDC·HCl:	122 mg	(635 μmol)
2-Hydroxyethyl 3,4,5-trimethoxybenzoat (17B):	109 mg	(424 μmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₅H₃₁NO₉S

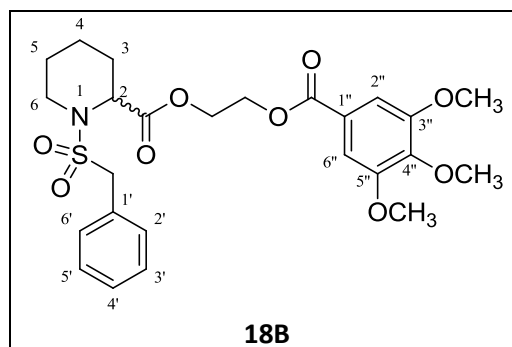
Molekülmasse: 521.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

 $R_f = 0.53$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100



Ausbeute:

40 mg (77.0 mmol / 18 %).

Reinheit (HPLC): 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.6

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3062 (w), 2942 (w), 1714 (m), 1589 (m), 1503 (m), 1416 (m), 1332 (m), 1222 (m), 1172 (m), 1122 (s), 865 (w), 762 (m), 698 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

7.32-7.43 (m, 5H, benzyl-CH), 7.29 (s, 2H, benzoyl-CH-2'', 6''), 4.46-4.61 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.23 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.90 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.89 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.37-3.48 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.14 (ddd, 1H ²*J* = 12.8, ³*J* = 3.1, 12.8, pip-CH₂-6), 2.10-2.19 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.49-1.68 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.47 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.13-1.28 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 165.9 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 153.0 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 142.6 (1C, benzoyl-C_q-4''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 124.5 (1C, benzoyl-C_q-1''), 107.0 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 63.0 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.6 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 60.9 (1C, p-O-CH₃), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.3 (2C, 2 x m-O-CH₃), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-Hydroxyethyl isonicotinat (**17C**)

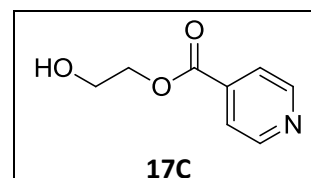
Ansatz (ASV 4):

Isonicotinsäure:	496 mg	(4.03 mmol)
DMAP:	148 mg	(1.21 mmol)
EDC·HCl:	1.16 g	(6.04 mmol)
Ethan-1,2-diol:	225 μ L	(4.03 μ mol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₈H₉NO₃

Molekülmasse: 167.2 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.18$ (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

300 mg (1.80 mmol / 45 %); Lit.: 58 %.¹²²

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹²²

(R, S)-2-((1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonyl)oxy)ethyl isonicotinat (**18C**)

Ansatz (ASV 2):

<i>(R, S)</i> -1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	280 mg	(987 μ mol)
DMAP:	33 mg	(269 μ mol)
EDC·HCl:	224 mg	(1.17 mmol)
2-Hydroxyethyl isonicotinat (17C):	150 mg	(897 μ mol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: $C_{21}H_{24}N_2O_6S$

Molekülmasse: 432.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.60$ (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

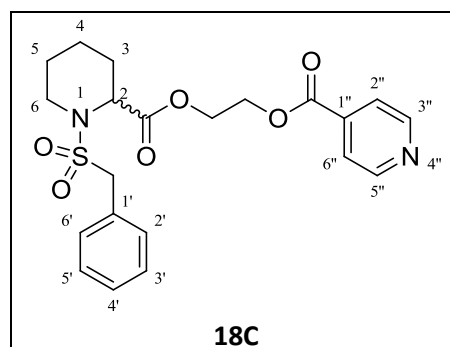
Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

180 mg (416 μ mol / 46 %).

Reinheit (HPLC): 99 % (Methode I), siehe auch Stabilität Kap. 3.6.1.1 u. 6.8.1.

LogP (HPLC): 1.8



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3062 (w), 3034 (w), 2946 (w), 2861 (w), 1730 (s), 1598 (m), 1496 (m), 1336 (m), 1276 (s), 1175 (m), 1126 (s), 739 (m), 698 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.73-8.82 (m, 2H, isonicotinat-CH-3'', 5''), 7.80-7.87 (m, 2H, isonicotinat-CH-2'', 6''), 7.33-7.44 (m, 5H, benzyl-CH), 4.46-4.65 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.24 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.38-3.47 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.14 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.1$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.08-2.18 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.51-1.70 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.33-1.48 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.11-1.25 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 164.9 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 150.7 (2C, isonicotinat-CH-3'', 5''), 136.8 (1C, isonicotinat-C_q-1''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.6 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 122.9 (2C, isonicotinat-CH-2'', 6''), 63.2 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.6 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.9 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

(S)-2-((1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonyl)oxy)ethyl isonicotinat (**S-18C**)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	549 mg	(2.39 mmol)
DMAP:	59 mg	(479 μmol)
EDC·HCl:	596 mg	(3.11 mmol)
2-Hydroxyethyl isonicotinat (17C):	400 mg	(2.39 mmol)

SV 2 (Alternative):

1- <i>tert</i> -Butyl 2-(2-(isonicotinoyloxy)ethyl) (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (19C):	430 mg	(1.14 mmol)
--	--------	-------------

SV 3:

(S)-2-((Piperidin-2-carbonyl)oxy)ethyl isonicotinat (20C):	270 mg	(970 μmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	185 mg	(970 μmol)
NMM:	320 μL	(2.91 mmol)

Aussehen: farbloses Öl
 Summenformel: $C_{23}H_{24}N_2O_6S$
 Molekülmasse: 456.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1: $R_f = 0.61$ (PE:EtOAc = 1:10).
 SV 2: $R_f = 0.11$ (PE:EtOAc = 1:4, 5 % NEt_3).
 SV 3: $R_f = 0.38$ (PE:EtOAc = 1:2).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100
 SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 430 mg (1.14 mmol / 48 %).
 SV 2: 270 mg (970 μ mol / 85 %).
 SV 3: 290 mg (671 μ mol / 69 %).

Analytische Daten zu S-18C:

Reinheit (HPLC): 97 % (Methode I).

LogP (HPLC): 1.8

Spektroskopische Unterschiede von S-18C zu 18C:

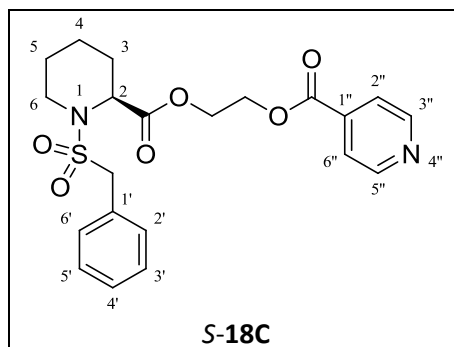
IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3065 (w), 3033 (w), 2947 (w), 1729 (s), 1495 (m), 1277 (s), 697 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

8.76-8.79 (m, 2H, isonicotinat-CH-3'', 5'').

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 164.7 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 150.3 (2C, isonicotinat-CH-3'', 5''), 136.9 (1C, isonicotinat-C_q-1''), 123.0 (2C, isonicotinat-CH-2'', 6''), 63.3 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 43.5 (1C, pip-CH₂-6).



2-Hydroxyethyl nicotinat (17D)

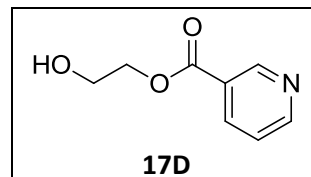
Ansatz (ASV 4):

Nicotinsäure:	500 mg	(4.06 mmol)
DMAP:	198 mg	(1.63 mmol)
EDC·HCl:	1.01 g	(5.28 mmol)
Ethan-1,2-diol:	227 µL	(4.06 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₈H₉NO₃

Molekülmasse: 167.2 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.10 (PE:EtOAc = 1:2).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

620 mg (3.71 mmol / 91 %); Lit.: 78 %.¹²²

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹²²

(R, S)-2-((1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonyl)oxy)ethyl nicotinat (18D)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	339 mg	(1.20 mmol)
DMAP:	59 mg	(479 µmol)
EDC·HCl:	344 mg	(1.80 mmol)
2-Hydroxyethyl nicotinat (17D):	200 mg	(1.20 mmol)

Aussehen: farbloses Öl
 Summenformel: $C_{21}H_{24}N_2O_6S$
 Molekülmasse: 432.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.38$ (PE:EtOAc = 1:2).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

240 mg (555 μ mol / 46 %).

Reinheit (HPLC): 96 % (Methode I), siehe auch Stabilität Kap. 3.6.1.1 u. 6.8.1.

LogP (HPLC): 2.1

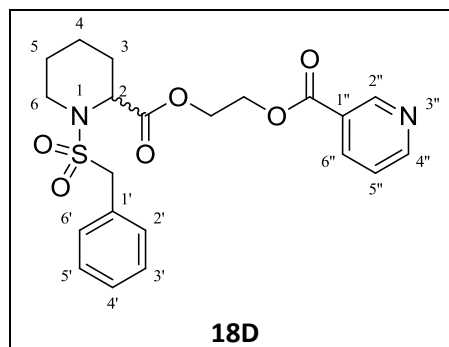
IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3062 (w), 3035 (w), 2945 (w), 2854 (w), 1724 (s), 1590 (m), 1455 (m),
 1335 (m), 1278 (s), 1176 (m), 1126 (s), 1107 (s), 740 (m), 698 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

9.22 (dd, 1H, $^4J = 2.2$, $^5J = 0.8$, nicotinat-CH-2''), 8.78 (dd, 1H, $^3J = 4.9$, $^4J = 1.7$, nicotinat-CH-4''),
 8.26-8.33 (m, 1H, nicotinat-CH-6''), 7.31-7.46 (m, 6H, benzyl-CH, nicotinat-CH-5''), 4.45-4.63 (m,
 5H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH₂-2), 4.24 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.39-3.47 (m,
 1H, pip-CH₂-6), 3.14 (ddd, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.1$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.08-2.18 (m, 1H, pip-CH₂-3),
 1.51-1.69 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.34-1.47 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.13-1.25 (m, 1H, pip-CH₂-4).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 165.0 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 153.7 (1C, nicotinat-CH-4''), 151.0 (1C,
 nicotinat-CH-2''), 137.2 (1C, nicotinat-CH-6''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'),
 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 125.6 (1C, nicotinat-C_q-1''), 123.4 (1C, nicotinat-CH-5''), 62.8 (2C,
 O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C,
 pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).



(S)-2-((1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonyl)oxy)ethyl nicotinat (**S-18D**)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	623 mg	(2.72 mmol)
DMAP:	66 mg	(544 µmol)
EDC·HCl:	678 mg	(3.53 mmol)
2-Hydroxyethyl nicotinat (17D):	500 mg	(2.99 mmol)

SV 2 (Alternative):

1- <i>tert</i> -Butyl 2-(2-(nicotinoyloxy)ethyl) (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (19D):	510 mg	(1.35 mmol)
---	--------	-------------

SV 3:

(S)-2-((Piperidin-2-carbonyl)oxy)ethyl nicotinat (20D):	190 mg	(683 µmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	130 mg	(683 µmol)
NMM:	348 µL	(2.05 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₁H₂₄N₂O₆S

Molekülmasse: 432.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.38 (PE:EtOAc = 1:2).
SV 2:	R _f = 0.19 (PE:EtOAc = 1:1, 5 % NEt ₃).
SV 3:	R _f = 0.39 (PE:EtOAc = 1:2).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

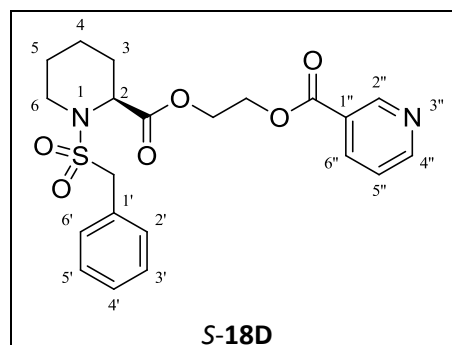
SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1:	510 mg	(1.35 mmol / 50 %).
SV 2:	190 mg	(683 µmol / 51 %).
SV 3:	170 mg	(393 µmol / 58 %).

Analytische Daten zu S-18D:

Reinheit (HPLC): 96 % (Methode I).



LogP (HPLC): 2.1

Spektroskopische Unterschiede von S-18D zu 18D:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3034 (w), 2946 (w), 2861 (w), 1723 (s), 1336 (m), 1277 (s), 1175 (m), 739 (m), 697 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.35 (td, 1H, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.9$, nicotinat-CH-6''), 3.15 (ddd, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.1$, 12.8, pip-CH₂-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 164.6 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 152.9 (1C, nicotinat-CH-4''), 150.3 (1C, nicotinat-CH-2''), 137.9 (1C, nicotinat-CH-6''), 125.8 (1C, nicotinat-C_q-1''), 123.7 (1C, nicotinat-CH-5''), 63.0 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.7 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 27.7 (1C, pip-CH₂-3).

2-Hydroxyethyl 4-nitrobenzoat (17E)

Ansatz (ASV 4):

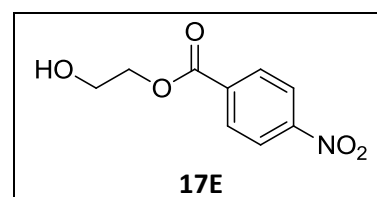
4-Nitrobenzoesäure:	500 mg	(2.99 mmol)
DMAP:	146 mg	(1.20 mmol)
EDC-HCl:	688 mg	(3.59 mmol)
Ethan-1,2-diol:	335 μL	(5.98 mmol)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₉H₉NO₅

Molekülmasse: 211.2 g/mol

Schmp: 77–80 °C (PE:EtOAc); Lit.: 77–79 °C.¹⁷³



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.40$ (PE:EtOAc = 5:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

460 mg (2.18 mmol / 73 %); Lit.: 81 %.¹²³

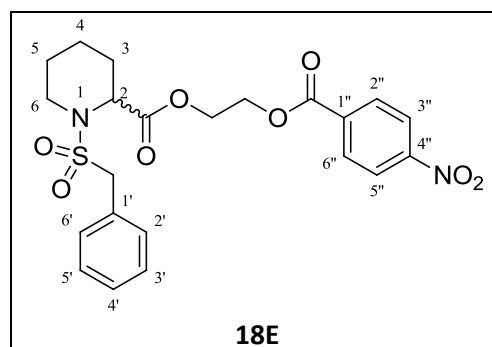
Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹²³

2-((4-Nitrobenzoyl)oxy)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (18E)

Ansatz (ASV 2):

(<i>R, S</i>)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	362 mg	(1.28 mmol)
DMAP:	63 mg	(511 μ mol)
EDC·HCl:	368 mg	(1.92 mmol)
2-Hydroxyethyl 4-nitrobenzoat (17E):	270 mg	(1.28 mmol)

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈ S
Molekülmasse:	476.5 g/mol
Schmp:	136–140 °C (PE:EtOAc).



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.40 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

530 mg (1.11 mmol / 87 %).

Reinheit (HPLC): 99 % (Methode II), siehe auch Stabilität Kap. 3.6.1.1 u. 6.8.1.

LogP (HPLC): 2.8

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3052 (w), 2955 (w), 2866 (w), 1736 (m), 1717 (m), 1606 (w), 1525 (m), 1455 (m), 1336 (m), 1198 (s), 1178 (m), 740 (m), 698 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.23-8.29 (m, 2H, benzoyl-CH-3'', 5''), 8.18-8.23 (m, 2H, benzoyl-CH-2'', 6''), 7.32-7.44 (m, 5H, benzyl-CH), 4.49-4.66 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.23 (s, 2H, 210

benzyl-CH₂), 3.40-3.48 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.15 (ddd, 1H, ²J = 12.8, ³J = 3.0, 12.8, pip-CH₂-6), 2.07-2.16 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.51-1.72 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.34-1.48 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.11-1.29 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 164.4 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 150.7 (1C, benzoyl-C_q-4''), 134.9 (1C, benzoyl-C_q-1''), 130.9 (4b, benzoyl-CH-2'', 6'', benzyl-CH-2', 6'), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.6 (1C, benzyl-CH-4'), 128.5 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 123.6 (2C, benzoyl-CH-3'', 5''), 63.3 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.6 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.2 (1C, pip-CH₂-4).

2-((4-Nitrobenzoyl)oxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**S-18E**)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	326 mg	(1.42 mmol)
DMAP:	35 mg	(284 μmol)
EDC-HCl:	409 mg	(2.13 mmol)
2-Hydroxyethyl 4-nitrobenzoat (17E):	300 mg	(1.42 mmol)

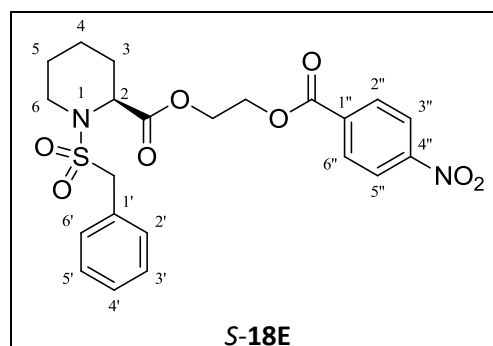
SV 2 (Alternative):

1- <i>tert</i> -Butyl 2-(2-((4-nitrobenzoyl)oxy)ethyl) (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (19E):	490 mg	(1.16 mmol)
---	--------	-------------

SV 3:

2-((4-Nitrobenzoyl)oxy)ethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (20E):	310 mg	(962 μmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	183 mg	(962 μmol)
NMM:	317 μL	(2.89 mmol)

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈ S
Molekülmasse:	476.5 g/mol
Schmp:	151–155 °C (PE:EtOAc).



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	$R_f = 0.46$ (PE:EtOAc = 2:1).
SV 2:	$R_f = 0.28$ (PE:EtOAc = 1:4, 5 % NEt ₃).
SV 3:	$R_f = 0.36$ (PE:EtOAc = 2:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1:	490 mg	(1.16 mmol / 82 %).
SV 2:	310 mg	(962 μ mol / 83 %).
SV 3:	220 mg	(462 μ mol / 48 %).

Analytische Daten zu S-18E:

Reinheit (HPLC): 96 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.8

Spektroskopische Unterschiede von S-18E zu 18E:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3048 (w), 2940 (w), 2865 (w), 1446 (m), 1330 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

3.16 (ddd, 1H, ² $J = 12.8$, ³ $J = 3.1$, 12.8, pip-CH₂-6).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

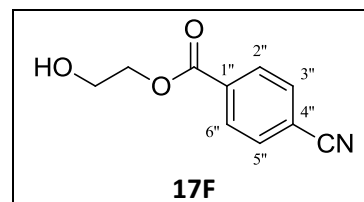
171.4 (1C, CO-O-CH₂), 135.0 (1C, benzoyl-C_q-1''), 63.4 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.7 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.9 (1C, benzyl-CH₂), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-Hydroxyethyl 4-cyanobenzoat (17F)

Ansatz (ASV 4):

4-Cyanobenzoessäure:	300 mg	(2.04 mmol)
DMAP:	25 mg	(204 μ mol)
EDC·HCl:	508 mg	(2.65 mmol)
Ethan-1,2-diol:	114 μ L	(2.04 mmol)

Aussehen: beiger Feststoff
 Summenformel: $C_{10}H_9NO_3$
 Molekülmasse: 191.2 g/mol
 Schmp: 83–84 °C (PE:EtOAc).



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.35$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

320 mg (1.67 mmol / 82 %).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3243 (br), 3094 (w), 3048 (w), 2927 (w), 2876 (w), 2231 (w), 1719 (s), 1609 (m), 1505 (m), 1449 (m), 1269 (s), 1115 (m), 1070 (s), 837 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

8.19-8.14 (m, 2H, benzoyl-CH-2'', 6''), 7.73-7.77 (m, 2H, benzoyl-CH-3'', 5''), 4.48-4.53 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.96-4.01 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]):

165.2 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 133.7 (1C, benzoyl-C_q-1''), 132.3 (2C, benzoyl-CH-3'', 5''), 130.2 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 117.9 (1C, benzoyl-CN), 116.6 (1C, benzoyl-C_q-4''), 67.2 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 61.1 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar),

2-((4-Cyanobenzoyloxy)ethyl) (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**18F**)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	296 mg	(1.05 mmol)
DMAP:	51 mg	(418 μ mol)
EDC·HCl:	261 mg	(1.36 mmol)
2-Hydroxyethyl 4-cyanobenzoat (17F):	200 mg	(1.05 mmol)

Experimentalteil

Aussehen: beiger Feststoff
Summenformel: $C_{23}H_{24}N_2O_6S$
Molekülmasse: 456.5 g/mol
Schmp: 91–92 °C (PE:EtOAc).

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.64$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

390 mg (854 μ mol / 82 %).

Reinheit (HPLC): 89 % (Methode I).

Unter Berücksichtigung der Reinheit, liegt die Ausbeute bei 73 %.

LogP (HPLC): 2.6

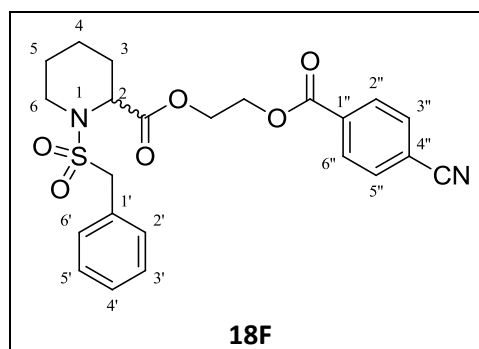
IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3063 (w), 2955 (w), 2846 (w), 2234 (w), 1733 (s), 1453 (m), 1350 (m), 1327 (m), 1271 (s), 1197 (s), 1174 (m), 1129 (m), 830 (m), 765 (m), 698 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

8.11-8.15 (m, 2H, benzoyl-CH-2'', 6''), 7.70-7.74 (m, 2H, benzoyl-CH-3'', 5''), 7.32-7.44 (m, 5H, benzyl-CH), 4.51-4.64 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.23 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.39-3.46 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.15 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.1$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.07-2.15 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.52-1.67 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.47 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.11-1.24 (m, 1H, pip-CH₂-4).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 164.7 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 133.4 (1C, benzoyl-C_q-1''), 132.3 (2C, benzoyl-CH-3'', 5''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 130.2 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.6 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 117.8 (1C, benzoyl-CN), 116.7 (1C, benzoyl-C_q-4''), 63.2 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.7 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.2 (1C, pip-CH₂-4).



2-((4-Cyanobenzoyl)oxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**S-18F**)Ansatz (ASV 3):SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	349 mg	(1.52 mmol)
DMAP:	37 mg	(304 μ mol)
EDC·HCl:	379 mg	(1.98 mmol)
2-Hydroxyethyl 4-cyanobenzoat (17F):	320 mg	(1.67 mmol)

SV 2 (Alternative):

1- <i>tert</i> -Butyl 2-(2-((4-cyanobenzoyl)oxy)ethyl) (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (19F):	420 mg	(1.04 mmol)
---	--------	-------------

SV 3:

2-((4-Cyanobenzoyl)oxy)ethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (20F):	310 mg	(1.03 mmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	195 mg	(1.03 mmol)
NMM:	338 μ L	(3.08 mmol)

Aussehen:	beiger Feststoff
Summenformel:	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₆ S
Molekülmasse:	456.5 g/mol
Schmp:	117–119 °C (PE:EtOAc).

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

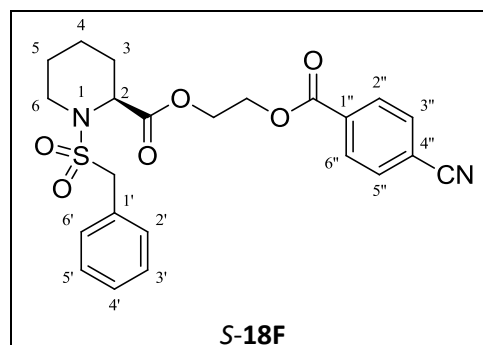
SV 1:	R _f = 0.62 (PE:EtOAc = 1:2).
SV 2:	R _f = 0.24 (PE:EtOAc = 1:2, 5 % NEt ₃).
SV 3:	R _f = 0.72 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1:	420 mg (1.04 mmol / 69 %).
SV 2:	310 mg (1.03 mmol / 98 %).
SV 3:	160 mg (350 μ mol / 34 %).



Analytische Daten zu S-18F:

Reinheit (HPLC): 95 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.6

Spektroskopische Unterschiede von S-18F zu 18F:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3055 (w), 2955 (w), 2867 (w), 2230 (w), 1737 (m), 1446 (m), 1356 (m), 1336 (m), 1198 (m), 1178 (s), 1132 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

4.22 (s, 2H, benzyl- CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

164.6 (1C, $\text{CH}_2\text{-O-CO-Ar}$), 133.3 (1C, benzoyl- $\text{C}_q\text{-1''}$), 132.2 (2C, benzoyl- CH-3'' , $5''$), 128.5 (3C, benzyl- CH-3' , $4'$, $5'$), 62.6 (1C, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-Ar}$), 55.9 (1C, pip- CH-2), 24.8 (1C, pip- $\text{CH}_2\text{-5}$).

Allgemeine Synthesevorschrift (ASV 5): Benzylierung und Hydrolyse

Synthesevorschrift 1 (SV 1):

Nach einer Vorschrift von Catel *et al.*¹²⁰ wurde ein Äquivalent eines Benzoessäurederivats in 20 mL abs. DMF vorgelegt und je 3 - 4 Äquivalente K_2CO_3 und Benzylbromid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT gerührt, bis in der DC-Kontrolle (siehe zugehörige Tabelle) kein Edukt mehr zu erkennen war. Anschließend wurden 20 mL dem. H_2O zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 mL dem. H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde darauf i. Vak. entfernt, um das gewünschte Produkt zu erhalten, das ohne weitere Reinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt wurde.

Synthesevorschrift 2 (SV 2):

Ebenfalls nach Catel *et al.*¹²⁰ wurde ein Äquivalent des benzylierten Esters in 20 mL eines Lösungsmittelgemischs aus EtOH/dem. H_2O im Verhältnis 4:1 gelöst und 5 Äquivalente KOH hinzugegeben. Darauf wurde solange unter Rückfluss gerührt, bis die Reaktionskontrolle mittels DC (siehe zugehörige Tabelle) die Vollständigkeit der Reaktion anzeigte. In einem nächsten Schritt wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 20 mL dem. H_2O aufgenommen und mit konz. HCl angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 50 mL) und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels

i. Vak. konnte das gewünschte Produkt erhalten werden, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

Synthese der Terephthalsäuren:

Nach Khan *et al.*¹²¹ wurden je ein Äquivalent des *m*- oder *p*-Dibenzylterephthalat und ein Äquivalent LiOH in 30 mL eines Lösungsmittelgemischs aus Aceton und dem. H₂O im Verhältnis 1:1 gelöst. Anschließend wurde die Reaktionsmischung unter Rückfluss gerührt, bis die DC-Kontrolle (siehe zugehörige Tabelle) eine vollständige Umsetzung anzeigte. Das Aceton wurde i. Vak. entfernt und die wässrige Phase mit 30 mL Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl angesäuert und das Produkt mit CH₂Cl₂ (4 x 30 mL) extrahiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. konnte das gewünschte Produkt isoliert werden, das ohne weitere Reinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt wurde.

2-Hydroxyethyl 3,5-di(benzyloxy)benzoat (17G)

Ansatz (ASV 5):

SV 1:

3,5-Dihydroxybenzoesäure:	500 mg	(3.24 mmol)
K ₂ CO ₃ :	1.35 g	(9.73 mmol)
Benzylbromid:	1.16 mL	(9.73 mmol)

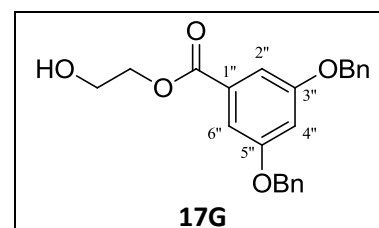
SV 2:

Benzyl 3,5-di(benzyloxy)benzoat (16Gv):	1.30 g	(3.06 mmol)
KOH:	859 mg	(15.3 mmol)

Ansatz (ASV 4):

3,5-Di(benzyloxy)benzoesäure (16G):	500 mg	(1.50 mmol)
DMAP:	55 mg	(449 µmol)
EDC·HCl:	430 mg	(2.24 mmol)
Ethan-1,2-diol:	84 µL	(1.50 µmol)

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₃ H ₂₂ O ₅
Molekülmasse:	378.4 g/mol
Schmp:	73–74 °C (PE:EtOAc).



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	$R_f = 0.61$ (PE:EtOAc = 5:1).
SV 2:	$R_f = 0.48$ (PE:EtOAc = 5:1, 5 % FA).
ASV 4:	$R_f = 0.27$ (PE:EtOAc = 2:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
ASV 4:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1:	1.30 g	(3.06 mmol / 94 %).
SV 2:	1.00 g	(2.99 mmol / 98 %).
ASV 4:	360 mg	(951 μ mol / 64 %).

Spektroskopische Daten zu 17G:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3473 (br), 3034 (w), 2925 (w), 2867 (w), 1699 (m), 1593 (m), 1296 (s), 1156 (m), 1026 (m), 884 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.31-7.46 (m, 10H, benzyl-CH), 7.30 (d, 2H, $^4J = 2.4$, benzoyl-CH-2'', 6''), 6.82 (t, 1H, $^4J = 2.4$, benzoyl-CH-4''), 5.08 (s, 4H, benzyl-CH₂), 4.39-4.51 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.88-4.01 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 1.92 (t, 1H, $^3J = 6.1$, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

166.6 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 159.8 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 136.4 (2C, benzyl-C_q), 131.7 (1C, benzoyl-C_q-1''), 128.7 (4b, benzyl-CH), 128.2 (2C, benzyl-CH), 127.6 (4b, benzyl-CH), 108.6 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 107.3 (1C, benzoyl-CH-4''), 70.4 (2C, benzyl-CH₂), 66.8 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 61.4 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar).

Allgemeine Synthesevorschrift (ASV 6): Debenzylierung

Zur Entfernung der Benzyl-Schutzgruppen wurde ein Äquivalent der zu entschützenden Verbindung mit katalytischen Mengen Pd/C in 20 mL EtOAc vorgelegt und bei RT mit 10 bar Wasserstoffdruck hydriert. Falls ein Benzoessäurebenzylester debenzyliert werden sollte, wurden noch einige Tropfen konz. Essigsäure zur Reaktionsmischung gegeben. Nachdem die Reaktionskontrolle (DC, siehe zugehörige Tabelle) eine vollständige Umsetzung anzeigte, wurden

die festen Bestandteile abfiltriert und das Rohprodukt Flash-chromatographisch (siehe zugehörige Tabelle) gereinigt.

2-((3,5-Dihydroxybenzoyl)oxy)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (18G)

Ansatz (ASV 2):

(<i>R, S</i>)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	82 mg	(291 μ mol)
DMAP:	14 mg	(116 μ mol)
EDC·HCl:	84 mg	(436 μ mol)
2-Hydroxyethyl 3,5-di(benzyloxy)benzoat (17G):	110 mg	(291 μ mol)

Ansatz (ASV 6):

2-((3,5-Di(benzyloxy)benzoyl)oxy)ethyl (<i>R, S</i>)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (18Gv):	180 mg	(280 μ mol)
--	--------	-----------------

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₂H₂₅NO₈S

Molekülmasse: 463.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

ASV 2: R_f = 0.24 (PE:EtOAc = 2:1).

ASV 6: R_f = 0.30 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

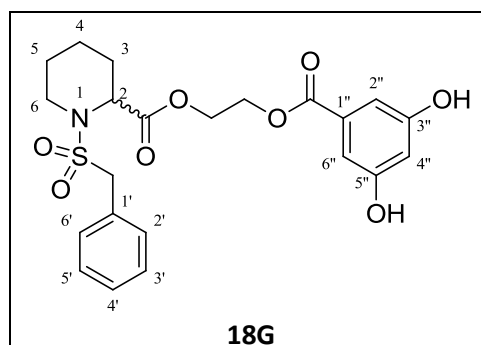
ASV 2: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

ASV 6: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

ASV 2: 180 mg (280 μ mol / 96 %).

ASV 6: 50 mg (108 μ mol / 39 %).



Analytische und spektroskopische Daten zu 18G:

Reinheit (HPLC): 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): 1.6

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3412 (br), 3065 (w), 3034 (w), 2947 (w), 2862 (w), 1720 (m), 1596 (m), 1447 (m), 1335 (m), 1148 (s), 1125 (s), 843 (w), 766 (m), 696 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.32-7.43 (m, 5H, benzyl-CH), 7.06 (d, 2H, ⁴J = 2.3, benzoyl-CH-2'', 6''), 6.58 (t, 1H, ⁴J = 2.3, benzoyl-CH-4''), 6.50 (s, 2H, OH), 4.80 (ddd, 1H, ²J = 12.0, ³J = 2.7, 8.2, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 4.58 (ddd, 1H, ²J = 12.2, ³J = 2.7, 4.7, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 4.50 (d, 1H ³J = 4.2, pip-CH-2), 4.23-4.39 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, benzyl-CH₂), 3.39-3.46 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.23 (ddd, 1H, ²J = 12.9, ³J = 2.9, 12.9, pip-CH₂-6), 2.09-2.18 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.48-1.68 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.29-1.43 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.12-1.26 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 166.1 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 157.4 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 131.3 (1C, benzoyl-C_q-1''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 128.8 (2C, benzyl-CH-4', benzyl-C_q-1'), 128.7 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 109.0 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 108.0 (1C, benzoyl-CH-4''), 62.5 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.5 (1C, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 59.0 (1C, benzyl-CH₂), 56.3 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 27.4 (1C, pip-CH₂-3), 24.7 (1C, pip-CH₂-5), 20.1 (1C, pip-CH₂-4).

2-Hydroxyethyl 3,4,5-tri(benzyloxy)benzoat (**17H**)

Ansatz (ASV 5):

SV 1:

3,4,5-Trihydroxybenzoesäure:	1.00 g	(23.5 mmol)
K ₂ CO ₃ :	3.25 g	(23.5 mmol)
Benzylbromid:	2.79 mL	(5.88 mmol)

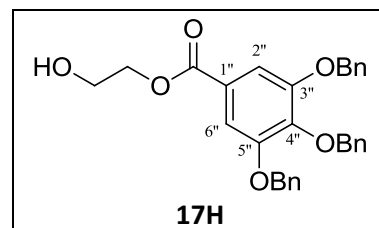
SV 2:

Benzyl 3,4,5-tri(benzyloxy)benzoat (16Hv):	3.10 g	(5.88 mmol)
KOH:	1.64 g	(29.2 mmol)

Ansatz (ASV 4):

3,4,5-Tri(benzyloxy)benzoesäure (16H):	1.00 g	(2.27 mmol)
DMAP:	141 mg	(1.14 mmol)
EDC·HCl:	566 mg	(2.95 mmol)
Ethan-1,2-diol:	127 µL	(2.27 mmol)

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₃₀ H ₂₈ O ₆
Molekülmasse:	484.5 g/mol
Schmp:	115–117 °C (PE:EtOAc).


Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.71 (PE:EtOAc = 5:1).
SV 2:	R _f = 0.68 (PE:EtOAc = 5:1, 5 % FA).
ASV 2:	R _f = 0.18 (PE:EtOAc = 2:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
-------	--------------------------------------

Ausbeute:

SV 1:	3.10 g	(5.84 mmol / 99 %).
SV 2:	2.50 g	(5.68 mmol / 98 %).
ASV 2:	590 mg	(1.22 mmol / 54 %).

Spektroskopische Daten zu 17H:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3446 (br), 3065 (w), 3034 (w), 2927 (w), 2869 (w), 1679 (s), 1592 (m), 1505 (m), 1454 (m), 1270 (m), 1123 (s), 867 (w), 757 (m), 693 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

7.26-7.47 (m, 17H, benzyl-CH, benzoyl-CH-2'', 6''), 5.14 (s, 6H, benzyl-CH₂), 4.40-4.45 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.90-3.96 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 2.01 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

166.4 (1C, CH₂-O-CO), 152.5 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 142.6 (1C, benzoyl-C_q-4''), 137.3 (1C, benzyl-C_q), 136.6 (2C, benzyl-C_q), 128.5 (6C, benzyl-CH), 128.2 (2C, benzyl-CH), 128.0 (3C, benzyl-CH), 127.5 (4b, benzyl-CH), 124.8 (1C, benzoyl-C_q-1''), 109.3 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 75.1 (1C, benzyl-CH₂), 71.3 (2C, benzyl-CH₂), 66.8 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 61.4 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar).

2-((3,4,5-Trihydroxybenzoyl)oxy)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**18H**)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	345 mg	(1.22 mmol)
DMAP:	60 mg	(487 μ mol)
EDC·HCl:	303 mg	(1.58 mmol)
2-Hydroxyethyl 3,4,5-tri(benzyloxy)benzoat (17H):	590 mg	(1.22 mmol)

Ansatz (ASV 6):

2-((3,4,5-Tri(benzyloxy)benzoyl)oxy)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (18Hv):	750 mg	(1.00 mmol)
--	--------	-------------

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: $C_{22}H_{25}NO_9S$

Molekülmasse: 479.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

ASV 2: $R_f = 0.15$ (PE:EtOAc = 2:1).

ASV 6: $R_f = 0.14$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

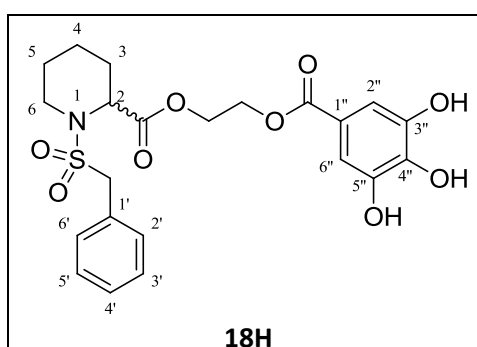
ASV 2: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

ASV 6: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

ASV 2: 790 mg (1.05 mmol / 87 %).

ASV 6: 410 mg (855 μ mol / 85 %).



Analytische und spektroskopische Daten zu 18H:

Reinheit (HPLC): 96 % (Methode I).

LogP (HPLC): 0.8

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3365 (br), 3063 (w), 3031 (w), 2949 (w), 1708 (m), 1610 (m), 1496 (m), 1446 (m), 1377 (m), 1176 (s), 1123 (s), 738 (m), 697 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

7.33-7.42 (m, 5H, benzyl-CH), 7.20 (s, 2H, benzoyl-CH-2'', 6''), 4.89 (ddd, 1H, $^2J = 11.8$, $^3J = 2.8$, 8.8, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 4.52-4.63 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.32 (s, 2H, benzyl-CH₂),

4.18-4.30 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.41-3.48 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.24 (ddd, 1H, ²J = 12.8, ³J = 2.9, 12.8, pip-CH₂-6), 2.11-2.20 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.50-1.71 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.33-1.46 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.16-1.26 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.2 (1C, CO-O-CH₂), 166.0 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 143.7 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 136.7 (1C, benzoyl-C_q-4''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 128.8 (1C, benzyl-CH-4'), 128.7 (4C, benzyl-CH-3', 4', 5', benzyl-C_q-1'), 121.0 (1C, benzoyl-C_q-1''), 109.8 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 62.5 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.2 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.3 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 24.7 (1C, pip-CH₂-5), 20.1 (1C, pip-CH₂-4).

Benzyl (2-hydroxyethyl) terephthalat (**17I**)

Ansatz (ASV 5):

SV 1:

Terephthalsäure:	2.00 g	(12.0 mmol)
K ₂ CO ₃ :	3.33 g	(24.1 mmol)
Benzylbromid:	2.86 mL	(24.1 mmol)

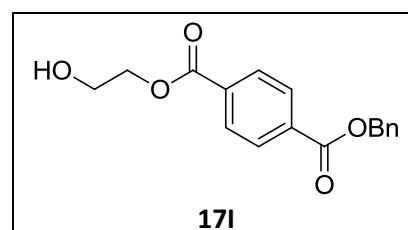
SV 2:

Dibenzylterephthalat (16Iv):	900 mg	(2.60 mmol)
LiOH:	62 mg	(2.60 mmol)

Ansatz (ASV 4):

4-(Benzyloxycarbonyl)benzoesäure (16I):	150 mg	(585 μmol)
DMAP:	29 mg	(234 μmol)
EDC·HCl:	146 mg	(761 μmol)
Ethan-1,2-diol:	33 μL	(585 μmol)

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₆ O ₅
Molekülmasse:	300.3 g/mol
Schmp:	74–76 °C (PE:EtOAc); Lit.: 70–71 °C (CHCl ₃ :PE). ¹⁷⁴



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1: $R_f = 0.67$ (PE:EtOAc = 5:1).

SV 2: $R_f = 0.14$ (PE:EtOAc = 5:1).

ASV 2: $R_f = 0.51$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

ASV 2: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 2.98 g (8.60 mmol / 72 %).

SV 2: 300 mg (1.17 mmol / 45 %).

ASV 2: 140 mg (466 μ mol / 80 %).

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹⁷⁴

(R, S)-4-((2-((1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonyl)oxy)ethoxy)carbonyl)benzoesäure (**18I**)

Ansatz (ASV 2):

<i>(R, S)</i> -1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	113 mg	(400 μ mol)
DMAP:	20 mg	(160 μ mol)
EDC·HCl:	115 mg	(599 μ mol)
Benzyl (2-hydroxyethyl) terephthalat (17I):	120 mg	(400 μ mol)

Ansatz (ASV 6):

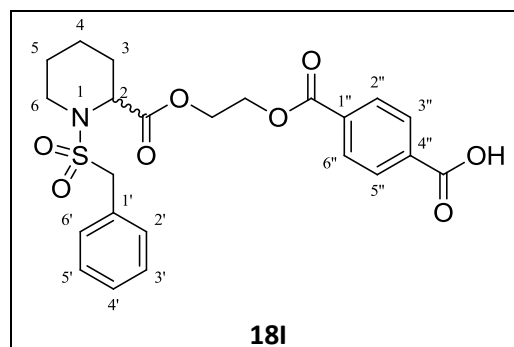
Benzyl <i>(R, S)</i> -2-((1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonyl)oxy)ethyl terephthalat (18Iv):	190 mg	(336 μ mol)
--	--------	-----------------

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	$C_{23}H_{25}NO_8S$
Molekülmasse:	475.5 g/mol
Schmp:	121–124 °C (PE:EtOAc).

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

ASV 2: $R_f = 0.22$ (PE:EtOAc = 2:1).

ASV 6: $R_f = 0.28$ (PE:EtOAc = 2:1, 5 % FA).



Flash-Chromatographie (Kieselgel):

ASV 2:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
ASV 6:	Gradient: PE:EtOAc (5 % FA) = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

ASV 2:	200 mg (354 μ mol / 88 %).
ASV 6:	100 mg (210 μ mol / 63 %).

Analytische und spektroskopische Daten zu 18I:

Reinheit (HPLC): 98 % (Methode I), siehe auch Stabilität Kap. 3.6.1.1 u. 6.8.1.

LogP (HPLC): -0.8

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3065 - 2410 (w), 3034 (w), 2933 (w), 2873 (w), 1717 (s), 1694 (m), 1596 (m), 1336 (m), 1273 (m), 1196 (m), 1132 (m), 730 (m), 694 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.05-8.15 (m, 4H, terephthalat-CH-2'', 3'', 5'', 6''), 7.32-7.45 (m, 5H, benzyl-CH), 4.46-4.63 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.24 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.40-3.48 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.14 (ddd, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 3.0$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.06-2.19 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.50-1.69 (m, 1H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.34-1.48 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.13-1.29 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 169.8 (1C, CO-OH), 165.3 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 134.1 (1C, terephthalat-C_q-1''/4''), 133.2 (1C, terephthalat-C_q-1''/4''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 130.2 (2C, terephthalat-CH-2'', 6''/3'', 5''), 129.7 (2C, terephthalat-CH-2'', 6''/3'', 5''), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 63.0 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.8 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

(S)-4-((2-((1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonyl)oxy)ethoxy)carbonyl)benzoesäure (*S*-**18I**)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	137 mg	(599 μ mol)
DMAP:	15 mg	(120 μ mol)
EDC·HCl:	172 mg	(899 μ mol)
Benzyl (2-hydroxyethyl) terephthalat (17I):	180 mg	(599 μ mol)

SV 2 (Alternative):

(<i>S</i>)-2-(2-((4-((Benzyloxy)carbonyl)benzoyl)oxy)ethyl) 1- <i>tert</i> -butyl piperidin-1,2-dicarboxylat (19I):	260 mg	(508 μ mol)
--	--------	-----------------

SV 3:

(<i>S</i>)-Benzyl (2-((piperidin-2-carbonyl)oxy)ethyl) terephthalat (20I):	190 mg	(462 μ mol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	88 mg	(462 mmol)
NMM:	152 μ L	(1.39 mmol)

Ansatz (ASV 6):

(<i>S</i>)-Benzyl (2-((1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonyl)oxy)ethyl) terephthalat (<i>S</i> - 18Iv):	210 mg	(371 μ mol)
---	--------	-----------------

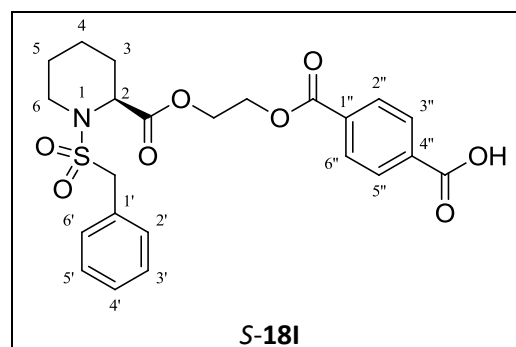
Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₃ H ₂₅ NO ₈ S
Molekülmasse:	475.5 g/mol
Schmp:	76–80 °C (PE:EtOAc).

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.50 (PE:EtOAc = 2:1).
SV 2:	R _f = 0.19 (PE:EtOAc = 1:4, 5 % NEt ₃).
SV 3:	R _f = 0.45 (PE:EtOAc = 2:1).
ASV 6:	R _f = 0.28 (PE:EtOAc = 2:1, 5 %FA).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
ASV 6:	Gradient: PE:EtOAc (5 % FA) = 90:10 bis 0:100



Ausbeute:

SV 1:	260 mg	(508 μmol / 85 %).
SV 2:	190 mg	(462 μmol / 91 %).
SV 3:	210 mg	(371 μmol / 80 %).
ASV 6:	140 mg	(294 μmol / 79 %).

Analytische Daten zu S-18I:

Reinheit (HPLC): 97 % (Methode I).

LogP (HPLC): -0.8

Spektroskopische Unterschiede von S-18I zu 18I:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 1713 (m), 1683 (m), 1576 (m), 1334 (m), 1174 (m), 1126 (s), 695 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.11-8.18 (m, 4H, terephthalat-CH-2'', 6'', 3'', 5''), 4.25 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.15 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.0, 12.8$, pip-CH₂-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

170.1 (1C, CO-OH), 165.4 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 129.8 (2C, terephthalat-CH-2'', 6''), 25.0 (1C, pip-CH₂-5).

Benzyl (2-hydroxyethyl) isophthalat (17J)

Ansatz (ASV 5):**SV 1:**

Isoterephthalsäure:	2.00 g	(12.0 mmol)
K ₂ CO ₃ :	3.33 g	(24.1 mmol)
Benzylbromid:	2.86 mL	(24.1 mmol)

SV 2:

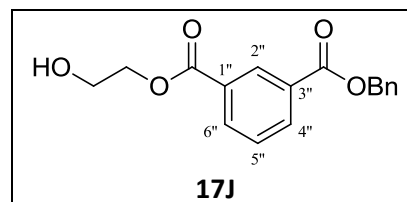
Dibenzylisoterephthalat (16Jv):	2.00 g	(5.77 mmol)
LiOH:	138 mg	(5.77 mmol)

Ansatz (ASV 4):

3-((Benzyloxy)carbonyl)benzoesäure (16J):	700 mg	(2.73 mmol)
DMAP:	167 mg	(1.37 mmol)
EDC·HCl:	681 mg	(3.55 mmol)
Ethan-1,2-diol:	229 μL	(4.10 mmol)

Experimentaltteil

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₆ O ₅
Molekülmasse:	300.3 g/mol
Schmp:	105–108 °C (PE:EtOAc).



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.81 (PE:EtOAc = 1:1).
SV 2:	R _f = 0.27 (PE:EtOAc = 1:1, 5 % FA).
ASV 2:	R _f = 0.52 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 2:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
-------	--------------------------------------

Ausbeute:

SV 1:	3.90 g	(11.3 mmol / 94 %).
SV 2:	700 mg	(2.73 mmol / 47 %).
ASV 2:	250 mg	(832 μmol / 31 %).

Spektroskopische Daten zu 17J:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3425 (br), 3062 (w), 3034 (w), 2954 (w), 2878 (w), 1715 (s), 1300 (m), 1228 (s), 1072 (m), 726 (s), 696 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

8.72-8.74 (m, 1H, terephthalat-CH-2''), 8.29-8.23 (m, 2H, terephthalat-CH-4'', 6''), 7.54 (dt, ³*J* = 7.8, ⁵*J* = 0.5, 1H, terephthalat-CH-5''), 7.33-7.48 (m, 5H, benzyl-CH), 5.40 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.47-4.51 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.98 (dd, 1H, ²*J* = 9.2, ³*J* = 5.0, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 2.08 (t, 1H, ³*J* = 5.6, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

166.0 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 165.6 (1C, CO-O-Bn), 135.7 (1C, benzyl-C_q), 134.1 (1C, terephthalate-CH-4''/6''), 134.0 (1C, terephthalat-CH-4''/6''), 130.9 (1C, terephthalat-CH-2''), 130.7 (1C, terephthalat-C_q-1''/3''), 130.4 (1C, terephthalat-C_q-1''/3''), 128.7 (2C, terephthalat-CH-5'', benzyl-CH), 128.4 (1C, benzyl-CH), 128.3 (2C, benzyl-CH), 67.1 (1C, benzyl-CH₂), 67.0 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 61.3 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar).

(*R, S*)-3-((2-((1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonyl)oxy)ethoxy)carbonyl)benzoesäure (**18J**)

Ansatz (ASV 2):

(<i>R, S</i>)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	226 mg	(799 μ mol)
DMAP:	39 mg	(320 μ mol)
EDC·HCl:	199 mg	(1.04 mmol)
Benzyl (2-hydroxyethyl) isophthalat (17J):	240 mg	(799 μ mol)

Ansatz (ASV 6):

Benzyl (<i>R, S</i>)-(2-((1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonyl)oxy)ethyl)isophthalat (18Jv):	380 mg	(672 μ mol)
---	--------	-----------------

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: $C_{23}H_{25}NO_8S$

Molekülmasse: 475.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

ASV 2: $R_f = 0.26$ (PE:EtOAc = 2:1).

ASV 6: $R_f = 0.21$ (PE:EtOAc = 2:1, 5 % FA).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

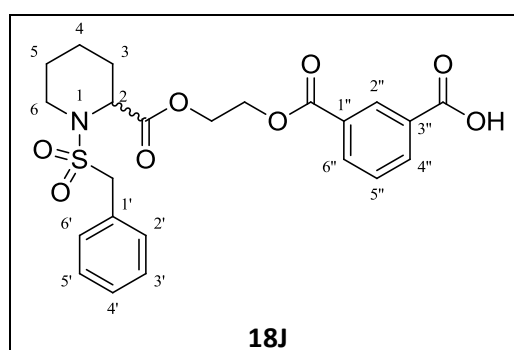
ASV 2: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

ASV 6: Gradient: PE:EtOAc (5 % FA) = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

ASV 2: 380 mg (672 μ mol / 84 %).

ASV 6: 240 mg (505 μ mol / 75 %).



Analytische und spektroskopische Daten zu 18J:

Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): -0.7

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3065 - 2371 (w), 3034 (w), 2948 (w), 2859 (w), 1721 (s), 1608 (m), 1455 (m), 1336 (m), 1229 (m), 1175 (m), 1148 (m), 1127 (s), 729 (s), 696 (s).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

8.69-8.74 (m, 1H, terephthalat-CH-2''), 8.28 (dd, 2H, ³J = 7.8, ⁴J = 1.4, terephthalat-CH-4'', 6''), 7.56 (t, 1H, ³J = 7.8, terephthalat-CH-5''), 7.30-7.45 (m, 5H, benzyl-CH), 4.57-4.64 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.45-4.53 (m, 1H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 4.25 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.41-3.50 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.15 (ddd, 1H, ²J = 12.7, ³J = 3.0, 12.7, pip-CH₂-6), 2.13-2.20 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.51-1.69 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.48 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.15-1.18 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

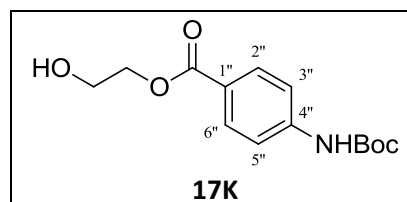
171.3 (2C, CO-O-CH₂, CO-OH), 165.3 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 134.7 (1C, terephthalat-CH-4''/6''), 134.6 (1C, terephthalat-CH-4''/6''), 131.3 (1C, terephthalat-CH-2''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 130.2 (1C, terephthalat-C_q-1''/3''), 129.9 (1C, terephthalat-C_q-1''/3''), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.9 (1C, terephthalat-CH-5''), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 62.87 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.86 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-Hydroxyethyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzoat (17K)

Ansatz (ASV 4):

4-((tert-Butoxycarbonyl)amino)benzoesäure:	300 mg	(1.26 mmol)
DMAP:	93 mg	(759 μmol)
EDC·HCl:	315 mg	(1.64 mmol)
Ethan-1,2-diol:	71 μL	(1.26 mmol)

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₄ H ₁₉ NO ₅
Molekülmasse:	281.3 g/mol
Schmp:	141–147 °C (PE:EtOAc).



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.14 (PE:EtOAc = 2:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

 200 mg (711 μmol / 56 %).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3329 (br), 3059 (w), 3034 (w), 2975 (w), 2933 (w), 1716 (s), 1700 (s), 1608 (m), 1597 (m), 1530 (m), 1415 (m), 1282 (m), 1233 (s), 1158 (s), 851 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.96-8.01 (m, 2H, benzoyl-CH-2'', 6''), 7.41-7.46 (m, 2H, benzoyl-CH-3'', 5''), 6.71 (s, 1H, NH-CO-O-C(CH₃)₃), 4.41-4.47 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.92-3.98 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 2.11 (s, 2H, OH), 1.53 (s, 9H, NH-CO-O-C(CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

166.6 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 152.1 (1C, NH-CO-O-C(CH₃)₃), 143.0 (1C, benzoyl-C_q-4''), 131.0 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 124.0 (1C, benzoyl-C_q-1''), 117.4 (2C, benzoyl-CH-3'', 5''), 81.3 (1C, NH-CO-O-C(CH₃)₃), 66.5 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 61.6 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 28.3 (3C, NH-CO-O-C(CH₃)₃).

2-((4-Aminobenzoyl)oxy)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (18K)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	191 mg	(675 μmol)
DMAP:	33 mg	(270 μmol)
EDC·HCl:	194 mg	(1.01 mmol)
2-Hydroxyethyl 4-((<i>tert</i> -butoxycarbonyl)amino)benzoat (17K):	190 mg	(675 μmol)

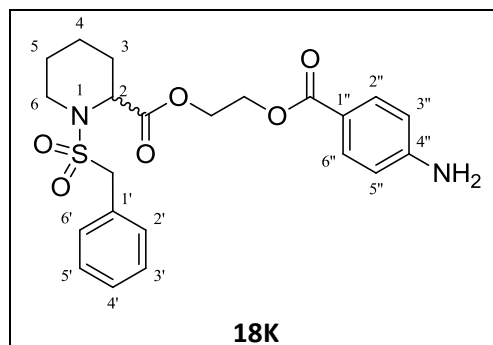
Ansatz (ASV 3, SV 2):

2-((4-((<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)amino)benzoyl)oxy)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (18Kv):	190 mg	(348 μmol)
---	--------	------------------------

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₆ S
Molekülmasse:	446.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

ASV 2:	R _f = 0.28 (PE:EtOAc = 2:1).
ASV 3:	R _f = 0.40 (PE:EtOAc = 1:1).



Flash-Chromatographie (Kieselgel):

ASV 2: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

ASV 3: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

ASV 2: 200 mg (366 μ mol / 54 %).

ASV 3: 120 mg (269 μ mol / 77 %).

Analytische und spektroskopische Daten zu 18K:

Reinheit (HPLC): 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.0

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3473 (w), 3375 (w), 3062 (w), 3031 (w), 2946 (w), 2860 (w), 1738 (m), 1697 (m), 1601 (m), 1519 (m), 1455 (m), 1334 (m), 1268 (s), 1169 (m), 1125 (m), 843 (m), 738 (m), 697 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.80-7.84 (m, 2H, benzoyl-CH-2'', 6''), 7.31-7.47 (m, 5H, benzyl-CH), 6.58-6.62 (m, 2H, benzoyl-CH-3'', 5''), 4.63 (d, 1H, $^3J = 4.8$, pip-CH-2), 4.42-4.58 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 4.25 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.07 (s, 2H, NH₂), 3.41-3.49 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.13 (ddd, 1H $^2J = 12.7$, $^3J = 3.1$, 12.7, pip-CH₂-6), 2.11-2.21 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.49-1.71 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.48 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.15-1.26 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

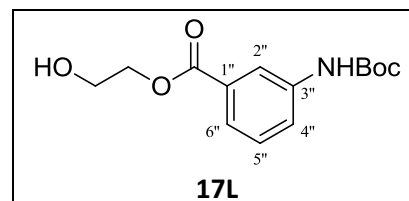
171.3 (1C, CO-O-CH₂), 166.2 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 151.1 (1C, benzoyl-C_q-4''), 131.8 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 131.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 128.4 (1C, benzyl-CH-4'), 119.0 (1C, benzoyl-C_q-1''), 113.8 (2C, benzoyl-CH-3'', 5''), 63.2 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 61.8 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.7 (1C, benzyl-CH₂), 55.9 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.9 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-Hydroxyethyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzoat (**17L**)

Ansatz (ASV 4):

3-((tert-Butoxycarbonyl)amino)benzoesäure:	400 mg	(1.69 mmol)
DMAP:	82 mg	(674 μ mol)
EDC·HCl:	420 mg	(2.19 mmol)
Ethan-1,2-diol:	94 μ L	(1.67 mmol)

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₄ H ₁₉ NO ₅
Molekülmasse:	281.3 g/mol
Schmp:	107–109 °C (PE:EtOAc).



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.40 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

320 mg (1.14 mmol / 67 %).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3519 (s), 3339 (s), 3065 (w), 2954 (w), 2879 (w), 1696 (s), 1592 (m), 1539 (m), 1489 (m), 1236 (s), 1151 (m), 771 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

7.94-7.96 (m, 1H, benzoyl-CH-2''), 7.70-7.74 (m, 1H, benzoyl-CH-6''), 7.68 (d, ³*J* = 7.9, benzoyl-CH-4''), 7.34 (t, 1H ³*J* = 7.9, benzoyl-CH-5''), 6.64 (s, 1H, NH-CO-O-C(CH₃)₃), 4.43-4.48 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.92-3.98 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 2.22 (t, 1H, ³*J* = 5.7, OH), 1.52 (s, 9H, NH-CO-O-C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

166.6 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 152.6 (1C, NH-CO-O-C(CH₃)₃), 138.7 (1C, benzoyl-C_q-3''), 130.6 (1C, benzoyl-C_q-1''), 129.1 (1C, benzoyl-CH-5''), 124.2 (1C, benzoyl-CH-6''), 123.1 (1C, benzoyl-CH-4''), 119.5 (1C, benzoyl-CH-2''), 81.0 (1C, NH-CO-O-C(CH₃)₃), 66.8 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 61.4 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 28.3 (3C, NH-CO-O-C(CH₃)₃).

2-((3-Aminobenzoyl)oxy)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**18L**)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure(4a):	272 mg	(960 µmol)
DMAP:	47 mg	(384 µmol)
EDC·HCl:	276 mg	(1.44 mmol)
2-Hydroxyethyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzoat (17L):	270 mg	(960 µmol)

Ansatz (ASV 3, SV 2):

2-((3-((tert-Butoxycarbonyl)amino)benzoyl)oxy)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (18Lv):	330 mg	(604 µmol)
--	--------	------------

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₆ S
Molekülmasse:	446.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

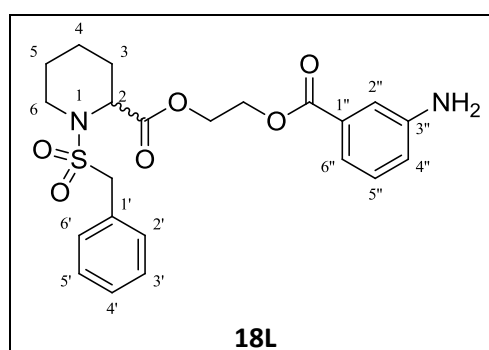
ASV 2:	R _f = 0.29 (PE:EtOAc = 2:1).
ASV 3:	R _f = 0.35 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

ASV 2:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
ASV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

ASV 2:	360 mg (659 µmol / 67 %).
ASV 3:	250 mg (560 µmol / 93 %).



Analytische und spektroskopische Daten zu 18L:

Reinheit (HPLC):	95 % (Methode I).
LogP (HPLC):	2.09
IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]):	3465 (w), 3376 (w), 3062 (w), 3034 (w), 2945 (w), 2860 (w), 1714 (m), 1604 (m), 1588 (m), 1456 (m), 1334 (m), 1291 (m), 1176 (m), 1147 (m), 1126 (s), 839 (w), 752 (m), 698 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.32-7.46 (m, 7H, benzyl-CH, benzoyl-CH-2'', 4''/6''), 7.19 (t, 1H, ³J = 7.8, benzoyl-CH-5''), 6.84 (ddd, 1H, ³J = 7.8, ⁴J = 1.0, 2.5, benzoyl-CH-4''/6''), 4.47-4.64 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.26 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.41-3.48 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.15 (ddd, 1H, ²J = 12.7, ³J = 3.1, 12.8, pip-CH₂-6), 2.12-2.20 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.51-1.69 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.34-1.48 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.15-1.28 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 166.4 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 146.7 (1C, benzoyl-C_q-3''), 131.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 130.5 (1C, benzoyl-C_q-1''), 129.3 (2C, benzoyl-CH-5'', benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 119.7 (1C, benzoyl-CH-4''/6''), 119.6 (1C, benzoyl-CH-4''/6''), 115.8 (1C, benzoyl-CH-2''), 62.9 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.3 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-Hydroxyethyl benzoat (**17M**)

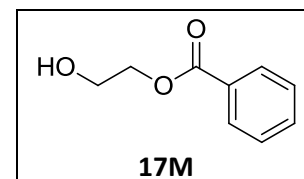
Ansatz (ASV 4):

Benzoessäure:	580 mg	(4.75 mmol)
DMAP:	232 mg	(1.90 mmol)
EDC-HCl:	1.18 g	(6.17 mmol)
Ethan-1,2-diol:	531 µL	(9.50 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₉H₁₀O₃

Molekülmasse: 166.2 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.27 (PE:EtOAc = 3:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

480 mg (2.89 mmol / 61 %); Lit.: 73 %.¹²⁴

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹²⁴

2-(Benzoyloxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-18M)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	339 mg	(1.47 mmol)
DMAP:	36 mg	(295 μ mol)
EDC·HCl:	368 mg	(1.92 mmol)
2-Hydroxyethyl benzoat (17M):	270 mg	(1.63 mmol)

SV 2:

2-(2-(Benzoyloxy)ethyl) 1- <i>tert</i> -butyl (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (19M):	460 mg	(1.22 mmol)
--	--------	-------------

SV 3:

2-(Benzoyloxy)ethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (20M):	330 mg	(1.19 mmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	250 mg	(1.31 mmol)
DIPEA:	607 μ L	(3.57 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₂H₂₅NO₆S

Molekülmasse: 431.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

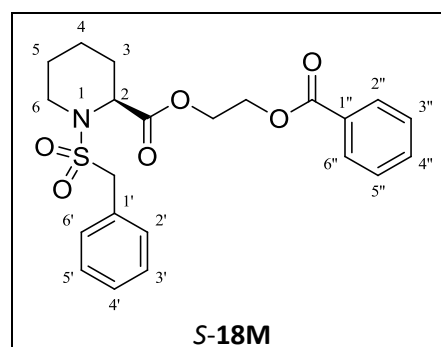
SV 1:	R _f = 0.50 (PE:EtOAc = 3:1).
SV 2:	R _f = 0.21 (PE:EtOAc = 3:1, 5 % NEt ₃).
SV 3:	R _f = 0.25 (PE:EtOAc = 3:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1:	460 mg (1.22 mmol / 83 %).
SV 2:	330 mg (1.19 mmol / 98 %).
SV 3:	430 mg (997 μ mol / 84 %).



Analytische und spektroskopische Daten zu S-18M:

Reinheit (HPLC): 96 % (Methode II).

LogP (HPLC): 2.8

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3062 (w), 3034 (w), 2946 (w), 2861 (w), 1717 (m), 1602 (w), 1452 (m), 1336 (m), 1270 (s), 1198 (m), 1174 (m), 1126 (s), 739 (m), 697 (m). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.01-8.05 (m, 2H, benzoyl-CH-2'', 6''), 7.53-7.59 (m, 1H, benzoyl-CH-4''), 7.32-7.46 (m, 7H, benzoyl-CH-3'', 5'', benzyl-CH), 4.44-4.64 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.24 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.40-3.48 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.13 (ddd, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 3.2$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.12-2.19 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.35-1.69 (m, 4H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.14-1.28 (m, 1H, pip-CH₂-4).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 166.2 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 133.3 (1C, benzoyl-CH-4''), 131.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.7 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 129.6 (1C, benzoyl-C_q-1''), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzoyl-CH-3'', 5'', benzyl-CH-4'), 128.4 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 63.0 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.4 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-Hydroxyethyl pyrazin-2-carboxylat (17N)Ansatz (ASV 4):

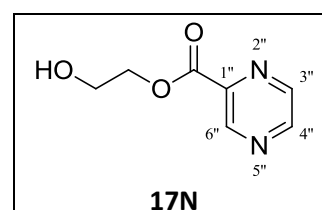
Pyrazin-2-carbonsäure:	400 mg	(3.22 mmol)
DMAP:	158 mg	(1.29 mmol)
EDC·HCl:	803 mg	(4.19 mmol)
Ethan-1,2-diol:	360 μL	(6.45 mmol)

Aussehen: gelbes Öl

Summenformel: C₇H₈N₂O₃

Molekülmasse: 168.2 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.16 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

300 mg (1.78 mmol / 55 %).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3375 (br), 3055 (w), 3009 (w), 2944 (w), 2878 (w), 1732 (s), 1525 (m), 1304 (m), 1268 (m), 1141 (s), 1015 (s), 774 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

9.35 (d, 1H, $^5J = 1.4$, pyrazinyl-CH-6''), 8.79 (d, 1H, $^3J = 2.4$, pyrazinyl-CH-4''), 8.72 (dd, 1H, $^5J = 1.4$, $^3J = 2.4$, pyrazinyl-CH-3''), 4.54-4.58 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.98-4.02 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 2.48 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

164.0 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 148.0 (1C, pyrazinyl-CH-4''), 146.5 (1C, pyrazinyl-CH-6''), 144.2 (1C, pyrazinyl-CH-3''), 143.1 (1C, pyrazinyl-C_q-1''), 67.9 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 60.7 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar).

(S)-2-((1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonyl)oxy)ethyl pyrazin-2-carboxylat (**S-18N**)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	372 mg	(1.62 mmol)
DMAP:	40 mg	(324 μmol)
EDC·HCl:	404 mg	(2.11 mmol)
2-Hydroxyethyl pyrazin-2-carboxylat (17N):	300 mg	(1.78 mmol)

SV 2:

1- <i>tert</i> -Butyl 2-(2-((pyrazin-2-carbonyl)oxy)ethyl) (<i>S</i>)-piperidin-1,2-dicarboxylat (19N):	290 mg	(764 μmol)
--	--------	------------------------

SV 3:

(S)-2-((Piperidin-2-carbonyl)oxy)ethyl pyrazin-2-carboxylat (20N):	150 mg	(537 μmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	102 mg	(537 μmol)
DIPEA:	274 μL	(1.61 mmol)

Aussehen: gelbes Öl
 Summenformel: $C_{20}H_{23}N_3O_6S$
 Molekülmasse: 433.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

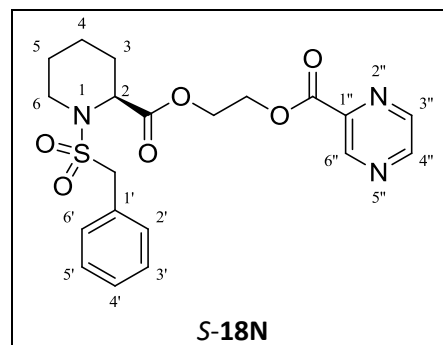
SV 1: $R_f = 0.57$ (PE:EtOAc = 1:10).
 SV 2: $R_f = 0.24$ (PE:EtOAc = 1:10, 5 % NEt_3).
 SV 3: $R_f = 0.53$ (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100
 SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 290 mg (764 μmol / 47 %).
 SV 2: 150 mg (537 μmol / 70 %).
 SV 3: 130 mg (300 μmol / 56 %).


Analytische und spektroskopische Daten zu S-18N:

Reinheit (HPLC): 77 %, instabil in MeOH (Methode II).

LogP (HPLC): 1.3

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3062 (w), 3034 (w), 2946 (w), 2859 (w), 1727 (s), 1496 (w), 1445 (m),
 1335 (m), 1299 (m), 1198 (m), 1125 (s), 773 (m), 739 (m), 697 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

9.31 (d, 1H, $^5J = 1.4$, pyrazinyl-CH-6''), 8.76 (d, 1H, $^3J = 2.4$, pyrazinyl-CH-4''), 8.68 (dd, 1H, $^3J = 2.4$,
 $^5J = 1.4$, pyrazinyl-CH-3''), 7.32-7.44 (m, 5H, benzyl-CH), 4.70 (t, 2H, $^3J = 4.7$, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar),
 4.50-4.64 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.24 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.40-3.47 (m, 1H,
 pip-CH₂-6), 3.14 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.1$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.10-2.19 (m, 1H, pip-CH₂-3),
 1.52-1.69 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.48 (m, 2H, pip-CH₂-4, 5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 163.7 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 147.9 (1C, pyrazinyl-CH-4''), 146.4 (1C,
 pyrazinyl-CH-6''), 144.5 (1C, pyrazinyl-CH-3''), 143.0 (1C, pyrazinyl-C_q-1''), 130.9 (2C,
 benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 63.5 (1C,

O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.6 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 55.9 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-Hydroxyethyl 4-(benzyloxy)-3-methoxybenzoat (170)

Ansatz (ASV 5):

SV 1:

4-Hydroxy-3-methoxybenzoesäure:	3.00 g	(17.8 mmol)
K ₂ CO ₃ :	5.18 g	(37.5 mmol)
Benzylbromid:	4.45 mL	(37.5 mmol)

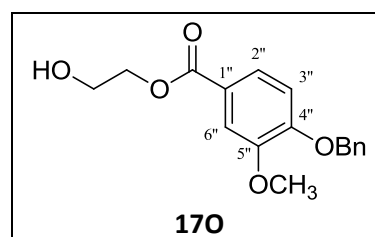
SV 2:

Benzyl 4-(benzyloxy)-3-methoxybenzoat (160v):	6.20 g	(17.8 mmol)
KOH:	4.99 g	(89.0 mmol)

Ansatz (ASV 4):

4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzoesäure (160):	500 mg	(1.94 mmol)
DMAP:	71 mg	(581 µmol)
EDC·HCl:	482 mg	(2.52 mmol)
Ethan-1,2-diol:	217 µL	(3.87 mmol)

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₁₇ H ₁₈ O ₅
Molekülmasse:	302.3 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.79 (PE:EtOAc = 2:1, 5 %FA).
SV 2:	R _f = 0.37 (PE:EtOAc = 5:1, 5 % FA).
ASV 2:	R _f = 0.11 (PE:EtOAc = 2:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

ASV 2:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
--------	--------------------------------------

Ausbeute:

SV 1:	6.20 g	(17.8 mmol / > 99 %).
SV 2:	4.40 g	(17.0 mmol / 96 %).
SV 3:	510 mg	(1.69 mmol / 87 %).

Spektroskopische Daten zu 170:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3399 (br), 3065 (w), 3034 (w), 2940 (w), 2873 (w), 1706 (m), 1599 (m), 1510 (m), 1267 (s), 1213 (s), 1177 (m), 738 (m), 696 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.63 (dd, 1H, $^3J = 8.4$, $^4J = 2.0$, benzoyl-CH-2''), 7.57 (d, 1H, $^4J = 2.0$, benzoyl-CH-6''), 7.29-7.45 (m, 5H, benzyl-CH), 6.9 (d, $^3J = 8.4$, benzoyl-CH-3''), 5.22 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.42-4.46 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.92-3.95 (s, 5H, m-O-CH₃, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 2.24 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

166.8 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 152.3 (1C, benzoyl-C_q-4''), 149.2 (1C, benzoyl-C_q-5''), 136.3 (1C, benzyl-C_q), 128.7 (2C, benzyl-CH), 128.1 (1C, benzyl-CH), 127.2 (2C, benzyl-CH), 123.6 (1C, benzoyl-CH-2''), 122.6 (1C, benzoyl-C_q-1''), 122.5 (1C, benzoyl-CH-3''), 112.6 (1C, benzoyl-CH-6''), 70.8 (1C, benzyl-CH₂), 66.6 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 61.6 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 56.1 (1C, m-O-CH₃).

2-((4-Hydroxy-3-methoxybenzoyl)oxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-180)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	138 mg	(601 μmol)
DMAP:	15 mg	(120 μmol)
EDC·HCl:	150 mg	(782 μmol)
2-Hydroxyethyl 4-(benzyloxy)-3-methoxybenzoat (170):	200 mg	(662 μmol)

SV 2 (Alternative):

2-(2-((4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzoyl)oxy)ethyl) (S)-1- <i>tert</i> -butyl piperidin-1,2-dicarboxylat (190):	300 mg	(584 μmol)
---	--------	------------------------

SV 3:

2-((4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzoyl)oxy)ethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (200):	210 mg	(508 μmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	97 mg	(508 μmol)
NMM:	168 μL	(1.52 mmol)

Ansatz (ASV 6):

2-((4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzoyl)oxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-180v):	220 mg	(388 μmol)
---	--------	------------------------

Experimentaltteil

Aussehen: gelbes Öl
Summenformel: $C_{23}H_{27}NO_8S$
Molekülmasse: 477.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

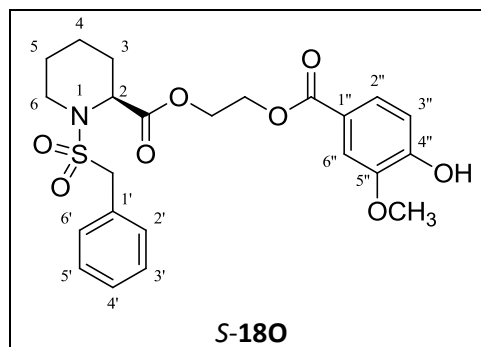
SV 1: $R_f = 0.57$ (PE:EtOAc = 2:1).
SV 2: $R_f = 0.11$ (PE:EtOAc = 2:1, 5 % NEt_3).
SV 3: $R_f = 0.36$ (PE:EtOAc = 2:1).
ASV 6: $R_f = 0.23$ (PE:EtOAc = 2:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 300 mg (584 μmol / 97 %).
SV 2: 210 mg (508 μmol / 87 %).
SV 3: 220 mg (388 μmol / 76 %).
ASV 6: 140 mg (293 μmol / 76 %).



Analytische und spektroskopische Daten zu S-180:

Reinheit (HPLC): 96 % (Methode II).

LogP (HPLC): 0.8

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3398 (w), 3034 (w), 2942 (w), 2860 (w), 1738 (m), 1709 (m), 1595 (m), 1513 (m), 1336 (m), 1279 (s), 1175 (m), 1123 (s), 835 (w), 763 (m), 697 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.62 (dd, 1H, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.9$, benzoyl-CH-2''), 7.53 (d, $^4J = 1.9$, benzoyl-CH-6''), 7.32-7.44 (m, 5H, benzyl-CH), 6.91 (d, 1H, $^3J = 8.3$, benzoyl-CH-3''), 4.47-4.61 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.24 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.93 (s, 3H, m-O-CH₃), 3.40-3.47 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.13 (ddd, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 3.1$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.11-2.19 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.49-1.68 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.47 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.14-1.27 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 166.0 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 150.3 (1C, benzoyl-C_q-4''), 146.2 (1C, benzoyl-C_q-5''), 131.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C,

benzyl-CH-3', 4', 5'), 124.4 (1C, benzoyl-CH-2''), 121.7 (1C, benzoyl-C_q-1''), 114.1 (1C, benzoyl-CH-3''), 111.8 (1C, benzoyl-CH-6''), 63.1 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.3 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (1C, Ar-O-CH₃), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-Hydroxyethyl 3,5-di(2-methoxyethoxy)benzoat (**17P**)

Ansatz (ASV 5):

SV 1:

In Anlehnung an die Vorschrift von Catel *et al.*¹²⁰ wurden 300 mg (1.95 mmol) 3,5-Dihydroxybenzoesäure und 1.08 g (7.79 mmol) K₂CO₃ in 20 mL abs. DMF vorgelegt und 708 µL (7.79 mmol) 2-Methoxyethylchlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 60 °C gerührt, bis in der DC-Kontrolle (siehe zugehörige Tabelle) kein Edukt mehr angezeigt wurde. Anschließend wurden 20 mL dem. H₂O zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 mL dem. H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde darauf i. Vak. entfernt, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

SV 2:

Benzyl 3,5-di(2-methoxyethoxy)benzoat (16Pv):	500 mg	(1.52 mmol)
KOH:	487 mg	(8.68 mmol)

Ansatz (ASV 4):

3,5-Di(2-methoxyethoxy)benzoesäure (16P):	460 mg	(1.70 mmol)
DMAP:	62 mg	(511 µmol)
EDC·HCl:	424 mg	(2.21 mmol)
Ethan-1,2-diol:	190 µL	(3.40 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₁₅H₂₂O₇

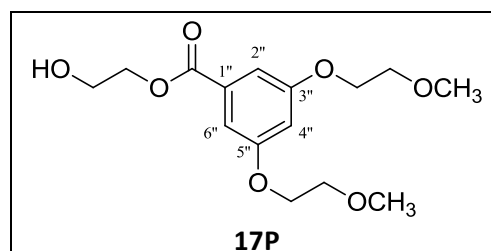
Molekülmasse: 314.3 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1: R_f = 0.42 (PE:EtOAc = 1:1).

SV 2: R_f = 0.57 (PE:EtOAc = 1:1, 5 % FA).

ASV 4: R_f = 0.17 (PE:EtOAc = 1:1).



Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
 ASV 4: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 500 mg (1.52 mmol / 78 %).
 SV 2: 460 mg (1.70 mmol / 98 %).
 ASV 4: 430 mg (1.37 mmol / 80 %).

Spektroskopische Daten zu 17P:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3437 (br), 3097 (w), 2929 (w), 2822 (w), 1715 (m), 1593 (m), 1299 (m), 1169 (m), 1062 (s), 860 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.23 (d, 2H, ⁴ J = 2.4, benzoyl-CH-2'', 6''), 6.74 (t, 1H, ⁴ J = 2.4, benzoyl-CH-4''), 4.41-4.46 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 4.11-4.16 (m, 4H, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.92-3.96 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.72-3.77 (m, 4H, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.45 (s, 6H, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 1.88 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

166.6 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 159.8 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 131.6 (1C, benzoyl-C_q-1''), 108.3 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 106.9 (1C, benzoyl-CH-4''), 70.8 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 67.6 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 66.8 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 61.4 (1C, 2 x O-CH₂-CH₂-O-Ar), 59.2 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃).

2-((3,5-Di(2-methoxyethoxy)benzoyl)oxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-18P)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	314 mg	(1.37 mmol)
DMAP:	33 mg	(274 μ mol)
EDC-HCl:	341 mg	(1.78 mmol)
2-Hydroxyethyl 3,5-di(2-methoxyethoxy)benzoat (17P):	430 mg	(1.37 mmol)

SV 2:

2-(2-((3,5-Di(2-methoxyethoxy)benzoyl)oxy)ethyl) (S)-1-*tert*-butyl piperidin-1,2-dicarboxylat (**19P**): 550 mg (1.05 mmol)

SV 3:

2-((3,5-Di(2-methoxyethoxy)benzoyl)oxy)ethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (**20P**): 440 mg (1.03 mmol)

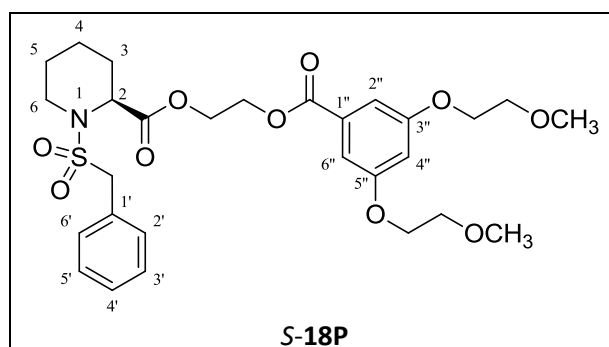
Benzylsulfonsäurechlorid: 217 mg (1.14 mmol)

NMM: 324 µL (3.10 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₈H₃₇NO₁₀S

Molekülmasse: 579.7 g/mol


Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1: R_f = 0.43 (PE:EtOAc = 1:1).

SV 2: R_f = 0.20 (PE:EtOAc = 1:1).

SV 3: R_f = 0.35 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 550 mg (1.05 mmol / 76 %).

SV 2: 440 mg (1.03 mmol / 99 %).

SV 3: 560 mg (966 µmol / 93 %).

Analytische und spektroskopische Daten zu S-18P:

Reinheit (HPLC): 96 % (Methode II), siehe auch Stabilität Kap. 3.6.1.1 u. 6.8.1.

LogP (HPLC): 2.6

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3065 (w), 3034 (w), 2936 (w), 2885 (w), 1719 (m), 1593 (m), 1444 (m), 1336 (m), 1299 (m), 1171 (m), 1122 (s), 1063 (m), 738 (m), 698 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.32-7.45 (m, 5H, benzyl-CH), 7.19 (d, 2H, ⁴J = 2.4, benzoyl-CH-2'', 6''), 6.72 (t, 1H, ⁴J = 2.4, benzoyl-CH-4''), 4.42-4.61 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-O-Co-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.24 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.08-4.14 (m, 4H, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.71-3.75 (m, 4H, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.40-3.48 (m, 7H, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃, pip-CH₂-6), 3.13 (ddd, 1H, ²J = 12.8, ³J = 3.0, 12.8, pip-CH₂-6), 2.11-2.18 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.50-1.69 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.34-1.47 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.14-1.28 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 166.0 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 159.8 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 131.3 (1C, benzoyl-C_q-1''), 131.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 108.2 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 107.0 (1C, benzoyl-CH-4''), 70.8 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 67.6 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 62.9 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.6 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 59.2 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 55.9 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-Hydroxyethyl 3,5-di(3-methoxypropoxy)benzoat (**17Q**)

Ansatz (ASV 5):

SV 1:

In Anlehnung an die Vorschrift von Catel *et al.*¹²⁰ wurden 500 mg (3.24 mmol) 3,5-Dihydroxybenzoesäure und 1.79 g (13.0 mmol) K₂CO₃ in 20 mL abs. DMF vorgelegt und 1.45 mL (13.0 mmol) 3-Methoxypropylchlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 60 °C gerührt, bis in der DC-Kontrolle (siehe zugehörige Tabelle) kein Edukt mehr angezeigt wurde. Anschließend wurden 20 mL dem. H₂O zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 mL dem. H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde darauf i. Vak. entfernt, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

SV 2:

Benzyl 3,5-di(3-methoxypropoxy)benzoat (16Qv):	1.13 g	(3.04 mmol)
KOH:	852 mg	(15.2 mmol)

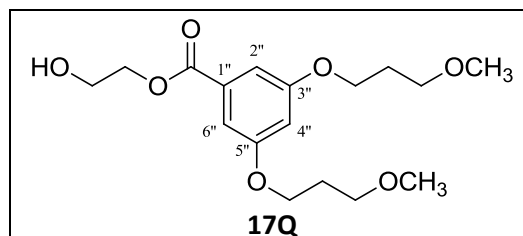
Ansatz (ASV 4):

3,5-Di(3-methoxypropoxy)benzoesäure (16Q):	870 mg	(2.92 mmol)
DMAP:	107 mg	(875 μ mol)
EDC·HCl:	727 mg	(3.79 mmol)
Ethan-1,2-diol:	326 μ L	(5.83 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: $C_{17}H_{26}O_7$

Molekülmasse: 342.4 g/mol


Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1: $R_f = 0.63$ (PE:EtOAc = 1:1).

SV 2: $R_f = 0.56$ (PE:EtOAc = 1:1, 5 % FA).

ASV 4: $R_f = 0.27$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

ASV 4: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 1.13 g (3.04 mmol / 94 %).

SV 2: 870 mg (2.92 mmol / 98 %).

ASV 4: 340 mg (993 μ mol / 34 %).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3434 (br), 3094 (w), 2929 (w), 2877 (w), 1716 (m), 1593 (m), 1446 (m), 1298 (m), 1231 (m), 1163 (s), 1113 (m), 1053 (s), 845 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.19 (d, 2H, $^4J = 2.4$, benzoyl-CH-2'', 6''), 6.67 (t, 1H, $^4J = 2.4$, benzoyl-CH-4''), 4.43-4.46 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 4.08 (t, 4H, $^3J = 6.3$, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.93-3.96 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 3.55 (t, 4H, $^3J = 6.2$, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.35 (s, 6H, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 2.05 (q, 4H, $^3J = 6.2, 6.3$, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 1.85 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

166.7 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 160.1 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 131.3 (1C, benzoyl-C_q-1''), 108.0 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 106.6 (1C, benzoyl-CH-4''), 69.1 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 66.8 (1C, 2 x

O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 65.2 (2C, O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 61.4 (1C, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.7 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 29.5 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃).

2-((3,5-Di(3-methoxypropoxy)benzoyl)oxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-18Q)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	228 mg	(993 µmol)
DMAP:	25 mg	(199 µmol)
EDC·HCl:	247 mg	(1.29 mmol)
2-Hydroxyethyl 3,5-di(3-methoxypropoxy)benzoat (17Q):	340 mg	(993 µmol)

SV 2:

2-(2-((3,5-Di(3-methoxypropoxy)benzoyl)oxy)ethyl) (S)-1- <i>tert</i> -butyl piperidin-1,2-dicarboxylat (19Q):	490 mg	(885 µmol)
--	--------	------------

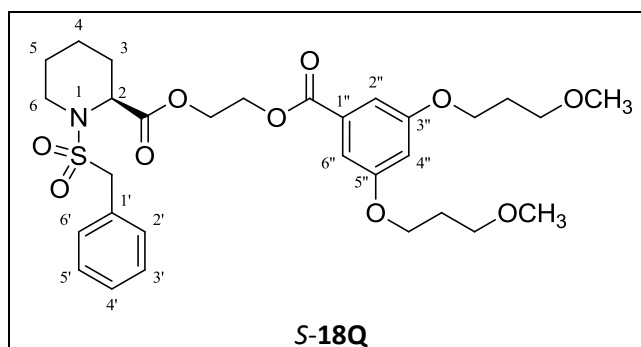
SV 3:

2-((3,5-Di(3-methoxypropoxy)benzoyl)oxy)ethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (20Q):	400 mg	(882 µmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	168 mg	(882 µmol)
NMM:	291 µL	(2.65 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₃₀H₄₁NO₁₀S

Molekülmasse: 607.7 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1: R_f = 0.38 (PE:EtOAc = 2:1).

SV 2: R_f = 0.32 (PE:EtOAc = 1:1).

SV 3: R_f = 0.45 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 490 mg (885 μ mol / 89 %).SV 2: 400 mg (882 μ mol / 99 %).SV 3: 160 mg (263 μ mol / 30 %).**Analytische und spektroskopische Daten zu S-18Q:**

Reinheit (HPLC): 99 % (Methode II), siehe auch Stabilität Kap. 3.6.1.1 u. 6.8.1.

LogP (HPLC): 3.6

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3065 (w), 3034 (w), 2930 (w), 2877 (w), 1720 (m), 1593 (m), 1447 (m), 1336 (m), 1298 (m), 1228 (m), 1166 (s), 1110 (s), 1055 (s), 738 (m), 698 (m).¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

7.33-7.48 (m, 5H, benzyl-CH), 7.18 (d, 2H, ⁴*J* = 2.3, benzoyl-CH-2'', 6''), 6.67 (t, 1H, ⁴*J* = 2.3, benzoyl-CH-4''), 4.42-4.66 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.26 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.07 (t, 4H, ³*J* = 6.3, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.56 (t, 4H, ³*J* = 6.2, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.43-3.50 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.37 (s, 6H, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.16 (ddd, 1H, ²*J* = 12.8, ³*J* = 3.1, 12.8, pip-CH₂-6), 2.14-2.23 (m, 1H, pip-CH₂-3), 2.05 (q, 4H, ³*J* = 6.2, 6.3, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 1.53-1.71 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.37-1.51 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.18-1.30 (m, 1H, pip-CH₂-4).

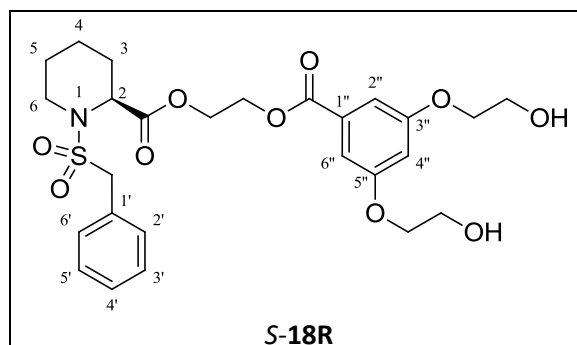
¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 166.0 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 160.1 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 131.3 (1C, benzoyl-C_q-1''), 131.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 128.4 (1C, benzyl-CH-4'), 108.0 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 106.6 (1C, benzoyl-CH-4''), 69.1 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 65.2 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 62.9 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.5 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 58.7 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 55.9 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 29.5 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 27.9 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-((3,5-Di(2-hydroxyethoxy)benzoyl)oxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-18R)

In Anlehnung an die Vorschriften von McOmie *et al.*¹²⁵ und Vivekananada *et al.*¹²⁶ wurden 260 mg (449 μ mol) 2-((3,5-Di(2-methoxyethoxy)benzoyl)oxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-18P) in 10 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt. Bei 0 °C wurden 1.35 mL (1.35 μ mol) einer 1 M BBr₃-Lösung in CH₂Cl₂ über einen Zeitraum von 6 h portionsweise zugegeben. Nachdem die

Reaktionskontrolle (DC, $R_f = 0.21$, PE:EtOAc = 1:5) kein Edukt mehr anzeigte, wurde die Reaktionsmischung mit 20 mL dem. H_2O versetzt. Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Flash-chromatographischer Reinigung (Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) konnte das gewünschte Produkt isoliert werden.



Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: $C_{26}H_{33}NO_{10}S$

Molekülmasse: 551.6 g/mol

Ausbeute: 110 mg (1.05 mmol / 76 %).

Reinheit (HPLC): 98 % (Methode II).

LogP (HPLC): 1.5

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3494 (br), 3065 (w), 3034 (w), 2942 (w), 2871 (w), 1718 (m), 1593 (m), 1444 (m), 1371 (m), 1169 (s), 1148 (m), 1126 (m), 1055 (s), 765 (m), 698 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

7.32-7.45 (m, 5H, benzyl-CH), 7.22 (d, 2H, $^4J = 2.4$, benzoyl-CH-2'', 6''), 6.70 (t, 1H, $^4J = 2.4$, benzoyl-CH-4''), 4.48-4.60 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.23 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.07-4.12 (m, 4H, 2 x O-CH₂-CH₂-OH), 3.93-3.97 (m, 4H, 2 x O-CH₂-CH₂-OH), 3.39-3.46 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.14 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.1$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.10-2.19 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.79 (s, 2H, 2 x O-CH₂-CH₂-OH), 1.50-1.68 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.33-1.47 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.13-1.28 (m, 1H, pip-CH₂-4).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 165.8 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 159.8 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 131.6 (1C, benzoyl-C_q-1''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 108.4 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 107.0 (1C, benzoyl-CH-4''), 69.6 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-OH), 62.9 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.7 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 61.3 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-OH), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-((3,5-Di(3-hydroxypropoxy)benzoyl)oxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**S-18S**)

In Anlehnung an die Vorschriften von McOmie *et al.*¹²⁵ und Vivekananada *et al.*¹²⁶ wurden 210 mg (346 μmol) 2-((3,5-Di(3-methoxypropoxy)benzoyl)oxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**S-18Q**) in 10 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt. Bei 0 °C wurden 1.38 mL (1.38 μmol) einer 1 M BBr_3 -Lösung in CH_2Cl_2 über einen Zeitraum von 6 h portionsweise zugegeben. Nachdem die Reaktionskontrolle (DC, $R_f = 0.50$, PE:EtOAc = 1:5) kein Edukt mehr anzeigte, wurde die Reaktionsmischung mit 20 mL dem. H_2O versetzt. Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Flash-chromatographischer Reinigung (Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) konnte das gewünschte Produkt isoliert werden.

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_{10}\text{S}$

Molekülmasse: 579.7 g/mol

Ausbeute: 50 mg (86 μmol / 25 %).

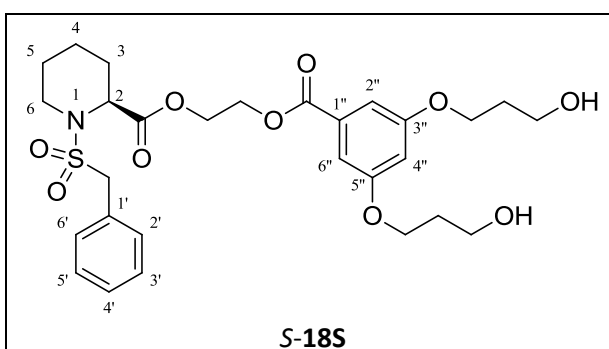
Reinheit (HPLC): 99 % (Methode II), siehe auch Stabilität Kap. 3.6.1.1 u. 6.8.1.

LogP (HPLC): 1.9

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3402 (br), 3065 (w), 3034 (w), 2928 (w), 2883 (w), 1719 (m), 1593 (m), 1447 (m), 1323 (m), 1299 (m), 1196 (m), 1165 (s), 1127 (m), 1057 (s), 739 (m), 698 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.31-7.44 (m, 5H, benzyl-CH), 7.18 (d, 2H, $^4J = 2.3$, benzoyl-CH-2'', 6''), 6.65 (t, 1H, $^4J = 2.3$, benzoyl-CH-4''), 4.47-4.60 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.23 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.12 (t, 4H, $^3J = 6.1$, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.84 (t, 4H, $^3J = 5.9$, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.39-3.47 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.1, (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.0$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.11-2.18 (m, 1H, pip-CH₂-3), 2.03 (q, 4H, $^3J = 6.1$, 5.9, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 1.80 (s, 2H, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 1.50-1.68 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.34-1.46 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.14-1.28 (m, 1H, pip-CH₂-4).



¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 165.9 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 159.9 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 131.4 (1C, benzoyl-C_q-1''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.1 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 108.0 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 106.8 (1C, benzoyl-CH-4''), 65.9 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 62.9 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 62.6 (1C, O-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 60.1 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 31.9 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

6.4.3 Umsetzung racemischer 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure mit Phenylaminoalkoholen

Allgemeine Synthesevorschrift (ASV 7): Synthese sekundärer Amine via S_N2

Es wurde ein Äquivalent eines Anilins vorgelegt und 1 - 1.5 Äquivalente 2-Bromethanol oder 2 Äquivalente 3-Chlorpropan-1-ol nach Nicolaou *et al.*¹²⁷ zugegeben. Anschließend wurde solange bei 70 °C erhitzt bis die DC-Kontrolle (siehe zugehörige Tabelle) eine vollständige Umsetzung anzeigte. Darauf wurde 20 mL dem. H₂O zur Reaktionsmischung gegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak entfernt. Das Rohprodukt wurde Flash-chromatographisch (siehe zugehörige Tabelle) gereinigt, um das Produkt zu erhalten.

2-((3,4,5-Trimethoxyphenyl)amino)ethanol (**21A**)

Ansatz (ASV 7):

3,4,5-Trimethoxyanilin:	250 mg	(1.37 mmol)
2-Bromethanol:	97 µL	(1.37 mmol)

Summenformel: C₁₁H₁₇O₄

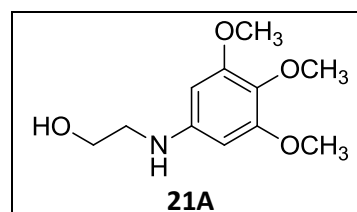
Molekülmasse: 227.3 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.36 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100



Ausbeute:

130 mg (572 μmol / 42 %).

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹²⁷

2-((3,4,5-Trimethoxyphenyl)amino)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**22A**)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	106 mg	(374 μmol)
DMAP:	18 mg	(150 μmol)
EDC·HCl:	108 mg	(561 μmol)
2-((3,4,5-Trimethoxyphenyl)amino)ethanol (21A):	85 mg	(374 μmol)

Aussehen: braunes Öl
 Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$
 Molekülmasse: 492.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.27$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

170 mg (345 μmol / 92 %).

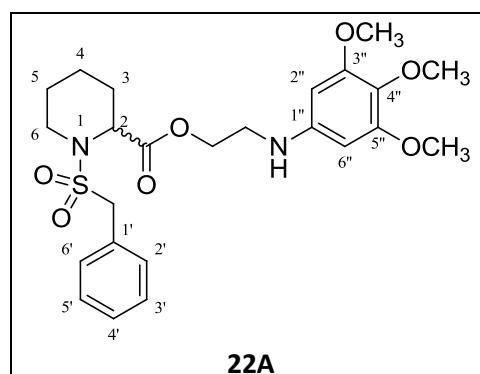
Reinheit (HPLC): 98 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.5

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3373 (w), 3062 (w), 3031 (w), 2937 (w), 2858 (w), 1733 (m), 1602 (m), 1508 (m), 1454 (m), 1335 (m), 1234 (m), 1179 (m), 1121 (s), 739 (m), 698 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.40-7.45 (m, 5H, benzyl-CH), 5.90 (s, 2H, phenylamino-CH-2'', 6''), 4.29-4.44 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-NH-Ar, pip-CH-2), 4.25 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.08 (s, 1H, CH₂-NH-Ar), 3.81 (s, 6H,



Experimentalteil

2 x m-O-CH₃), 3.76 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.37-3.43 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 3.37-3.43 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.14 (ddd, 1H, ²J = 12.8, ³J = 2.9, 12.8, pip-CH₂), 2.07-2.16 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.47-1.69 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.33-1.46 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.13-1.25 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.5 (1C, CO-O-CH₂), 154.0 (2C, phenylamino-C_q-3'', 5''), 144.4 (1C, phenylamino-C_q-4''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 130.5 (1C, phenylamino-C_q-1''), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.7 (1C, benzyl-CH-4'), 128.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 91.0 (2C, phenylamino-CH-2'', 6''), 63.8 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 61.1 (1C, p-O-CH₃), 59.0 (1C, benzyl-CH₂), 56.2 (1C, pip-CH-2), 56.0 (2C, 2 x m-O-CH₃), 43.7 (1C, pip-CH₂-6), 43.3 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 27.5 (1C, pip-CH₂-3), 24.8 (1C, pip-CH₂-5), 20.2 (1C, pip-CH₂-4).

Benzyl 4-((2-hydroxyethyl)amino)benzoat (**21B**)

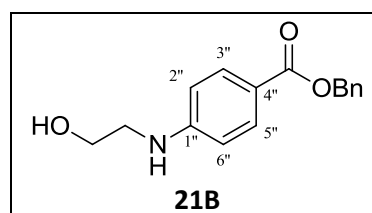
Ansatz (ASV 5, SV 1):

4-Aminobenzoessäure:	500 mg	(3.65 mmol)
K ₂ CO ₃ :	554 mg	(4.01 mmol)
Benzylbromid:	476 µL	(4.01 mmol)

Ansatz (ASV 7):

Benzyl 4-aminobenzoat (21Bv):	250 mg	(1.10 mmol)
2-Bromethanol:	78 µL	(1.10 mmol)

Aussehen:	braunes Öl
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃
Molekülmasse:	271.3 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

ASV 5:	R _f = 0.71 (PE:EtOAc = 1:1).
ASV 7:	R _f = 0.33 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

ASV 7:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
--------	--------------------------------------

Ausbeute:

ASV 5: 820 mg (3.61 mmol / 99 %).

ASV 7: 110 mg (405 μ mol / 37 %).Spektroskopische Daten zu **21B**:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3405 (br), 3065 (w), 3031 (w), 2942 (w), 2861 (w), 1706 (m), 1608 (m), 1596 (m), 1277 (m), 1226 (m), 1105 (s), 1058 (m), 748 (m), 696 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.88-7.95 (m, 2H, phenylamino-CH-3'', 5''), 7.29-7.46 (m, 5H, benzyl-CH), 6.56-6.63 (m, 2H, phenylamino-CH-2'', 6''), 5.32 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.48 (s, 1H, CH₂-NH-Ar), 3.86 (dd, 2H, $^2J = 10.2$, $^3J = 5.0$, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 3.36 (t, 2H, $^3J = 5.0$, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 1.65 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

166.6 (1C, CO-O-CH₂), 152.0 (1C, phenylamino-C_q-1''), 131.7 (2C, phenylamino-CH-3'', 5''), 128.5 (2C, benzyl-CH), 128.0 (3C, benzyl-CH), 118.7 (1C, phenylamino-C_q-4''), 111.8 (2C, phenylamino-CH-2'', 6''), 66.0 (1C, benzyl-CH₂), 61.1 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 45.3 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-Ar).

(R, S)-4-((2-((1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonyl)oxy)ethyl)amino)benzoesäure (**22B**)

Ansatz (ASV 2):

<i>(R, S)</i> -1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	178 mg	(627 μ mol)
DMAP:	31 mg	(251 μ mol)
EDC·HCl:	180 mg	(940 μ mol)
Benzyl 4-((2-hydroxyethyl)amino)benzoat (21B):	170 mg	(627 μ mol)

Ansatz (ASV 6):

2-((4-((Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (22Bv))	220 mg	(410 μ mol)
--	--------	-----------------

Experimentaltteil

Aussehen: braunes Öl
Summenformel: $C_{29}H_{32}N_2O_6S$
Molekülmasse: 446.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

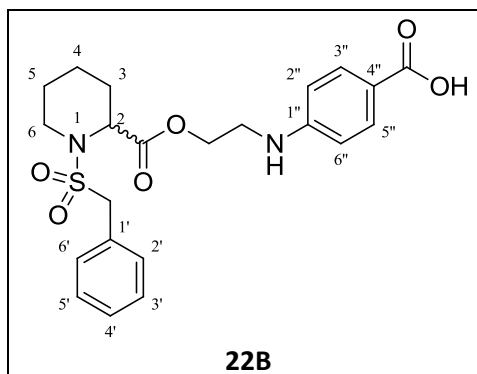
ASV 2: $R_f = 0.63$ (PE:EtOAc = 1:1).
ASV 6: $R_f = 0.33$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

ASV 2: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
ASV 6: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

ASV 2: 240 mg (447 μmol / 71 %).
ASV 6: 170 mg (381 μmol / 93 %).



Analytische und spektroskopische Daten zu 22B:

Reinheit (HPLC): 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): -0.3

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3380 (w), 3301 - 2374 (w), 3031 (w), 2929 (w), 1736 (m), 1668 (m), 1600 (s), 1530 (m), 1455 (m), 1317 (m), 1273 (m), 1172 (s), 1124 (s), 737 (m), 696 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.86-7.95 (m, 2H, phenylamino-CH-3'', 5''), 7.33-7.47 (m, 5H, benzyl-CH), 6.57-6.64 (m, 2H, phenylamino-CH-2'', 6''), 4.39-4.46 (m, 1H, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 4.27-4.36 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-Ar, pip-CH-2), 4.26 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.75 (s, 1H, CH₂-NH-Ar), 3.50 (t, 2H, $^3J = 5.1$, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 3.34-3.41 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.10 (ddd, 1H, $^2J = 13.1$, $^3J = 3.1$, 13.1, pip-CH₂-6), 2.03-2.14 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.53-1.67 (m, 2H, pip-CH₂-4, 5), 1.30-1.52 (m, 2H, pip-CH₂-3, 5), 1.05-1.22 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.4 (2C, CO-O-CH₂, CO-OH), 152.2 (1C, phenylamino-C_q-1''), 132.3 (2C, phenylamino-CH-3'', 5''), 130.8 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.1 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.7 (1C, benzyl-CH-4'), 128.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 118.7 (1C, phenylamino-C_q-4''), 111.7 (2C, phenylamino-CH-2'', 6''), 63.4 (1C,

O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 59.0 (1C, benzyl-CH₂), 56.3 (1C, pip-CH-2), 43.8 (1C, pip-CH₂-6), 41.9 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 27.3 (1C, pip-CH₂-3), 24.7 (1C, pip-CH₂-5), 20.1 (1C, pip-CH₂-4).

Benzyl 3-((2-hydroxyethyl)amino)benzoat (21C)

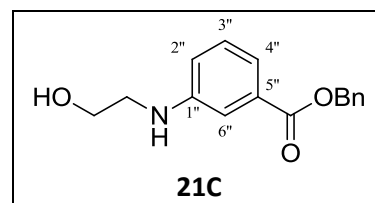
Ansatz (ASV 5, SV 1):

3-Aminobenzoessäure:	2.00 g	(14.6 mmol)
K ₂ CO ₃ :	2.22 g	(16.0 mmol)
Benzylbromid:	1.91 mL	(16.0 mmol)

Ansatz (ASV 7):

Benzyl 3-aminobenzoat (21Cv):	450 mg	(1.98 mmol)
2-Bromethanol:	211 µL	(2.97 mmol)

Aussehen:	braunes Öl
Summenformel:	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃
Molekülmasse:	271.3 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

ASV 5: R_f = 0.40 (PE:EtOAc = 3:1).

ASV 7: R_f = 0.35 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

ASV 7: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

ASV 5: 3.20 g (14.1 mmol / 97 %).

ASV 7: 190 mg (700 µmol / 35 %).

Spektroskopische Daten zu 21C:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3389 (br), 3065 (w), 3034 (w), 2942 (w), 2878 (w), 1708 (m), 1605 (m), 1511 (m), 1278 (s), 1229 (s), 1103 (m), 749 (s), 795 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.52-7.56 (m, 2H, phenylamino-CH-2'', 6''), 7.33-7.50 (m, 5H, benzyl-CH), 7.26-7.32 (m, 1H, phenylamino-CH-3''), 6.99 (ddd, 1H, ³J = 8.1, ⁴J = 0.9, 2.5, phenylamino-CH-4''), 5.37 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.88-3.92 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 3.36-3.40 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-Ar).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

166.5 (1C, CO-O-CH₂), 146.7 (1C, phenylamino-C_q-1''), 136.1 (1C, benzyl-C_q), 131.2 (1C, phenylamino-C_q-5''), 129.4 (1C, phenylamino-CH-3''), 128.6 (2C, benzyl-CH), 128.2 (1C, benzyl-CH), 128.1 (2C, benzyl-CH), 120.5 (1C, phenylamino-CH-2''), 119.0 (1C, phenylamino-CH-4''), 115.1 (1C, phenylamino-CH-6''), 66.7 (1C, benzyl-CH₂), 60.7 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 47.2 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-Ar).

(*R, S*)-3-((2-((1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonyl)oxy)ethyl)amino)benzoesäure (**22C**)

Ansatz (ASV 2):

(<i>R, S</i>)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	198 mg	(700 μmol)
DMAP:	34 mg	(280 μmol)
EDC·HCl:	175 mg	(910 μmol)
3-((2-Hydroxyethyl)amino)benzoesäurebenzylester (21B):	190 mg	(700 μmol)

Ansatz (ASV 6):

2-((3-((Benzyloxy)carbonyl)phenyl)amino)ethyl (<i>R, S</i>)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (22Cv):	280 mg	(5220 μmol)
---	--------	-------------

Aussehen:	braunes Öl
Summenformel:	C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O ₆ S
Molekülmasse:	446.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

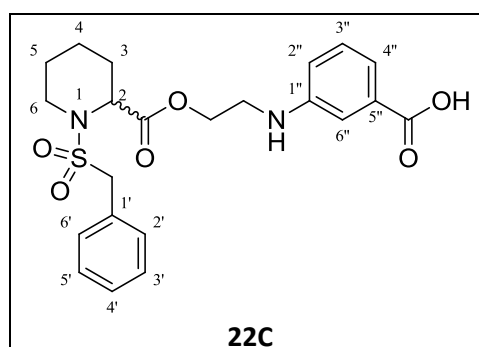
ASV 2: R_f = 0.14 (PE:EtOAc = 2:1).

ASV 6: R_f = 0.44 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

ASV 2: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

ASV 6: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100



Ausbeute:

ASV 2: 280 mg (522 μ mol / 75 %).ASV 6: 230 mg (515 μ mol / 99 %).**Analytische und spektroskopische Daten zu 22C:**

Reinheit (HPLC): 91 % (Methode I).

LogP (HPLC): -0.7

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3397 (w), 3312 - 2371 (w), 3062 (w), 3034 (w), 2945 (w), 2857 (w), 1697 (m), 1605 (m), 1588 (m), 1454 (m), 1332 (m), 1245 (m), 1198 (m), 1127 (s), 739 (m), 697 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

7.31-7.47 (m, 7H, phenylamino-CH-2''/4'', 6'', benzyl-CH), 7.22-7.25 (m, 1H, phenylamino-CH-3''), 6.87 (d, 1H, ³*J* = 7.8, phenylamino-CH-2''/4''), 4.29-4.46 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-NH-Ar, pip-CH-2), 4.26 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.48 (t, 2H, ³*J* = 4.9, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 3.36-3.43 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.11 (ddd, 1H, ²*J* = 12.8, ³*J* = 2.7, 12.8, pip-CH₂-6), 2.05-2.14 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.45-1.66 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.31-1.44 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.09-1.23 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.5 (2C, CO-O-CH₂, CO-OH), 147.7 (1C, phenylamino-C_q-1''), 137.9 (1C, phenylamino-C_q-5''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, phenylamino-CH-3''), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.7 (1C, benzyl-CH-4'), 128.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 119.6 (1C, phenylamino-CH-2''/4''), 118.7 (1C, phenylamino-CH-2''/4''), 113.7 (1C, phenylamino-CH-6''), 63.7 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 58.9 (1C, benzyl-CH₂), 56.3 (1C, pip-CH-2), 43.7 (1C, pip-CH₂-6), 42.5 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-6), 27.4 (1C, pip-CH₂-3), 24.8 (1C, pip-CH₂-5), 20.2 (1C, pip-CH₂-4).

2-((4-Nitrophenyl)amino)ethanol (21D)

Ansatz (ASV 7):

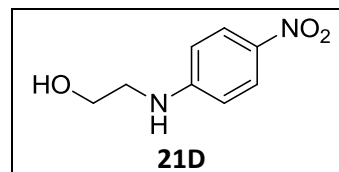
4-Nitroanilin:	1.00 g	(7.24 mmol)
2-Bromethanol:	565 µL	(7.96 mmol)

Aussehen: gelber Feststoff

Summenformel: C₈H₁₀N₂O₃

Molekülmasse: 271.3 g/mol

Schmp: 112–117 °C (PE/EtOAc); Lit.: 109–111 °C (EtOAc).¹⁷⁵



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.41 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

430 mg (2.36 mmol / 33 %); Lit.: 94%.¹²⁸

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹²⁷

2-((4-Nitrophenyl)amino)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (22D)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	156 mg	(549 µmol)
DMAP:	27 mg	(220 µmol)
EDC·HCl:	150 mg	(823 µmol)
2-((4-Nitrophenyl)amino)ethanol (21D):	100 mg	(549 µmol)

Aussehen: gelber Feststoff
 Summenformel: $C_{21}H_{25}N_3O_6S$
 Molekülmasse: 447.2 g/mol
 Schmp: 116–119 °C (PE:EtOAc).

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.41$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

150 mg (335 μ mol / 61 %).

Reinheit (HPLC): 97 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.7

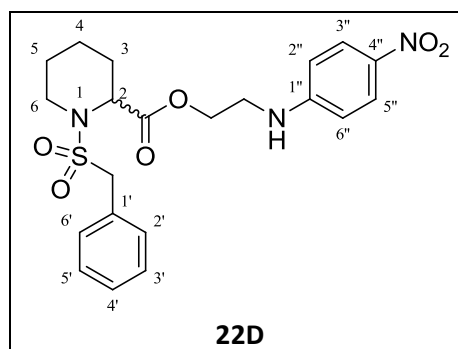
IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3372 (w), 3062 (w), 3031 (w), 2944 (w), 2857 (w), 1723 (m), 1596 (s),
 1505 (m), 1333 (m), 1179 (m), 1125 (m), 1107 (s), 751 (m), 692 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

8.04-8.13 (m, 2H, phenylamino-CH-3'', 5''), 7.35-7.45 (m, 5H, benzyl-CH), 6.54-6.63 (m, 2H,
 phenylamino-CH-2'', 6''), 5.39 (t, 1H, $^3J = 5.2$, CH₂-NH-Ar), 4.45 (td, 1H, $^2J = 10.6$, $^3J = 5.2$,
 O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 4.22-4.32 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-NH-Ar, benzyl-CH₂, pip-CH-2), 3.52 (dd, 2H,
 $^2J = 10.8$, $^3J = 5.2$, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 3.32-3.39 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.09 (ddd, 1H, $^2J = 12.9$, $^3J = 2.9$,
 12.9, pip-CH₂-6), 2.05-2.12 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.55-1.66 (m, 2H, pip-CH₂-4, 5), 1.30-1.49 (m, 2H,
 pip-CH₂-3, 5), 1.06-1.21 (m, 1H, pip-CH₂-4).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 153.0 (1C, phenylamino-C_q-1''), 138.3 (1C, phenylamino-C_q-4''), 130.8 (2C,
 benzyl-CH-2', 6'), 129.0 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.9 (1C, benzyl-CH-4'), 128.7 (2C, benzyl-CH-3', 5'),
 126.4 (2C, phenylamino-CH-3'', 5''), 111.3 (2C, phenylamino-CH-2'', 6''), 63.1 (1C,
 O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 59.0 (1C, benzyl-CH₂), 56.5 (1C, pip-CH-2), 44.0 (1C, pip-CH₂-6), 41.8 (1C,
 O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 27.1 (1C, pip-CH₂-3), 24.6 (1C, pip-CH₂-5), 20.0 (1C, pip-CH₂-4).

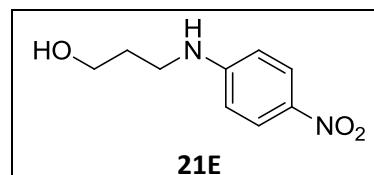


3-((4-Nitrophenyl)amino)propan-1-ol (21E)

Ansatz (ASV 7):

4-Nitroanilin:	500 mg	(2.73 mmol)
3-Chlorpropan-1-ol:	933 μ L	(13.7 mmol)

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃
Molekülmasse:	196.2 g/mol
Schmp:	83–84 °C (PE:EtOAc).



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.41 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

1.05 g (5.35 mmol / 74 %); Lit.: 58 %.¹²⁹

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹²⁹

3-((4-Nitrophenyl)amino)propyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (22E)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	289 mg	(1.02 mmol)
DMAP:	50 mg	(408 μ mol)
EDC·HCl:	293 mg	(1.53 mmol)
3-((4-Nitrophenyl)amino)propan-1-ol (21E):	200 mg	(1.02 mmol)

Aussehen: gelbes Öl
 Summenformel: $C_{22}H_{27}N_3O_6S$
 Molekülmasse: 461.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.45$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

340 mg (737 μ mol / 72 %).

Reinheit (HPLC): 98 % (Methode I).

LogP (HPLC): 3.0

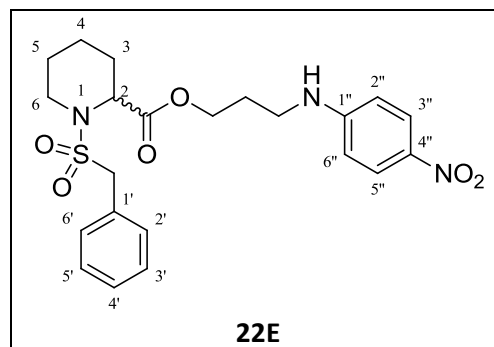
IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3375 (w), 3065 (w), 3034 (w), 2944 (w), 2857 (w), 1733 (m), 1598 (s), 1455 (m), 1378 (m), 1178 (m), 1127 (m), 1106 (s), 833 (m), 738 (m), 696 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

8.05-8.11 (m, 2H, phenylamino-CH-3'', 5''), 7.36-7.45 (m, 5H, benzyl-CH), 6.52-6.58 (m, 2H, phenylamino-CH-2'', 6''), 5.00 (t, 1H, $^3J = 4.6$, CH₂-NH-Ar), 4.21-4.35 (m, 5H, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar, benzyl-CH₂, pip-CH-2), 3.35-3.45 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar, pip-CH₂-6), 3.15 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 2.9$, 12.7, pip-CH₂-6), 2.06-2.14 (m, 1H, pip-CH₂-3), 2.01 (quin, 2H, $^3J = 6.2$, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 1.56-1.71 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.33-1.55 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.12-1.25 (m, 1H, pip-CH₂-4).

2-((4-Aminophenyl)amino)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**22F**)

Zur Reduktion der Nitrogruppe wurden 250 mg (559 μ mol) 2-((4-Nitrophenyl)amino)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**22D**) wurden in 20 mL EtOAc gelöst und mit katalytischen Mengen Pd/C in einer Hydrierbombe unter 10 bar Wasserstoffdruck solange bei RT hydriert, bis die Reaktionskontrolle (DC, $R_f = 0.42$, PE:EtOAc = 1:10) kein Edukt mehr anzeigte. Anschließend wurde Pd/C abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und die Reaktionsmischung Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt.



Aussehen: braunes Öl

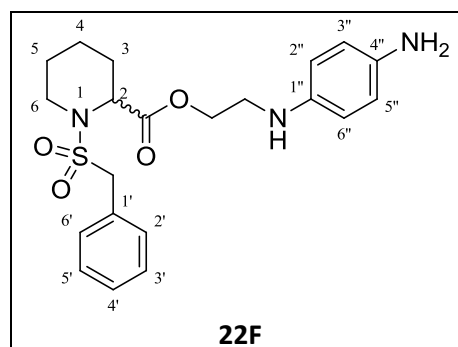
Summenformel: $C_{21}H_{27}N_3O_4S$

Molekülmasse: 417.5 g/mol

Ausbeute: 200 mg (479 μ mol / 86 %).

Reinheit (HPLC): Zersetzung (Methode I).

LogP (HPLC): 1.7



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3412 (w), 3355 (w), 3062 (w), 3031 (w), 2943 (w), 2859 (w), 1730 (m), 1615 (m), 1515 (s), 1455 (m), 1375 (m), 1322 (m), 1147 (m), 1125 (s), 738 (m), 697 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

7.32-7.48 (m, 5H, benzyl-CH), 6.58-6.65 (m, 2H, phenylamino-CH-3'', 5''), 6.52-6.58 (m, 2H, phenylamino-CH-2'', 6''), 4.45 (d, 1H, $^3J = 4.0$, pip-CH-2), 4.35-4.42 (m, 1H, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 4.27-4.34 (m, 1H, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 4.26 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.34-3.45 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-Ar, pip-CH₂-6), 3.12 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.0$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.08-2.16 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.49-1.68 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.34-1.47 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.13-1.25 (m, 1H, pip-CH₂-4).

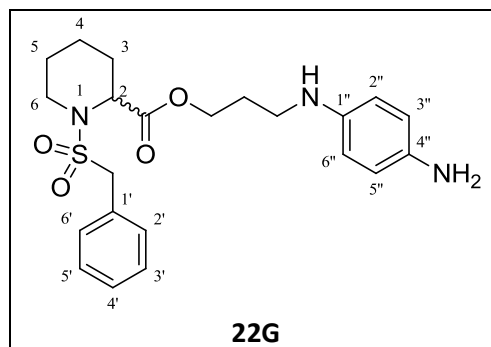
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 140.4 (1C, phenylamino-C_q-1''), 138.3 (1C, phenylamino-C_q-4''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.6 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 116.9 (2C, phenylamino-CH-3'', 5''), 115.1 (2C, phenylamino-CH-2'', 6''), 64.1 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 58.9 (1C, benzyl-CH₂), 56.2 (1C, pip-CH-2), 44.0 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-Ar), 43.6 (1C, pip-CH₂-6), 27.6 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.2 (1C, pip-CH₂-4).

3-((4-Aminophenyl)amino)propyl (*R, S*)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**22G**)

Zur Reduktion der Nitrogruppe wurden 289 mg (1.02 mmol) 3-((4-Nitrophenyl)amino)-propyl (*R, S*)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**22E**) wurden in 20 mL EtOAc gelöst und mit katalytischen Mengen Pd/C in einer Hydrierbombe unter 10 bar Wasserstoffdruck solange bei RT hydriert, bis die Reaktionskontrolle (DC, $R_f = 0.54$, PE:EtOAc = 1:10) kein Edukt mehr anzeigt. Anschließend wurde Pd/C abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und die Reaktionsmischung Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen:	braunes Öl
Summenformel:	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₄ S
Molekülmasse:	431.6 g/mol
Ausbeute:	170 mg (394 μmol / 91 %).
Reinheit (HPLC):	Zersetzung (Methode I).
LogP (HPLC):	1.8
IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]):	3361 (w), 2927 (w), 2856 (w), 1731 (m), 1613 (m), 1515 (m), 1455 (m), 1322 (m), 1249 (m), 1177 (m), 1125 (s), 822 (m).



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.33-7.47 (m, 5H, benzyl-CH), 6.57-6.63 (m, 2H, phenylamino-CH-3'', 5''), 6.49-6.54 (m, 2H, phenylamino-CH-2'', 6''), 4.53 (d, 1H, ³J = 4.8, pip-CH-2), 4.22-4.37 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar, benzyl-CH₂), 3.40-3.49 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.10-3.21 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar, CH₂-NH-Ar, pip-CH₂-6), 3.06 (s, 2H, NH₂), 2.09-2.18 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.95 (quin, 2H, ³J = 6.5, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 1.54-1.71 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.36-1.50 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.14-1.28 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

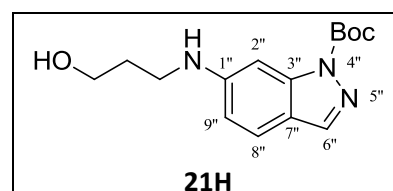
171.5 (1C, CO-O-CH₂), 141.1 (1C, phenylamino-C_q-1''), 137.9 (1C, phenylamino-C_q-4''), 131.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 116.9 (2C, phenylamino-CH-3'', 5''), 114.6 (2C, phenylamino-CH-2'', 6''), 63.4 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (1C, pip-CH-3), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 41.7 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 28.7 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.4 (1C, pip-CH₂-4).

tert-Butyl 5-((3-hydroxypropyl)amino)-1H-indazol-1-carboxylat (**21H**)

Ansatz (ASV 7):

<i>tert</i> -Butyl 5-amino-1H-indazol-1-carboxylat:	300 mg	(1.29 mmol)
3-Chloropropan-1-ol:	538 μL	(6.43 mmol)

Aussehen:	braunes Öl
Summenformel:	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃
Molekülmasse:	291.4 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.48 (CH₂Cl₂:MeOH 20:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: CH₂Cl₂:MeOH = 100:0 bis 50:50

Ausbeute:

190 mg (652 μmol / 51 %).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3398 (w), 3065 (w), 2955 (w), 1711 (m), 1692 (m), 1417 (m), 1293 (m), 1188 (m), 1120 (m), 1137 (s), 1019 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.93 (d, 1H, ⁴J = 0.8, indazol-CH-6''), 7.41 (dd, 1H, ³J = 8.6, ⁴J = 0.4, indazol-CH-8''), 7.27-7.30 (m, 1H, indazol-CH-2''), 6.59 (dd, 1H, ³J = 8.6, ⁴J = 2.0, indazol-CH-9''), 4.40 (s, 1H, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 3.82 (t, 2H, ³J = 5.9, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 3.35 (t, 2H, ³J = 6.5, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 1.88-1.96 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 1.70 (s, 9H, (1C, (CH₃)₃C-O-CO).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

149.8 (1C, indazol-C_q-1''), 149.7 (1C, (CH₃)₃C-O-CO), 142.1 (1C, indazol-C_q-3''), 139.6 (1C, indazol-CH-6''), 121.5 (1C, indazol-CH-8''), 117.7 (1C, indazol-C_q-7''), 113.4 (1C, indazol-CH-2''), 94.5 (1C, indazol-CH-9''), 84.2 (1C, (CH₃)₃C-O-CO), 61.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 41.6 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 31.5 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 28.2 (1C, (CH₃)₃C-O-CO).

3-((1H-Indazol-5-yl)amino)propyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (22H)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	146 mg	(515 μmol)
DMAP:	25 mg	(206 μmol)
EDC·HCl:	128 mg	(669 μmol)
<i>tert</i> -Butyl 5-((3-hydroxypropyl)amino)-1H-indazol-1-carboxylat (21H):	150 mg	(515 μmol)

Ansatz (ASV 3, SV 2):

<i>tert</i> -Butyl (R, S)-5-((3-((1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonyloxy)propyl)amino)-1H-indazol-1-carboxylat (22Hv):	200 mg	(359 μmol)
--	--------	------------

Aussehen: braunes Öl
 Summenformel: $C_{23}H_{28}N_4O_4S$
 Molekülmasse: 456.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

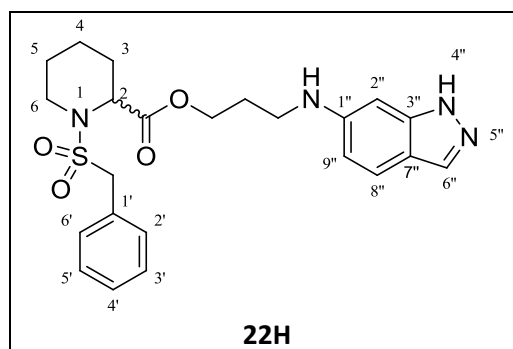
ASV 2: $R_f = 0.37$ (PE:EtOAc = 1:1).
 ASV 3: $R_f = 0.13$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

ASV 2: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
 ASV 3: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

ASV 2: 210 mg (377 μ mol / 73 %).
 ASV 3: 140 mg (307 μ mol / 85 %).


Analytische und spektroskopische Daten zu S-18Q:

Reinheit (HPLC): 98 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.3

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3388 (w), 3065 (w), 3031 (w), 2941 (w), 2861 (w), 1731 (m), 1632 (m), 1455 (m), 1321 (m), 1198 (m), 1177 (m), 1125 (s), 738 (m), 697 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

7.86 (d, 1H, $^4J = 0.9$, indazol-CH-6''), 7.34-7.48 (m, 6H, indazol-CH-8'', benzyl-CH), 6.53-6.55 (m, 1H, indazol-CH-2''), 6.51 (dd, 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 2.0$, indazol-CH-9''), 4.47 (d, 1H, $^3J = 4.2$, pip-CH-2), 4.31 (t, 2H, $^3J = 5.9$, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 4.28 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.42-3.49 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.31 (dt, 2H, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.8$, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 3.19 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.0$, 12.9, pip-CH₂-6), 2.10-2.16 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.98-2.06 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 1.48-1.70 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.32-1.47 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.12-1.25 (m, 1H, pip-CH₂-4).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]):

171.6 (1C, CO-O-CH₂), 147.7 (1C, indazol-C_q-1''), 142.3 (1C, indazol-C_q-3''), 134.6 (1C, indazol-CH-6''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.7 (1C, benzyl-CH-4'), 128.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 121.4 (1C, indazol-CH-8''), 116.2 (1C, indazol-C_q-7''), 112.7 (1C, indazol-CH-9''), 88.2 (1C, indazol-CH-2''), 63.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 59.0 (1C, benzyl-CH₂),

56.2 (1C, pip-CH-2), 43.6 (1C, pip-CH₂-6), 40.6 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 28.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 27.6 (1C, pip-CH₂-3), 24.8 (1C, pip-CH₂-5), 20.2 (1C, pip-CH₂-4).

2-((3,4,5-Trimethoxyphenyl)amino)propan-1-ol (**21I**)

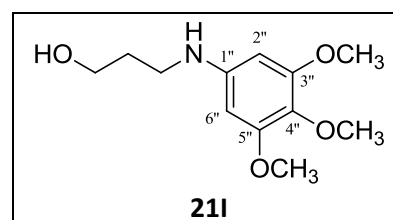
1. Klassischer Ansatz

Nach einer abgewandelten Vorschrift von Sajiki *et al.*¹³⁰ wurden 250 mg (1.37 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und katalytische Mengen Pd/C in 20 mL MeOH vorgelegt und 466 μ L (6.82 mmol) 3-Hydroxypropannitril zugegeben. Anschließend wurde bei RT in einer Hydrierbombe bei 15 bar Wasserstoffdruck für 4 d hydriert. Nachdem die DC-Kontrolle ($R_f = 0.27$, PE:EtOAc = 1:5) die Vollständigkeit der Reaktion anzeigte, wurde das Pd/C abfiltriert und die Reaktionsmischung Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt, um das Produkt zu erhalten.

2. Mikrowellen Ansatz

Es wurden 500 mg (2.73 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und katalytische Mengen Pd/C in 10 mL MeOH vorgelegt und 933 μ L (13.7 mmol) 3-Hydroxypropannitril zugegeben. Anschließend wurde in einer Synthwave[®] Mikrowelle bei 100 °C und bei 20 bar Wasserstoffdruck für 3 h hydriert. Nachdem die DC-Kontrolle ($R_f = 0.27$, PE:EtOAc = 1:5) die Vollständigkeit der Reaktion anzeigte, wurde das Pd/C abfiltriert und die Reaktionsmischung Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt, um das Produkt zu erhalten.

Aussehen:	braunes Öl
Summenformel:	C ₁₂ H ₁₉ O ₄
Molekülmasse:	241.3 g/mol
Ausbeute:	1. 160 mg (663 μ mol / 49 %). 2. 390 mg (1.62 mmol / 59 %).



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3377 (m), 2991 (w), 2936 (m), 2878 (w), 1596 (m), 1507 (s), 1231 (m), 1122 (s), 1003 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

5.89 (s, 2H, phenylamino-CH-2'', 6''), 3.80-3.85 (m, 6H, 2 x m-O-CH₃, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar, CH₂-NH-Ar), 3.76 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.26 (t, 2H, ³ J = 6.5, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 1.89 (quin, 2H, ² J = 12.4, ³ J = 6.5, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 1.56 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

154.0 (2C, phenylamino-C_q-3'', 5''), 145.1 (1C, phenylamino-C_q-4''), 130.3 (1C, phenylamino-C_q-1''), 90.7 (2C, phenylamino-CH-2'', 6''), 61.8 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 61.1 (1C, p-O-CH₃), 56.0 (2C, 2 x m-O-CH₃), 42.5 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 32.0 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar).

3-((3,4,5-Trimethoxyphenyl)amino)propyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**22I**)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	458 mg	(1.62 mmol)
DMAP:	79 mg	(647 μmol)
EDC·HCl:	403 mg	(2.10 mmol)
2-((3,4,5-Trimethoxyphenyl)amino)propan-1-ol (21I):	390 mg	(1.62 mmol)

Aussehen: braunes Öl

Summenformel: C₂₅H₃₄N₂O₇S

Molekülmasse: 506.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.40 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

790 mg (1.56 mmol / 96 %).

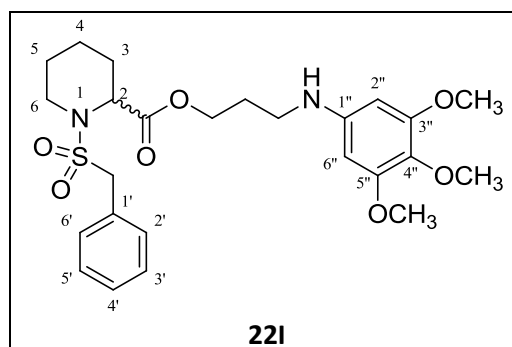
Reinheit (HPLC): 95 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.5

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3388 (w), 3065 (w), 3031 (w), 2935 (w), 1732 (m), 1606 (m), 1508 (m), 1454 (m), 1335 (m), 1234 (m), 1179 (m), 1122 (s), 738 (m), 697 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.41-7.47 (m, 5H, benzyl-CH), 5.86 (s, 2H, phenylamino-CH-2'', 6''), 4.45-4.50 (m, 1H, pip-CH-2), 4.26-4.38 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 4.26 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.82 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.76 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.69 (s, 1H, CH₂-NH-Ar), 3.40-3.47 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.23 (t, 2H ³J = 6.6, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 3.17 (ddd, 1H, ²J = 12.8, ³J = 3.0, 12.8, pip-CH₂-6), 2.09-2.17 (m, 1H,



pip-CH₂-3), 1.99 (quin, 2H, ³J = 6.6, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 1.50-1.71 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.48 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.14-1.29 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.6 (1C, CO-O-CH₂), 154.0 (2C, phenylamino-C_q-3'', 5''), 144.8 (1C, phenylamino-C_q-4''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 130.3 (1C, phenylamino-C_q-1''), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.6 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 90.5 (2C, phenylamino-CH-2'', 6''), 63.3 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 61.1 (1C, p-O-CH₃), 59.0 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (1C, pip-CH-2), 56.0 (2C, 2 x m-O-CH₃), 43.6 (1C, pip-CH₂-6), 41.1 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 28.6 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-((3,4-Dimethoxyphenyl)amino)propan-1-ol (**21J**)

In Anlehnung an eine Vorschrift von Sajiki *et al.*¹³⁰ wurden 500 mg (3.26 mmol) 3,4-Dimethoxyanilin und katalytische Mengen Pd/C in 10 mL MeOH vorgelegt und 1.11 mL (16.3 mmol) 3-Hydroxypropannitril zugegeben. Anschließend wurde in einer Synthwave® Mikrowelle bei 100 °C und bei 20 bar Wasserstoffdruck für 3 h hydriert. Nachdem die DC-Kontrolle (R_f = 0.29, PE:EtOAc = 1:4) die Vollständigkeit der Reaktion anzeigte, wurde das Pd/C abfiltriert und die Reaktionsmischung Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

Aussehen: braunes Öl

Summenformel: C₁₁H₁₇NO₃

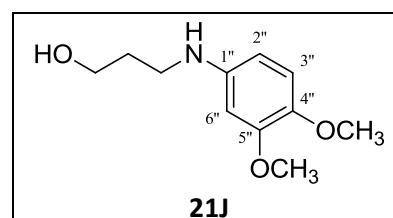
Molekülmasse: 211.3 g/mol

Ausbeute: 330 mg (1.56 mmol / 48 %).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3370 (m), 2995 (w), 2934 (m), 2832 (w), 1614 (m), 1595 (m), 1513 (s), 1228 (s), 1209 (m), 825 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

6.75 (d, 1H, ³J = 8.5, phenylamino-CH-3''), 6.28 (d, 1H, ⁴J = 2.6, phenylamino-CH-6''), 6.19 (dd, 1H, ⁴J = 2.6, ³J = 8.5, phenylamino-CH-2''), 3.84 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.81-3.83 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 3.80 (s, 3H, m-O-CH₃), 3.25 (t, 2H, ³J = 6.4, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 2.66 (s, 1H, OH), 1.84-1.91 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar).



¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

150.0 (1C, phenylamino-C_q-5''), 143.2 (1C, phenylamino-C_q-4''), 141.9 (1C, phenylamino-C_q-1''), 113.2 (1C, phenylamino-CH-3''), 104.1 (1C, phenylamino-CH-2''), 99.4 (1C, phenylamino-CH-6''), 62.0 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 56.7 (1C, m-O-CH₃), 55.7 (1C, p-O-CH₃), 43.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 32.0 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar).

3-((3,4-Dimethoxyphenyl)amino)propyl (*R, S*)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**22J**)

Ansatz (ASV 2):

(<i>R, S</i>)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	322 mg	(1.14 mmol)
DMAP:	56 mg	(454 μmol)
EDC-HCl:	283 mg	(1.48 mmol)
2-((3,4-Dimethoxyphenyl)amino)propan-1-ol (21J):	240 mg	(1.14 mmol)

Aussehen: braunes Öl
 Summenformel: C₂₄H₃₂N₂O₆S
 Molekülmasse: 476.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.36 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

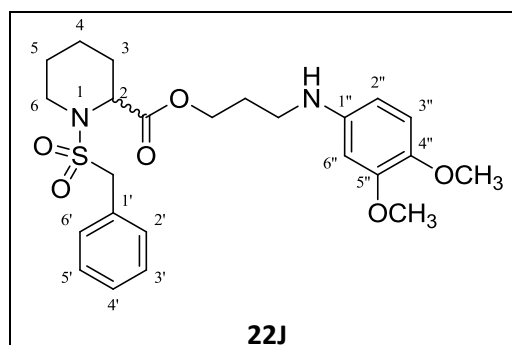
Ausbeute:

210 mg (441 μmol / 39 %).

Reinheit (HPLC): 96 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.6

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3390 (w), 3062 (w), 3034 (w), 2941 (w), 2859 (w), 1732 (m), 1615 (m), 1514 (m), 1335 (m), 1324 (m), 1231 (m), 1176 (m), 1126 (s), 824 (w), 738 (m), 697 (m).



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.34-7.47 (m, 5H, benzyl-CH), 6.74 (d, 1H, ³J = 8.6, phenylamino-CH-3''), 6.26 (d, 1H, ⁴J = 2.6, phenylamino-CH-6''), 6.15 (dd, 1H, ³J = 8.6, ⁴J = 2.6, phenylamino-CH-2''), 4.50 (d, 1H, ³J = 5.1, pip-CH-2), 4.22-4.37 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar, benzyl-CH₂), 3.83 (s, 3H, m-O-CH₃), 3.80 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.41-3.48 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.12-3.23 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar, pip-CH₂-6), 2.09-2.19 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.98 (quin, 2H, ³J = 6.4, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 1.53-1.72 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.50 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.15-1.26 (m, 1H, pip-CH₂-3).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.6 (1C, CO-O-CH₂), 150.1 (1C, phenylamino-C_q-5''), 141.7 (1C, phenylamino-C_q-4''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.6 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 113.3 (1C, phenylamino-CH-3''), 103.4 (1C, phenylamino-CH-2''), 99.1 (1C, phenylamino-CH-6''), 63.4 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 58.9 (1C, benzyl-CH₂), 56.7 (1C, m-O-CH₃), 56.1 (1C, pip-CH-2), 55.8 (1C, p-O-CH₃), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 41.4 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 28.6 (1C, O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-Ar), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

6.4.4 Umsetzung racemischer und S-Enantiomerer

1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure bzw. (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure mit Phenoxyethanolen

2-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)ethanol (**23A**)

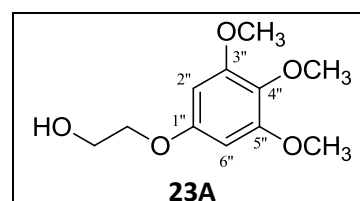
Nach Gopalakrishnan *et al.*¹³¹ wurden 500 mg (2.71 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol, 771 µL (10.9 mmol) 2-Bromethanol und 563 mg (4.07 mmol) K₂CO₃ in 20 mL abs. Aceton vorgelegt. Im Anschluss wurde bei 70 °C für 48 h erhitzt, bis die Reaktionskontrolle (DC, R_f = 0.26, PE:EtOAc = 1:1) eine vollständige Umsetzung anzeigte. Darauf wurde 20 mL dem. H₂O zur Reaktion gegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak entfernt. Das Rohprodukt wurde Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100) gereinigt, um das Produkt zu erhalten.

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₁₁H₁₆O₅

Molekülmasse: 228.2 g/mol

Ausbeute: 70 mg (307 µmol / 11 %).



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3413 (w), 2938 (w), 2838 (w), 1593 (m), 1505 (m), 1448 (m), 1225 (m), 1121 (s), 1055 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

6.18 (s, 2H, phenoxy-CH-2'', 6''), 4.04-4.08 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 3.93-3.97 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 3.84 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.79 (s, 3H, p-O-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

155.3 (1C, phenoxy-C_q-1''), 153.8 (2C, phenoxy-C_q-3'', 5''), 132.7 (1C, phenoxy-C_q-4''), 92.5 (2C, phenoxy-CH-2'', 6''), 69.6 (1C, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 61.5 (1C, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 61.0 (1C, p-O-CH₃), 56.1 (2C, 2 x m-O-CH₃).

2-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (24A)

Ansatz (ASV 2):

(<i>R, S</i>)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	79 mg	(279 μ mol)
DMAP:	14 mg	(112 μ mol)
EDC·HCl:	70 mg	(367 μ mol)
2-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)ethanol (23A):	70 mg	(307 μ mol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₄H₃₁NO₈S

Molekülmasse: 493.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.47 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

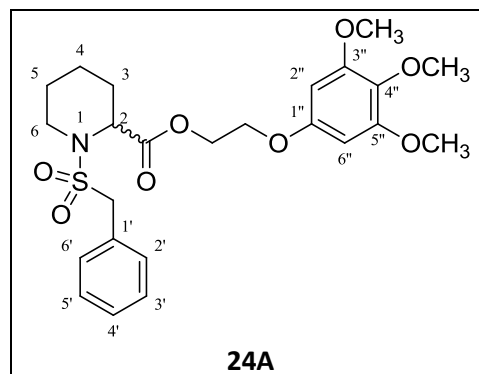
Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

80 mg (162 μ mol / 58 %).

Reinheit (HPLC): 98 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.6



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3065 (w), 3031 (w), 2940 (w), 2861 (w), 1738 (m), 1593 (m), 1505 (m), 1454 (m), 1336 (m), 1176 (m), 1122 (s), 738 (m), 698 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.32-7.47 (m, 5H, benzyl-CH), 6.12 (s, 2H, phenoxy-CH-2'', 6''), 4.62 (d, 1H, $^3J = 3.6$, pip-CH-2), 4.50-4.55 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 4.27 (s, 2H, benzyl-CH), 4.15-4.19 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 3.80 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.78 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.43-3.50 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.17 (ddd, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 3.1$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.13-2.21 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.54-1.71 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.37-1.51 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.19-1.32 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 154.9 (1C, phenoxy-C_q-1''), 153.8 (2C, phenoxy-C_q-3'', 5''), 132.8 (1C, phenoxy-C_q-4''), 131.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 92.6 (2C, phenoxy-CH-2'', 6''), 66.2 (1C, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 63.5 (1C, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 61.0 (1C, p-O-CH₃), 58.7 (1C, benzyl-CH₂), 56.1 (2C, 2 x m-O-CH₃), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

Allgemeine Synthesevorschrift (ASV 8): Veretherung

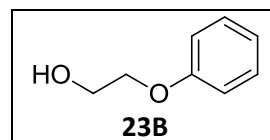
Gemäß einer abgeänderten Vorschrift von Yamakoshi *et al.*¹³² wurden ein Äquivalent eines Phenols, 1.2 - 2 Äquivalente 2-Chlorethanol und 2 Äquivalente K₂CO₃ in 20 mL abs. DMF vorgelegt. Im Anschluss wurde bei 70 °C für 48 h erhitzt, bis die Reaktion vollständig war (DC, siehe zugehörige Tabelle). Darauf wurden 20 mL dem. H₂O zur Reaktion gegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak entfernt. Das Rohprodukt wurde Flash-chromatographisch (siehe zugehörige Tabelle) gereinigt, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

2-Phenoxyethanol (23B)

Ansatz (ASV 8):

Phenol:	300 mg	(3.19 mmol)
K ₂ CO ₃ :	881 mg	(6.38 mmol)
2-Chlorethanol:	257 μL	(3.83 mmol)

Aussehen: farbloses Öl
 Summenformel: $C_8H_{10}O_2$
 Molekülmasse: 138.2 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.37$ (PE:EtOAc = 2:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

380 mg (2.75 mmol / 86 %); Lit.: 53 %.¹³³

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹⁷⁶

2-Phenoxyethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-24B)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	383 mg	(1.67 mmol)
DMAP:	41 mg	(334 μ mol)
EDC·HCl:	416 mg	(2.17 mmol)
2-Phenoxyethanol (23B):	300 mg	(2.17 mmol)

SV 2:

1- <i>tert</i> -Butyl 2-(2-phenoxyethyl) (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (S-25B):	340 mg	(973 μ mol)
---	--------	-----------------

SV 3:

2-Phenoxyethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (26B):	240 mg	(963 μ mol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	202 mg	(1.06 mmol)
DIPEA:	491 μ L	(2.89 mmol)

Experimentalteil

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: $C_{21}H_{25}NO_5S$

Molekülmasse: 403.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1: $R_f = 0.60$ (PE:EtOAc = 3:1).

SV 2: $R_f = 0.23$ (PE:EtOAc = 3:1, 5 % NEt_3).

SV 3: $R_f = 0.27$ (PE:EtOAc = 3:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

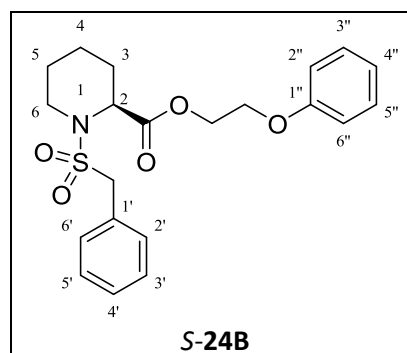
SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 340 mg (973 μmol / 58 %).

SV 2: 240 mg (963 μmol / 99 %).

SV 3: 230 mg (570 μmol / 59 %).



Analytische und spektroskopische Daten zu S-24B:

Reinheit (HPLC): 90 % (Methode II).

LogP (HPLC): 3.0

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3062 (w), 3031 (w), 2944 (w), 2861 (w), 1737 (m), 1599 (m), 1495 (m), 1336 (m), 1241 (m), 1173 (m), 1126 (s), 738 (m), 692 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.33-7.47 (m, 5H, benzyl-CH), 7.26-7.31 (m, 2H, phenoxy-CH-3'', 5''), 6.95-7.00 (m, 1H, phenoxy-CH-4''), 6.86-6.90 (m, 2H, phenoxy-CH-2'', 6''), 4.47-4.64 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-O-Ar, pip-CH-2), 4.27 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.21 (t, 2H, $^3J = 4.7$, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 3.42-3.49 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.16 (ddd, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 3.1$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.13-2.21 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.53-1.69 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.37-1.50 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.18-1.32 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 158.3 (1C, phenoxy-C_q-1''), 131.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.6 (2C, phenoxy-CH-3'', 5''), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 121.3 (1C, phenoxy-CH-4''), 114.6 (2C, phenoxy-CH-2'', 6''), 65.6 (1C, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 63.5 (1C,

O-CH₂-CH₂-O-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-(4-Chlorphenoxy)ethanol (**23C**)

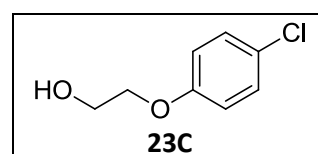
Ansatz (ASV 8):

4-Chlorphenol:	300 mg	(2.33 mmol)
K ₂ CO ₃ :	645 mg	(4.67 mmol)
2-Chlorethanol:	188 µL	(2.80 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₈H₉ClO₂

Molekülmasse: 172.6 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.23 (PE:EtOAc = 2:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

380 mg (2.20 mmol / 94 %); Lit.: 75 %.¹³⁴

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹⁷⁶

2-(4-Chlorphenoxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-**24C**)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	307 mg	(1.34 mmol)
DMAP:	33 mg	(267 µmol)
EDC·HCl:	333 mg	(1.74 mmol)
2-(4-Chlorphenoxy)ethanol (23C):	300 mg	(1.74 mmol)

SV 2:

1-*tert*-Butyl 2-(2-(4-chlorphenoxy)ethyl) (*S*)-piperidin-1,2-dicarboxylat (*S*-25C): 410 mg (1.07 mmol)

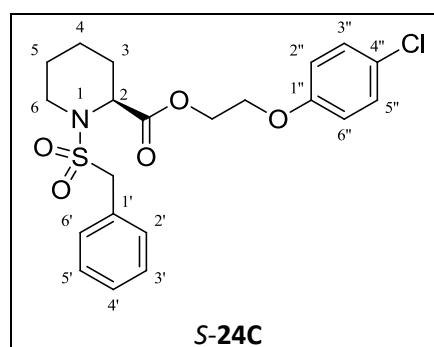
SV 3:

2-(4-Chlorphenoxy)ethyl (*S*)-piperidin-2-carboxylat (*S*-26C): 300 mg (1.06 mmol)
 Benzylsulfonsäurechlorid: 222 mg (1.16 mmol)
 DIPEA: 593 µL (3.17 mmol)

Aussehen: farbloses Öl
 Summenformel: C₂₁H₂₄ClNO₅S
 Molekülmasse: 437.9 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1: R_f = 0.60 (PE:EtOAc = 3:1).
 SV 2: R_f = 0.23 (PE:EtOAc = 3:1, 5 % NEt₃).
 SV 3: R_f = 0.27 (PE:EtOAc = 3:1).



Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
 SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 410 mg (1.07 mmol / 80 %).
 SV 2: 300 mg (1.06 mmol / 99 %).
 SV 3: 190 mg (434 µmol / 41 %).

Analytische und spektroskopische Daten zu S-24C:

Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode II).

LogP (HPLC): 3.6

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3062 (w), 3034 (w), 2943 (w), 2860 (w), 1737 (m), 1598 (m), 1491 (s), 1455 (m), 1336 (m), 1172 (s), 1147 (m), 1127 (s), 1059 (m), 824 (m), 738 (m), 696 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.33-7.46 (m, 5H, benzyl-CH), 7.20-7.25 (m, 2H, phenoxy-CH-3'', 5''), 6.78-6.83 (m, 2H, phenoxy-CH-2'', 6''), 4.46-4.62 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-O-Ar, pip-CH-2), 4.26 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.17 (t, 2H, pip-CH-2), 1.10 (s, 9H, *tert*-butyl-CH₃).

2H, $^3J = 4.7$, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 3.40-3.50 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.15 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.1$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.10-2.21 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.52-1.71 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.36-1.50 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.14-1.30 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

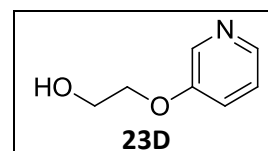
171.4 (1C, CO-O-CH₂), 156.9 (1C, phenoxy-C_q-1''), 131.0 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.5 (2C, phenoxy-CH-3'', 5''), 129.3 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 126.3 (1C, phenoxy-C_q-4''), 115.9 (2C, phenoxy-CH-2'', 6''), 66.0 (1C, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 63.3 (1C, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-(Pyridin-3-yloxy)ethanol (**23D**)

Ansatz (ASV 8):

Pyridin-3-ol:	500 mg	(5.26 mmol)
K ₂ CO ₃ :	872 mg	(6.31 mmol)
2-Chlorethanol:	706 µL	(10.5 mmol)

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₇ H ₉ NO ₂
Molekülmasse:	139.2 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.32 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

150 mg (1.08 mmol / 21 %); Lit.: 19 %.¹³⁵

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹⁷⁶

2-(Pyridin-3-yloxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**S-24D**)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	225 mg	(980 µmol)
DMAP:	24 mg	(196 µmol)
EDC·HCl:	244 mg	(1.27 mmol)
2-(Pyridin-3-yloxy)ethanol (23D):	150 mg	(1.08 mmol)

SV 2:

1- <i>tert</i> -Butyl 2-(2-(pyridin-3-yloxy)ethyl) (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (S-25D):	150 mg	(428 µmol)
---	--------	------------

SV 3:

2-(Pyridin-3-yloxy)ethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-26D):	100 mg	(400 µmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	76 mg	(400 µmol)
NMM:	132 µL	(1.20 mmol)

Aussehen: oranges Öl

Summenformel: C₂₀H₂₄N₂O₅S

Molekülmasse: 404.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.41 (PE:EtOAc = 1:10).
SV 2:	R _f = 0.13 (PE:EtOAc = 1:10, 5 % NEt ₃).
SV 3:	R _f = 0.36 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

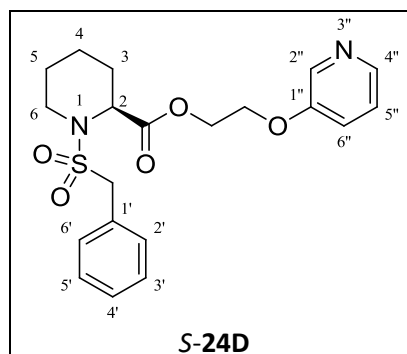
SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1:	150 mg (428 µmol / 44 %).
SV 2:	100 mg (400 µmol / 93 %).
SV 3:	110 mg (272 µmol / 68 %).

Analytische und spektroskopische Daten zu S-24D:

Reinheit (HPLC): 96 % (Methode II).



LogP (HPLC): 1.8

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3062 (w), 3034 (w), 2943 (w), 2861 (w), 1737 (m), 1576 (m), 1455 (m), 1335 (m), 1265 (m), 1174 (m), 1147 (m), 1126 (s), 739 (m), 697 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

8.31 (d, 1H, ⁴*J* = 2.3, pyridinyl-CH-2''), 8.25 (dd, 1H, ³*J* = 4.3, ⁴*J* = 1.6, pyridinyl-CH-4''), 7.33-7.47 (m, 5H, benzyl-CH), 7.19-7.25 (m, 2H, pyridinyl-CH-5'', 6''), 4.48-4.62 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-O-Ar, pip-CH-2), 4.24-4.28 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O-Ar, benzyl-CH₂), 3.40-3.48 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.16 (ddd, 1H, ²*J* = 12.8, ³*J* = 3.1, 12.8, pip-CH₂-6), 2.10-2.18 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.53-1.71 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.36-1.49 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.15-1.28 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

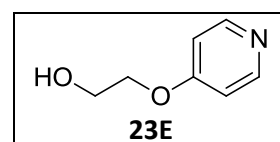
171.4 (1C, CO-O-CH₂), 154.6 (1C, pyridinyl-C_q-1''), 142.6 (1C, pyridinyl-CH-4''), 137.7 (1C, pyridinyl-CH-2''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 128.5 (1C, benzyl-CH-4'), 124.0 (1C, pyridinyl-CH-5''), 121.6 (1C, pyridinyl-CH-6''), 66.1 (1C, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 63.2 (1C, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 27.8 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

2-(Pyridin-4-yloxy)ethanol (**23E**)

Ansatz (ASV 8):

Pyridin-4-ol:	300 mg	(3.15 mmol)
K ₂ CO ₃ :	872 mg	(6.31 mmol)
2-Chlorethanol:	423 μ L	(6.31 mmol)

Aussehen: gelbes Öl
 Summenformel: C₇H₉NO₂
 Molekülmasse: 139.2 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.15 (PE:EtOAc = 1:5).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100

Ausbeute:

260 mg (1.87 mmol / 59 %); Lit.: 19 %.¹³⁵

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹⁷⁷

2-(Pyridin-4-yloxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**S-24E**)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	389 mg	(1.70 mmol)
DMAP:	42 mg	(340 µmol)
EDC·HCl:	423 mg	(2.21 mmol)
2-(Pyridin-4-yloxy)ethanol (23E):	260 mg	(1.87 mmol)

SV 2:

1- <i>tert</i> -Butyl 2-(2-(pyridin-4-yloxy)ethyl) (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (S-25E):	80 mg	(228 µmol)
---	-------	------------

SV 3:

2-(Pyridin-4-yloxy)ethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-26E):	50 mg	(200 µmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	38 mg	(200 µmol)
NMM:	66 µL	(599 µmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₀H₂₄N₂O₅S

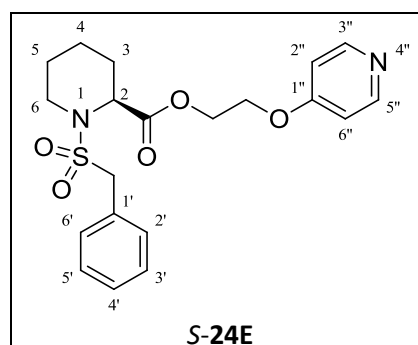
Molekülmasse: 437.9 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.22 (PE:EtOAc = 1:10).
SV 2:	R _f = 0.53 (EtOAc:MeOH = 10:1, 5 % NEt ₃).
SV 3:	R _f = 0.16 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100



Ausbeute:

SV 1: 80 mg (228 μmol / 13 %).SV 2: 50 mg (200 μmol / 87 %).SV 3: 30 mg (74 μmol / 37 %).**Analytische und spektroskopische Daten zu S-24E:**

Reinheit (HPLC): 82 % (Methode II).

LogP (HPLC): 1.7

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3065 (w), 3034 (w), 2942 (w), 2860 (w), 1738 (m), 1590 (m), 1499 (m), 1455 (m), 1335 (m), 1283 (m), 1174 (m), 1147 (m), 1126 (s), 822 (m), 739 (m), 697 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

8.41-8.45 (m, 2H, pyridinyl-CH-3'', 5''), 7.32-7.45 (m, 5H, benzyl-CH), 6.77-6.81 (m, 2H, pyridinyl-CH-2'', 6''), 4.47-4.61 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-O-Ar, pip-CH-2), 4.23-4.26 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O-Ar, benzyl-CH₂), 3.37-3.40 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.15 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.1$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.09-2.16 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.53-1.69 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.35-1.48 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.13-1.27 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

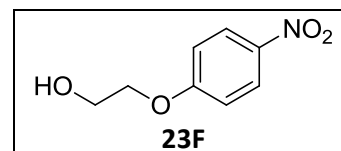
171.3 (1C, CO-O-CH₂), 164.3 (1C, pyridinyl-C_q-1''), 151.1 (2C, pyridinyl-CH-3'', 5''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.5 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 110.1 (2C, pyridinyl-CH-2'', 6''), 65.4 (1C, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 62.9 (1C, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 55.9 (1C, pip-CH-2), 43.4 (1C, pip-CH₂-6), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.2 (1C, pip-CH₂-4).

2-(4-Nitrophenoxy)ethanol (23F)

Ansatz (ASV 8):

4-Nitrophenol:	300 mg	(2.16 mmol)
K ₂ CO ₃ :	596 mg	(4.31 mmol)
2-Chlorethanol:	289 µL	(4.31 mmol)

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₈ H ₉ NO ₄
Molekülmasse:	183.2 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.68 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

370 mg (2.02 mmol / 94 %), Lit.: 92 %.¹³⁶

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹⁷⁸

2-(4-Nitrophenoxy)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-24F)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	228 mg	(993 µmol)
DMAP:	25 mg	(199 µmol)
EDC·HCl:	247 mg	(1.29 mmol)
2-(4-Nitrophenoxy)ethanol (23F):	200 mg	(1.09 mmol)

SV 2:

1- <i>tert</i> -Butyl 2-(2-(4-nitrophenoxy)ethyl) (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (S- 25F):	330 mg	(837 µmol)
--	--------	------------

SV 3:

2-(4-Nitrophenoxy)ethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-26F):	240 mg	(815 μ mol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	155 mg	(815 μ mol)
NMM:	255 μ L	(2.45 mmol)

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	$C_{21}H_{24}N_2O_7S$
Molekülmasse:	448.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

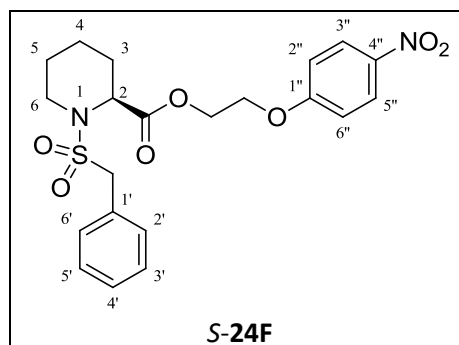
SV 1:	$R_f = 0.28$ (PE:EtOAc = 3:1).
SV 2:	$R_f = 0.12$ (PE:EtOAc = 3:1, 5 % NEt_3).
SV 3:	$R_f = 0.06$ (PE:EtOAc = 3:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1:	330 mg	(837 μ mol / 84 %).
SV 2:	240 mg	(815 μ mol / 97 %).
SV 3:	230 mg	(513 μ mol / 63 %).



Analytische und spektroskopische Daten zu S-24F:

Reinheit (HPLC): 96 % (Methode II).

LogP (HPLC): 2.6

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3062 (w), 3031 (w), 2944 (w), 2859 (w), 1738 (m), 1607 (m), 1592 (m), 1510 (m), 1455 (m), 1333 (s), 1259 (m), 1172 (m), 1147 (m), 1127 (m), 1108 (s), 1058 (m), 845 (m), 738 (m), 696 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

8.11-8.16 (m, 2H, phenoxy-CH-3'', 5''), 7.26-7.40 (m, 5H, benzyl-CH), 6.86-6.91 (m, 2H, phenoxy-CH-2'', 6''), 4.44-4.55 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-O-Ar, pip-CH-2), 4.23 (t, 2H, $^3J = 4.7$, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 4.19 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.34-3.40 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.10 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 3.0, 12.8$, pip-CH₂-6), 2.01-2.09 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.44-1.63 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.29-1.42 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.07-1.21 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 163.2 (1C, phenoxy-C_q-1''), 142.0 (1C, phenoxy-C_q-4''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.6 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 126.0 (2C, phenoxy-CH-3'', 5''), 114.5 (2C, phenoxy-CH-2'', 6''), 66.3 (1C, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 62.9 (1C, O-CH₂-CH₂-O-Ar), 58.9 (1C, benzyl-CH₂), 56.0 (1C, pip-CH-2), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

6.4.5 Umsetzung racemischer und S-Enantiomerer

1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure bzw. (S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure mit Benzoesäure-2-hydroxyethylamiden

Allgemeine Synthesevorschrift (ASV 9): Amidierung der Benzoesäurederivate

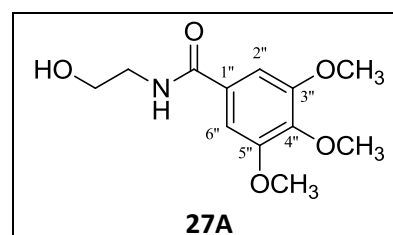
Nach einer modifizierten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ wurde ein Äquivalent eines Benzoesäurederivats in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und unter Eiskühlung 1.3 - 1.5 Äquivalente EDC·HCl, 0.2 - 1 Äquivalente HOBt und 1 - 2 Äquivalente 2-Aminoethanol unter Rühren zugegeben. Anschließend wurde bei RT bis zur vollständigen Umsetzung (DC, siehe zugehörige Tabelle) gerührt und das Reaktionsgemisch darauf Flash-chromatographisch (siehe zugehörige Tabelle) gereinigt.

N-(2-Hydroxyethyl)-3,4,5-trimethoxybenzamid (**27A**)

Ansatz (ASV 9):

3,4,5-Trimethoxybenzoesäure:	500 mg	(2.36 mmol)
HOBt:	318 mg	(2.36 mmol)
EDC·HCl:	587 mg	(3.06 mmol)
2-Aminoethanol:	141 µL	(2.36 mmol)

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₂ H ₁₇ NO ₅
Molekülmasse:	255.3 g/mol
Schmp:	119–120 °C (PE:EtOAc).



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

 $R_f = 0.22$ (PE:EtOAc = 1:5).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100

Ausbeute:

440 mg (1.72 mmol / 73 %).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3279 (w), 3006 (w), 2944 (w), 2841 (w), 1633 (m), 1581 (m), 1503 (m), 1234 (m), 1127 (s), 1064 (m), 848 (w).

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.00 (s, 2H, benzamid-CH-2'', 6''), 6.64 (s, 1H, NH-CO-Ar), 3.89 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.82 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.80-3.86 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 3.59-3.64 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

168.3 (1C, NH-CO-Ar), 153.2 (2C, benzamid-C_q-3'', 5''), 141.1 (1C, benzamid-C_q-4''), 129.6 (1C, benzamid-C_q-1''), 104.4 (2C, benzamid-CH-2'', 6''), 62.4 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 60.8 (1C, p-O-CH₃), 56.3 (2C, 2 x m-O-CH₃), 43.0 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar).

2-(3,4,5-Trimethoxybenzoylamino)ethyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**28A**)

Ansatz (ASV 2):

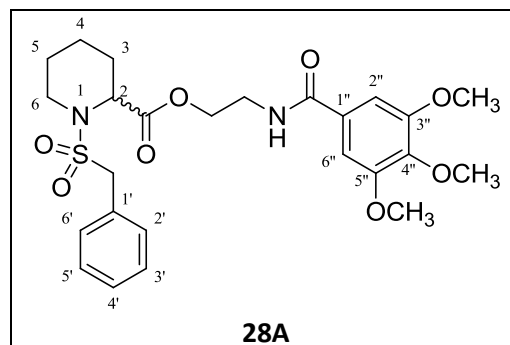
(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	120 mg	(424 μmol)
DMAP:	16 mg	(127 μmol)
EDC·HCl:	122 mg	(635 μmol)
N-(2-Hydroxyethyl)-3,4,5-trimethoxybenzamid (27A):	109 mg	(424 μmol)

Aussehen: farbloses Öl

 Summenformel: C₂₅H₃₂N₂O₉S

Molekülmasse: 520.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

 $R_f = 0.60$ (EtOAc).


Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

320 mg (615 μ mol / 87 %).

Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.2

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3381 (w), 3065 (w), 3031 (w), 2939 (w), 2861 (w), 1736 (m), 1654 (m), 1583 (m), 1497 (m), 1455 (m), 1332 (m), 1176 (m), 1121 (s), 863 (w), 737 (m), 698 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.34-7.40 (m, 5H, benzyl-CH), 7.10-7.15 (m, 2H, benzamid-CH-2'', 6'', NH-CO-Ar), 4.49 (ddd, 1H, $^2J = 11.2$, $^3J = 4.1$, 5.7, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 4.16-4.25 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar, benzyl-CH₂, pip-CH-2), 3.89 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.89 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.74-3.81 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 3.25-3.33 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.08 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 2.9$, 12.9, pip-CH₂-6), 2.11-2.18 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.59-1.67 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.31-1.46 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.10-1.24 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.1 (1C, CO-O-CH₂), 166.9 (1C, NH-CO-Ar), 153.0 (2C, benzamid-C_q-3'', 5''), 140.8 (1C, benzamid-C_q-4''), 130.7 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzamid-C_q-1''), 129.0 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.8 (1C, benzyl-CH-4'), 128.7 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 104.6 (2C, benzamid-CH-2'', 6'), 65.0 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 60.9 (1C, p-O-CH₃), 59.2 (1C, benzyl-CH₂), 56.7 (1C, pip-CH-2), 56.2 (2C, 2 x m-O-CH₃), 44.2 (1C, pip-CH₂-6), 38.9 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 27.0 (1C, pip-CH₂-3), 24.5 (1C, pip-CH₂-5), 20.0 (1C, pip-CH₂-4).

N-(2-Hydroxyethyl)nicotinamid (**27B**)

Ansatz (ASV 9):

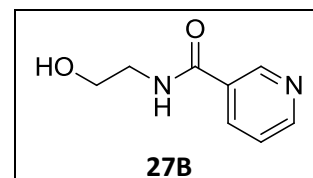
Nicotinsäure:	300 mg	(2.44 mmol)
HOBt:	66 mg	(487 μ mol)
EDC·HCl:	607 mg	(3.17 mmol)
2-Aminoethanol:	146 μ L	(2.44 mmol)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: $C_8H_{10}N_2O_2$

Molekülmasse: 166.2 g/mol

Schmp: 70–74 °C (PE:EtOAc); Lit.: 89–90 °C (*i*-PrOH:Ether).¹³⁷



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.35$ (EtOAc:MeOH = 10:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: EtOAc:MeOH = 100:0 bis 50:50

Ausbeute:

310 mg (1.87 mmol / 77 %); Lit.: 66 %.¹³⁷

Die analytischen und spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Daten.¹³⁷

2-(Nicotinoylamino)ethyl (*R*, *S*)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**28B**)

Ansatz (ASV 2):

(<i>R</i> , <i>S</i>)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	230 mg	(812 μ mol)
DMAP:	40 mg	(325 μ mol)
EDC·HCl:	102 mg	(1.06 mmol)
<i>N</i> -(2-Hydroxyethyl)nicotinamid (27A):	148 mg	(893 μ mol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: $C_{21}H_{25}N_3O_5S$

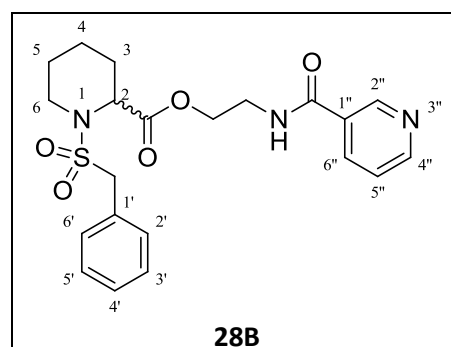
Molekülmasse: 431.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.61$ (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100



Ausbeute:

250 mg (579 μmol / 71 %).

Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): 1.4

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3377 (w), 3062 (w), 3034 (w), 2944 (w), 2860 (w), 1737 (m), 1651 (m), 1591 (m), 1496 (m), 1334 (m), 1196 (m), 1176 (m), 1125 (s), 782 (m), 738 (m), 697 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

9.12 (dd, 1H, $^4J = 2.3$, $^5J = 0.8$, nicotinamid-CH-2''), 8.72 (dd, 1H, $^3J = 4.8$, $^4J = 1.7$, nicotinamid-CH-4''), 8.19 (ddd, 1H, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.7$, 2.3, nicotinamid-CH-6''), 7.31-7.41 (m, 7H, benzyl-CH, nicotinamid-CH-5'', NH-CO-Ar), 4.49 (ddd, 1H, $^2J = 11.2$, $^3J = 3.4$, 6.3, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 4.26 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.16-4.22 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar, pip-CH-2), 3.72-3.87 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 3.27-3.35 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.08 (ddd, 1H $^2J = 12.8$, $^3J = 2.8$, 12.9, pip-CH₂-6), 2.08-2.16 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.57-1.66 (m, 2H, pip-CH₂-4, 5), 1.30-1.44 (m, 2H, pip-CH₂-3, 5), 1.09-1.22 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.1 (1C, CO-O-CH₂), 165.6 (1C, NH-COAr), 152.1 (1C, nicotinamid-CH-4''), 148.7 (1C, nicotinamid-CH-2''), 135.3 (1C, nicotinamid-CH-6''), 130.8 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.6 (2C, nicotinamid-C_q-1'', benzyl-C_q-1'), 128.9 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 128.7 (1C, benzyl-CH-4'), 123.2 (1C, nicotinamid-CH-5''), 64.7 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 59.1 (1C, benzyl-CH₂), 56.7 (1C, pip-CH-2), 44.2 (1C, pip-CH₂-6), 38.7 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 26.9 (1C, pip-CH₂-3), 24.5 (1C, pip-CH₂-5), 20.0 (1C, pip-CH₂-4).

Allgemeine Synthesevorschrift (ASV 10): Verkürzte Synthese der Enantiomeren-reinen Benzylsulfonamide

Synthesevorschrift 1 (SV 1):

Es wurden 1.2 Äquivalente einer Benzoesäure in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und unter Eiskühlung 1.3 Äquivalente EDC·HCl, 0.2 Äquivalente HOBt und 1.2 Äquivalente des entsprechenden Aminoalkohols unter Rühren zugegeben. Nach 5 h Rühren wurden der Reaktion ein Äquivalent (S)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure, 1.3 Äquivalente EDC·HCl, 0.2 Äquivalente DMAP unter Eiskühlung zugefügt und die Reaktion bei RT gerührt, bis die DC-Kontrolle eine

vollständige Umsetzung anzeigte. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch Flash-chromatographisch (siehe zugehörige Tabelle) gereinigt, um das gewünschte Produkt zu erhalten. Das Produkt wurde ohne Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt.

Synthesevorschrift 2 (SV 2):

Zur Entfernung der *tert*-Butyl-Schutzgruppe wurde in Anlehnung an Shendage *et al.*¹⁷⁰ die Substanz in 20 mL CH₂Cl₂ aufgenommen und 2 - 5 mL TFA bei RT zugegeben und gerührt. Nach erfolgter Reaktionskontrolle (siehe zugehörige Tabelle) wurde die Reaktion aufgearbeitet, indem zunächst 20 mL ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben wurde und weiteres festes NaHCO₃, bis die Lösung neutral (pH = 6 - 7) war. Danach wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 30 mL) und organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, um das Rohprodukt zu erhalten, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Synthesevorschrift 3 (SV 3):

In einem weiteren Schritt wurden nach Juli *et al.*⁶² ein Äquivalent vom zuvor erhaltenen Zwischenprodukt mit 1.0 - 1.1 Äquivalenten Sulfonsäurechlorid und 3 - 5 Äquivalente Base (NMM oder DIPEA) unter Eisbadkühlung und Rühren in 20 mL abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nachdem die Reaktionskontrolle (DC, siehe zugehörige Tabelle) kein Edukt mehr anzeigte, wurde abermals das Reaktionsgemisch Flash-chromatographisch (siehe zugehörige Tabelle) gereinigt.

2-(Nicotinoylamino)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-28B)

Ansatz (ASV 10):

SV 1:

Nicotinsäure:	250 mg	(2.03 mmol)
HOBt:	46 mg	(338 µmol)
EDC·HCl:	422 mg	(2.20 mmol)
2-Aminoethanol:	122 µL	(2.03 mmol)

2. Zugabe:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	388 mg	(1.69 mmol)
DMAP:	41 mg	(338 µmol)
EDC·HCl:	422 mg	(2.20 mmol)

SV 2:

1-*tert*-Butyl 2-(2-(nicotinoylamino)ethyl) (*S*)-piperidin-1,2-dicarboxylat (**S-29B**): 180 mg (477 μmol)

SV 3:

2-(Nicotinoylamino)ethyl (*S*)-piperidin-2-carboxylat (**S-30B**): 80 mg (288 μmol)
 Benzylsulfonsäurechlorid: 55 mg (288 μmol)
 DIPEA: 147 μL (865 μmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$

Molekülmasse: 431.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1: $R_f = 0.32$ (PE:EtOAc = 1:10).
 SV 2: $R_f = 0.28$ (PE:EtOAc = 1:10, 5 % NEt_3).
 SV 3: $R_f = 0.59$ (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100
 SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 180 mg (477 μmol / 28 %).
 SV 2: 80 mg (288 μmol / 61 %).
 SV 3: 90 mg (209 μmol / 72 %).

Analytische Daten zu **S-28B**:

Reinheit (HPLC): 97 % (Methode I).

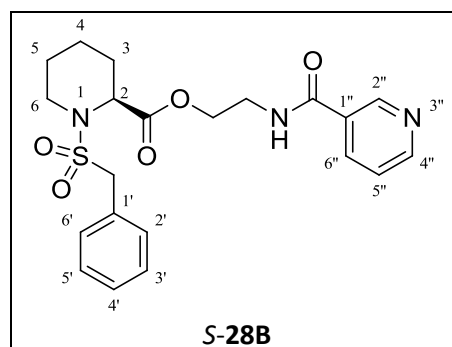
Enantiomerenreinheit (HPLC): 99 % (Methode III).

LogP (HPLC): 1.4

Spektroskopische Unterschiede **S-28B** zu **28B**:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3371 (w), 3065 (w), 3031 (w), 1736 (m), 1650 (m), 1109 (m), 781 (m), 739 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):



¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

N-(2-Hydroxyethyl)-3,5-di(2-methoxyethoxy)benzamid (**27C**)

Ansatz (ASV 9):

3,5-Di(2-methoxyethoxy)benzoesäure (16P , nach ASV 5):	350 mg	(1.30 mmol)
HOBt:	53 mg	(388 μmol)
EDC·HCl:	323 mg	(1.68 mmol)
2-Aminoethanol:	155 μL	(2.59 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₁₅H₂₃NO₆

Molekülmasse: 313.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

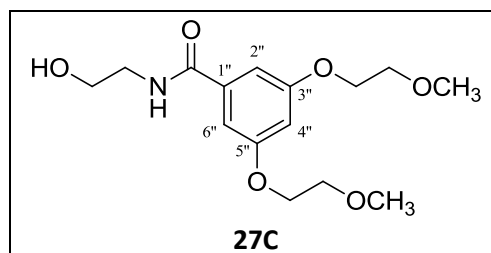
R_f = 0.11 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

330 mg (1.05 mmol / 81 %).



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3351 (w), 3094 (w), 2928 (w), 2876 (w), 1641 (m), 1737 (m), 1589 (m), 1441 (m), 1161 (s), 1116 (m), 1053 (s), 844 (m).

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm], J [Hz]):

8.36 (t, 1H, ³J = 5.4, NH-CO-Ar), 7.01 (d, 2H, ⁴J = 2.3, benzamid-CH-2'', 6''), 6.65 (t, 1H, ⁴J = 2.3, benzamid-CH-4''), 4.70 (t, 1H, ³J = 4.70, OH), 4.09-4.14 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.63-3.68 (m, 4H, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.47-3.52 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 3.27-3.33 (m, 8H, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]):

165.6 (1C, NH-CO-Ar), 159.3 (2C, benzamid-C_q-3'', 5''), 136.5 (1C, benzamid-C_q-1''), 105.7 (2C, benzamid-CH-2'', 6''), 103.7 (1C, benzamid-CH-4''), 70.2 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 67.1 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 59.6 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 58.1 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 42.1 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar).

2-(3,5-Di(2-methoxyethoxy)benzoylamino)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-28C)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	73 mg	(319 μmol)
DMAP:	8 mg	(64 μmol)
EDC·HCl:	80 mg	(415 μmol)
<i>N</i> -(2-Hydroxyethyl)-3,5-di(2-methoxyethoxy)benzamid (27C):	100 mg	(319 μmol)

SV 2:

2-(2-(3,5-Di(2-methoxyethoxy)benzoylamino)ethyl) 1- <i>tert</i> -butyl (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (S-29C):	150 mg	(286 μmol)
---	--------	------------

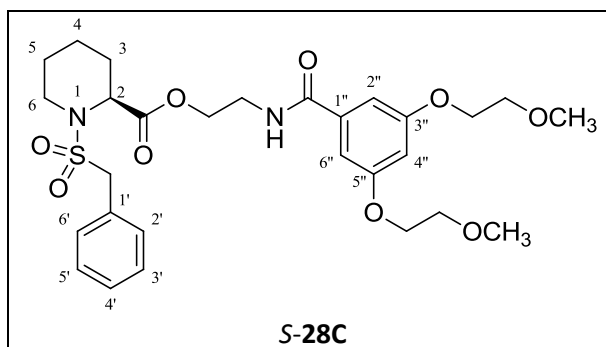
SV 3:

2-(3,5-Di(2-methoxyethoxy)benzoylamino)ethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-30C):	120 mg	(283 μmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	54 mg	(283 μmol)
DIPEA:	144 μL	(848 μmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₈H₃₈N₂O₉S

Molekülmasse: 578.7 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1: R_f = 0.37 (PE:EtOAc = 1:5).

SV 2: R_f = 0.16 (PE:EtOAc = 1:5).

SV 3: R_f = 0.40 (PE:EtOAc = 1:5).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100

SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 150 mg (286 μmol / 90 %).SV 2: 120 mg (283 μmol / 99 %).SV 3: 140 mg (242 μmol / 86 %).**Analytische und spektroskopische Daten zu S-28C:**

Reinheit (HPLC): 97 % (Methode II).

Enantiomerenreinheit (HPLC): > 99 % (Methode III).

LogP (HPLC): 2.5

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3364 (w), 3062 (w), 3034 (w), 2930 (w), 2882 (w), 1737 (m), 1656 (m), 1590 (m), 1496 (m), 1441 (m), 1323 (m), 1171 (m), 1148 (m), 1121 (s), 1059 (m), 739 (m), 697 (m).

¹H-NMR (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.35-7.42 (m, 5H, benzyl-CH-2', 3', 4', 5', 6'), 7.01-7.06 (m, 3H, benzamid-CH-2'', 6'', NH-CO-Ar), 6.66 (t, 1H, $^4J = 2.3$, benzamid-CH-4''), 4.43 (ddd, 1H, $^2J = 11.1$, $^3J = 3.9$, 6.0, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 4.14-4.28 (m, 8H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃, benzyl-CH₂, pip-CH-2), 3.72-3.79 (m, 6H, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 3.44 (s, 6H, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.28-3.35 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.07 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 2.9$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.08-2.15 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.54-1.60 (m, 2H, pip-CH₂-4, 5), 1.30-1.47 (m, 2H, pip-CH₂-3, 5), 1.09-1.24 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.2 (1C, CO-O-CH₂), 167.1 (1C, NH-CO-Ar), 159.9 (2C, benzamid-C_q-3'', 5''), 136.0 (1C, benzamid-C_q-1''), 130.8 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.1 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.8 (1C, benzyl-CH-4'), 128.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 105.7 (2C, benzamid-CH-2'', 6''), 105.7 (1C, benzamid-CH-4''), 70.9 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 67.5 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 64.7 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 59.2 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-O-CH₃), 58.9 (1C, benzyl-CH₂), 56.5 (1C, pip-CH-2), 44.0 (1C, pip-CH₂-6), 38.8 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 27.1 (1C, pip-CH₂-3), 24.6 (1C, pip-CH₂-5), 20.1 (1C, pip-CH₂-4).

N-(2-Hydroxyethyl)-3,5-di(3-methoxypropoxy)benzamid (**27D**)

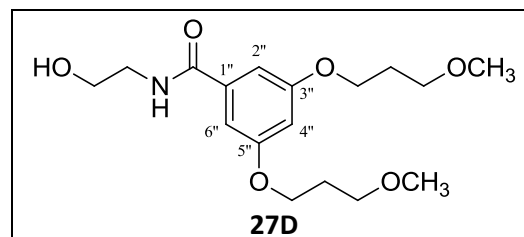
Ansatz (ASV 9):

3,5-Di(3-methoxypropoxy)benzoesäure (16Q , nach ASV 5):	650 mg	(2.18 mmol)
HOBt:	88 mg	(654 μ mol)
EDC·HCl:	543 mg	(2.83 mmol)
2-Aminoethanol:	261 μ L	(4.36 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: $C_{17}H_{27}NO_6$

Molekülmasse: 341.4 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

$R_f = 0.12$ (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

570 mg (1.67 mmol / 77 %).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3354 (w), 3095 (w), 2942 (w), 2860 (w), 1737 (m), 1648 (m), 1587 (m), 1441 (m), 1164 (s), 1126 (s), 1058 (s), 845 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

6.90 (d, 2H, $^4J = 2.2$, benzamid-CH-2'', 6''), 6.59 (t, 1H, $^4J = 2.2$, benzamid-CH-4''), 6.57 (s, 1H, NH-CO-Ar), 4.07 (t, 4H, $^3J = 6.3$, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.81-3.85 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 3.61 (dd, $^2J = 10.0$, $^3J = 5.2$, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 3.54 (t, 4H, $^3J = 6.2$, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.35 (s, 6H, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 2.04 (qd, $^2J = 12.5$, $^3J = 6.2$, 6.3, 4H, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 1.97 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]):

168.4 (1C, NH-CO-Ar), 160.3 (2C, benzamid-C_q-3'', 5''), 136.3 (1C, benzamid-C_q-1''), 105.5 (2C, benzamid-CH-2'', 6''), 104.6 (1C, benzamid-CH-4''), 69.1 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 65.2 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 62.5 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 58.7 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 42.9 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 29.5 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃).

2-(3,5-Di(3-methoxypropoxy)benzoylamino)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat
(S-28D)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	329 mg	(1.44 mmol)
DMAP:	35 mg	(287 µmol)
EDC·HCl:	358 mg	(1.87 mmol)
N-(2-Hydroxyethyl)-3,5-di(3-methoxypropoxy)benzamid (27D):	490 mg	(1.44 mmol)

SV 2:

2-(2-(3,5-Di(3-methoxypropoxy)benzoylamino)ethyl) (S)-1-tert-butyl piperidin-1,2-dicarboxylat (S-29D):	760 mg	(1.38 mmol)
--	--------	-------------

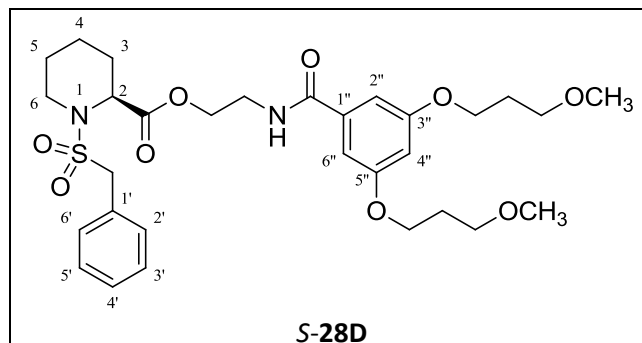
SV 3:

2-(3,5-Di(3-methoxypropoxy)benzoylamino)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-30D):	610 mg	(1.35 mmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	257 mg	(1.35 mmol)
DIPEA:	688 µL	(4.04 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₃₀H₄₂N₂O₉S

Molekülmasse: 606.7 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1: R_f = 0.59 (PE:EtOAc = 1:5).

SV 2: R_f = 0.06 (PE:EtOAc = 1:5).

SV 3: R_f = 0.55 (PE:EtOAc = 1:5).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100

SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 760 mg (1.38 mmol / 96 %).

SV 2: 610 mg (1.35 mmol / 98 %).

SV 3: 590 mg (972 μ mol / 72 %).

Analytische und spektroskopische Daten zu S-28D:

Reinheit (HPLC): 97 % (Methode II).

LogP (HPLC): 3.2

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3370 (w), 3065 (w), 3034 (w), 2930 (w), 2876 (w), 1737 (m), 1650 (m), 1591 (m), 1496 (m), 1444 (m), 1335 (m), 1164 (s), 1121 (s), 1057 (s), 739 (m), 697 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.35-7.42 (m, 5H, benzyl-CH), 7.04 (t, 1H, $^3J = 5.8$, NH-CO-Ar), 7.01 (d, 2H, $^4J = 2.3$, benzamid-CH-2'', 6''), 6.59 (t, 1H, $^4J = 2.3$, benzamid-CH-4''), 4.44 (ddd, 1H, $^2J = 11.1$, $^3J = 3.4$, 6.4, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 4.17-4.27 (m, 4H, benzyl-CH₂, 2 x O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar, pip-CH-2), 4.09 (t, 4H, $^3J = 6.4$, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.67-3.83 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 3.55 (t, 4H, $^3J = 6.2$, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.44 (s, 6H, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 3.28-3.36 (m, pip-CH₂-6), 3.07 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 2.9$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.00-2.15 (m, 4H, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 2.00-2.15 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.54-1.65 (m, 2H, pip-CH₂-4, 5), 1.30-1.47 (m, 2H, pip-CH₂-3, 5), 1.10-1.25 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

171.2 (1C, CO-O-CH₂), 167.2 (1C, NH-CO-Ar), 160.1 (2C, benzamid-C_q-3'', 5''), 136.1 (1C, benzamid-C_q-1''), 130.8 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.1 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.8 (1C, benzyl-CH-4'), 128.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 105.6 (2C, benzamid-CH-2'', 6''), 105.2 (1C, benzamid-CH-4''), 69.2 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 65.1 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 64.7 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 58.9 (1C, benzyl-CH₂), 58.7 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 56.5 (1C, pip-CH-2), 44.0 (1C, pip-CH₂-6), 38.8 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 29.6 (2C, 2 x O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₃), 27.1 (1C, pip-CH₂-3), 24.6 (1C, pip-CH₂-5), 20.1 (1C, pip-CH₂-4).

3-(Cyclohexylmethoxy)-N-(2-hydroxyethyl)benzamid (**27E**)

Ansatz (ASV 5):

SV 1:

In Anlehnung an die Vorschrift von Catel *et al.*¹²⁰ wurden 500 mg (3.01 mmol) 3-Hydroxybenzoesäureethylester und 1.25 g (9.03 mmol) K₂CO₃ in 20 mL abs. DMF vorgelegt und 839 µL (6.02 mmol) Cyclohexylmethylbromid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 60 °C gerührt, bis in der DC-Kontrolle (siehe zugehörige Tabelle) kein Edukt mehr angezeigt. Anschließend wurden 20 mL dem. H₂O zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 mL dem. H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde darauf i. Vak. entfernt, um das gewünschte Produkt zu erhalten. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe eingesetzt.

SV 2:

Ethyl 3-(cyclohexylmethoxy)benzoat (16Rv):	500 mg	(1.52 mmol)
KOH:	487 mg	(8.68 mmol)

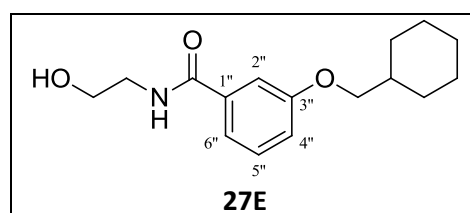
Ansatz (ASV 9): Amidierung der Benzoesäurederivate

3-(Cyclohexylmethoxy)benzoesäure (16R):	350 mg	(1.30 mmol)
HOBt:	53 mg	(388 µmol)
EDC·HCl:	323 mg	(1.68 mmol)
2-Aminoethanol:	155 µL	(2.59 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₁₆H₂₃NO₃

Molekülmasse: 277.4 g/mol



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.85 (PE:EtOAc = 10:1).
SV 2:	R _f = 0.31 (PE:EtOAc = 10:1, 5 % FA).
ASV 9:	R _f = 0.10 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 100:0 bis 0:100
ASV 9:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1:	640 mg	(2.44 mmol / 81 %).
SV 2:	540 mg	(2.31 mmol / 94 %).
ASV 9:	450 mg	(1.62 mmol / 79 %).

Spektroskopische Daten zu 27E:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3310 (w), 3065 (w), 2921 (m), 2851 (w), 1636 (m), 1600 (m), 1539 (m), 1240 (s), 1159 (m), 1023 (s), 828 (w).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

7.27-7.36 (m, 3H, benzamid-CH-2'', 5'', 6''), 7.00-7.04 (m, 1H, benzamid-CH-4''), 6.65 (s, 1H, NH-CO-Ar), 3.81-3.85 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 3.79 (d, 1H, cyclohexyl-CH), 3.59-3.65 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 2.23 (s, 1H, OH), 1.66-1.92 (m, 5H, cyclohexyl-CH₂), 1.14-1.38 (m, 3H, cyclohexyl-CH₂), 0.98-1.12 (m, 2H, cyclohexyl-CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

168.5 (1C, NH-CO-Ar), 159.6 (1C, benzamid-C_q-3''), 135.5 (1C, benzamid-C_q-1''), 129.5 (1C, benzamid-CH-5''), 118.5 (1C, benzamid-CH-6''), 118.3 (1C, benzamid-CH-4''), 113.0 (1C, benzamid-CH-2''), 73.7 (1C, cyclohexyl-CH), 62.5 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 42.9 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 29.9 (2C, cyclohexyl-CH₂), 26.5 (1C, cyclohexyl-CH₂), 25.8 (2C, cyclohexyl-CH₂).

2-(3-(Cyclohexylmethoxy)benzoylamino)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-28E)

Ansatz (ASV 3):

SV 1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	338 mg	(1.48 mmol)
DMAP:	36 mg	(295 μ mol)
EDC·HCl:	368 mg	(1.92 mmol)
3-(Cyclohexylmethoxy)- <i>N</i> -(2-hydroxyethyl)benzamid (27E):	450 mg	(1.62 mmol)

SV 2:

1- <i>tert</i> -Butyl 2-(2-(3-(cyclohexylmethoxy)benzoylamino)ethyl) (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (S-29E):	640 mg	(1.31 mmol)
---	--------	-------------

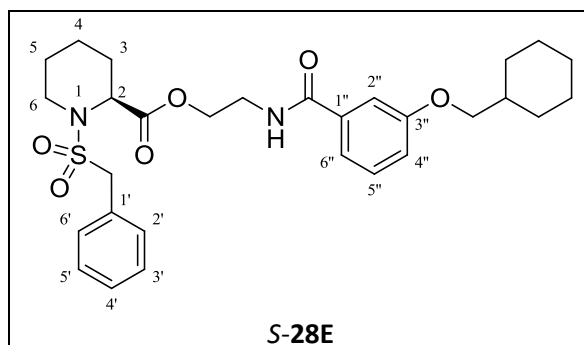
SV 3:

2-(3-(Cyclohexylmethoxy)benzoylamino)ethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-30E):	500 mg	(1.29 mmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	245 mg	(1.29 mmol)
DIPEA:	657 μ L	(3.86 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: $C_{28}H_{38}N_2O_9S$

Molekülmasse: 578.7 g/mol


Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	$R_f = 0.32$ (PE:EtOAc = 3:1).
SV 2:	$R_f = 0.06$ (PE:EtOAc = 1:1, 5 % NEt_3).
SV 3:	$R_f = 0.53$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1:	640 mg	(1.31 mmol / 89 %).
SV 2:	500 mg	(1.29 mmol / 98 %).
SV 3:	540 mg	(995 μ mol / 77 %).

Analytische und spektroskopische Daten zu S-28E:

Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode II).

LogP (HPLC): 4.0

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3363 (w), 3065 (w), 3034 (w), 2924 (w), 2853 (w), 1736 (m), 1646 (m), 1580 (m), 1531 (m), 1447 (m), 1335 (m), 1176 (m), 1147 (m), 1126 (s), 739 (m), 696 (s).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.38-7.46 (m, 7H, benzamid-CH-2'', 6'', benzyl-CH), 7.29-7.34 (m, 1H, benzamid-CH-5''), 7.01-7.06 (m, 1H, benzamid-CH-2'', NH-CO-Ar), 4.44-4.52 (m, 1H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 4.21-4.33 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar, benzyl-CH₂, pip-CH-2), 3.72-3.88 (m, 1H, cyclohexyl-CH, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 3.31-3.40 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.11 (ddd, 1H, ²J = 12.8, ³J = 2.9, 12.7, pip-CH₂-6), 2.11-2.19 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.02-1.95 (m, 15H, cyclohexyl-CH₂, pip-CH₂-3, 4, 5).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.3 (1C, CO-O-CH₂), 167.4 (1C, NH-CO-Ar), 159.5 (1C, benzamid-C_q-3''), 135.4 (1C, benzamid-C_q-1''), 130.8 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzamid-CH-5''), 129.1 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.8 (1C, benzyl-CH-4'), 128.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 118.9 (1C, benzamid-CH-6''), 118.4 (1C, benzamid-CH-4''), 113.0 (1C, benzamid-CH-2''), 73.6 (1C, cyclohexyl-CH), 64.7 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 59.1 (1C, benzyl-CH₂), 56.5 (1C, pip-CH-2), 44.0 (1C, pip-CH₂-6), 38.9 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 29.9 (2C, cyclohexyl-CH₂), 27.2 (1C, pip-CH₂-3), 26.5 (1C, cyclohexyl-CH₂), 25.8 (2C, cyclohexyl-CH₂), 24.6 (1C, pip-CH₂-5), 20.1 (1C, pip-CH₂-4).

2-(4-Hydroxy-3-methoxybenzoylamino)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-28F)

Ansatz (ASV 10):

SV.1:

4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzoesäure (160):	400 mg	(1.55 mmol)
HOBt:	35 mg	(258 μmol)
EDC·HCl:	322 mg	(1.68 mmol)
2-Aminoethanol:	93 μL	(1.55 mmol)

2. Zugabe:

(S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	296 mg	(1.29 mmol)
DMAP:	32 mg	(258 μmol)
EDC·HCl:	322 mg	(1.68 mmol)

SV.2:

2-(2-(4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzoylamino)ethyl) 1-tert-butyl (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (S-29F):	180 mg	(351 μmol)
--	--------	------------

SV 3:

2-(4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzoylamino)ethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-30F):	140 mg	(339 μmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	65 mg	(339 μmol)
DIPEA:	173 μL	(1.02 mmol)

Ansatz (ASV 6):

2-(4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzoylamino)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-28Fv):	160 mg	(282 μmol)
--	--------	------------------------

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$
Molekülmasse:	576.5 g/mol
Schmp:	74–79 °C (PE:EtOAc).

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	$R_f = 0.54$ (PE:EtOAc = 1:2).
SV 2:	$R_f = 0.07$ (PE:EtOAc = 1:5, 5 % NEt_3).
SV 3:	$R_f = 0.50$ (PE:EtOAc = 1:2).
ASV 6:	$R_f = 0.32$ (PE:EtOAc = 1:2).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

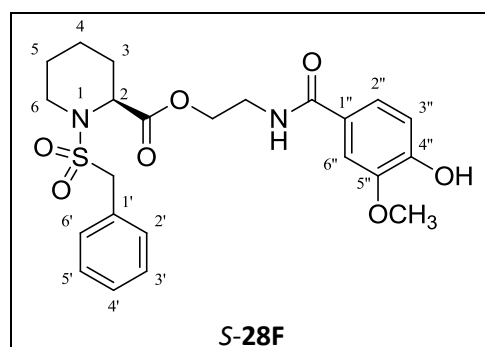
SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
ASV 6:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1:	180 mg	(351 μmol / 27 %).
SV 2:	140 mg	(339 μmol / 97 %).
SV 3:	160 mg	(282 μmol / 83 %).
ASV 6:	50 mg	(105 μmol / 37 %).

Analytische und spektroskopische Daten zu S-28F:

Reinheit (HPLC):	97 % (Methode II).
Enantiomerrenreinheit (HPLC):	> 99 % (Methode III).
LogP (HPLC):	1.3



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3397 (w), 2942 (w), 2857 (w), 1736 (m), 1636 (m), 1590 (m), 1505 (m), 1379 (m), 1282 (m), 1176 (m), 1124 (s), 737 (m), 697 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.47 (d, 1H, $^4J = 2.0$, benzamid-CH-6''), 7.36-7.41 (m, 6H, benzamid-CH-2'', benzyl-CH), 7.02 (t, 1H, $^3J = 5.6$, NH-CO-Ar), 6.90 (d, 1H, $^3J = 8.3$, benzamid-CH-3''), 5.94 (s, 1H, OH), 4.45 (ddd, 1H, $^2J = 11.2$, $^3J = 3.4$, 6.4, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 4.17-4.29 (m, 4H, benzyl-CH₂, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar, pip-CH-2), 3.92 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.68-3.85 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 3.27-3.36 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.08 (ddd, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 3.1$, 12.7, pip-CH₂-6), 2.09-2.18 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.30-1.69 (m, 4H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.10-1.28 (m, 1H, pip-CH₂-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

176.0 (1C, NH-CO-Ar), 171.2 (1C, CO-O-CH₂), 148.7 (1C, benzamid-C_q-4''), 146.3 (1C, benzamid-C_q-5''), 130.8 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.0 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.9 (1C, benzyl-CH-4'), 128.7 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 126.2 (1C, benzamid-C_q-1''), 120.7 (1C, benzamid-CH-2''), 113.9 (1C, benzamid-CH-3''), 110.4 (1C, benzamid-CH-6''), 64.9 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 59.1 (1C, benzyl-CH₂), 56.6 (1C, pip-CH-2), 56.1 (1C, p-O-CH₃), 44.1 (1C, pip-CH₂-6), 38.8 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 27.1 (1C, pip-CH₂-3), 24.6 (1C, pip-CH₂-5), 20.1 (1C, pip-CH₂-4).

(S)-1-(Nicotinoylamino)propan-2-yl *(S)*-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (*S*-**28G**)

Ansatz (ASV 10):

SV 1:

Nicotinsäure:	300 mg	(2.44 mmol)
HOBt:	55 mg	(406 μmol)
EDC·HCl:	506 mg	(2.64 mmol)
<i>(S)</i> -1-Aminopropan-2-ol:	191 μL	(2.44 mmol)

2. Zugabe:

<i>(S)</i> -1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	466 mg	(2.03 mmol)
DMAP:	50 mg	(406 μmol)
EDC·HCl:	506 mg	(2.64 mmol)

SV 2:

1- <i>tert</i> -Butyl 2-((<i>S</i>)-1-(nicotinoylamino)propan-2-yl) (<i>S</i>)-piperidin-1,2-dicarboxylat (<i>S</i> - 29G):	100 mg	(255 μmol)
--	--------	------------------------

SV 3:

(S)-1-(Nicotinoylamino)propan-2-yl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-30G):	60 mg	(206 μ mol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	39 mg	(206 μ mol)
DIPEA:	105 μ L	(618 μ mol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: $C_{22}H_{27}N_3O_5S$

Molekülmasse: 445.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

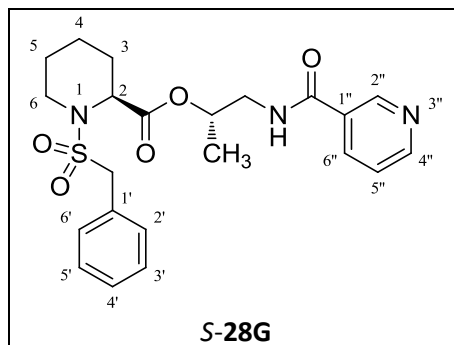
SV 1:	$R_f = 0.23$ (PE:EtOAc = 1:10).
SV 2:	$R_f = 0.28$ (PE:EtOAc = 1:10, 5 % NEt_3).
SV 3:	$R_f = 0.65$ (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1:	440 mg	(1.12 mmol / 55 %).
SV 2:	60 mg	(206 μ mol / 81 %).
SV 3:	60 mg	(135 μ mol / 65 %).


Analytische und spektroskopische Daten zu S-28G:

Reinheit (HPLC): 98 % (Methode I).

LogP (HPLC): 1.5

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3362 (w), 3062 (W), 3034 (w), 2935 (w), 2860 (w), 1732 (m), 1655 (m), 1591 (m), 1537 (m), 1496 (m), 1455 (m), 1321 (m), 1198 (m), 1179 (m), 1147 (m), 1124 (s), 738 (m), 698 (s).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

9.12 (dd, 1H, $^4J = 2.3$, $^5J = 0.8$, nicotinamid-CH-2''), 8.70 (dd, 1H, $^3J = 4.8$, $^4J = 1.7$, nicotinamid-CH-4''), 8.18 (ddd, 1H, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.7$, 2.3, nicotinamid-CH-6''), 7.36-7.44 (m, 6H, benzyl-CH, NH-CO-Ar), 7.32 (ddd, 1H, $^3J = 4.8$, 8.0, $^5J = 0.8$, nicotinamid-CH-5''), 5.14 (dq, 1H, $^3J = 2.7$, 6.4, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar), 4.25 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.07 (d, 1H, $^3J = 3.0$, pip-CH-2), 3.80 (ddd, 1H, $^2J = 14.3$, $^3J = 2.7$, 6.4, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar), 3.57 (ddd, 1H, $^2J = 14.3$, $^3J = 6.0$,

6.9, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar), 3.27-3.35 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.09 (ddd, 1H, ²J = 12.9, ³J = 2.7, 13.0, pip-CH₂-6), 2.09-2.18 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.56-1.66 (m, 2H, pip-CH₂-4, 5), 1.22-1.41 (m, 5H, pip-CH₂-3, 5, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar), 0.99-1.16 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

170.7 (1C, CO-O-CH₂), 166.0 (1C, NH-CO-Ar), 152.0 (1C, nicotinamid-CH-4''), 148.8 (1C, nicotinamid-CH-2''), 135.3 (1C, nicotinamid-CH-6''), 130.7 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.7 (1C, nicotinamido-C_q-1''), 128.9 (2C, benzyl-C_q-1', benzyl-CH-4'), 128.7 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 123.1 (1C, nicotinamid-CH-5''), 72.2 (1C, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar), 59.3 (1C, benzyl-CH₂), 56.9 (1C, pip-CH-2), 44.2 (1C, pip-CH₂-6), 43.5 (1C, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar), 27.6 (1C, pip-CH₂-3), 25.0 (1C, pip-CH₂-5), 20.1 (1C, pip-CH₂-4), 17.2 (1C, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar).

(R)-1-(Nicotinoylamino)propan-2-yl (*S*)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (*S*-**28H**)

Ansatz (ASV 10):

SV 1:

Nicotinsäure:	300 mg	(2.44 mmol)
HOBt:	55 mg	(406 µmol)
EDC·HCl:	506 mg	(2.64 mmol)
<i>(R)</i> -1-Aminopropan-2-ol:	189 µL	(2.44 mmol)

2. Zugabe:

<i>(S)</i> -1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	466 mg	(2.03 mmol)
DMAP:	50 mg	(406 µmol)
EDC·HCl:	506 mg	(2.64 mmol)

SV 2:

1- <i>tert</i> -Butyl 2-((<i>R</i>)-1-(nicotinoylamino)propan-2-yl) (<i>S</i>)-piperidin-1,2-dicarboxylat (<i>S</i> - 29H):	540 mg	(1.38 mmol)
--	--------	-------------

SV 3:

<i>(R)</i> -1-(Nicotinoylamino)propan-2-yl (<i>S</i>)-piperidin-2-carboxylat (<i>S</i> - 30H):	400 mg	(1.37 mmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	262 mg	(1.37 mmol)
DIPEA:	700 µL	(4.12 mmol)

Aussehen: farbloses Öl
 Summenformel: $C_{22}H_{27}N_3O_5S$
 Molekülmasse: 445.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

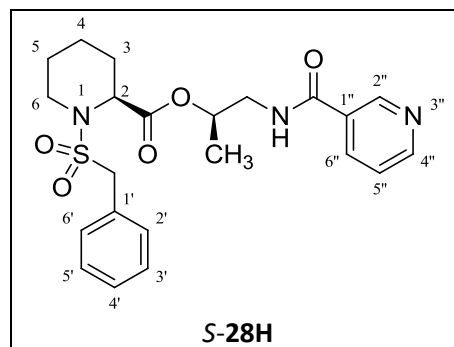
SV 1: $R_f = 0.55$ (EtOAc:MeOH = 1:10).
 SV 2: $R_f = 0.08$ (PE:EtOAc = 1:10, 5 % NEt_3).
 SV 3: $R_f = 0.60$ (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100
 SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 540 mg (1.38 mmol / 68 %).
 SV 2: 400 mg (1.37 mmol / 99 %).
 SV 3: 430 mg (965 μ mol / 70 %).


Analytische und spektroskopische Daten zu S-28H:

Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode II).

LogP (HPLC): 1.5

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3349 (w), 3062 (w), 3032 (w), 2939 (w), 2860 (w), 1733 (m), 1651 (m), 1592 (m), 1538 (m), 1455 (m), 1321 (m), 1198 (m), 1179 (m), 1147 (m), 1125 (m), 738 (m), 698 (s).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

9.11 (dd, 1H, $^4J = 2.3$, $^5J = 0.8$, nicotinamid-CH-2''), 8.71 (dd, 1H, $^3J = 4.8$, $^4J = 1.7$, nicotinamid-CH-4''), 8.17 (ddd, 1H, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.7$, 2.3, nicotinamid-CH-6''), 7.35-7.41 (m, 5H, benzyl-CH), 7.22 (t, 1H, $^3J = 5.0$, NH-CO-Ar), 7.33 (ddd, 1H, $^3J = 4.8$, 8.0, $^5J = 0.8$, nicotinamid-CH-5''), 5.06-5.15 (m, 1H, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar), 4.19-4.25 (m, 3H, benzyl-CH₂, pip-CH-2), 3.65-3.77 (m, 2H, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar), 3.23-3.31 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.04 (ddd, 1H, $^2J = 12.5$, $^3J = 2.8$, 12.7, pip-CH₂-6), 2.03-2.10 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.54-1.64 (m, 2H, pip-CH₂-4, 5), 1.22-1.46 (m, 6H, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar, pip-CH₂-3, 5, 4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

170.7 (1C, CO-O-CH₂), 166.0 (1C, NH-CO-Ar), 152.2 (1C, nicotinamid-CH-4''), 148.7 (1C, nicotinamid-CH-2''), 135.2 (1C, nicotinamid-CH-6''), 130.8 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.7 (1C, nicotinamido-C_q-1''), 129.0 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.8 (1C, benzyl-CH-4'), 128.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 123.2 (1C, nicotinamid-CH-5''), 71.7 (1C, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar), 59.0 (1C, benzyl-CH₂), 56.5 (1C, pip-CH-2), 44.2 (1C, pip-CH₂-6), 44.1 (1C, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar), 26.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.6 (1C, pip-CH₂-5), 19.8 (1C, pip-CH₂-4), 17.0 (1C, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar).

(S)-1-(3,4,5-Trimethoxybenzoylamino)propan-2-yl (*S*)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**S-28I**)

Ansatz (ASV 10):

SV 1:

3,4,5-Trimethoxybenzoesäure:	300 mg	(1.41 mmol)
HOBt:	32 mg	(236 μmol)
EDC·HCl:	294 mg	(1.53 mmol)
(<i>S</i>)-1-Aminopropan-2-ol:	111 μL	(1.41 mmol)

2. Zugabe:

(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	270 mg	(1.18 mmol)
DMAP:	29 mg	(236 μmol)
EDC·HCl:	294 mg	(1.53 mmol)

SV 2:

1- <i>tert</i> -Butyl 2-((<i>S</i>)-1-(3,4,5-Trimethoxybenzoylamino)propan-2-yl) (<i>S</i>)-piperidin-1,2-dicarboxylat (S-29I):	450 mg	(936 μmol)
--	--------	------------

SV 3:

(<i>S</i>)-1-(3,4,5-Trimethoxybenzoylamino)propan-2-yl (<i>S</i>)-piperidin-2-carboxylat (S-30I):	350 mg	(920 μmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	175 mg	(920 μmol)
DIPEA:	469 μL	(2.76 mmol)

Aussehen: weißer Feststoff
 Summenformel: $C_{26}H_{34}N_2O_8S$
 Molekülmasse: 534.6 g/mol
 Schmp: 67–70 °C (PE:EtOAc).

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

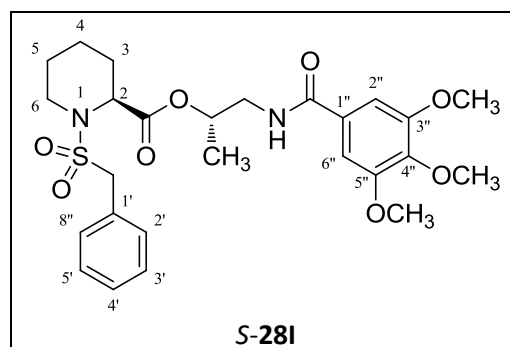
SV 1: $R_f = 0.64$ (PE:EtOAc = 1:5).
 SV 2: $R_f = 0.12$ (PE:EtOAc = 1:1, 5 % NEt_3).
 SV 3: $R_f = 0.18$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100
 SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 450 mg (936 μ mol / 79 %).
 SV 2: 350 mg (920 μ mol / 98 %).
 SV 3: 400 mg (748 μ mol / 81 %).


Analytische und spektroskopische Daten zu S-281:

Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode II).

LogP (HPLC): 2.1

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3392 (w), 3062 (w), 2943 (w), 2861 (w), 1732 (m), 1650 (m), 1583 (m),
 1497 (m), 1333 (m), 1180 (m), 1122 (s), 764 (w), 698 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

7.33-7.42 (m, 5H, benzyl-CH), 7.13-7.18 (m, 3H, benzamid-CH-2'', 6'', NH-CO-Ar), 5.14 (dq, 1H,
 $^3J = 2.7, 6.4$, O-CH(CH_3)-CH₂-NH-CO-Ar), 4.22 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 14.0$, benzyl-CH₂), 4.19
 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 14.0$, benzyl-CH₂), 4.11 (d, 1H, $^3J = 4.0$, pip-CH-2), 3.90 (s, 6H,
 2 x m-O-CH₃), 3.89 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.80 (ddd, 1H, $^2J = 14.3, ^3J = 2.6$, 5.0, O-CH(CH_3)-CH₂-NH-Ar),
 3.58 (ddd, 1H, $^2J = 14.3, ^3J = 6.0$, 6.9, O-CH(CH_3)-CH₂-NH-CO-Ar), 3.27-3.34 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.12
 (ddd, 1H, $^2J = 12.9, ^3J = 2.9$, 13.0, pip-CH₂-6), 2.14-2.21 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.60-1.69 (m, 1H,
 pip-CH₂-5), 1.29-1.44 (m, 6H, O-CH(CH_3)-CH₂-NH-CO-Ar, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.03-1.15 (m, 1H,
 pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

170.6 (1C, CO-O-CH₂), 167.0 (1C, NH-CO-Ar), 153.0 (2C, benzamid-C_q-3'', 5''), 140.8 (1C, benzamid-C_q-4''), 130.7 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.3 (1C, benzamid-C_q-1''), 129.0 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.8 (1C, benzyl-CH-4'), 128.7 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 104.7 (2C, benzamid-CH-2'', 6''), 72.6 (1C, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar), 60.9 (1C, p-O-CH₃), 59.3 (1C, benzyl-CH₂), 56.9 (1C, pip-CH-2), 56.2 (2C, 2 x m-O-CH₃), 44.3 (1C, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar), 43.7 (1C, pip-CH₂-6), 27.1 (1C, pip-CH₂-3), 24.6 (1C, pip-CH₂-5), 20.1 (1C, pip-CH₂-4), 17.3 (1C, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar).

(R)-1-(3,4,5-Trimethoxybenzoylamino)propan-2-yl (*S*)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**S-28J**)

Ansatz (ASV 10):

SV 1:

3,4,5-Trimethoxybenzoesäure:	300 mg	(1.41 mmol)
HOBt:	32 mg	(236 µmol)
EDC·HCl:	294 mg	(1.53 mmol)
<i>(R)</i> -1-Aminopropan-2-ol:	109 µL	(1.41 mmol)

2. Zugabe:

<i>(S)</i> -1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	270 mg	(1.18 mmol)
DMAP:	29 mg	(236 µmol)
EDC·HCl:	294 mg	(1.53 mmol)

SV 2:

1- <i>tert</i> -Butyl 2-((<i>R</i>)-1-(3,4,5-trimethoxybenzoylamino)propan-2-yl) (<i>S</i>)-piperidin-1,2-dicarboxylat (S-29J):	310 mg	(645 µmol)
--	--------	------------

SV 3:

<i>(R)</i> -1-(3,4,5-Trimethoxybenzoylamino)propan-2-yl (<i>S</i>)-piperidin-2-carboxylat (S-30J):	240 mg	(631 µmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	120 mg	(631 µmol)
DIPEA:	322 µL	(1.89 mmol)

Aussehen: weißer Feststoff
 Summenformel: $C_{26}H_{34}N_2O_8S$
 Molekülmasse: 534.6 g/mol
 Schmp: 68–73 °C (PE:EtOAc).

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

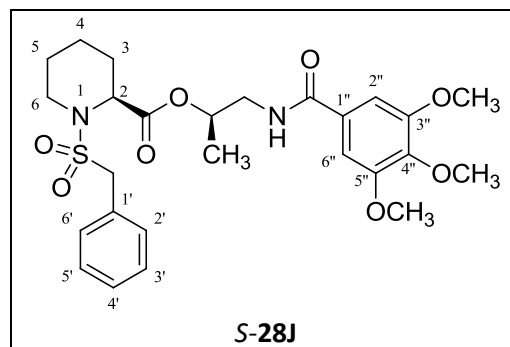
SV 1: $R_f = 0.27$ (PE:EtOAc = 1:1).
 SV 2: $R_f = 0.08$ (PE:EtOAc = 1:1, 5 % NEt_3).
 SV 3: $R_f = 0.19$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
 SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 310 mg (645 μ mol / 55 %).
 SV 2: 240 mg (631 μ mol / 98 %).
 SV 3: 230 mg (430 μ mol / 68 %).


Analytische und spektroskopische Daten zu S-28J:

Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode II).

LogP (HPLC): 2.0

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3357 (w), 3055 (w), 2937 (w), 2861 (w), 1733 (m), 1645 (m), 1584 (m), 1497 (m), 1455 (m), 1334 (s), 1179 (m), 1147 (m), 1122 (s), 736 (m), 698 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

7.33-7.39 (m, 5H, benzyl-CH), 7.12 (s, 2H, benzamid-CH-2'', 6''), 7.00 (t, 1H, $^3J = 5.8$, NH-CO-Ar), 5.09 (dq, 1H, $^3J = 3.0$, 6.3, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar), 4.21 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 13.8$, benzyl-CH₂), 4.18 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 13.8$, benzyl-CH₂), 4.24-4.28 (m, 1H, pip-CH-2), 3.88 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.87 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.64 (ddd, 1H, $^2J = 14.4$, $^3J = 3.0$, 5.1, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-Ar), 3.23-3.30 (m, 1H, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar, pip-CH₂-6), 3.01 (ddd, 1H, $^2J = 12.8$, $^3J = 2.8$, 12.8, pip-CH₂-6), 2.02-2.12 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.52-1.66 (m, 1H, pip-CH₂-4, 5), 1.21-1.48 (m, 6H, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar, pip-CH₂-3, 4, 5).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

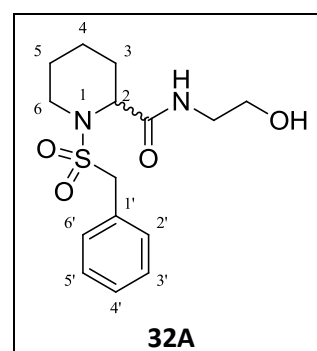
170.7 (1C, CO-O-CH₂), 167.4 (1C, NH-CO-Ar), 153.0 (2C, benzamid-C_q-3'', 5''), 140.8 (1C, benzamid-C_q-4''), 130.7 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.4 (1C, benzamid-C_q-1''), 128.9 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.8 (1C, benzyl-CH-4'), 128.6 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 104.6 (2C, benzamid-CH-2'', 6''), 72.0 (1C, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar), 60.9 (1C, p-O-CH₃), 59.0 (1C, benzyl-CH₂), 56.5 (1C, pip-CH-2), 56.3 (2C, 2 x m-O-CH₃), 44.1 (2C, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar, pip-CH₂-6), 26.9 (1C, pip-CH₂-3), 24.6 (1C, pip-CH₂-5), 20.0 (1C, pip-CH₂-4), 17.0 (1C, O-CH(CH₃)-CH₂-NH-CO-Ar).

6.4.6 Synthese racemischer und S-Enantiomerer 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylamino-Derivate

1-(Benzylsulfonyl)-N-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-carboxamid (**32A**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ wurden 200 mg (706 μmol) (*R, S*)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**4a**) in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und unter Eiskühlung und Rühren 176 mg (918 μmol) EDC·HCl, 38 mg (282 μmol) HOBT und 42 μL (706 μmol) 2-Aminoethanol zugegeben. Nach vollständiger Umsetzung (DC, R_f = 0.24, PE:EtOAc = 1:10) wurde das Reaktionsgemisch und Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100) gereinigt.

Aussehen: farbloses Öl
 Summenformel: C₁₅H₂₂N₂O₄S
 Molekülmasse: 326.4 g/mol
 Reaktionskontrolle: R_f = 0.24 (PE:EtOAc = 1:10).
 Ausbeute: 150 mg (460 μmol / 65 %).



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3323 (w), 3062 (w), 3031 (w), 2940 (w), 2860 (w), 1652 (m), 1509 (m), 1336 (m), 1189 (m), 1141 (s), 1126 (m), 739 (m), 697 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.34-7.47 (m, 5H, benzyl-CH), 6.68 (s, 1H, CO-NH), 4.26-4.36 (m, 3H, benzyl-CH₂, pip-CH-2), 3.64-3.68 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-O), 3.54-3.60 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.25-3.45 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-O), 3.07 (ddd, ²J = 13.6, ³J = 2.9, 13.6, 1H, pip-CH₂-6), 2.88 (s, 1H, OH), 2.14-2.24 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.17-1.64 (m, 5H, pip-CH₂-3, 4, 5).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.1 (1C, CO-NH), 130.7 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 128.9 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.8 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 128.7 (1C, benzyl-CH-4'), 62.0 (1C, NH-CH₂-CH₂-O), 58.5 (1C, benzyl-CH₂), 56.3 (1C, pip-CH-2), 43.8 (1C, pip-CH₂-6), 42.5 (1C, NH-CH₂-CH₂-O), 26.0 (1C, pip-CH₂-3), 24.4 (1C, pip-CH₂-5), 19.8 (1C, pip-CH₂-4).

(R, S)-2-(1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylamino)ethyl 3,4,5-trimethoxybenzoat (**31A**)

Ansatz (ASV 2):

3,4,5-Trimethoxybenzoesäure:	52 mg	(245 μmol)
DMAP:	9 mg	(74 μmol)
EDC-HCl:	61 mg	(319 μmol)
<i>(R, S)</i> -1-(Benzylsulfonyl)- <i>N</i> -(2-hydroxyethyl)piperidin-2-carboxamid (32A):	80 mg	(245 μmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₅H₃₂N₂O₈S

Molekülmasse: 520.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.27 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

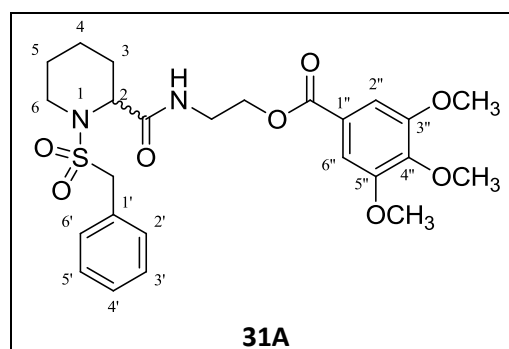
Ausbeute:

70 mg (134 μmol / 55 %).

Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode II).

LogP (HPLC): 1.9

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3377 (w), 3068 (w), 3034 (w), 2941 (w), 2867 (w), 1713 (m), 1674 (m), 1589 (m), 1503 (m), 1455 (m), 1330 (m), 1218 (m), 1181 (m), 1122 (s), 732 (m), 698 (m).



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

7.34-7.41 (m, 5H, benzyl-CH), 7.28 (s, 2H, benzoyl-CH-2'', 6''), 6.74 (t, 1H, ³*J* = 5.7, CO-NH), 4.32-4.38 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 4.24-4.29 (m, 3H, benzyl-CH₂, pip-CH-2), 3.88 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.85 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.51-3.69 (m, 3H, NH-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH₂-6), 2.94 (ddd, 1H, ²*J* = 13.8, ³*J* = 2.8, 13.8, pip-CH₂-6), 2.19-2.26 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.16-1.61 (m, 5H, pip-CH₂-3, 4, 5).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

169.9 (1C, CO-NH), 166.1 (1C, CH₂-CO-Ar), 152.9 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 142.3 (1C, benzoyl-C_q-4''), 130.6 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 128.9 (1C, benzyl-CH-4'), 128.8 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 128.6 (1C, benzyl-C_q-1'), 124.6 (1C, benzoyl-C_q-1''), 106.9 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 63.6 (1C, NH-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 60.8 (1C, p-O-CH₃), 58.6 (1C, benzyl-CH₂), 56.2 (3C, pip-CH-2, 2 x m-O-CH₃), 43.6 (1C, pip-CH₂-6), 38.9 (1C, NH-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 25.4 (1C, pip-CH₂-3), 24.3 (1C, pip-CH₂-5), 19.7 (1C, pip-CH₂-4).

Allgemeine Synthesevorschrift (ASV 11): Verkürzte Synthese der Enantiomeren-reinen Benzylsulfonamide

Synthesevorschrift 1 (SV 1):

Ein Äquivalent (*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure wurden in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und unter Eiskühlung 1.3 Äquivalente EDC·HCl, 0.2 Äquivalente HOBt und ein Äquivalent des entsprechenden Aminoalkohols zugegeben. Nach 5 h Rühren wurden der Reaktion 0.9 - 1.0 Äquivalente einer Carbonsäure, 1.3 Äquivalente EDC·HCl, 0.2 Äquivalente DMAP unter Eiskühlung zugefügt und bei RT gerührt bis die Reaktion beendet war (DC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wurde Flash-chromatographisch (siehe zugehörige Tabelle) gereinigt. Das Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt. Synthesevorschrift 2 und 3 wurden nach ASV 10 durchgeführt.

(S)-2-(1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylamino)ethyl 3,4,5-trimethoxybenzoat (*S*-**31A**)

Ansatz (ASV 11):

SV 1:

(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	320 mg	(1.40 mmol)
HOBt:	38 mg	(279 μmol)
EDC·HCl:	348 mg	(1.81 mmol)
2-Aminoethanol:	84 μL	(1.40 mmol)

2. Zugabe:

3,4,5-Trimethoxybenzoesäure:	267 mg	(1.26 mmol)
DMAP:	34 mg	(279 μ mol)
EDC·HCl:	348 mg	(1.81 mmol)

SV 2:

<i>tert</i> -Butyl 2-((2-((3,4,5-trimethoxybenzoyl)oxy)ethyl)carbamoyl) (<i>S</i>)-piperidin-1-carboxylat (S-33A):	220 mg	(472 μ mol)
--	--------	-----------------

SV 3:

(<i>S</i>)-2-(Piperidin-2-carboxylamino)ethyl 3,4,5-trimethoxybenzoat (S-34A):	150 mg	(409 μ mol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	78 mg	(409 μ mol)
DIPEA:	209 μ L	(1.23 mmol)

Aussehen:	gelbes Öl
Summenformel:	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₈ S
Molekülmasse:	520.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.18 (PE:EtOAc = 1:1).
SV 2:	R _f = 0.05 (PE:EtOAc = 1:3, 5 % NEt ₃).
SV 3:	R _f = 0.25 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

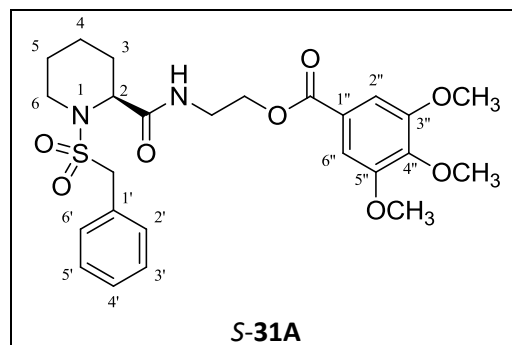
SV 1:	220 mg	(472 μ mol / 34 %).
SV 2:	150 mg	(409 μ mol / 87 %).
SV 3:	130 mg	(250 μ mol / 61 %).

Analytische Daten zu S-31A:

Reinheit (HPLC):	99.1 % (Methode II).
LogP (HPLC):	1.9

Spektroskopische Unterschiede von S-31A zu 31A:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]):	3383 (w), 3065 (w), 2940 (w), 2868 (w), 1675 (m), 1147 (m), 1121 (s).
--	---



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

7.30 (s, 2H, benzoyl-CH-2'', 6''), 6.72 (t, 1H, ³*J* = 4.6, CO-NH-CH₂), 3.90 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.88 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 2.95 (ddd, 1H, ²*J* = 13.8, ³*J* = 2.7, 13.8, pip-CH₂-6).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

166.2 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 153.0 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 142.4 (1C, benzoyl-C_q-4''), 130.7 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.0 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.9 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 128.7 (1C, benzyl-CH-4'), 124.7 (1C, benzoyl-C_q-1''), 107.0 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 63.7 (1C, NH-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 60.9 (1C, p-O-CH₃), 58.7 (1C, benzyl-CH₂), 56.3 (3C, pip-CH-2, 2 x m-O-CH₃), 43.7 (1C, pip-CH₂-6), 39.0 (1C, NH-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 24.4 (1C, pip-CH₂-5), 19.8 (1C, pip-CH₂-4).

(S)-2-(1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylamino)ethyl nicotinat (*S*-**31B**)

Ansatz (ASV 11):

SV 1:

(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	350 mg	(1.53 mmol)
HOBt:	41 mg	(305 μmol)
EDC·HCl:	380 mg	(1.99 mmol)
2-Aminoethanol:	91 μL	(1.53 mmol)

2. Zugabe:

Nicotinsäure:	169 mg	(1.37 mmol)
DMAP:	37 mg	(305 μmol)
EDC·HCl:	380 mg	(1.99 mmol)

SV 2:

(<i>S</i>)-2-(1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carboxylamino)ethyl nicotinat (<i>S</i> - 33B):	230 mg	(609 μmol)
--	--------	------------

SV 3:

(<i>S</i>)-2-(Piperidin-2-carboxylamino)ethyl nicotinat (<i>S</i> - 34B):	90 mg	(325 μmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	62 mg	(325 μmol)
DIPEA:	166 μL	(974 μmol)

Aussehen: gelbes Öl
 Summenformel: $C_{21}H_{25}N_3O_5S$
 Molekülmasse: 431.5 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

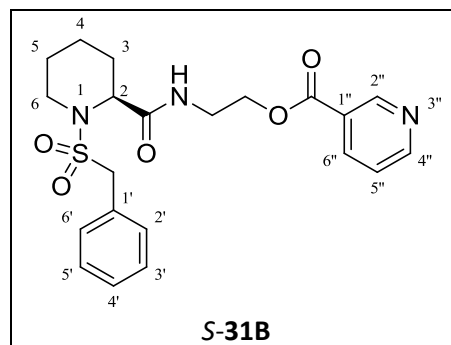
SV 1: $R_f = 0.33$ (PE:EtOAc = 1:10).
 SV 2: $R_f = 0.25$ (PE:EtOAc = 1:10, 5 % NEt_3).
 SV 3: $R_f = 0.27$ (PE:EtOAc = 1:5).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100
 SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 230 mg (609 μmol / 40 %).
 SV 2: 90 mg (325 μmol / 53 %).
 SV 3: 130 mg (301 μmol / 93 %).


Analytische und spektroskopische Daten zu S-31B:

Reinheit (HPLC): instabil (Methode II) siehe auch Stabilität Kap. 3.6.1.1 u. 6.8.1.

LogP (HPLC): 1.2

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3393 (w), 3062 (w), 3034 (w), 2942 (w), 2862 (w), 1720 (m), 1670 (m),
 1591 (m), 1522 (m), 1496 (m), 1455 (m), 1325 (m), 1278 (s), 1197 (w),
 1126 (s), 740 (m), 697 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

9.23 (dd, 1H, $^4J = 2.2$, $^5J = 0.8$, nicotinat-CH-2''), 8.79 (dd, 1H, $^3J = 4.9$, $^4J = 1.7$, nicotinat-CH-4''),
 8.29-8.34 (m, 1H, nicotinat-CH-6''), 7.37-7.46 (m, 6H, nicotinat-CH-5'', benzyl-CH), 6.67 (t, 1H,
 $^3J = 5.4$, CO-NH), 4.43 (t, 1H, $^3J = 5.4$, 2H, NH-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 4.31 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.25 (d,
 1H, $^3J = 5.1$, pip-CH-2), 3.51-3.73 (m, 3H, NH-CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH₂-6), 2.89-2.99 (m, 1H,
 pip-CH₂-6), 2.19-2.27 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.16-1.62 (m, 5H, pip-CH₂-3, 4, 5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

170.1 (1C, CO-NH), 165.2 (1C, CH₂-CO-Ar), 153.7 (1C, nicotinat-CH-4''), 151.0 (1C, nicotinat-CH-2''),
 137.2 (1C, nicotinat-CH-6''), 130.7 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.0 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.9 (2C,
 benzyl-CH-3', 5'), 128.8 (1C, benzyl-CH-4'), 125.7 (1C, nicotinat-C_q-1''), 123.3 (1C, nicotinat-CH-5''),

Experimentaltteil

63.8 (1C, NH-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 58.7 (1C, benzyl-CH₂), 56.3 (1C, pip-CH-2), 43.8 (1C, pip-CH₂-6), 38.8 (1C, NH-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 25.4 (1C, pip-CH₂-3), 24.5 (1C, pip-CH₂-5), 19.8 (1C, pip-CH₂-4).

(S)-2-((*S*)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylamino)propyl 3,4,5-trimethoxybenzoat (**S-31C**)

Ansatz (ASV 11):

SV 1:

(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	324 mg	(1.41 mmol)
HOBt:	35 mg	(283 µmol)
EDC·HCl:	352 mg	(1.84 mmol)
(<i>S</i>)-2-Aminopropan-1-ol:	109 µL	(1.41 mmol)

2. Zugabe:

3,4,5-Trimethoxybenzoesäure:	300 mg	(1.41 mmol)
DMAP:	35 mg	(283 µmol)
EDC·HCl:	352 mg	(1.84 mmol)

SV 2:

<i>tert</i> -Butyl (<i>S</i>)-2-(((<i>S</i>)-1-((3,4,5-trimethoxybenzoyl)oxy)propan-2-yl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (S-33C):	270 mg	(562 µmol)
---	--------	------------

SV 3:

(<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-Piperidin-2-carboxylamino)propyl 3,4,5-trimethoxybenzoat (S-34C):	210 mg	(552 µmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	105 mg	(552 µmol)
DIPEA:	282 µL	(1.66 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₆H₃₄N₂O₈S

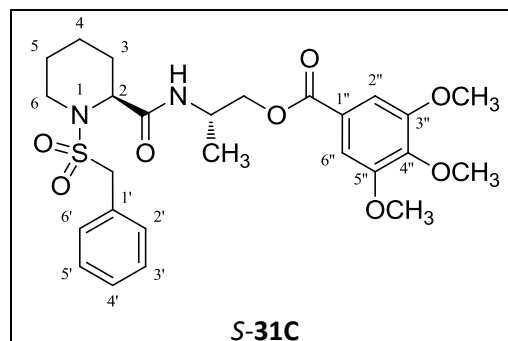
Molekülmasse: 534.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1: R_f = 0.18 (PE:EtOAc = 2:1).

SV 2: R_f = 0.13 (PE:EtOAc = 1:10, 5 % NEt₃).

SV 3: R_f = 0.77 (PE:EtOAc = 1:10).



Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 270 mg (562 μmol / 40 %).SV 2: 210 mg (552 μmol / 98 %).SV 3: 220 mg (412 μmol / 75 %).**Analytische und spektroskopische Daten zu S-31C:**

Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode II).

LogP (HPLC): 2.1

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3364 (w), 3031 (w), 2941 (w), 2861 (w), 1731 (m), 1673 (m), 1589 (m), 1503 (m), 1455 (m), 1331 (s), 1218 (s), 1182 (m), 1147 (m), 1123 (s), 732 (m), 698 (m).

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.36-7.44 (m, 5H, benzyl-CH), 7.30 (s, 2H, benzoyl-CH-2'', 6''), 6.61 (d, 1H, $^3J = 7.9$, CO-NH), 4.22-4.43 (m, 6H, NH-CH(CH₃)-CH₂-O-CO-Ar, NH-CH(CH₃)-CH₂-O-CO-Ar benzyl-CH₂, pip-CH-2), 3.90 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.87 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.57-3.65 (m, 1H, pip-CH₂-6), 2.99 (ddd, 1H $^2J = 13.3$, $^3J = 2.7$, 13.3, pip-CH₂-6), 2.16-2.25 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.19-1.63 (m, 8H, NH-CH(CH₃)-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH₂-3, 4, 5).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

169.3 (1C, CO-NH), 166.3 (1C, CH₂-CO-Ar), 153.0 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 142.4 (1C, benzoyl-C_q-4''), 130.7 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.0 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.8 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 128.7 (1C, benzyl-CH-4'), 124.7 (1C, benzoyl-C_q-1''), 104.0 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 67.2 (1C, NH-CH(CH₃)-CH₂-O-CO-Ar), 60.9 (1C, p-O-CH₃), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.32 (1C, pip-CH-2), 56.26 (2C, 2 x m-O-CH₃), 44.8 (1C, NH-CH(CH₃)-CH₂-O-CO-Ar), 44.7 (1C, pip-CH₂-6), 25.6 (1C, pip-CH₂-3), 24.6 (1C, pip-CH₂-5), 19.8 (1C, pip-CH₂-4), 17.4 (1C, NH-CH(CH₃)-CH₂-O-CO-Ar).

(R)-2-((*S*)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylamino)propyl 3,4,5-trimethoxybenzoat (**S-31D**)

Ansatz (ASV 11):

SV 1:

(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	324 mg	(1.41 mmol)
HOBt:	38 mg	(283 μ mol)
EDC·HCl:	352 mg	(1.84 mmol)
(<i>R</i>)-2-Aminopropan-1-ol:	109 μ L	(1.41 mmol)

2. Zugabe:

3,4,5-Trimethoxybenzoesäure:	300 mg	(1.41 mmol)
DMAP:	35 mg	(283 μ mol)
EDC·HCl:	352 mg	(1.84 mmol)

SV 2:

<i>tert</i> -Butyl (<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-((3,4,5-trimethoxybenzoyl)oxy)propan-2-yl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (S-33D):	340 mg	(708 μ mol)
---	--------	-----------------

SV 3:

(<i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-Piperidin-2-carboxylamino)propyl 3,4,5-trimethoxybenzoat (S-34D):	260 mg	(683 μ mol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	130 mg	(683 μ mol)
DIPEA:	349 μ L	(2.05 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₆H₃₄N₂O₈S

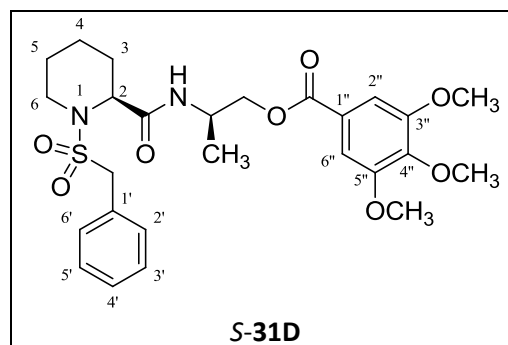
Molekülmasse: 534.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.47 (PE:EtOAc = 1:1).
SV 2:	R _f = 0.16 (PE:EtOAc = 1:1, 5 % NEt ₃).
SV 3:	R _f = 0.36 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100



Ausbeute:

SV 1: 340 mg (708 μmol / 50 %).SV 2: 260 mg (683 μmol / 97 %).SV 3: 290 mg (542 μmol / 79 %).**Analytische und spektroskopische Daten zu S-31D:**

Reinheit (HPLC): > 99 % (Methode II).

LogP (HPLC): 2.1

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3356 (w), 3009 (w), 2939 (w), 2861 (w), 1713 (m), 1674 (m), 1588 (m), 1504 (m), 1455 (m), 1415 (m), 1331 (s), 1218 (s), 1181 (m), 1121 (s), 732 (m), 696 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.36-7.44 (m, 5H, benzyl-CH), 7.30 (s, 2H, benzoyl-CH-2'', 6''), 6.59 (d, 1H, $^3J = 8.1$, CO-NH), 4.33-4.46 (m, 2H, NH-CH(CH₃)-CH₂-O-CO-Ar, NH-CH(CH₃)-CH₂-O-CO-Ar), 4.22-4.28 (m, 4H, benzyl-CH₂, NH-CH(CH₃)-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 3.90 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.88 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.51-3.58 (m, 1H, pip-CH₂-6), 2.88 (ddd, $^2J = 13.8$, $^3J = 2.8$, 13.8, 1H, pip-CH₂-6), 2.21-2.28 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.51-1.58 (m, 1H, pip-CH₂-4), 1.13-1.42 (m, 7H, NH-CH(CH₃)-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH₂-3, 4, 5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

169.2 (1C, CO-NH), 166.2 (1C, CH₂-CO-Ar), 153.0 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 142.4 (1C, benzoyl-C_q-4''), 130.7 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.0 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.9 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 128.6 (1C, benzyl-CH-4'), 124.7 (1C, benzoyl-C_q-1''), 107.0 (2C, benzoyl-CH-2'', 6''), 67.6 (1C, NH-CH(CH₃)-CH₂-O-CO-Ar), 59.5 (1C, p-O-CH₃), 58.8 (1C, benzyl-CH₂), 56.5 (1C, pip-CH-2), 56.3 (2C, 2 x m-O-CH₃), 44.8 (1C, NH-CH(CH₃)-CH₂-O-CO-Ar), 43.7 (1C, pip-CH₂-6), 25.4 (1C, pip-CH₂-3), 24.4 (1C, pip-CH₂-5), 19.8 (1C, pip-CH₂-4), 17.2 (1C, NH-CH(CH₃)-CH₂-O-CO-Ar).

(S)-1-(Benzylsulfonyl)-*N*-isopropylpiperidin-2-carboxamid (**S-31E**)

SV 1: Amidierung

Gemäß einer modifizierten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ wurden 300 mg (1.31 mmol) *(S)*-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und unter Eiskühlung 326 mg (1.70 mmol) EDC·HCl, 35 mg (262 µmol) HOBt und 112 µL (1.31 mmol) Isopropylamin zugegeben. Anschließend wurde bei RT gerührt bis zur vollständiger Umsetzung (DC, R_f = 0.32, PE:EtOAc = 3:1). Das Reaktionsgemisch wurde darauf Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100) gereinigt. Das Produkt wurde ohne Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt.

Ansatz (ASV 3):

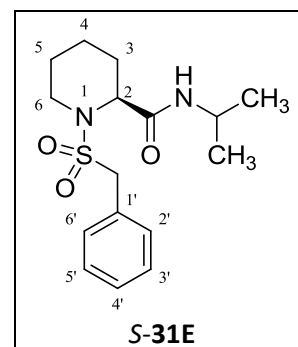
SV 2:

(S)-*tert*-Butyl 2-(isopropylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (**S-33E**): 320 mg (1.18 mmol)

SV 3:

(S)-*N*-Isopropylpiperidin-2-carboxamid (**S-34E**): 200 mg (1.18 mmol)
 Benzylsulfonsäurechlorid: 224 mg (1.18 mmol)
 DIPEA: 599 µL (3.52 mmol)

Aussehen: weißer Feststoff
 Summenformel: C₁₆H₂₄N₂O₃S
 Molekülmasse: 324.4 g/mol
 Schmp: 75–77 °C (PE:EtOAc).



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 2: R_f = 0.10 (PE:EtOAc = 1:10, 5 % NEt₃).
 SV 3: R_f = 0.30 (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 320 mg (1.18 mmol / 90 %).
 SV 2: 200 mg (1.18 mmol / 99 %).
 SV 3: 200 mg (616 µmol / 53 %).

Analytische und spektroskopische Daten zu S-31E:

Reinheit (HPLC): 97 % (Methode II).

LogP (HPLC): 1.6

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3424 (w), 3065 (w), 2942 (w), 2868 (w), 1665 (m), 1516 (m), 1455 (m), 1369 (m), 1325 (m), 1173 (m), 1131 (s), 741 (w), 701 (m). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):7.37-7.47 (m, 5H, benzyl-CH), 6.11 (d, $^3J = 6.8$, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.29 (s, 2H, benzyl- CH_2), 4.22 (d, 1H, $^3J = 5.1$, pip-CH-2), 4.00-4.15 (m, 1H, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.56-3.64 (m, 1H, pip- CH_2 -6), 3.01 (ddd, 1H, $^2J = 13.3$, $^3J = 2.9$, 13.6), 2.18-2.26 (m, 1H, pip- CH_2 -3), 1.20-1.65 (m, 5H, pip- CH_2 -3, 4, 5), 1.15 (d, 3H, $^3J = 6.6$, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.13 (d, 3H, $^3J = 6.6$, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):168.7 (1C, CO-NH), 130.7 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 128.9 (1C, benzyl- C_q -1'), 128.8 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 58.7 (1C, benzyl- CH_2), 56.4 (1C, pip-CH-2), 43.7 (1C, pip- CH_2 -6), 41.7 (1C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.8 (1C, pip- CH_2 -3), 24.5 (1C, pip- CH_2 -5), 22.7 (1C, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$), 22.5 (1C, $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$), 19.8 (1C, pip- CH_2 -4).**6.4.7 Synthese von 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat-Derivaten mit tertiären Amiden, Diamiden und Aniliden***2-(3,4,5-Trimethoxy-N-methylbenzoylamino)ethyl (S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (S-35A)*Ansatz (ASV 10):**SV 1:**

3,4,5-Trimethoxybenzoesäure:	300 mg	(1.41 mmol)
HOBt:	38 mg	(283 μmol)
EDC·HCl:	352 mg	(1.84 mmol)
2-Methylaminoethanol:	114 μL	(1.41 mmol)

2. Zugabe:

(S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	324 mg	(1.41 mmol)
DMAP:	35 mg	(283 μmol)
EDC·HCl:	352 mg	(1.84 mmol)

SV 2:

1-*tert*-Butyl 2-(2-(3,4,5-trimethoxy-*N*-methylbenzoylamino)ethyl) (S)-piperidin-1,2-dicarboxylat (S-37A): 340 mg (708 μ mol)

SV 3:

2-(3,4,5-Trimethoxy-*N*-methylbenzoylamino)ethyl (S)-piperidin-2-carboxylat (S-38A): 260 mg (683 μ mol)

Benzylsulfonsäurechlorid: 130 mg (683 μ mol)

DIPEA: 349 μ L (2.05 mmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₆H₃₄N₂O₈S

Molekülmasse: 534.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1: R_f = 0.51 (PE:EtOAc = 1:10).

SV 2: R_f = 0.11 (PE:EtOAc = 1:10, 5 % NEt₃).

SV 3: R_f = 0.48 (PE:EtOAc = 1:10).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

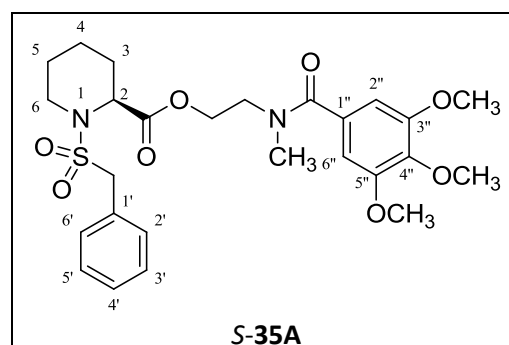
SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 340 mg (708 μ mol / 50 %).

SV 2: 260 mg (683 μ mol / 97 %).

SV 3: 310 mg (580 μ mol / 85 %).



Analytische und spektroskopische Daten zu S-35A:

Reinheit (HPLC): 99 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.1

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3065 (w), 2940 (w), 2861 (w), 1737 (m), 1629 (m), 1582 (m), 1455 (m), 1326 (m), 1174 (m), 1148 (m), 1122 (s), 735 (m), 698 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.34-7.45 (m, 5H, benzyl-CH), 6.64 (s, 2H, benzamid-CH-2'', 6''), , 4.41-4.51 (m, 1H, O-CH₂-CH₂-NCH₃-CO-Ar, pip-CH-2), 4.25 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.68-3.88 (m, 12H,

O-CH₂-CH₂-NCH₃-CO-Ar, O-CH₂-CH₂-NCH₃-CO-Ar, p-O-CH₃, 2 x m-O-CH₃, 3.40-3.48 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.19 (ddd, 1H ²J = 12.8, ³J = 2.4, 13.1, pip-CH₂-6), 3.09 (s, 1H, CO-NCH₃), 2.07-2.17 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.53-1.71 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.34-1.47 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.14-1.30 (m, 1H, pip-CH₂-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.4 (1C, CO-O-CH₂), 171.1 (1C, CH₂-NCH₃-CO-Ar), 153.3 (2C, benzamid-C_q-3'', 5''), 139.3 (1C, benzamid-C_q-4''), 131.3 (1C, benzamid-C_q-1''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.6 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 104.4 (2C, benzamid-CH-2'', 6''), 62.8 (1C, O-CH₂-CH₂-NCH₃-CO-Ar), 60.9 (1C, p-O-CH₃), 58.9 (1C, benzyl-CH₂), 56.3 (2C, 2 x m-O-CH₃), 56.0 (1C, pip-CH-2), 47.0 (1C, O-CH₂-CH₂-NCH₃-CO-Ar), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 39.2 (1C, CO-NCH₃), 27.6 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

(S)-2-(1-(Benzylsulfonyl)-N-methylpiperidin-2-carboxylamino)ethyl 3,4,5-trimethoxybenzoat (*S*-**35B**)

Ansatz (ASV 11):

SV.1:

(S)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	324 mg	(1.41 mmol)
HOBt:	38 mg	(283 µmol)
EDC·HCl:	352 mg	(1.84 mmol)
2-Methylaminoethanol:	114 µL	(1.41 mmol)

2. Zugabe:

3,4,5-Trimethoxybenzoesäure:	300 mg	(1.41 mmol)
DMAP:	34 mg	(283 µmol)
EDC·HCl:	352 mg	(1.84 mmol)

SV.2:

<i>tert</i> -Butyl (<i>S</i>)-2-(methyl(2-((3,4,5-trimethoxybenzoyl)oxy)ethyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (<i>S</i> - 37B):	120 mg	(250 µmol)
---	--------	------------

SV.3:

(<i>S</i>)-2-(<i>N</i> -Methylpiperidin-2-carboxylamino)ethyl 3,4,5-trimethoxybenzoat (<i>S</i> - 38B):	80 mg	(210 µmol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	40 mg	(210 µmol)
DIPEA:	107 µL	(631 µmol)

Experimentaltteil

Aussehen: gelbes Öl
Summenformel: $C_{26}H_{34}N_2O_8S$
Molekülmasse: 534.6 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

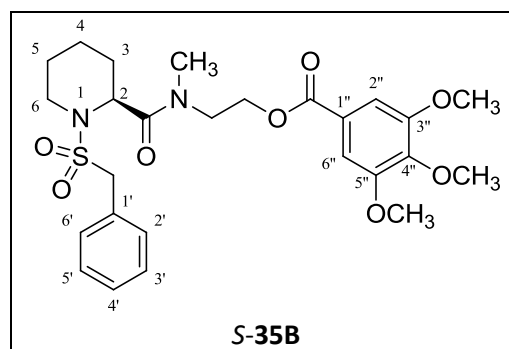
SV 1: $R_f = 0.64$ (PE:EtOAc = 1:5).
SV 2: $R_f = 0.12$ (PE:EtOAc = 1:1, 5 % NEt_3).
SV 3: $R_f = 0.18$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1: Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100
SV 3: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

SV 1: 120 mg (250 μ mol / 18 %).
SV 2: 80 mg (210 μ mol / 84 %).
SV 3: 60 mg (112 μ mol / 53 %).



Analytische und spektroskopische Daten zu S-35B:

Reinheit (HPLC): 96 % (Methode I).

LogP (HPLC): 2.1

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 2940 (w), 2860 (w), 1736 (m), 1629 (m), 1582 (m), 1454 (m), 1326 (m), 1174 (m), 1148 (m), 1121 (s), 739 (m), 698 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]):

7.34-7.46 (m, 5H, benzyl-CH), 6.64 (s, 2H, benzoyl-CH-2'', 6''), 4.39-4.51 (m, 2H, NCH_3 -CH₂-CH₂-O-CO-Ar, pip-CH-2), 4.25 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.68-3.84 (m, 12H, NCH_3 -CH₂-CH₂-O-CO-Ar, NCH_3 -CH₂-CH₂-O-CO-Ar, 2 x m-O-CH₃, p-O-CH₃), 3.40-3.47 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.19 (ddd, 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 2.6$, 12.8, pip-CH₂-6), 3.09 (s, 3H, CO- NCH_3), 2.07-2.17 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.51-1.70 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.34-1.47 (m, 1H, pip-CH₂-5), 1.18-1.30 (m, 1H, pip-CH₂-4).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ [ppm]):

171.5 (1C, CO- NCH_3), 164.3 (1C, CH₂-O-CO-Ar), 153.3 (2C, benzoyl-C_q-3'', 5''), 139.3 (1C, benzoyl-C_q-4''), 131.3 (1C, benzoyl-C_q-1''), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.2 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.6 (3C, benzyl-CH-3', 4', 5'), 104.4 (2C, benzoyl-CH-2', 6'), 62.8 (1C, NCH_3 -CH₂-CH₂-O-CO-Ar),

60.9 (1C, p-O-CH₃), 58.9 (1C, benzyl-CH₂), 56.3 (2C, 2 x m-O-CH₃), 56.0 (1C, pip-CH-2), 46.3 (1C, NCH₃-CH₂-CH₂-O-CO-Ar), 43.5 (1C, pip-CH₂-6), 38.8 (1C, CO-NCH₃), 27.7 (1C, pip-CH₂-3), 24.9 (1C, pip-CH₂-5), 20.3 (1C, pip-CH₂-4).

N-(2-Aminoethyl)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxamid (**32B**)

Amidierung:

Gemäß einer modifizierten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ wurden 200 mg (706 µmol) (*R, S*)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (**4a**) in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und unter Eiskühlung und Rühren 176 mg (918 µmol) EDC·HCl, 48 mg (353 µmol) HOBt und 112 µL (706 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbammat zugegeben. Nach vollständiger Umsetzung (DC, R_f = 0.28, PE:EtOAc = 1:1) wurde das Reaktionsgemisch und Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100) gereinigt. Das Produkt wurde ohne weitere Charakterisierung in der folgenden Stufe eingesetzt.

Ansatz (ASV 3, SV 2):

tert-Butyl (*R, S*)-(2-(1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylamino)ethyl)carbammat (**32Bv**):

205 mg (587 µmol)

Aussehen: farbloses Öl

Summenformel: C₂₀H₃₁N₃O₅S

Molekülmasse: 325.4 g/mol

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

ASV 3: R_f = 0.59
(CH₂Cl₂:MeOH:NEt₃ 9:0.5:0.5).

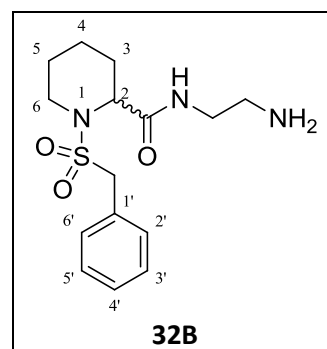
Flash-Chromatographie (Kieselgel):

ASV 3: Gradient: CH₂Cl₂:MeOH = 100:0
bis 50:50

Ausbeute:

Amidierung: 250 mg (587 µmol / 83 %).

ASV 3: 190 mg (584 µmol / 99 %).



Analytische und spektroskopische Daten zu 32B:

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3377 (w), 3070 (w), 2942 (w), 2861 (w), 1651 (m), 1519 (m), 1337 (m), 1181 (m), 1145 (s), 1128 (m), 732 (m), 699 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz]):

7.93 (1H, CO-NH), 7.33-7.44 (m, 5H, benzyl-CH), 4.45 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 13.6$, benzyl-CH₂), 4.35 (AB-Spinsystem, 1H, $^2J_{AB} = 13.6$, benzyl-CH₂), 4.23-4.27 (m, 1H, pip-CH-2), 3.18-3.50 (m, 2H, pip-CH₂-6), 3.18-3.50 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-NH₂), 2.77 (t, 2H, $^3J = 6.6$, NH-CH₂-CH₂-NH₂), 1.96-2.04 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.47-1.59 (m, 3H, pip-CH₂-3, 4, 5), 1.20-1.38 (m, 2H, pip-CH₂-4, 5).

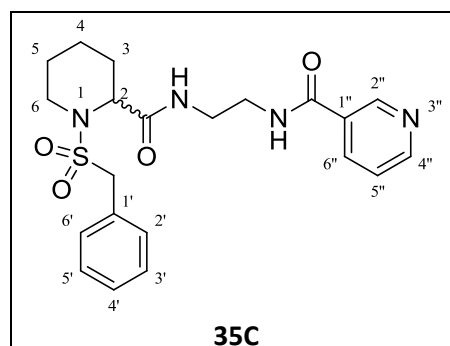
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ [ppm]):

170.9 (1C, CO-NH), 130.9 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.9 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.1 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 128.0 (1C, benzyl-CH-4'), 57.1 (1C, benzyl-CH₂), 55.2 (1C, pip-CH-2), 42.8 (1C, pip-CH₂-6), 39.5 (1C, NH-CH₂-CH₂-NH₂), 38.3 (1C, NH-CH₂-CH₂-NH₂), 27.4 (1C, pip-CH₂-3), 24.2 (1C, pip-CH₂-5), 19.3 (1C, pip-CH₂-4).

(R, S)-N-(2-(1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylamino)ethyl)nicotinamid (35C)

Nach einer modifizierten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ wurden 72 mg (584 μmol) Nicotinsäure in 20 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt und unter Eiskühlung 134 mg (701 μmol) EDC·HCl, 39 mg (292 μmol) HOBT und 190 mg (584 μmol) (R, S)-N-(2-Aminoethyl)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxamid (**32B**) zugegeben. Anschließend wurde bei RT bis zur vollständigen Umsetzung (DC, $R_f = 0.31$, EtOAc:MeOH = 10:1) gerührt und das Reaktionsgemisch darauf Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: EtOAc:MeOH = 100:0 bis 50:50) gereinigt.

Aussehen: weißer Feststoff
 Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$
 Molekülmasse: 430.5 g/mol
 Schmp: 153–155 °C (PE:EtOAc).
 Ausbeute: 100 mg (232 μmol / 40 %).
 Reinheit (HPLC): 98 % (Methode I).
 LogP (HPLC): 1.3



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3340 (w), 3243 (w), 3062 (w), 2931 (w), 2855 (w), 1647 (s), 1594 (m), 1521 (m), 1336 (m), 1325 (m), 1183 (m), 1146 (s), 785 (m), 699 (s).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

9.04 (dd, 1H, ⁴J = 2.3, ⁵J = 0.8, nicotinamid-CH-2''), 8.69 (dd, 1H, ³J = 4.8, ⁴J = 1.7, nicotinamid-CH-4''), 8.12 (ddd, 1H, ³J = 8.0, ⁴J = 1.7, 2.3, nicotinamid-CH-6''), 7.37-7.49 (m, 6H, benzyl-CH, CO-NH), 7.34 (ddd, 1H, ³J = 4.8, 8.0, ⁵J = 0.8, nicotinamid-CH-5''), 6.75 (t, 1H, ³J = 5.8, NH-CO), 4.31 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.20-4.24 (m, 1H, pip-CH-2), 3.36-3.65 (m, 5H, NH-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar, NH-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar, pip-CH₂-6), 2.93-3.04 (m, 1H, pip-CH₂-6), 2.15-2.23 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.21-1.58 (m, 5H, pip-CH₂-3, 4, 5).

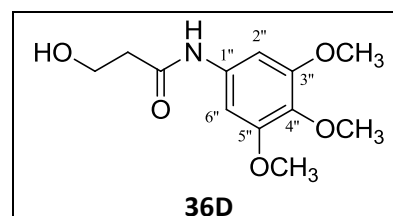
¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.9 (1C, CO-NH), 165.8 (1C, NH-CO-Ar), 152.1 (1C, nicotinamid-CH-4''), 148.3 (1C, nicotinamid-CH-2''), 135.0 (1C, nicotinamid-CH-6''), 130.6 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.6 (1C, nicotinamid-C_q-1''), 129.0 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.9 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 128.7 (1C, benzyl-CH-4'), 123.4 (1C, nicotinamid-CH-5''), 58.5 (1C, benzyl-CH₂), 56.4 (1C, pip-CH-2), 43.9 (1C, pip-CH₂-6), 41.2 (1C, NH-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 38.5 (1C, NH-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 25.8 (1C, pip-CH₂-3), 24.2 (1C, pip-CH₂-5), 19.7 (1C, pip-CH₂-4).

3-Hydroxy-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propanamid (**36D**)

Gemäß einer abgeänderten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ wurden 148 mg (1.64 mmol) 3-Hydroxypropionsäure in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und unter Eiskühlung 408 mg (2.13 mmol) EDC·HCl, 66 mg (491 μmol) HOBT und 300 mg (1.64 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin zugegeben. Anschließend wurde bei RT bis zur vollständigen Umsetzung (DC, R_f = 0.14, PE:EtOAc = 1:5) gerührt und das Reaktionsgemisch darauf Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 100:0) gereinigt.

Aussehen: farbloses Öl
 Summenformel: C₁₂H₁₇NO₅
 Molekülmasse: 255.3 g/mol
 Ausbeute: 180 mg (705 μmol / 43 %).



IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3317 (w), 3076 (w), 2925 (w), 2853 (w), 1733 (m), 1662 (m), 1606 (m), 1506(m), 1228 (s), 1122 (m), 831 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.76 (s, 1H, CO-NH-Ar), 6.81 (s, 2H, anilid-CH-2'', 6''), 3.96-4.02 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CO-NH-Ar), 3.84 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.81 (s, 3H, p-O-CH₃), 2.50-2.70 (m, 3H, O-CH₂-CH₂-CO-NH-Ar, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

170.6 (1C, CO-NH-Ar), 153.3 (2C, anilid-C_q-3'', 5''), 134.8 (1C, anilid-C_q-4''), 133.8 (1C, anilid-C_q-1''), 97.8 (2C, anilid-CH-2'', 6''), 61.0 (1C, p-O-CH₃), 58.8 (1C, O-CH₂-CH₂-CO-NH-Ar), 56.1 (2C, 2 x m-O-CH₃), 39.2 (1C, O-CH₂-CH₂-CO-NH-Ar).

3-Oxo-3-((3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)propyl (R, S)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (35D)

Ansatz (ASV 2):

(R, S)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	182 mg	(641 μmol)
DMAP:	31 mg	(256 μmol)
EDC-HCl:	160 mg	(833 μmol)
3-Hydroxy-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propanamid (36D):	180 mg	(231 μmol)

Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: C₂₅H₃₂N₂O₈S

Molekülmasse: 520.6 g/mol

Schmp: 69–73 °C (PE:EtOAc).

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.46 (PE:EtOAc = 1:5).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100

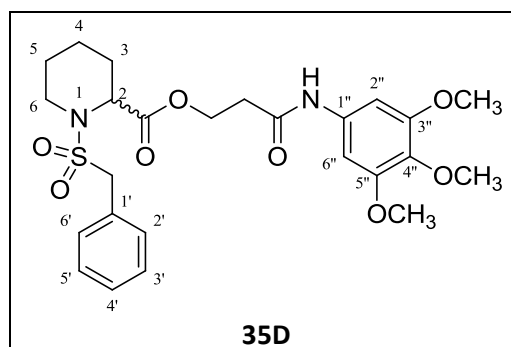
Ausbeute:

120 mg (231 μmol / 36 %).

Reinheit (HPLC): 92 % (Methode II).

LogP (HPLC): 1.7

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3345 (w), 3062 (w), 2940 (w), 2861 (w), 1737 (m), 1687 (m), 1606 (m), 1506 (m), 1335 (m), 1199 (m), 1177 (m), 1123 (s), 735 (m), 698 (m).



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.74 (s, 1H, CO-NH-Ar), 7.33-7.41 (m, 5H, benzyl-CH), 6.92 (s, 2H, anilid-CH-2'', 6''), 4.46-4.56 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CO-NH-Ar), 4.27-4.31 (m, 1H, pip-CH-2), 4.24 (s, 2H, benzyl-CH₂), 3.83 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.81 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.24-3.31 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.10 (ddd, 1H, ²J = 12.6, ³J = 2.9, 12.6, pip-CH₂-6), 2.61-2.73 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CO-NH-Ar), 2.05-2.13 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.13-1.63 (m, 5H, pip-CH₂-3, 4, 5).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

171.2 (1C, CO-O-CH₂), 168.5 (1C, CO-NH-Ar), 153.2 (2C, anilid-C_q-3'', 5''), 134.7 (1C, anilid-C_q-4''), 134.1 (1C, anilid-C_q-1''), 130.8 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 128.9 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.8 (1C, benzyl-CH-4'), 128.7 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 97.7 (2C, anilid-CH-2'', 6''), 62.1 (1C, O-CH₂-CH₂-CO-NH-Ar), 61.0 (1C, p-O-CH₃), 59.2 (1C, benzyl-CH₂), 56.4 (1C, pip-CH-2), 56.0 (2C, 2 x m-O-CH₃), 44.0 (1C, pip-CH₂-6), 37.7 (1C, O-CH₂-CH₂-CO-NH-Ar), 27.3 (1C, pip-CH₂-3), 24.7 (1C, pip-CH₂-5), 20.1 (1C, pip-CH₂-4).

tert-Butyl-3-oxo-3-((3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)propylcarbamate (**36E**)

Es wurden 300 mg (1.59 mmol) 3-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)propionsäure in 20 mL abs. CH₂Cl₂ gemäß einer abgeänderten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ vorgelegt und unter Eiskühlung und Rühren 395 mg (2.06 mmol) EDC-HCl, 86 mg (634 μmol) HOBt und 290 mg (1.59 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin zugegeben. Anschließend wurde bis zur vollständigen Umsetzung (DC, R_f = 0.51, PE:EtOAc = 1:5) bei RT gerührt und das Reaktionsgemisch darauf Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 100:0) gereinigt.

Aussehen: weißer Feststoff

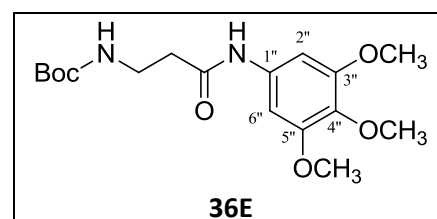
Summenformel: C₁₇H₂₆N₂O₆

Molekülmasse: 254.3 g/mol

Schmp: 78–84 °C (PE:EtOAc).

Ausbeute: 360 mg (1.02 mmol / 64 %).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3332 (w), 3006 (w), 2941 (w) 2827 (w), 1681 (m), 1507 (m), 1448 (m), 1131 (s), 1106 (m), 826 (m).



¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.70 (s, 1H, CO-NH-Ar), 6.86 (s, 2H, anilid-CH-2'', 6''), 6.70 (t, 1H, ³J=5.9, (CH₃)₃-CH-O-CO-NH), 3.85 (s, 6H, 2 x m-O-CH₃), 3.81 (s, 3H, p-O-CH₃), 3.50 (dd, ²J = 12.0, ³J = 6.0, 2H, NH-CH₂-CH₂-O-CO-NH-Ar), 2.60 (t, 2H, ³J = 6.0, NH-CH₂-CH₂-O-CO-NH-Ar), 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃C-O-CO-NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

169.6 (1C, CO-NH-Ar), 157.8 (1C, (CH₃)₃C-O-CO-NH), 153.3 (2C, anilid-C_q-3'', 5''), 134.7 (1C, anilid-C_q-4''), 134.0 (1C, anilid-C_q-1''), 97.5 (2C, anilid-CH-2'', 6''), 79.8 (1C, (CH₃)₃C-O-CO-NH), 61.0 (1C, p-O-CH₃), 56.1 (2C, 2 x m-O-CH₃), 37.9 (1C, NH-CH₂-CH₂-O-CO-NH-Ar), 36.5 (1C, NH-CH₂-CH₂-O-CO-NH-Ar), 28.4 (1C, (CH₃)₃C-O-CO-NH).

(S)-1-(Benzylsulfonyl)-N-(3-oxo-3-((3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)propyl)piperidin-2-carboxamid
(**S-35E**)

Zunächst wurde zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe das *tert*-Butyl-3-oxo-3-((3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)propylcarbammat (**36E**) in 20 mL CH₂Cl₂ gelöst und 3 mL TFA zugegeben. Anschließend wurde bei RT gerührt, bis die DC-Reaktionskontrolle (siehe zugehörige Tabelle) kein Edukt mehr in der Reaktion anzeigte. Darauf wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 20 mL abs. CH₂Cl₂ aufgenommen sowie mit 502 µL (2.95 mmol) DIPEA versetzt. Anschließend wurde weiter nach der bekannten Vorschrift ASV 10 verfahren. (Für die eingesetzten Äquivalente wurde eine 100-%ige Ausbeute für die Entfernung der Boc-Schutzgruppe angenommen)

Ansatz (ASV 10):

SV 1:

(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)piperidin-2-carbonsäure:	225 mg	(1.02 mmol)
HOBt:	27 mg	(203 µmol)
EDC·HCl:	253 mg	(1.32 mmol)
3-Amino- <i>N</i> -(3,4,5-trimethoxyphenyl)propanamid (36E):	258 mg	(1.02 mmol)

SV 2:

<i>tert</i> -Butyl (<i>S</i>)-2-((3-oxo-3-((3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)propyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (S-37E):	410 mg	(881 µmol)
--	--------	------------

SV 3:

(S)-N-(3-Oxo-3-((3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)propyl)piperidin-2-carboxamid (S-38E):	320 mg	(876 μ mol)
Benzylsulfonsäurechlorid:	167 mg	(876 μ mol)
DIPEA:	596 μ L	(3.50 mmol)

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₇ S
Molekülmasse:	519.6 g/mol
Schmp:	197–201 °C (PE:EtOAc).

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

SV 1:	R _f = 0.30 (PE:EtOAc = 1:10).
SV 2:	R _f = 0.11 (PE:EtOAc = 1:10, 5 % Net ₃).
SV 3:	R _f = 0.29 (PE:EtOAc = 1:5).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

SV 1:	Gradient: PE:EtOAc = 50:50 bis 0:100
SV 3:	Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100

Ausbeute:

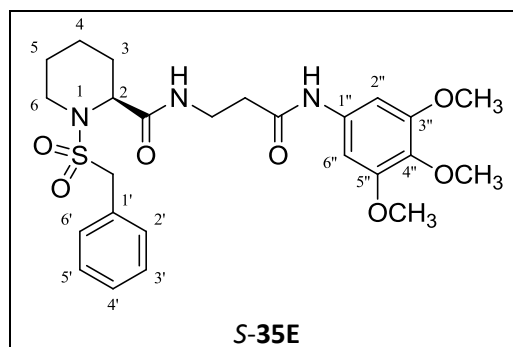
SV 1:	410 mg	(881 μ mol / 90 %).
SV 2:	320 mg	(876 mmol / 99 %).
SV 3:	240 mg	(462 μ mol / 53 %).

Analytische und spektroskopische Daten zu S-35E:

Reinheit (HPLC):	98 % (Methode I).
LogP (HPLC):	1.7
IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]):	3334 (w), 3070 (w), 2937 (w), 2865 (w), 1660 (m), 1606 (m), 1506 (m), 1451 (m), 1323 (m), 1183 (m), 1147 (m), 1124 (s), 738 (m), 698 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], J [Hz]):

7.84 (s, 1H, CO-NH-Ar), 7.36-7.44 (m, 5H, benzyl-CH), 6.85 (s, 2H, anilid-CH-2'', 6''), 6.70 (t, 1H, ³J = 5.9, CO-NH-CH₂), 4.30 (s, 2H, benzyl-CH₂), 4.24 (d, 1H, ³J = 4.4, pip-CH-2), 3.80 (s, 9H, 2 x m-O-CH₃, p-O-CH₃), 3.47-3.68 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-O-CO-NH-Ar), 3.47-3.68 (m, 1H, pip-CH₂-6), 2.97-3.07 (m, 1H, pip-CH₂-6), 2.48-2.66 (m, 2H, NH-CH₂-CH₂-O-CO-NH-Ar), 2.14-2.23 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.53-1.62 (m, 2H, pip-CH₂-4), 1.21-1.51 (m, 4H, pip-CH₂-3, 4, 5).



¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

170.8 (1C, CO-NH-CH₂), 169.2 (1C, CO-NH-Ar), 153.2 (2C, anilid-C_q-3'', 5''), 134.7 (1C, anilid-C_q-4''), 133.9 (1C, anilid-C_q-1''), 130.7 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.0 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.9 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 128.8 (1C, benzyl-CH-4'), 97.7 (2C, anilid-CH-2'', 6''), 60.9 (1C, p-O-CH₃), 58.7 (1C, benzyl-CH₂), 56.5 (1C, pip-CH-2), 56.1 (2C, 2 x m-O-CH₃), 44.0 (1C, pip-CH₂-6), 37.5 (1C, NH-CH₂-CH₂-O-CO-NH-Ar), 36.0 (1C, NH-CH₂-CH₂-O-CO-NH-Ar), 26.2 (1C, pip-CH₂-3), 24.4 (1C, pip-CH₂-5), 19.9 (1C, pip-CH₂-4).

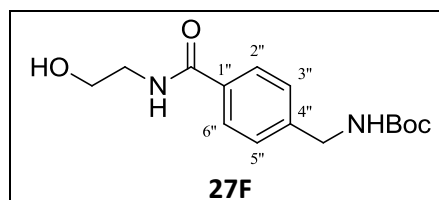
6.4.8 Umsetzung eines racemischen 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat-Derivats mit Biotin

tert-Butyl 4-((2-hydroxyethyl)carbonyl)benzylcarbammat (**27F**)

Ansatz (ASV 9): Amidierung der Benzoesäurederivate

4-(((<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)amino)methyl)benzoesäure:	500 mg	(1.99 mmol)
HOBt:	81 mg	(597 μmol)
EDC·HCl:	496 mg	(2.59 mmol)
2-Aminoethanol:	238 μL	(3.98 mmol)

Aussehen:	weißer Feststoff
Summenformel:	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₄
Molekülmasse:	294.4 g/mol
Schmp:	159–162 °C (PE:EtOAc).



Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

R_f = 0.16 (PE:EtOAc = 1:5).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

Gradient: PE:EtOAc = 60:40 bis 0:100

Ausbeute:

390 mg (1.33 mmol / 67 %).

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]): 3331 (w), 3294, (w), 3003 (w), 2927 (w), 1681 (m), 1635 (m), 1507 (m), 1282 (s), 1160 (m), 1047 (m), 808 (w).

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm], J [Hz]):

8.35 (t, ³J = 5.6, 1H, NH-CO-Ar), 7.76-7.83 (m, 2H, benzamid-CH-3'', 5''), 7.42 (t, 1H, ³J = 6.0, NH-CO-O-C(CH₃)₃), 7.26-7.33 (m, 2H, benzamid-CH-2'', 6''), 4.70 (t, 1H, ³J = 5.6, OH), 4.16 (d, ³J = 6.0, Ar-CH₂-NH), 3.50 (q, 2H, ³J = 5.6, 6.0, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 3.28-3.35 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 1.39 (s, 9H, NH-CO-O-C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ [ppm]):

166.6 (1C, NH-CO-Ar), 156.3 (1C, NH-CO-O-C(CH₃)₃), 143.8 (1C, benzamid-C_q-1''), 133.5 (1C, benzamid-C_q-4''), 127.7 (2C, benzamid-CH-3'', 5''), 127.1 (2C, benzamid-CH-2'', 6''), 78.4 (1C, NH-CO-O-C(CH₃)₃), 60.3 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 43.6 (1C, Ar-CH₂-NH), 42.6 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 28.7 (1C, NH-CO-O-C(CH₃)₃).

2-(4-((5-((3*a*S,4*S*,6*a*R)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanoylamino)methyl)benzoylamino)ethyl (*R*, *S*)-1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**28M**)

Ansatz (ASV 2):

(<i>R</i> , <i>S</i>)-1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäure (4a):	183 mg	(645 μmol)
DMAP:	39 mg	(323 μmol)
EDC·HCl:	161 mg	(839 μmol)
<i>tert</i> -Butyl 4-((2-hydroxyethyl)carbamoyl)benzylcarbammat (27F):	190 mg	(645 μmol)

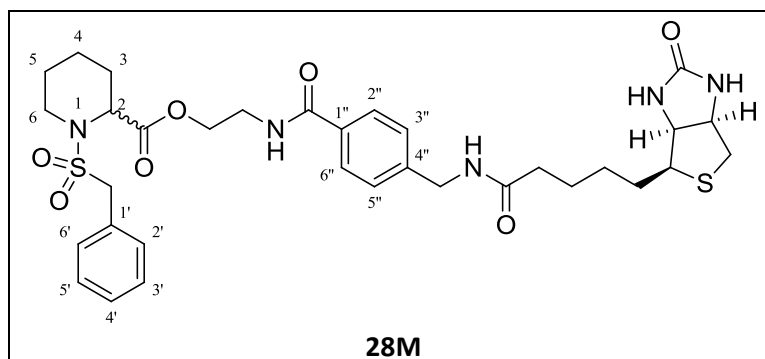
Ansatz (ASV 3, SV 2): Entfernung der Boc-Schutzgruppe

Zunächst wurden zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe 640 mg (1.31 mmol) 2-(4-(((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)methyl)benzoylamino)ethyl 1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**28K**) in 20 mL CH₂Cl₂ gelöst und 3 mL TFA zugegeben und bei RT gerührt. Nachdem die DC-Reaktionskontrolle (R_f = 0.23, PE:EtOAc = 1:1, 5 % NEt₃) kein Edukt mehr in der Reaktion anzeigte, wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in 20 mL abs. CH₂Cl₂ aufgenommen und mit 502 μL (2.95 mmol) DIPEA versetzt. Anschließend wurde weiter nach der unten aufgeführten Amidierungsvorschrift verfahren. (Für die unten eingesetzten Äquivalente wurde eine 100-%ige Umsetzung der Entfernung der Boc-Schutzgruppe angenommen)

Amidierung:

In einem nächsten Schritt wurden nach einer modifizierten Vorschrift von Flynn *et al.*¹⁰⁸ 106 mg (435 μmol) 5-[(3*a*S,4*S*,6*a*R)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentansäure (Biotin) in 20 mL abs. CH₂Cl₂ vorgelegt und unter Eiskühlung und Rühren 108 mg (566 μmol) EDC·HCl, 18 mg

(131 μmol) HOBt und 220 mg (479 μmol) 2-(4-(Aminomethyl)benzoylamino)ethyl 1-(benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylat (**28L**) zugegeben. Nach vollständiger Umsetzung (DC, $R_f = 0.09$, EtOAc:MeOH = 10:1) wurde das Reaktionsgemisch Flash-chromatographisch (Kieselgel, Gradient: EtOAc:MeOH = 100:0 bis 50:50) gereinigt.



Aussehen: weißer Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$

Molekülmasse: 685.9 g/mol

Schmp: 159–162 °C (EtOAc:MeOH).

Reaktionskontrolle (DC, Kieselgel):

ASV 2: $R_f = 0.28$ (PE:EtOAc = 1:1).

Flash-Chromatographie (Kieselgel):

ASV 2: Gradient: PE:EtOAc = 90:10 bis 0:100

Ausbeute:

ASV 2: 270 mg (482 μmol / 75 %).

Amidierung: 120 mg (175 μmol / 40 %).

Analytische und spektroskopische Daten zu **28M**:

Reinheit (HPLC): 98 % (Methode II).

LogP (HPLC): 1.5

IR (ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]): 3377 (w), 3080 (w), 2933 (w), 2860 (w), 1686 (m), 1645 (m), 1504 (m), 1455 (m), 1322 (m), 1176 (m), 1126 (s), 739 (m), 698 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, δ [ppm], *J* [Hz]):

8.55 (t, ³*J* = 5.6, 1H, NH-CO-Ar), 8.34, (t, 1H, ³*J* = 6.0, Ar-CH₂-NH-CO), 7.73-7.78 (m, 2H, benzamid-CH-3'', 5''), 7.33-7.41 (m, 5H, benzyl-CH), 7.27-7.31 (m, 2H, benzamid-CH-2'', 6''), 6.41 (s, 1H, NH-CO-NH), 6.35 (s, 1H, NH-CO-NH), 4.35-4.45 (m, 3H, benzyl-CH₂, pip-CH-2), 4.19-4.33 (m, 5H, bio-CH, Ar-CH₂-NH-CO, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 4.10-4.15 (m, 1H, bio-CH), 3.47-3.60 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 3.33-3.40 (m, 1H, pip-CH₂-6), 3.04-3.14 (m, 1H, bio-CH, pip-CH₂-6), 2.83 (dd, 1H, ²*J* = 12.4, ³*J* = 5.1, bio-CH₂), 2.58 (d, 1H, ²*J* = 12.4, bio-CH₂), 2.16 (t, 2H, ³*J* = 7.4, CO-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.95-2.03 (m, 1H, pip-CH₂-3), 1.02-1.69 (m, 11H, CO-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, CO-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, CO-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, pip-CH₂-3, 4, 5).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ [ppm]):

172.0 (1C, Ar-CH₂-NH-CO), 170.9 (1C, CO-O-CH₂), 166.2 (1C, NH-CO-Ar), 162.6 (1C, NH-CO-NH), 143.0 (1C, benzamid-C_q-1''), 132.6 (1C, benzamid-C_q-4''), 130.8 (2C, benzyl-CH-2', 6'), 129.8 (1C, benzyl-C_q-1'), 128.1 (2C, benzyl-CH-3', 5'), 128.0 (1C, benzyl-CH-4'), 127.0 (2C, benzamid-CH-3'', 5''), 126.8 (2C, benzamid-CH-2'', 6''), 63.2 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 60.9 (1C, bio-CH), 59.1 (1C, bio-CH), 57.4 (1C, benzyl-CH₂), 55.3 (1C, bio-CH), 55.0 (1C, pip-CH-2), 42.5 (1C, pip-CH₂-6), 41.6 (1C, Ar-CH₂-NH-CO), 39.6 (1C, bio-CH₂), 38.1 (1C, O-CH₂-CH₂-NH-CO-Ar), 35.0 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 28.1 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 27.9 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 27.0 (1C, pip-CH₂-3), 25.2 (1C, CO-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 24.2 (1C, pip-CH₂-5), 19.5 (1C, pip-CH₂-4).

6.5 Infektionsassay an Burkholderien

Zunächst wurden Makrophagen (J774.1) in DMEM-Medium (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) bei 37 °C / 5 % CO₂ kultiviert, bis eine Zellenanzahl von 4·10⁵ pro Milliliter erreicht war. Diese wurden anschließend in 24 *Well-Plates* ausgesät.

Eine Kolonie des Bakteriums *B. pseudomallei* (K96243) wurde in LB-Medium (lysogeny broth) ausgesät, das für 24 h bei 37 °C inkubiert wurde. Anschließend wurde die Bakteriensuspension mit L-15-Medium (Leibovitz's Medium) verdünnt, bis der OD-Wert (Optische Dichte) bei 0.4 lag.

Die verdünnte Bakteriensuspension wurde darauf mit DMSO (Kontrolle) oder Inhibitor in DMSO (50 µM) für 1 h bei RT inkubiert. Nach dem Entfernen des Mediums aus den 24 *Well-Plates* mit den Makrophagen, wurden die hergestellten Bakterien-Inhibitor-Lösungen zugegeben und für 30 min bei 37 °C inkubiert. Nachdem das Medium abermals entfernt worden war, wurde dreimal mit PBS-Puffer gewaschen und eine Kanamycin-Lösung (1 mg/mL) in L-15-Medium hinzugegeben und abermals für 30 min bei 37 °C inkubiert. In einem nächsten Schritt wurde das Medium entfernt und eine Kanamycin-Lösung (250 µg/mL) in L-15-Medium mit den jeweiligen Aliquoten an DMSO bzw. den in DMSO gelösten Inhibitoren (50 µM) zugegeben und für 24 h bei 37 °C inkubiert.

Im Folgenden wurde ein LDH-Kit (Lactatdehydrogenase) nach der Gebrauchsanweisung präpariert und der OD-Wert bestimmt. Durch die Messung der Lactatdehydrogenase, welche bei Lyse aus den Zellen austritt, kann eine Aussage über das Verhältnis der durch Einfluss der Burkholderien geschädigten zu den intakten Zellen gewonnen werden. Dabei wird die Kontrolle als Bezugspunkt 100-%iger Zytotoxizität verwendet. Je niedriger der prozentuale Wert, desto mehr Makrophagen haben überlebt. Also konnte eine Lyse in Folge der Infektion mit Burkholderien durch den Wirkstoff verhindert werden. Um aussagekräftige Werte zu erhalten, wurde eine Sechs-fach Bestimmung durchgeführt.

Die Ergebnisse des Assays sind in Kapitel 3.5.2 zu finden.

6.6 Bestimmung der logP-Werte

Die experimentelle Bestimmung der logP-Werte wurde analog zu M. Muth¹⁷⁹ und G. Hiltensperger¹⁸⁰ durchgeführt. Hierbei werden die Retentionszeiten t_R von synthetisierten Verbindungen und strukturell ähnlichen Referenzsubstanzen ermittelt. Es wurde ca. 1 mg der zu untersuchenden Substanzen abgewogen und mit MeOH auf eine Konzentration von 4 mg/ml gebracht. Anschließend wurden die Proben auf 400 µg/ml verdünnt und vor der Vermessung mittels HPLC zentrifugiert. Die Proben wurden nach der in Kap. 6.1.3 beschriebenen Methode und Bedingungen der HPLC-Anlage zugeführt und für jede Substanz der Kapazitätsfaktor k' bestimmt. Alle Proben wurden zweifach vermessen.

$$k' = \frac{(t_R - t_0)}{t_0}$$

t_R = Retentionszeit, t_0 = Totzeit

Für die Auswertung wurden die logP-Werte der Referenzsubstanzen¹⁸¹ gegen deren berechnete log k' -Werte aufgetragen. Mit Hilfe dieser Kalibriergerade können die logP-Werte der Testsubstanzen berechnet werden. Die ermittelten logP-Werte sind in Kapitel 7.6 zu finden.

Tabelle 46: Messwerte zur Erstellung der Kalibriergeraden.

	Totzeit t_0 [min]	Retentionszeit t_R [min]	Kapazitätsfaktor k'	log k'	logP-Wert
2-Phenylethanol	1.37	2.69	0.97	-0.01	1.36
Benzol	1.37	4.25	2.11	0.32	2.13
Chlorbenzol	1.37	5.74	3.20	0.51	2.89
Toluol	1.37	5.98	3.38	0.53	2.73
Biphenyl	1.37	11.35	7.32	0.86	4.01
Anthracen	1.37	17.87	12.09	1.08	4.45

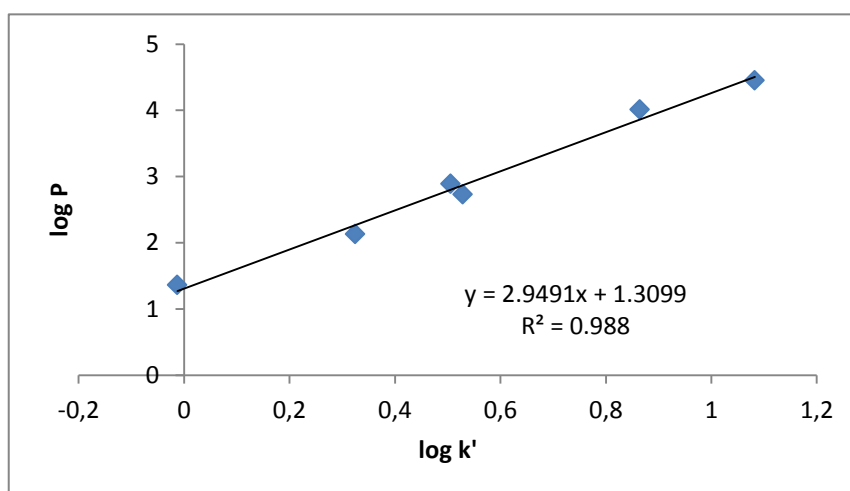


Abbildung 105: Kalibriergerade zur Berechnung der logP-Werte.

6.7 Bestimmung der Löslichkeit mittels HPLC

Zur Bestimmung der Löslichkeiten der synthetisierten Substanzen mit Hilfe der HPLC wurden pro Verbindung drei Proben mit jeweils 1 - 11 mg der zu untersuchenden Verbindungen eingewogen und jeweils mit 1 mL Standard-PBS-Puffer (pH = 6.8 bzw. 7.4) versetzt. Bei späteren Versuchen wurde PBS-Puffer mit 2.5 % DMSO sowie PBS-Puffer mit 2.5 % DMSO und 1 % Tween 80 verwendet. Die Proben wurden daraufhin mit einem Thermomixer bei 800 rpm und 37 °C inkubiert. Es wurden nach 2 h, 24 h und zwischen 32 h und 48 h jeweils ein Probe mit 100 µL entnommen, zentrifugiert und 20 µL mittels HPLC analysiert (Methode siehe Kap. 6.1.3).

Zur Erstellung einer Kalibriergeraden wurden ca. 2 mg der zu untersuchenden Substanz eingewogen und mit MeOH auf die Konzentrationen 1000 µg/mL, 500 µg/mL, 200 µg/mL, 100 µg/mL, 50 µg/mL und 10 µg/mL verdünnt. Anschließend wurden die Proben mittels HPLC vermessen und die Peakfläche gegen die Konzentration aufgetragen, um die Kalibriergerade zu erhalten. Mit Hilfe der Geradengleichung konnten die Löslichkeiten der Substanzen ermittelt werden. Die Ergebnisse der Löslichkeitsbestimmungen sind in Tabelle 38 und Tabelle 41 zu finden.

6.8 Bestimmung der Stabilität der synthetisierten Verbindungen in Puffermedium und Zellassaymedium

6.8.1 Ermittlung der Stabilität im Puffermedium

Zur Ermittlung der Stabilitäten der einzelnen Verbindungen wurden Stammlösungen (4 mg/mL) in MeOH hergestellt und diese entweder 1:10 mit MeOH verdünnt oder 100 µL der Stammlösung mit 200 µL MeOH und 700 µL eines 10 mM HEPES-Puffer (pH = 7.8) versetzt. Die HPLC-Analytik wurde mit einem Injektionsvolumen von 20 µL und der in Kap. 6.1.3 beschriebenen Methode durchgeführt. Die Proben wurden nach 0 h und nach 24 h gemessen. Die folgenden Tabellen geben die prozentuale Stabilität nach 24 h bezogen auf den Zeitpunkt 0 h wieder (Tabelle 47, Tabelle 48 u. Tabelle 49).

Einige Daten sind in einer Grafik in Kap. 3.6.1.1 verwendet worden.

Tabelle 47: Daten zur Inhibitorenstabilität im Puffermedium (Teil I).

Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Peakfläche [%]
1a		
MeOH	-20	98.8
MeOH	25	98.3
MeOH/Puffer 30:70	25	95.9
MeOH	40	98.7
MeOH/Puffer 30:70	40	98.7
Verbindung 8a		
MeOH	-20	99.9
MeOH	25	98.3
MeOH/Puffer 30:70	25	99.4
MeOH	40	99.6
MeOH/Puffer 30:70	40	99.9
Verbindung S-8u		
MeOH	-20	98.0
MeOH	25	98.0
MeOH/Puffer 30:70	25	93.3
MeOH	40	98.0
MeOH/Puffer 30:70	40	94.9
Verbindung 13B		
MeOH	-20	99.9
MeOH	25	99.9
MeOH/Puffer 30:70	25	99.9
MeOH	40	99.9
MeOH/Puffer 30:70	40	99.9
Verbindung 13C		
MeOH	-20	99.9
MeOH	25	99.9
MeOH/Puffer 30:70	25	99.9
MeOH	40	96.7
MeOH/Puffer 30:70	40	97.5
Verbindung 18C		
MeOH	-20	98.7
MeOH	25	95.6
MeOH/Puffer 30:70	25	27.6
MeOH	40	94.5
MeOH/Puffer 30:70	40	0
Verbindung 18D		
MeOH	-20	99.9
MeOH	25	97.8
MeOH/Puffer 30:70	25	79.0
MeOH	40	91.5
MeOH/Puffer 30:70	40	40.1

Tabelle 48: Daten zur Inhibitorenstabilität im Puffermedium (Teil II).

Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Peakfläche [%]
Verbindung 18E		
MeOH	-20	97.0
MeOH	25	95.8
MeOH/Puffer 30:70	25	78.0
MeOH	40	86.7
MeOH/Puffer 30:70	40	33.0
Verbindung 18I		
MeOH	-20	98.6
MeOH	25	99.4
MeOH/Puffer 30:70	25	98.3
MeOH	40	99.3
MeOH/Puffer 30:70	40	95.9
Verbindung S-18P		
MeOH	-20	96.5
MeOH	25	94.6
MeOH/Puffer 30:70	25	87.2
MeOH	40	95.6
MeOH/Puffer 30:70	40	84.5
Verbindung S-18Q		
MeOH	-20	97.0
MeOH	25	96.2
MeOH/Puffer 30:70	25	72.2
MeOH	40	96.8
MeOH/Puffer 30:70	40	82.8
Verbindung S-18S		
MeOH	-20	96.8
MeOH	25	95.2
MeOH/Puffer 30:70	25	89.7
MeOH	40	94.6
MeOH/Puffer 30:70	40	76.0
Verbindung 24A		
MeOH	-20	99.0
MeOH	25	99.0
MeOH/Puffer 30:70	25	98.2
MeOH	40	97.5
MeOH/Puffer 30:70	40	95.4
Verbindung S-24D		
MeOH	-20	97.2
MeOH	25	98.3
MeOH/Puffer 30:70	25	98.3
MeOH	40	96.7
MeOH/Puffer 30:70	40	97.4

Tabelle 49: Daten zur Inhibitorenstabilität im Puffermedium (Teil III).

Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Peakfläche [%]
Verbindung 28B		
MeOH	-20	99.6
MeOH	25	98.2
MeOH/Puffer 30:70	25	99.5
MeOH	40	99.3
MeOH/Puffer 30:70	40	94.8
Verbindung S-28C		
MeOH	-20	99.2
MeOH	25	98.2
MeOH/Puffer 30:70	25	97.3
MeOH	40	99.5
MeOH/Puffer 30:70	40	97.9
Verbindung S-28D		
MeOH	-20	99.1
MeOH	25	98.9
MeOH/Puffer 30:70	25	97.9
MeOH	40	97.0
MeOH/Puffer 30:70	40	96.5
Verbindung S-28F		
MeOH	-20	99.9
MeOH	25	99.6
MeOH/Puffer 30:70	25	98.5
MeOH	40	99.7
MeOH/Puffer 30:70	40	97.6
Verbindung S-28G		
MeOH	-20	99.9
MeOH	25	99.9
MeOH/Puffer 30:70	25	99.9
MeOH	40	99.9
MeOH/Puffer 30:70	40	99.9
Verbindung S-31B		
MeOH	-20	99.9
MeOH	25	97.6
MeOH/Puffer 30:70	25	51.2
MeOH	40	95.7
MeOH/Puffer 30:70	40	53.3
Verbindung S-31E		
MeOH	-20	99.9
MeOH	25	99.9
MeOH/Puffer 30:70	25	97.6
MeOH	40	99.9
MeOH/Puffer 30:70	40	98.7

6.8.2 Ermittlung der Stabilität im Zellassay

Um die Stabilität der synthetisierten Substanzen zu testen, wurden die Inhibitoren mit einer Endkonzentration von 100 μM im RPM-Medium eingesetzt. Das RPM-Medium besteht aus RPMI-Medium (Roswell Park Memorial Institute) inkl. NaHCO_3 , 10 % inaktiviertes Kälberserum (FCS), 2 mM Glutamin, 10 mM HEPES-Puffer (pH = 7.2), 100 u/mL Penicillin, 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Gentamicin und 50 μM 2-Mercaptoethanol. Die Inhibitoren wurden mit einer Makrophagenzelllinie (J774.1), wie sie für den Assay zur Bestimmung der Toxizität verwendet werden, für 0 h, 1 h und 24 h bei 37 °C inkubiert.¹⁵⁷ Zur Aufarbeitung wurden 150 μL Zellmedium mit 450 μL MeOH und 100 μL 4-%iger Phosphorsäure versetzt. Nach 10 min Ultraschallbadbehandlung, wurden die Proben für 10 min mit 13000 rpm bei 4°C zentrifugiert und der Überstand mittels HPLC (Injektionsvolumen: 40 μL , Methode siehe Kap. 6.1.3) analysiert.

Zur Auswertung der Daten wurden die erhaltenen Peakflächen der Zeitpunkte 1 h und 24 h mit der Peakfläche zum Zeitpunkt 0 h ins Verhältnis gesetzt, um die prozentualen Änderungen zu erhalten (Tabelle 50).

Tabelle 50: Daten zur Inhibitorenstabilität im Zellassay.

Inkubationszeit [h]	Peakfläche [mAU*s]	Veränderung der Peakfläche [%]
Verbindung 13B		
0 h	7.76	100.0
1 h	7.39	95.2
24 h	6.68	86.1
Verbindung 18D		
0 h	95.9	100.0
1 h	78.5	81.9
24 h	47.6	49.6
Verbindung 18F		
0 h	169	100.0
1 h	58.5	34.6
24 h	8.8	5.2
Verbindung S-18P		
0 h	217.2	100.0
1 h	212.8	98.0
24 h	128.6	59.2
Verbindung S-18S		
0 h	260.6	100.0
1 h	211.8	81.3
24 h	206.5	79.2
Verbindung S-24D		
0 h	98.6	100.0
1 h	86.6	87.8
24 h	76.4	77.5
Verbindung 28B		
0 h	237.9	100.0
1 h	194.2	81.6
24 h	192.3	80.8
Verbindung S-28G		
0 h	188.7	100.0
1 h	179.9	95.3
24 h	182.4	96.7
Verbindung S-31B		
0 h	147.8	100.0
1 h	126.3	85.5
24 h	66.7	45.1

6.9 Bestimmung der Stabilität in humanem Blut

Um die Stabilität der Verbindungen **28B** und **S-28C** in humanem Blut zu untersuchen, wurden zu 482 μL humanem Blut 6 μL der entsprechenden Substanz in MeOH (Konzentration: 4 mg/mL) gegeben. Nach 0 h, 1 h, 4 h, 24 h und 48 h Inkubation bei 37 °C wurden 6 μL **8a** als interner Standard hinzugefügt und die Proben anschließend dreimal mit 500 μL EtOAc extrahiert. Für jeden Zeitpunkt wurden jeweils drei Proben untersucht. Das Lösungsmittel wurde mit Hilfe einer Vakuumzentrifuge entfernt. Die Proben wurden darauf mit 500 μL MeOH versetzt, im 10 min Ultraschallbad behandelt, zentrifugiert und mittels HPLC vermessen (HPLC-Methode siehe Kap. 6.1.3).

Die erhaltenen Peakflächen wurden zur Auswertung ins Verhältnis gesetzt. Anschließend wurden die Verhältnisse der Messungen 1 h, 4 h, 24 h und 48 h mit dem bei 0 h erhaltenen Wert in Relation gesetzt, um den prozentualen Anteile der noch nicht zerfallenen Substanz zu erhalten (Tabelle 51 u. Tabelle 52).

Tabelle 51: Daten zur Stabilität von **S-28B** in humanem Blut.

Inkubationszeit [h]	Mittelwert der Flächen- verhältnisse zwischen S-28B und 8a	Prozentualer Anteil der noch vorhandenen Substanz [%]
0	2.54	-
1	2.45	96.5
4	2.02	79.6
24	1.26	49.5
48	0.99	39.0

Tabelle 52: Daten zur Stabilität von **S-28C** in humanem Blut.

Dauer der Inkubation [h]	Mittelwert der Flächen- verhältnisse zwischen S-28B und 8a	Prozentualer Anteil der noch vorhandenen Substanz [%]
0	1.54	-
1	1.44	93.6
4	1.34	87.4
24	0.99	64.6
48	0.85	55.2

Graphen für die Berechnung der Geschwindigkeitskonstante:

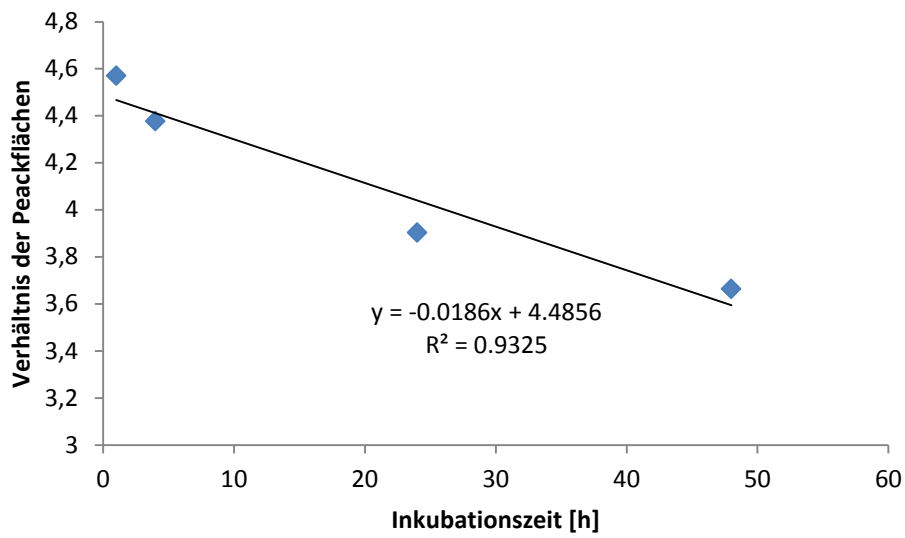


Abbildung 106: Graphische Darstellung der Geschwindigkeitskonstante k für S-28B.

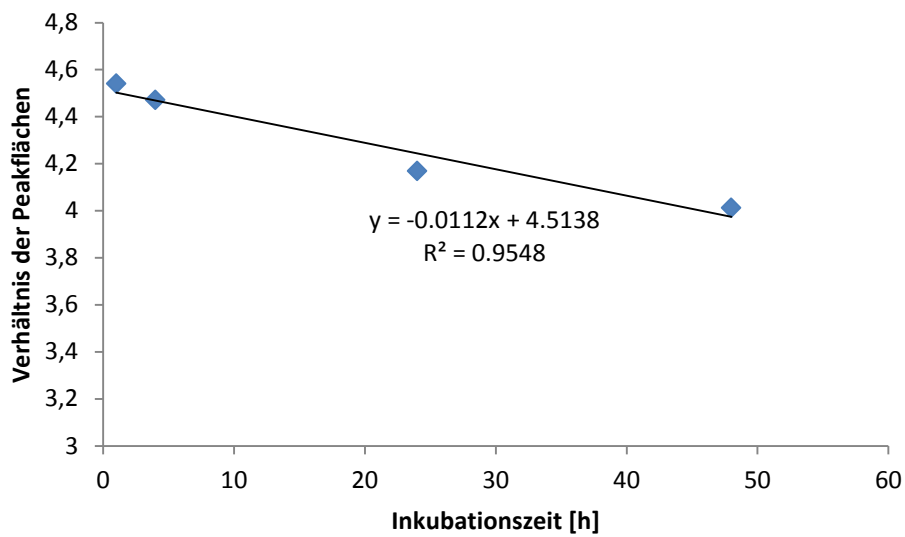


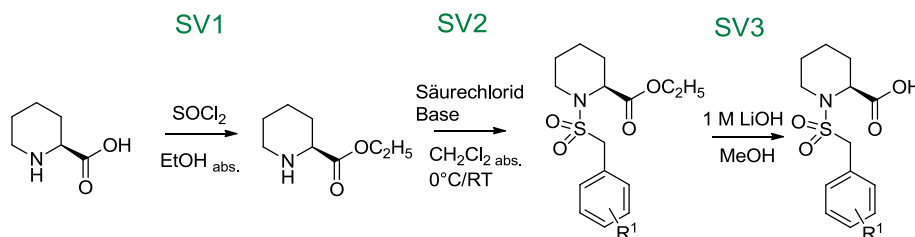
Abbildung 107: Graphische Darstellung der Geschwindigkeitskonstante k für S-28C.

7 Anhang

7.1 Übersicht über die allgemeinen Synthesevorschriften

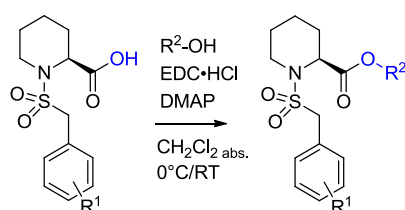
ASV 1: Synthese der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylatderivate nach Juli *et al.*⁶²

Seite 124



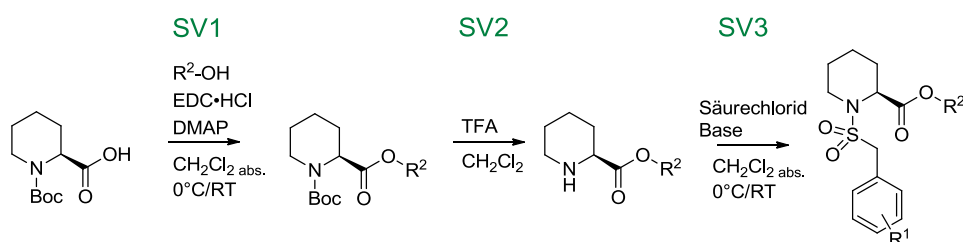
ASV 2: Veresterung der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carboxylatderivate

Seite 129



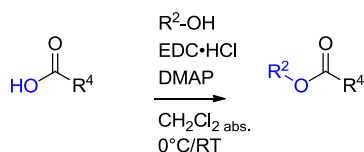
ASV 3: Synthese der 1-(Benzylsulfonyl)piperidin-2-carbonsäurederivate nach Choi *et al.*¹⁰³

Seite 132



ASV 4: Veresterung der Benzoesäurederivate

Seite 198



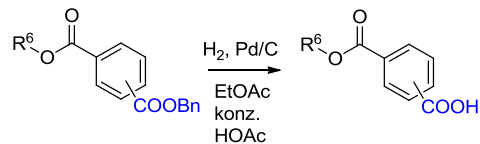
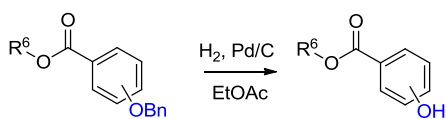
ASV 5: Benzilylierung und Hydrolyse

Seite 215

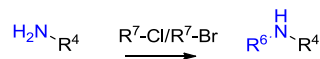


ASV 6: Debenzylierung

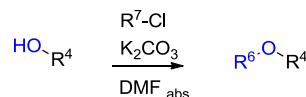
Seite 217

**ASV 7: Synthese sekundärer Amine via S_N2**

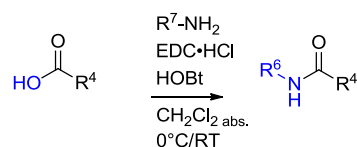
Seite 252

**ASV 8: Veretherung**

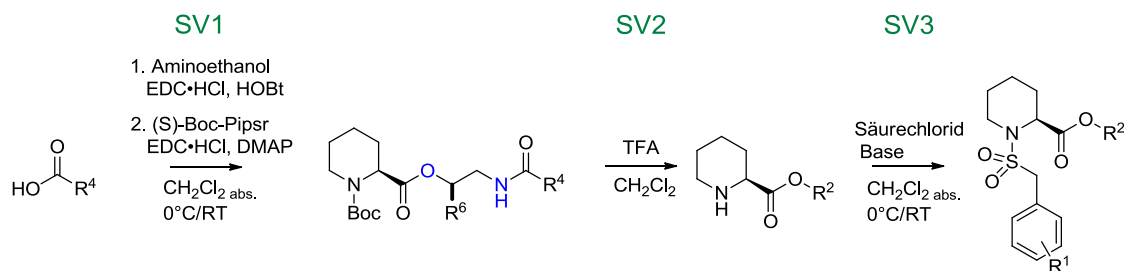
Seite 273

**ASV 9: Amidierung der Benzoesäurederivate**

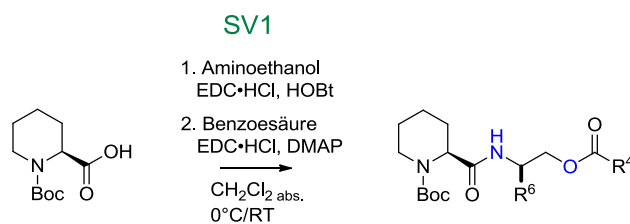
Seite 286

**ASV 10: Verkürzte Synthese der Enantiomeren-reinen Benzylsulfonamide**

Seite 289

**ASV 11: Verkürzte Synthese der Enantiomeren-reinen Benzylsulfonamide**

Seite 313



7.2 Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert	MHz	Megahertz
ACN	Acetonitril	mL	Milliliter
ATR	attenuated total reflection	μL	Mikroliter
dem.	demineralisiert	mM	Millimolar
CH_2Cl_2	Dichlormethan	μM	Mikromolar
CHCl_3	Chloroform	μmol	Mikromol
cm	Zentimeter	n. d.	nicht durchgeführt
DC	Dünnschichtchromatographie	NEt_3	Triethylamin
DCC	<i>N, N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
DIC	Diisopropylcarbodiimid	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
DIPEA	<i>N, N</i> -Diisopropylethylamin	OD	Optische Dichte
DMAP	<i>N, N</i> -Dimethylpyridin-4-amin	Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
DMF	Dimethylformamid	PE	Petrolether
DMSO	Dimethylsulfoxid	R_f	Retentionsfaktor
Dstl	Defence and Technology Laboratory	rpm	revolutions per minute (Umdrehungen pro Minute)
EDC·HCl	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)- carbodiimid-Hydrochlorid	RT	Raumtemperatur
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	TFA	Trifluoressigsäure
EtOAc	Essigsäureethylester	THF	Tetrahydrofuran
EtOH	Ethanol		
FA	Ameisensäure		
g	Gramm		
ges.	gesättigt		
h	Stunde(n)		
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-1- piperazinethansulfonsäure		
HCl	Salzsäure		
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation		
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation		
HOBt	Hydroxybenzotriazol		
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie		
H_2SO_4	Schwefelsäure		
IR	Infrarotspektroskopie		
i. Vak.	im Vakuum		
K_2CO_3	Kaliumcarbonat		
kDa	Kilo Dalton		
kg	Kilogramm		
konz.	konzentrierte/r		
M	Molar		
MeOH	Methanol		

7.3 Literaturverzeichnis

1. M. P. Jevons, *British Medical Journal* **1961**, *1*, 124–125.
2. H. O. Sintim; J. A. Smith; J. Wang; S. Nakayama; L. Yan, *Future Med Chem* **2010**, *2*, 1005–1035.
3. Leopoldina, "Antibiotika: Grenzen der Entwicklung?", zu finden unter: http://www.leopoldina.org/fileadmin/redaktion/Politikberatung/pdf/2014_Antibiotika_Grenzen_der_Entwicklung.pdf, Abrufdatum: 21.01.2016
4. Robert-Koch-Institut, *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* **2012**, *55*, 1311–1354.
5. B. Brodhun; U. Buchholz, *Bundesgesundheitsblatt* **2011**, *54*, 680–687.
6. Robert-Koch-Institut, *Epidemiologisches Bulletin* **2012**, *50*, 500–510.
7. W. Köhler; H. J. Eggers, *Medizinische Mikrobiologie*, Urban & Fischer, München, 8. Auflage, **2011**, S. 354.
8. D. W. Fraser; T. R. Tsai; W. Orenstein; W. E. Parkin; H. J. Beecham; R. G. Sharrar; J. Harris; G. F. Mallison; S. M. Martin; J. E. McDade; C. C. Shepard; P. S. Brachman, *N Engl J Med* **1977**, *297*, 1189–1197.
9. J. E. McDade; C. C. Shepard; D. W. Fraser; T. R. Tsai; M. A. Redus; W. R. Dowdle, *N Engl J Med* **1977**, *297*, 1197–1203.
10. B. Schaefer; B. Brodhun; N. Wischnewski; I. Chorus, *Bundesgesundheitsblatt* **2011**, *54*, 671–679.
11. H. v. Baum; G. Härter; A. Essig; C. Lück; T. Gonsler; A. Embacher; S. Brockmann, *Euro Surveill* **2010**, *15*, 19472.
12. N. Siegmund-Schultze, *Dtsch Arztebl* **2013**, *110*, A–1736 / B–1532 / C–1508.
13. Bundesministerium für Gesundheit, "Trinkwasserverordnung und Legionellen", zu finden unter: <http://www.bmg.bund.de/presse/pressemitteilungen/2011-02/aenderung-der-trinkwasserverordnung.html>, Abrufdatum: 21.01.2016
14. Robert-Koch-Institut, *Epidemiologisches Bulletin* **2013**, *35*, 346–364.
15. Robert-Koch-Institut, *Epidemiologisches Bulletin* **2015**, *10*, 70–82.
16. Robert-Koch-Institut, *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013* **2015**, 131–136.
17. C. Lück, *Bundesgesundheitsblatt* **2011**, *54*, 693–698.
18. M. L. Pedro-Botet; V. L. Yu, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2009**, *10*, 1109–1121.
19. C. Burdet; R. Lepeule; X. Duval; M. Caseris; C. Rioux; J.-C. Lucet; Y. Yazdanpanah, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2014**, *69*, 2354–2360.
20. G. Höffken, *S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ*, **2009**.
21. M. A. Horwitz, *J Exp Med* **1983**, *158*, 2108–2126.
22. A. Flieger; S. Banerji; M. Broich; K. Rydzewski; W. S. Shadrach, *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* **2003**, *46*, 694–699.
23. S. Sturgill-Koszycki; M. S. Swanson, *J Exp Med* **2000**, *192*, 1261–1272.
24. M. S. Swanson; B. K. Hammer, *Annu Rev Microbiol* **2000**, *54*, 567–613.
25. J. Bartram; Y. Chartier; J. V. Lee; K. Pond; S. Surman-Lee, *Legionella and the Prevention of Legionellosis*, World Health Organisation, Switzerland, **2007**.

26. W. J. Wiersinga; T. van der Poll; N. J. White; N. P. Day; S. J. Peacock, *Nat Rev Microbiol* **2006**, *4*, 272–282.
27. A. Whitmore; C. S. Krishnaswamin, *Indian Med Gaz* **1912**, *47*, 262–267.
28. A. Leelarasamee; S. Bovornkitti, *Rev Infect Dis* **1989**, *11*, 413–425.
29. M. Sarkar-Tyson; H. S. Atkins, *Future Microbiol* **2011**, *6*, 667–676.
30. Centers for Disease Control and Prevention, "Melioidosis", zu finden unter: <http://emergency.cdc.gov/agent/agentlist.asp>, Abrufdatum: 21.01.2016
31. S. Le Hello; B. J. Currie; D. Godoy; B. G. Spratt; M. Mikulski; F. Lacassin; B. Garin, *Emerg Infect Dis* **2005**, *11*, 1607–1609.
32. A. C. Cheng; B. J. Currie, *Clin Microbiol Rev* **2005**, *18*, 383–416.
33. O. O. Falade; E. S. Antonarakis; D. R. Kaul; S. Saint; P. A. Murphy, *New England Journal of Medicine* **2008**, *359*, 628–634.
34. S. Sirisinha; N. Anuntagool; T. Dharakul; P. Ekpo; S. Wongratanacheewin; P. Naigowit; B. Petchclai; V. Thamlikitkul; Y. Suputtamongkol, *Acta Tropica* **2000**, *74*, 235–245.
35. A. C. Cheng; M. O'Brien; K. Freeman; G. Lum; B. J. Currie, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **2006**, *74*, 330–334.
36. N. Chantratita; V. Wuthiekanun; A. Thanwisai; D. Limmathurotsakul; A. C. Cheng; W. Chierakul; N. P. J. Day; S. J. Peacock, *Clinical and Vaccine Immunology* **2007**, *14*, 110–113.
37. V. Ngauy; Y. Lemeshev; L. Sadkowski; G. Crawford, *Journal of Clinical Microbiology* **2005**, *43*, 970–972.
38. B. J. Currie; D. A. Fisher; D. M. Howard; J. N. C. Burrow; D. Lo; S. Selva-nayagam; N. M. Anstey; S. E. Huffam; P. L. Snelling; P. J. Marks; D. P. Stephens; G. D. Lum; S. P. Jacups; V. L. Krause, *Clinical Infectious Diseases* **2000**, *31*, 981–986.
39. Robert-Koch-Institut, *Epidemiologisches Bulletin* **2014**, *41*, 402–406.
40. V. Wuthiekanun; S. J. Peacock, *Expert Rev Anti Infect Ther* **2006**, *4*, 445–455.
41. M. Sarkar-Tyson; R. W. Titball, *Clin Ther* **2010**, *32*, 1437–1445.
42. T. J. J. Inglis, *Pharmaceuticals* **2010**, *3*, 1296–1303.
43. D. Dance, *Int J Antimicrob Agents* **2014**, *43*, 310–318.
44. A. M. Egan; D. L. Gordon, *Infect Immun* **1996**, *64*, 4952–4959.
45. D. E. Woods, *Trends Microbiol* **2002**, *10*, 483–484.
46. R. L. Ulrich; D. Deshazer; E. E. Brueggemann; H. B. Hines; P. C. Oyston; J. A. Jeddelloh, *J Med Microbiol* **2004**, *53*, 1053–1064.
47. I. H. Norville; K. Breitbart; K. Eske-Pogodda; N. J. Harmer; M. Sarkar-Tyson; R. W. Titball; I. Steinmetz, *Microbiology* **2011**, *157*, 2629–2638.
48. G. Fischer; F. X. Schmid, *Biochemistry* **1990**, *29*, 2205–2212.
49. C. M. Unala; M. Steinert, *Microbiol Mol Biol Rev* **2014**, *78*, 544–571.
50. N. P. Cianciotto; B. I. Eisenstein; C. H. Mody; G. B. Toews; N. C. Engleberg, *Infect Immun* **1989**, *57*, 1255–1262.
51. N. C. Engleberg; C. Carter; D. R. Weber; N. P. Cianciotto; B. I. Eisenstein, *Infect Immun* **1989**, *57*, 1263–1270.
52. N. P. Cianciotto; B. S. Fields, *Proc Natl Acad Sci U S A* **1992**, *89*, 5188–5191.
53. C. Wagner; A. S. Khan; T. Kamphausen; B. Schmausser; C. Unal; U. Lorenz; G. Fischer; J. Hacker; M. Steinert, *Cell Microbiol* **2007**, *9*, 450–462.
54. I. H. Norville; N. J. Harmer; S. V. Harding; G. Fischer; K. E. Keith; K. A. Brown; M. Sarkar-Tyson; R. W. Titball, *Infect Immun* **2011**, *79*, 4299–4307.
55. S. Szep; S. Park; E. T. Boder; G. D. Van Duyne; J. G. Saven, *Proteins* **2009**, *74*, 603–611.

56. A. Riboldi-Tunncliffe; B. König; S. Jessen; M. S. Weiss; J. Rahfeld; J. Hacker; G. Fischer; R. Hilgenfeld, *Nat Struct Biol* **2001**, *8*, 779–783.
57. A. Ceymann; M. Horstmann; P. Ehses; K. Schweimer; A. K. Paschke; M. Steinert; C. Faber, *BMC Struct Biol* **2008**, *8*, 17.
58. I. H. Norville; K. O'Shea; M. Sarkar-Tyson; S. Zheng; R. W. Titball; G. Varani; N. J. Harmer, *Biochem J* **2011**, *437*, 413–422.
59. M. Hein, *Dissertation*, Universität Würzburg, **2014**.
60. T. R. D. Costa; C. Felisberto-Rodrigues; A. Meir; M. S. Prevost; A. Redzej; M. Trokter; G. Waksman, *Nat Rev Micro* **2015**, *13*, 343–359.
61. C. Baron, *Curr Opin Microbiol* **2010**, *13*, 100–105.
62. C. Juli; M. Sippel; J. Jäger; A. Thiele; M. Weiwad; K. Schweimer; P. Rösch; M. Steinert; C. A. Sotriffer; U. Holzgrabe, *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *54*, 277–283.
63. S. Schreiber, *Science* **1991**, *251*, 283–287.
64. R. A. Aldape; O. Futer; M. T. DeCenzo; B. P. Jarrett; M. A. Murcko; D. J. Livingston, *J Biol Chem* **1992**, *267*, 16029–16032.
65. D. Yang; M. K. Rosen; S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *2*, 819–820.
66. G. D. Van Duyne; R. F. Standaert; P. A. Karplus; S. L. Schreiber; J. Clardy, *Science* **1991**, *252*, 839–842.
67. S. L. Schreiber; G. R. Crabtree, *Immunol Today* **1992**, *13*, 136–142.
68. J. Heitman; N. R. Movva; M. N. Hall, *Science* **1991**, *253*, 905–909.
69. C. J. Sabers; M. M. Martin; G. J. Brunn; J. M. Williams; F. J. Dumont; G. Wiederrecht; R. T. Abraham, *J Biol Chem* **1995**, *270*, 815–822.
70. X. J. Wang; F. A. Etzkorn, *Biopolymers* **2006**, *84*, 125–146.
71. D. A. Holt; J. I. Luengo; D. S. Yamashita; H. J. Oh; A. L. Konialian; H. K. Yen; L. W. Rozamus; M. Brandt; M. J. Bossard, *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 9925–9938.
72. D. A. Holt; A. L. Konialian-Beck; H.-J. Oh; H.-K. Yen; L. W. Rozamus; A. J. Krog; K. F. Erhard; E. Ortiz; M. A. Levy; M. Brandt; M. J. Bossard; J. I. Luengo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1994**, *4*, 315–320.
73. M. V. Schmidt; M. Paez-Pereda; F. Holsboer; F. Hausch, *ChemMedChem* **2012**, *7*, 1351–1359.
74. J. R. Hauske; P. Dorff; S. Julin; J. DiBrino; R. Spencer; R. Williams, *J Med Chem* **1992**, *35*, 4284–4296.
75. D. W. Begley; D. Fox; D. Jenner; C. Juli; P. G. Pierce; J. Abendroth; M. Muruthi; K. Safford; V. Anderson; K. Atkins; S. R. Barnes; S. O. Moen; A. C. Raymond; R. Stacy; P. J. Myler; B. L. Staker; N. J. Harmer; I. H. Norville; U. Holzgrabe; M. Sarkar-Tyson; T. E. Edwards; D. D. Lorimer, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2014**, *58*, 1458–1467.
76. C. Y. Wong; M. W. Heuzenroeder; D. M. Quinn; R. L. Flower, *J Bacteriol* **1997**, *179*, 3397–3403.
77. T. Maeda; H. Maeda; K. Yamabe; J. Mineshiba; I. Tanimoto; T. Yamamoto; K. Naruishi; S. Kokeguchi; S. Takashiba, *FEMS Immunol Med Microbiol* **2010**, *58*, 226–236.
78. D. D. Rockey; B. B. Chesebro; R. A. Heinzen; T. Hackstadt, *Microbiology* **1996**, *142 (Pt 4)*, 945–953.
79. A. G. Lundemose; S. Birkelund; S. J. Fey; P. M. Larsen; G. Christiansen, *Mol Microbiol* **1991**, *5*, 109–115.
80. A. G. Lundemose; J. E. Kay; J. H. Pearce, *Mol Microbiol* **1993**, *7*, 777–783.

81. P. X. Marques; P. Souda; J. O'Donovan; J. Gutierrez; E. J. Gutierrez; S. Worrall; M. McElroy; A. Proctor; C. Brady; D. Sammin; H. F. Basset; J. P. Whitelegge; B. E. Markey; J. E. Nally, *Clin Vaccine Immunol* **2010**, *17*, 1274–1281.
82. M. Herrmann; A. Schuhmacher; I. Muhldorfer; K. Melchers; C. Prothmann; S. Dammeier, *Res Microbiol* **2006**, *157*, 513–524.
83. Y. Y. Mo; N. P. Cianciotto; L. P. Mallavia, *Microbiology* **1995**, *141* (Pt 11), 2861–2871.
84. J. F. Huntley; P. G. Conley; K. E. Hagman; M. V. Norgard, *Journal of Bacteriology* **2007**, *189*, 561–574.
85. Klebsiella p. mip-related protein, zu finden unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/13528089>, Abrufdatum: 21.01.2016
86. R. M. Doyle; T. W. Steele; A. M. McLennan; I. H. Parkinson; P. A. Manning; M. W. Heuzenroeder, *Infect Immun* **1998**, *66*, 1492–1499.
87. N. Arakaki; F. Higa; M. Koide; M. Tateyama; A. Saito, *J Med Microbiol* **2002**, *51*, 159–168.
88. W. A. O'Connell; J. M. Bangsberg; N. P. Cianciotto, *Infect Immun* **1995**, *63*, 2840–2845.
89. M. S. Alphey; R. A. M. Williams; J. C. Mottram; G. H. Coombs; W. N. Hunter, *Journal of Biological Chemistry* **2003**, *278*, 48219–48227.
90. R. Leuzzi; L. Serino; M. Scarselli; S. Savino; M. R. Fontana; E. Monaci; A. Taddei; G. Fischer; R. Rappuoli; M. Pizza, *Mol Microbiol* **2005**, *58*, 669–681.
91. H. Echenique-Rivera; A. Muzzi; E. Del Tordello; K. L. Seib; P. Francois; R. Rappuoli; M. Pizza; D. Serruto, *PLoS Pathog* **2011**, *7*, e1002027.
92. M. C. Hung; O. Salim; J. N. Williams; J. E. Heckels; M. Christodoulides, *Infect Immun* **2011**, *79*, 3784–3791.
93. S. M. Horne; T. J. Kottom; L. K. Nolan; K. D. Young, *Infect Immun* **1997**, *65*, 806–810.
94. S. Humphreys; G. Rowley; A. Stevenson; W. J. Kenyon; M. P. Spector; M. Roberts, *Infect Immun* **2003**, *71*, 5386–5388.
95. A. Moro; F. Ruiz-Cabello; A. Fernandez-Cano; R. P. Stock; A. Gonzalez, *EMBO J* **1995**, *14*, 2483–2490.
96. P. J. Pereira; M. C. Vega; E. Gonzalez-Rey; R. Fernandez-Carazo; S. Macedo-Ribeiro; F. X. Gomis-Ruth; A. Gonzalez; M. Coll, *EMBO Rep* **2002**, *3*, 88–94.
97. N. Zang; D. J. Tang; M. L. Wei; Y. Q. He; B. Chen; J. X. Feng; J. Xu; Y. Q. Gan; B. L. Jiang; J. L. Tang, *Mol Plant Microbe Interact* **2007**, *20*, 21–30.
98. Q. L. Meng; D. J. Tang; Y. Y. Fan; Z. J. Li; H. Zhang; Y. Q. He; B. L. Jiang; G. T. Lu; J. L. Tang, *FEMS Microbiol Lett* **2011**, *323*, 180–187.
99. Stuttgarter Zeitung, "Legionellen im Rosentalbad", zu finden unter: <http://www.stuttgarter-nachrichten.de/inhalt.legionellen-im-rosentalbad-baederbetrieb-sperrt-duschen.1ca80b29-d2a9-4bfd-9def-84e79cd8c892.html>, Abrufdatum: 21.01.2016
100. C. Juli, *Dissertation*, Universität Würzburg, **2012**.
101. B. Neises; W. Steglich, *Angewandte Chemie* **1978**, *90*, 556–557.
102. R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2007**, S. 280ff.
103. C. Choi; J.-H. Li; M. Vaal; C. Thomas; D. Limburg; Y.-Q. Wu; Y. Chen; R. Soni; C. Scott; D. T. Ross; H. Guo; P. Howorth; H. Valentine; S. Liang; D. Spicer; M. Fuller; J. Steiner; G. S. Hamilton, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2002**, *12*, 1421–1428.
104. L. Dong; C. Guo; X. J. Hou; D. L. Vanderpool; J. E. Villafranca, *PCT/US2000/032679*, **2001**.
105. aapptec, "coupling reagents", zu finden unter: <http://www.aapptec.com/coupling-reagents-i-414.html>, Abrufdatum: 21.01.2016
106. F. Fache; F. Valot; A. Milenkovic; M. Lemaire, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9777–9784.

107. T. Baer; T. Beckers; V. Gekeler; P. Gimmnich; H. Joshi; U. Joshi; T. Maier; M. Makhija; K. J. Padiya; M. Vennemann, *Eur. Pat. Appl. Publ. EP2008/008208*, **2009**.
108. G. A. Flynn, *Eur. Pat. Appl. Publ. US2012/049559*, **2013**.
109. B. Pete; B. Szokol; L. Toóke, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2008**, *45*, 343–347.
110. G.-B. Wang; L.-F. Wang; C.-Z. Li; J. Sun; G.-M. Zhou; D.-C. Yang, *Research on Chemical Intermediates* **2012**, *38*, 77–89.
111. Z.-H. Zhang; J.-J. Li; Y.-Z. Gao; Y.-H. Liu, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2007**, *44*, 1509–1512.
112. J. Clayden; N. Greeves; S. G. Warren, *Organic chemistry*, Oxford University Press, Oxford; New York, **2012**.
113. A. El hadri; F. Thomasson; G. Leclerc, *Spectroscopy Letters* **1995**, *28*, 795–803.
114. M. Baranac-Stojanović; M. Stojanović, *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19*, 4249–4254.
115. H. Feltkamp; W. Naegele; D. Wendisch, *Organic Magnetic Resonance* **1969**, *1*, 11–17.
116. M. Hesse; H. Meier; B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 7. überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart; New York, **2005**.
117. A. Tröster, *Masterarbeit*, Universität Würzburg, **2014**.
118. E. Breitmaier, *Solutions To Problems*, John Wiley & Sons, Ltd, **2003**.
119. M. W. Jones; G. Mantovani; C. A. Blindauer; S. M. Ryan; X. Wang; D. J. Brayden; D. M. Haddleton, *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 7406–7413.
120. Y. Catel; F. Aladedunye; R. Przybylski, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2010**, *58*, 11081–11089.
121. G. S. Khan; B. D. Dickson; D. Barker, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1790–1801.
122. S. Jain; R. Jain; J. Singh; N. Anand, *Journal of the Indian Institute of Science* **1994**, *74*.
123. Y. B. Kiran; R. Ikeda; N. Sakai; T. Konakahara, *Synthesis* **2010**, *2010*, 276–282.
124. S. Samanta; V. Pappula; M. Dinda; S. Adimurthy, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, *12*, 9453–9456.
125. J. F. W. McOmie; M. L. Watts; D. E. West, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289–2292.
126. M. Vivekananda Bhatt; J. Ramesh Babu, *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 3497–3500.
127. K. C. Nicolaou; S. A. Snyder; D. A. Longbottom; A. Z. Nalbandian; X. Huang, *Chemistry – A European Journal* **2004**, *10*, 5581–5606.
128. M. V. Costa; G. M. Viana; T. M. de Souza; L. F. B. Malta; L. C. S. Aguiar, *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 2332–2335.
129. S. Duval; M. Kindermann, *PCT/IB2013/052230*, **2013**.
130. H. Sajiki; T. Ikawa; K. Hirota, *Organic Letters* **2004**, *6*, 4977–4980.
131. R. Gopalakrishnan; C. Kozany; S. Gaali; C. Kress; B. Hoogeland; A. Bracher; F. Hausch, *J Med Chem* **2012**, *55*, 4114–4122.
132. H. Yamakoshi; N. Kanoh; C. Kudo; A. Sato; K. Ueda; M. Muroi; S. Kon; M. Satake; H. Otori; C. Ishioka; Y. Oshima; H. Osada; N. Chiba; H. Shibata; Y. Iwabuchi, *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *1*, 273–276.
133. W. S. Cho; S. H. Kim; D. J. Kim; S.-d. Mun; R. Kim; M. J. Go; M. H. Park; M. Kim; J. Lee; Y. Kim, *Polyhedron* **2014**, *67*, 205–212.
134. J. Punnonen; J. R. Spencer; T. J. Church; C. S. TETTENBORN; K. LARIOSIA-WILLINGHAM; D. LEONOUAKIS; J. L. Miller. US20140142122 A1, 2014.
135. B. Nilsson; J. Tejbrant; B. Pelcman; E. Ringberg; M. Thor; J. Nilsson; M. Jönsson. US6465467 B1, 2002.

136. M. M. Cudahy; K. R. Romines; M. E. Schnute; J. W. Strohbach; S. Thaisrivongs; J. A. Tucker; S. R. Turner; V. A. Vaillancourt, *PCT/US1998/025192*, **1999**.
137. M. Sheha; M. Alhawi, *Archiv der Pharmazie* **2010**, *343*, 639–647.
138. E. P. Diamandis; T. K. Christopoulos, *Clinical Chemistry* **1991**, *37*, 625–636.
139. ThermoFischer Scientific, zu finden unter: <https://www.thermofisher.com/de/de/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/biotinylation.html>, Abrufdatum: 21.01.2016
140. G. Fischer; H. Bang; C. Mech, *Biomed Biochim Acta* **1984**, *43*, 1101–1111.
141. G. Fischer; H. Bang; B. Ludwig; K. Mann; J. Hacker, *Mol Microbiol* **1992**, *6*, 1375–1383.
142. S. A. Ahmed; R. M. Gogal, Jr.; J. E. Walsh, *J Immunol Methods* **1994**, *170*, 211–224.
143. C. A. Lipinski, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* **2000**, *44*, 235–249.
144. C. A. Lipinski; F. Lombardo; B. W. Dominy; P. J. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews* **1997**, *23*, 3–25.
145. D. F. Veber; S. R. Johnson; H.-Y. Cheng; B. R. Smith; K. W. Ward; K. D. Kopple, *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, *45*, 2615–2623.
146. D. F. Veber; S. R. Johnson; H. Y. Cheng; B. R. Smith; K. W. Ward; K. D. Kopple, *J Med Chem* **2002**, *45*, 2615–2623.
147. A. L. Hopkins; G. M. Keseru; P. D. Leeson; D. C. Rees; C. H. Reynolds, *Nat Rev Drug Discov* **2014**, *13*, 105–121.
148. C. Abad-Zapatero, *Expert Opinion on Drug Discovery* **2007**, *2*, 469–488.
149. C. Hansch; J. P. Björkroth; A. Leo, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1987**, *76*, 663–687.
150. S. B. Shuker; P. J. Hajduk; R. P. Meadows; S. W. Fesik, *Science* **1996**, *274*, 1531–1534.
151. J. Aretz; C. Rademacher, *Nachrichten aus der Chemie* **2015**, *63*, 116–121.
152. M. Horstmann; T. Kamphausen; K. Schweimer; M. Steinert; J. Hacker; A. Haase; P. Rösch; G. Schweimer; C. Faber, *Journal of Biomolecular NMR* **2005**, *31*, 77–78.
153. G. F. Smith. In *Progress in Medicinal Chemistry*, G. Lawton; D. R. Witty Eds., Elsevier, **2011**; pp. 1–47.
154. M. M. Marques; L. L. G. Mourato; M. T. Amorim; M. A. Santos; W. B. Melchior; F. A. Beland, *Chemical Research in Toxicology* **1997**, *10*, 1266–1274.
155. G. Sabbioni; O. Sepai, *ChemInform* **1996**, *27*.
156. A. Reimer *et al.*, *unveröffentlichte Ergebnisse*, **2014**.
157. E. Katzowitsch; S. Sologub, *SOP des SFB630, SOP M-z1-003-02* **2010**, *8*.
158. Sirius T3 Instruction Manual, East Sussex, Revision 1.0. Auflage, **2009**.
159. Y. Ishihara; J. Takano; T. Yasuoka; S. Mitsuzawa, *Nippon Kagaku Kaishi* **1996**, *1996*, 987–990.
160. H. S. Booth; H. E. Everson, *Industrial & Engineering Chemistry* **1948**, *40*, 1491–1493.
161. H. Lüllmann; K. Mohr; L. Hein, *Pharmakologie und Toxikologie*, 16. Auflage, Thieme, Stuttgart, **2006**.
162. L. M. Berezhkovskiy, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2004**, *93*, 1628–1640.
163. S. Gould; R. C. Scott, *Food and Chemical Toxicology* **2005**, *43*, 1451–1459.
164. Autorenkollektiv, *Organikum*, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2004**.
165. E. Merck AG, *Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-Chromatographie*, Darmstadt, **1970**.
166. W. A. Reckhow; D. S. Tarbell, *Journal of the American Chemical Society* **1952**, *74*, 4960–4962.
167. D. M. Armistead; J. O. Saunders. U.S. Pat. Appl. Publ. US1997/004916, 1997.

-
168. M. C. McMills; D. L. Wright; R. Matt Weekly, *Synthetic Communications* **2002**, *32*, 2417–2425.
169. K. Hata; H. Hamamoto; Y. Shiozaki; S. B. Cämmerer; Y. Kita, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4052–4060.
170. D. M. Shendage; R. Frohlich; G. Haufe, *Org Lett* **2004**, *6*, 3675–3678.
171. C. M. Coleman; D. F. O'Shea, *J Am Chem Soc* **2003**, *125*, 4054–4055.
172. M. Spaeth; P. Plischka; F.-M. Bohnen; R. Herbst-Irmer; H. Laatsch, *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* **1997**, *339*, 243–249.
173. T. Yasukawa; H. Miyamura; S. Kobayashi, *Chemistry – An Asian Journal* **2011**, *6*, 621–627.
174. V. Rossbach; J. Windeln; F. P. Schmitz, *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition* **1985**, *23*, 1819–1832.
175. K. Hattori; H. Harada; Y. Hirata, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1962**, *35*, 312–316.
176. Y. Liu; S. K. Park; Y. Xiao; J. Chae, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, *12*, 4747–4753.
177. A. R. Katritzky; R. Murugan, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1987**, 1867–1869.
178. A. Shanavas; T. Narasimhaswamy; B. V. N. Phani Kumar; A. Sultan Nasar, *Canadian Journal of Chemistry* **2012**, *91*, 196–205.
179. M. Muth, *Dissertation*, Universität Würzburg, **2004**.
180. G. Hiltensperger, *Dissertation*, Universität Würzburg, **2013**.
181. C. Hansch; A. Leo; D. Hoekman, *Exploring QSAR. Hydrophobic, electronic and steric constants*, American Chemical Society, Washington D. C., 4. Auflage, **1995**.

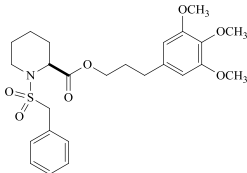
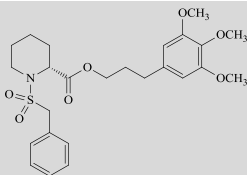
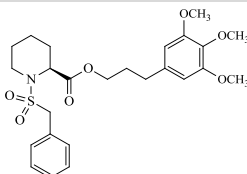
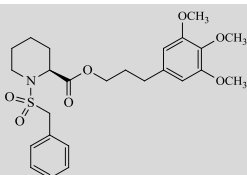
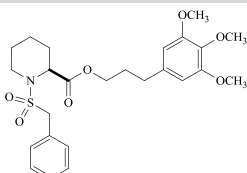
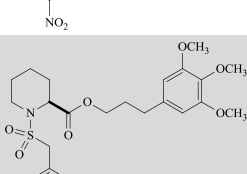
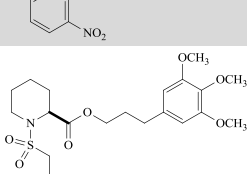
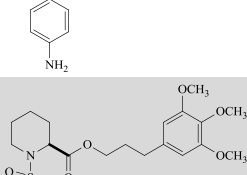
7.4 Abbildungsnachweis

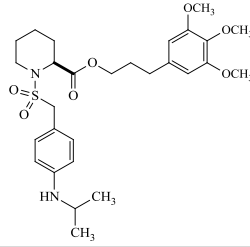
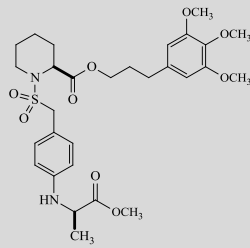
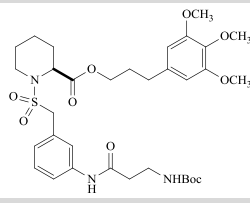
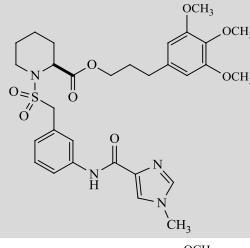
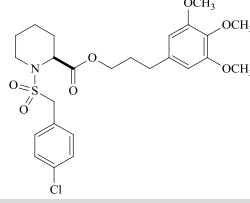
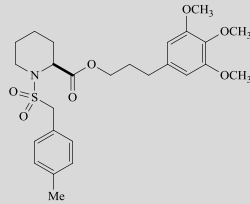
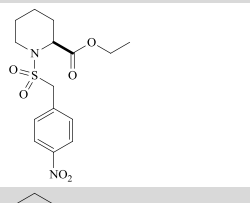
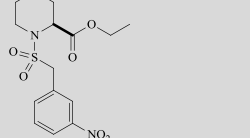
Sotriffer *et al.* Proteinillustrationen (Abb. 10, 14, 23, 24, 75).

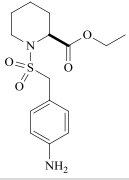
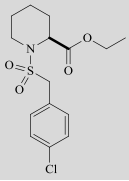
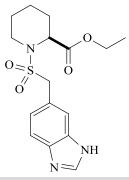
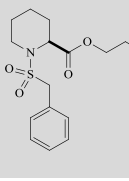
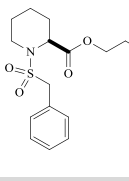
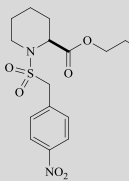
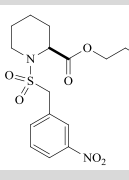
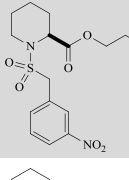
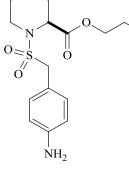
Rösch *et al.* NMR-Titrationsabbildungen (Abb. 77, 78).

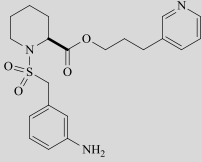
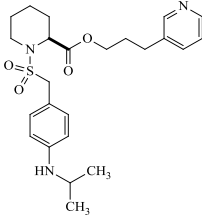
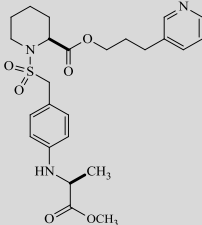
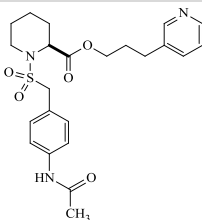
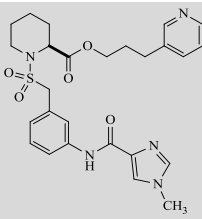
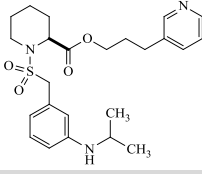
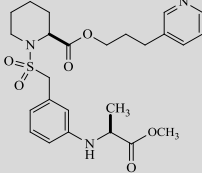
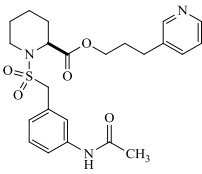
Meinel *et al.* Darstellungen zur physikochemischen Charakterisierung (Abb. 93, 95, 97),
Simulation der Plasmakonzentrationen (Abb. 105).

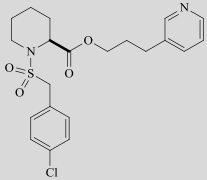
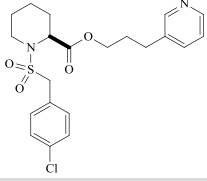
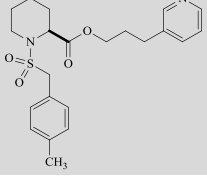
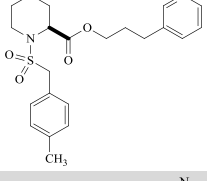
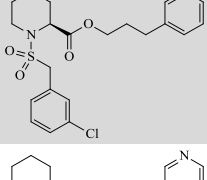
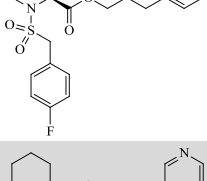
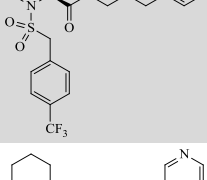
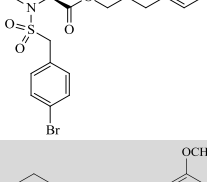
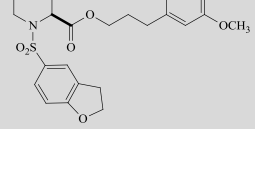
7.6 Liste der Endstufen

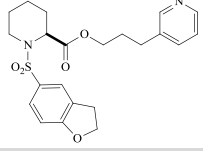
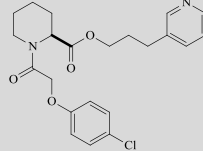
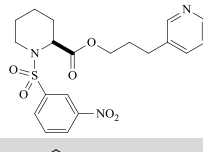
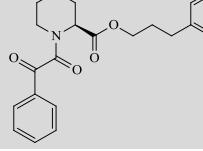
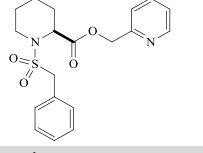
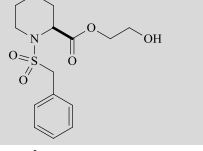
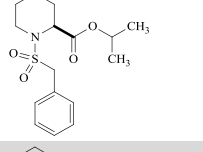
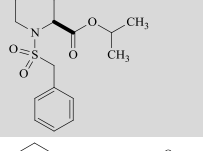
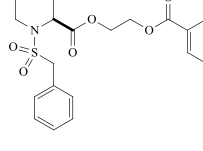
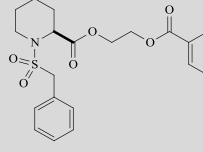
Struktur	Nr.	Lipinski's: RO5			LpMip (IC ₅₀ , μM)	FKBP (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i [IC ₅₀], μM)	Toxizität J774.1/ HepG2/ HEK 293T (IC ₅₀ , μM)
		MW g/mol	ClogP/ logP _{7.4} (HPLC)	PSA (Å ²) rotb H-A/ H-D				
	1a	491.6	4.37/ 3.00	91.37 12 8/0	9 ± 0.7	0.2 ± 0.02	1.25 ± 0.3 [0.8 ± 0.1]	44.5
	R-1a	491.6	4.37/ 2.97	91.39 12 8/0	12.8 ± 6.2	0.4 ± 0.5		66.9
	S-1a	491.6	4.37/ 3.00	91.37 12 8/0	6 ± 0.7	0.2 ± 0.03	0.16 ± 0.02 [0.12 ± 0.09]	48.4 43.45 ± 4.87 11.28 ± 1.59
	S-1a⁺	491.6	4.37/ 3.25	91.39 12 8/0	5.16 ± 0.52	0.05 ± 0.01		36.2 31.91 ± 4.70 9.14 ± 0.53
	1b	536.6	4.11/ 2.91	137.21 13 11/0	5.0 ± 1.5	0.04 ± 0.35		> 100
	1c	536.6	4.11/ 3.06	137.21 13 11/0	> 50	0.45 ± 0.2		> 100
	1d	506.6	3.14/ 2.02	117.41 12 9/2	8.9 ± 2.4	2.10 ± 1.33		23.2
	1e	506.6	3.14/ 2.15	117.41 12 9/2	> 50	0.93 ± 0.36		37.2

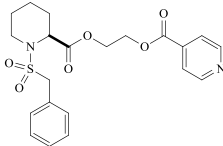
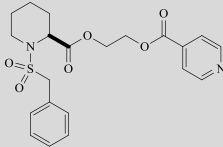
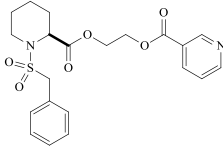
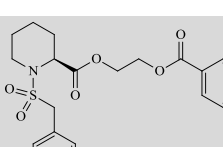
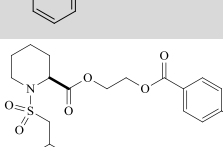
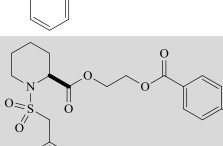
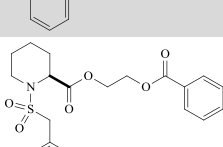
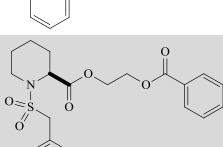
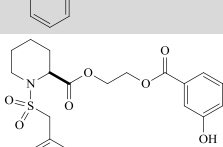
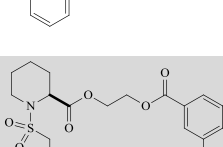
Struktur	Nr.	Lipinski's: RO5			LpMip (IC ₅₀ , μM)	FKBP (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i [IC ₅₀], μM)	Toxizität J774.1/ HepG2/ HEK 293T (IC ₅₀ , μM)
		MW g/mol	ClogP/ logP _{7.4} (HPLC)	PSA (Å ²) rotb H-A/ H-D				
	1f	548.7	4.71/ 3.61	103.40 14 9/1				84.9
	1g	592.7	3.93/ 2.49	129.70 16 11/1				78
	1i	677.8	4.63/ 3.07	158.82 18 13/2	4.8 ± 0.5	0.34 ± 0.03		39.2
	1j	614.7	3.82/ 2.27	138.31 14 12/1	> 100	0.06 ± 0.01		53
	1n	525.2	5.94/ 3.55	91.39 12 8/0	> 50	0.52 ± 0.02		38.3
	1o	505.6	4.87/ 3.47	91.39 12 8/0	7.4 ± 1.3	0.52 ± 0.02		29.5
	3b	356.4	2.87	109.51 7 8/0	11.8 ± 7.5	1.3 ± 2.3		> 100
	3c	356.4	2.87	109.51 7 8/0	8.7 ± 2.6	2.5 ± 2.2		> 100

Struktur	Nr.	Lipinski's: RO5			LpMip (IC ₅₀ , μM)	FKBP (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i [IC ₅₀], μM)	Toxizität J774.1/ HepG2/ HEK 293T (IC ₅₀ , μM)
		MW g/mol	ClogP/ logP _{7.4} (HPLC)	PSA (Å ²) rotb H-A/ H-D				
	3d	326.4	1.90	89.71 6 6/2	> 50	> 50	> 100	
	3n	345.8	3.84	63.69 6 5/0			> 100	
	3s	351.4	2.55/ 1.43	92.37 6 7/1	78 ± 21	10.0 ± 1.5	> 100	
	8a	402.5	3.57/ 2.35	76.58 9 6/0	10.7 ± 1.8	0.45 ± 0.04	0.57 ± 0.16 [0.69 ± 0.3]	> 100 128.15 ± 24.65 46.90 ± 5.24
	S-8a	402.5	3.57/ 2.35	76.58 9 6/0	5.8 ± 0.5	0.31 ± 0.04	0.15 ± 0.03 [0.26 ± 0.08]	> 100 142.92 ± 24.16 42.27 ± 2.26
	8b	447.5	3.32/ 2.37	122.40 10 9/0	3.9 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.17 ± 0.03 [0.3 ± 0.1]	56.7
	8c	447.5	3.32/ 2.48	122.40 10 9/0	8.7 ± 0.7	1.14 ± 0.07		46.7
	S-8c	447.5	3.32/ 2.20	122.40 10 9/0	7.9 ± 1.2	0.59 ± 0.07	0.46 ± 0.06 [0.48 ± 0.17]	48.2
	8d	417.5	2.35/ 1.56	102.60 9 7/2	21.4 ± 3.9	2.1 ± 0.6	4.2 ± 0.7 [3.5 ± 1.7]	> 100

Struktur	Nr.	Lipinski's: RO5			LpMip (IC ₅₀ , μM)	FKBP (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i [IC ₅₀], μM)	Toxizität J774.1/ HepG2/ HEK 293T (IC ₅₀ , μM)
		MW g/mol	ClogP/ logP _{7.4} (HPLC)	PSA (Å ²) rotb H-A/ H-D				
	8e	417.5	2.35/ 1.54	102.6 9 7/2	> 100	1.63 ± 1.19	62.3	
	8f	459.6	3.91/ 2.49	88.60 11 7/1	44.5 ± 16	2.8 ± 0.3 4.5 ± 1.7	44.3	
	8g	503.6	3.14/ 1.89	114.91 13 9/1	44.8 ± 12	2.8 ± 0.6	> 100	
	8h	459.6	2.59/ 1.36	105.68 10 8/1	74.9 ± 15	0.9 ± 0.2	> 100	
	8j	525.6	3.02/ 1.71	123.50 11 10/1	28.9 ± 3.2	1.7 ± 0.3 2.9 ± 0.5 [11.5 ± 6]	52.5	
	8k	459.6	3.91/ 2.59	88.60 11 7/1	41.5 ± 9.7	2.4 ± 0.6 4.3 ± 0.5 [3.8 ± 1.5]	57.4	
	8l	503.6	3.14/ 1.95	114.91 13 9/1	32.2 ± 7.2	3.3 ± 0.5	> 100	
	8m	459.6	2.59/ 1.42	105.68 10 8/1	33.1 ± 6.7	1.6 ± 0.2	61.3	

Struktur	Nr.	Lipinski's: RO5			LpMip (IC ₅₀ , μM)	FKBP (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i [IC ₅₀], μM)	Toxizität J774.1/ HepG2/ HEK 293T (IC ₅₀ , μM)
		MW g/mol	ClogP/ logP _{7.4} (HPLC)	PSA (Å ²) rotb H-A/ H-D				
	8n	437.0	4.29 /3.19	76.58 9 6/0				35.8
	S-8n	437.0	4.29/ 2.84	76.58 9 6/0	2.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.13 ± 0.02 [0.21 ± 0.08]	33.6
	8o	416.5	3.03	76.58 9 6/0	3.3 ± 0.6	2.9 ± 0.2		47.9 85.24 ± 7.40 34.47 ± 3.05
	S-8o	416.5	3.03/ 2.86	76.58 9 6/0	2.9 ± 0.7	0.5 ± 0.05	0.29 ± 0.03 [0.43 ± 0.1]	43.7 70.02 ± 2.99 24.25 ± 2.57
	S-8t	437.0	4.29/ 2.49	76.58 9 6/0	7.5 ± 1.0	0.27 ± 0.05	0.18 ± 0.01 [0.23 ± 0.08]	43.3
	S-8u	420.5	3.72/ 2.24	76.58 9 6/0	5.7 ± 0.8	0.26 ± 0.02	0.097 ± 0.02 [0.072 ± 0.03]	> 100
	S-8v	470.5	4.46/ 2.77	76.56 10 6/0	2.6 ± 0.3	0.8 ± 0.01		43.4
	S-8w	481.4	4.44/ 2.84	76.58 9 6/0	3.3 ± 0.4	0.8 ± 0.01		42.3
	12a	519.6	4.60/ 3.03	100.62 11 9/0				> 100

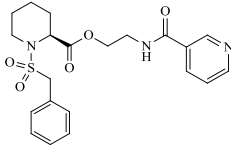
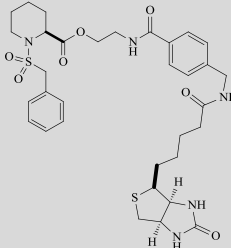
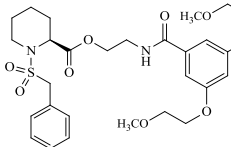
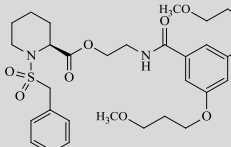
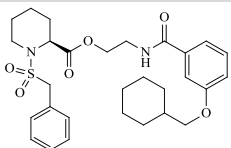
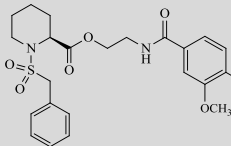
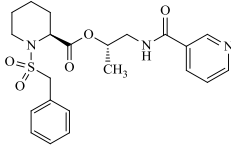
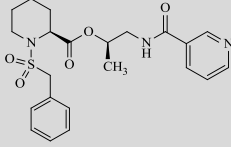
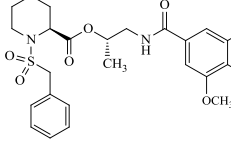
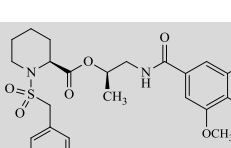
Struktur	Nr.	Lipinski's: RO5			LpMip (IC ₅₀ , μM)	FKBP (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i [IC ₅₀], μM)	Toxizität J774.1/ HepG2/ HEK 293T (IC ₅₀ , μM)
		MW g/mol	ClogP/ logP _{7.4} (HPLC)	PSA (Å ²) rotb H-A/ H-D				
	12b	430.5	3.81/ 2.06	85.81 8 7/0	> 100	0.3 ± 0.06		47.2
	12c	416.9	4.47/ 2.76	68.74 9 6/0	89.3 ± 5.7	5.1 ± 0.8	17 ± 4 [6.3 ± 4]	50.9
	S-12d	433.5	3.24/ 2.23	122.40 9 9/0	24.0 ± 2.8	0.14 ± 0.01	1.1 ± 0.2 [1.6 ± 0.8]	51.4
	S-12e	380.4	2.88/ 2.49	76.58 8 6/0	142 ± 17.5	0.26 ± 0.04	5.5 ± 1.1 [3.2 ± 1.2]	88.1
	13A	374.5	2.81/ 2.22	76.58 7 6/0				
	13B	327.4	1.94/ 1.39	83.91 7 6/1	94 ± 26	1.3 ± 0.6	2.8 ± 0.4 [1.6 ± 0.3]	> 100
	13C	325.4	3.43/ 2.47	63.69 6 5/0	79.2 ± 3.6	2.0 ± 0.1		> 100 > 160 148.74 ± 1.90
	S-13C	325.4	3.43/ 2.50	63.69 6 5/0			1.8 ± 0.6 [4.7 ± 1.2]	> 100
	18A	491.6	4.41/ 2.70	108.46 12 9/0				25.0
	18B	521.6	4.03/ 2.61	117.69 13 10/0	4.9 ± 0.8	0.08 ± 0.01	0.097 ± 0.02 [0.45 ± 0.1]	27.6

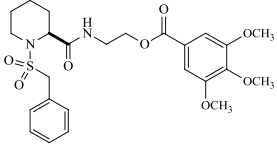
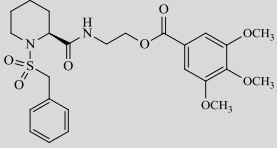
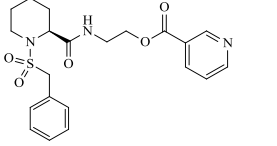
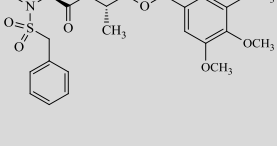
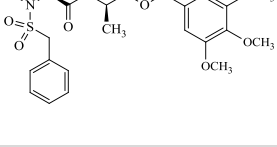
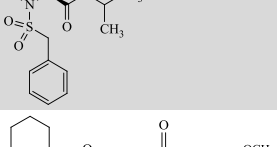
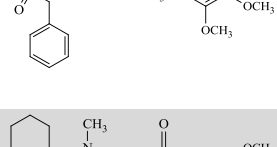
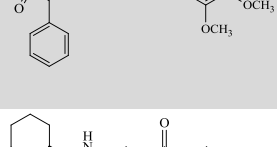

Struktur	Nr.	Lipinski's: RO5			LpMip (IC ₅₀ , μM)	FKBP (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i [IC ₅₀], μM)	Toxizität J774.1/ HepG2/ HEK 293T (IC ₅₀ , μM)
		MW g/mol	ClogP/ logP _{7.4} (HPLC)	PSA (Å ²) rotb H-A/ H-D				
	18C	432.5	3.19	102.88 10 8/0	6.5 ± 0.7	0.4 ± 0.1	> 100 > 160 > 160	
	S-18C	432.5	3.19/ 1.83	102.88 10 8/0	1.7 ± 0.3	0.16 ± 0.02	> 100	
	18D	432.5	3.19/ 2.17	102.88 10 8/0	6.6 ± 0.4	0.2 ± 0.05	> 100 282.7 ±6.99 140.73 ± 3.22	
	S-18D	432.	3.19/ 2.08	102.88 10 8/0	2.6 ± 0.6	0.3 ± 0.05	0.8 > 100 282.7 ± 6.99 140.73 ± 3.22	
	18E	476.5	4.28	135.81 11 10/0	> 100	7.0 ± 1.4	> 100 > 160 > 160	
	S-18E	476.5	4.28/ 2.75	135.81 11 10/0			> 100 - -	
	18F	456.5	3.09/ 2.60	113.78 10 8/0			> 100	
	S-18F	456.5	3.09/ 2.58	113.78 10 8/0	5.3 ± 0.4	0.9 ± 0.08	> 100	
	18G	463.5	3.90/ 1.62	130.45 10 9/2	3.7 ± 0.3	0.6 ± 0.04	43.3 22.52 ± 0.50 16.82 ± 2.61	
	18H	479.5	3.36/ 0.83	150.67 10 10/3	1.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.43 ± 0.08 [0.45 ± 0.12] 41.4	

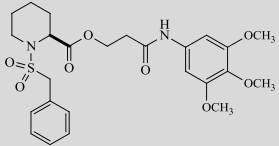
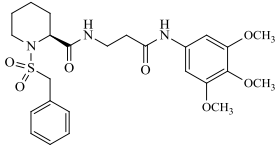
Struktur	Nr.	Lipinski's: RO5			LpMip (IC ₅₀ , μM)	FKBP (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i [IC ₅₀], μM)	Toxizität J774.1/ HepG2/ HEK 293T (IC ₅₀ , μM)
		MW g/mol	ClogP/ logP _{7.4} (HPLC)	PSA (Å ²) rotb H-A/ H-D				
	18I	475.5	4.46	127.29 11 9/1	11.9 ± 3.8	0.2 ± 0.04	> 100 621.75 ± 58.15 428.35 ± 2.74	
	S-18I	475.5	4.46/ -0.83	127.29 11 9/1	3.3 ± 0.3	0.13 ± 0.01	0.58 > 100 621.75 ± 58.15 428.35 ± 2.74	
	18J	475.5	4.46/ -0.71	127.29 11 9/1	10.0 ± 1.1	1.0 ± 0.2	> 100	
	18K	446.5	3.82/ 2.02	116.01 10 8/2	4.8 ± 1.1	0.4 ± 0.06	29.4	
	18L	446.5	3.82/ 2.09	116.01 10 8/2			> 100 97.73 ± 2.90 37.07 ± 4.21	
	S-18M	431.5	4.54/ 2.82	89.99 10 7/0	5.2 ± 1.9	0.5 ± 0.02	54.2	
	S-18N	433.5	1.75/ 1.32	115.77 10 9/0	3.2 ± 0.9	0.4 ± 0.03	> 100	
	S-18O	477.5	4.22/ 0.84	119.45 11 9/1	2.2 ± 0.2	0.14 ± 0.01	51	
	S-18P	579.7	4.54/ 2.56	126.93 18 11/0	8.6 ± 1.3	0.40 ± 0.02	0.47 ± 0.07 [0.42 ± 0.05]	> 80 > 80 > 80
	S-18Q	607.7	5.31/ 3.59	126.93 20 11/0	21.0 ± 9.8	0.7 ± 0.1	0.75 ± 0.16 [0.64 ± 0.2]	> 20 > 20 > 20 Präzipit- ation

Struktur	Nr.	Lipinski's: RO5			LpMip (IC ₅₀ , μM)	FKBP (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i [IC ₅₀], μM)	Toxizität J774.1/ HepG2/ HEK 293T (IC ₅₀ , μM)
		MW g/mol	ClogP/ logP _{7.4} (HPLC)	PSA (Å ²) rotb H-A/ H-D				
	S-18R	551.6	3.02/ 1.49	148.91 16 11/2	2.2 ± 0.3	0.07 ± 0.01	> 100 > 160 57.85 ± 2.64	
	S-18S	579.7	3.81/ 1.94	148.91 18 11/2	1.9 ± 0.1	0.07 ± 0.01	47.2	
	22A	492.6	3.59/ 2.46	103.41 12 9/1			27.7	
	22B	446.5	4.28/ -0.31	113.01 10 8/2	33.6 ± 0.8	1.1 ± 0.1	> 100	
	22C	446.5	3.71/ -0.66	113.01 11 8/2	26.4 ± 5.1	1.5 ± 0.3	> 100	
	22D	447.2	4.58/ 2.68	121.54 10 9/1	> 100	1.6 ± 0.4	51.3 100.02 ± 13.27 12.87 ± 1.07	
	22E	461.5	4.96/ 2.95	121.54 11 9/1	> 100	0.9 ± 0.3	21.5	
	22F	417.5	2.96/ 1.73	101.74 9 7/3			51.1 12.14 ± 1.80 2.71 ± 0.29	
	22G	431.6	3.34/ 1.83	101.74 10 7/3			6.1	
	22H	456.6	4.74/ 2.33	104.40 10 8/2	3.6 ± 0.8	0.18 ± 0.02	43.8	

Struktur	Nr.	Lipinski's: RO5			LpMip (IC ₅₀ , μM)	FKBP (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i [IC ₅₀], μM)	Toxizität J774.1/ HepG2/ HEK 293T (IC ₅₀ , μM)
		MW g/mol	ClogP/ logP _{7.4} (HPLC)	PSA (Å ²) rotb H-A/ H-D				
	22I	506.6	3.97/ 2.53	103.41 13 9/1	9.7 ± 1.2	0.05 ± 0.01	22.8	
	22J	476.6	4.35/ 2.56	94.18 12 8/1			68.7	
	24A	493.6	3.82/ 2.60	100.62 12 9/0	6.9 ± 0.8	1.2 ± 0.2	> 100	
	S-24B	403.5	4.50/ 2.99	72.92 9 6/0	28.6 ± 5.8	0.5 ± 0.09	61	
	S-24C	437.9	5.35/ 3.55	72.92 9 6/0	> 100	0.7 ± 0.1	> 100	
	S-24D	404.5	3.50/ 1.80	85.81 9 7/0	7.7 ± 2.5	0.21 ± 0.01	0.25 ± 0.06 [2.2 ± 0.4]	> 100
	S-24E	404.5	3.50/ 1.74	85.81 9 7/0			> 100	
	S-24F	448.5	4.54/ 2.58	118.74 10 9/0	13.7 ± 4.1	0.21 ± 0.03	> 100	
	28A	520.6	3.10/ 2.17	120.47 12 10/1	5.1 ± 0.9	0.5 ± 0.1	> 100	
	28B	431.5	2.86/ 1.41	105.68 9 8/1	50.4 ± 3.2	0.8 ± 0.1	> 100	

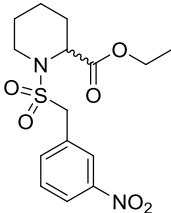
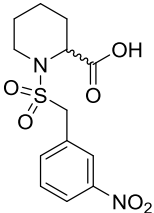
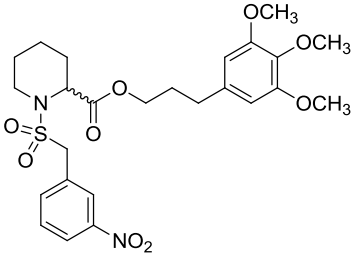
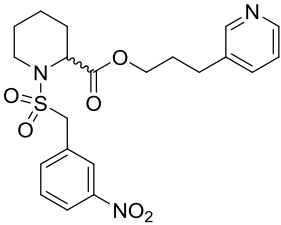
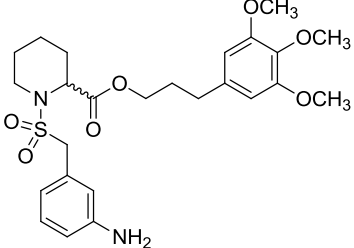
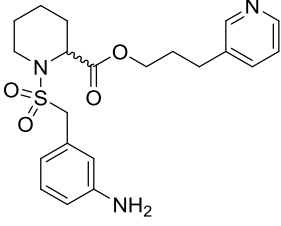
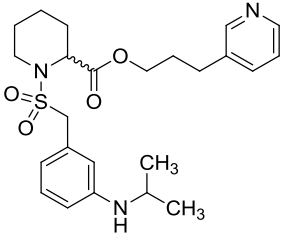
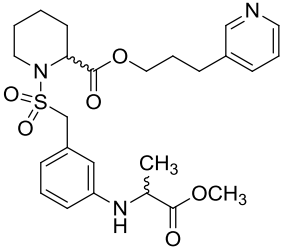
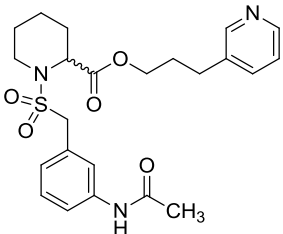
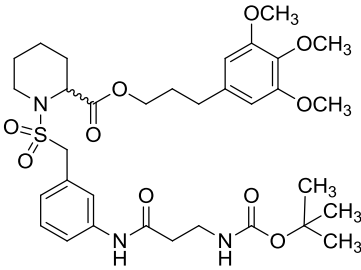
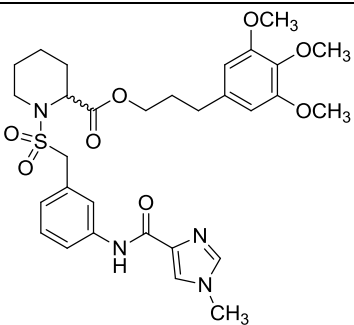
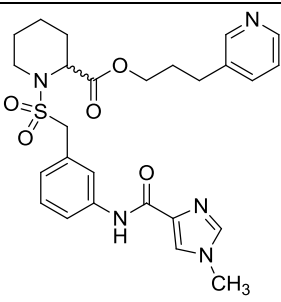
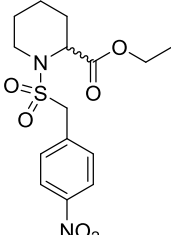
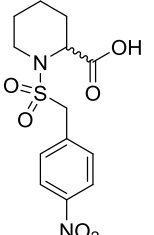
Struktur	Nr.	Lipinski's: RO5			LpMip (IC ₅₀ , μM)	FKBP (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i [IC ₅₀], μM)	Toxizität J774.1/ HepG2/ HEK 293T (IC ₅₀ , μM)
		MW g/mol	ClogP/ logP _{7.4} (HPLC)	PSA (Å ²) rotb H-A/ H-D				
	S-28B	431.5	2.86/ 1.41	105.68 9 8/1	11.4 ± 1.7	1.4 ± 0.4	0.29 ± 0.06 [0.42 ± 0.18]	> 100 915.07 ± 17.04 196.28 ± 8.61
	28M	685.9	2.54/ 1.46	163.0 16 12/4	8.20 ± 0.45	0.69 ± 0.17		> 100
	S-28C	578.7	3.62/ 2.52	129.72 17 11/1	5.56 ± 0.69	0.48 ± 0.03	0.98 ± 0.29 [0.58 ± 0.08]	> 100 > 160 > 160
	S-28D	606.7	4.39/ 3.24	129.72 19 11/1	3.30 ± 0.68	0.53 ± 0.03	1.21 ± 0.22 [1.1 ± 0.7]	96.8 > 80 > 80
	S-28E	542.7	6.46	102.0 12 8/1	49.3 ± 15.2	0.41 ± 0.10	3.2 ± 0.9 [3.8 ± 0.8]	> 100
	S-28F	476.5	3.10/ 1.27	122.25 10 9/2	3.2 ± 0.4	0.27 ± 0.02	0.093 ± 0.01 0.16 ± 0.08	> 100 119.09 64.29 ± 11.70
	S-28G	445.5	3.17/ 1.51	105.68 9 8/1	3.5 ± 0.5	0.6 ± 0.1	0.26 ± 0.04 [0.32 ± 0.12]	> 100 > 160 143.49 ± 23.37
	S-28H	445.5	3.17/ 1.54	105.68 9 8/1	11.5 ± 2.2	0.7 ± 0.1	0.81 ± 0.13 [0.99 ± 0.4]	> 100
	S-28I	534.6	3.40/ 2.11	120.49 12 10/1	2.2 ± 0.1	0.5 ± 0.1		> 100
	S-28J	534.6	3.40/ 2.02	120.49 12 10/1	11.8 ± 1.7	0.26 ± 0.05		44.6

Struktur	Nr.	Lipinski's: RO5			LpMip (IC ₅₀ , μM)	FKBP (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i [IC ₅₀], μM)	Toxizität J774.1/ HepG2/ HEK 293T (IC ₅₀ , μM)
		MW g/mol	ClogP/ logP _{7.4} (HPLC)	PSA (Å ²) rotb H-A/ H-D				
	31A	520.6	3.50/ 1.91	120.49 12 10/1	10.2 ± 1.1	0.6 ± 0.1	> 100	
	S-31A	520.6	3.50	120.49 12 10/1			70.2	
	S-31B	431.5	2.66/ 1.21	105.68 9 8/1	7.7 ± 2.6	1.3 ± 0.4	> 100	
	S-31C	534.6	3.81/ 2.14	120.49 12 10/1	16.2 ± 1.2	1.1 ± 0.2	> 100	
	S-31D	534.6	3.81/ 2.11	120.49 12 10/1	138 ± 29	1.8 ± 0.4	54.6	
	S-31E	324.4	2.58/ 1.60	66.47 5 5/1	> 100	28.5 ± 4.4	9.2 ± 1.2 [6.2 ± 0.7]	> 100 > 160 > 160
	S-35A	534.6	3.12/ 2.08	111.70 12 10/0	29.3 ± 9.3	0.9 ± 0.1	0.99 ± 0.16 [1.2 ± 0.7]	> 100
	S-35B	534.6	4.06/ 2.08	111.70 12 10/0	71 ± 20	0.5 ± 0.1	> 100	
	35C	430.5	2.33/ 1.31	108.47 8 8/2	61.8 ± 11.9	6.70 ± 0.59	> 100	

Struktur	Nr.	Lipinski's: RO5			LpMip (IC ₅₀ , μM)	FKBP (IC ₅₀ , μM)	BpMip (K _i [IC ₅₀], μM)	Toxizität J774.1/ HepG2/ HEK 293T (IC ₅₀ , μM)
		MW g/mol	ClogP/ logP _{7.4} (HPLC)	PSA (Å ²) rotb H-A/ H-D				
	35D	520.6	3.19/ 1.66	120.49 12 10/1	3.7 ± 0.6	0.2 ± 0.05	> 100	
	S-35E	519.6	2.66/ 1.67	123.23 11 10/2	4.97 ± 0.88	0.79 ± 0.12	> 100	

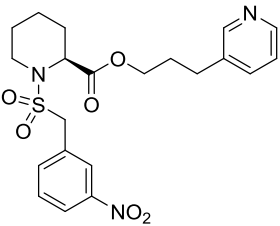
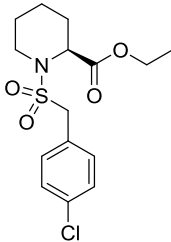
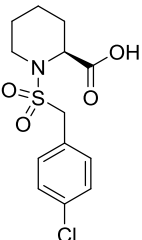
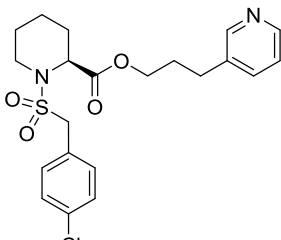
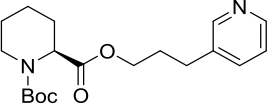
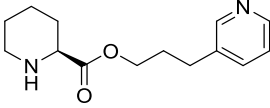
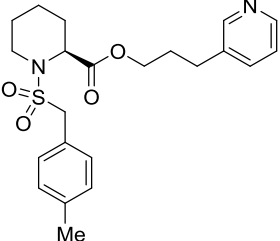
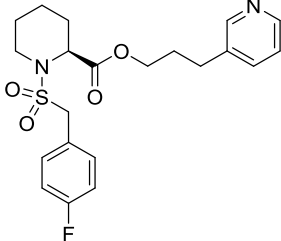
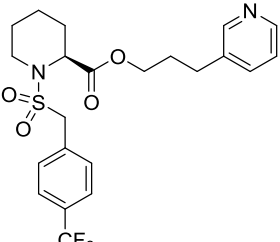
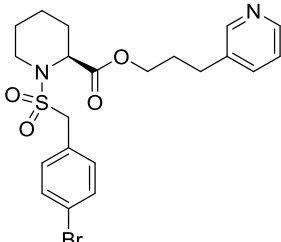
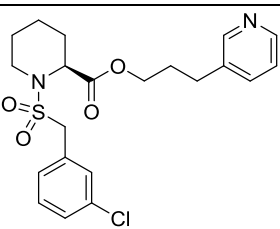
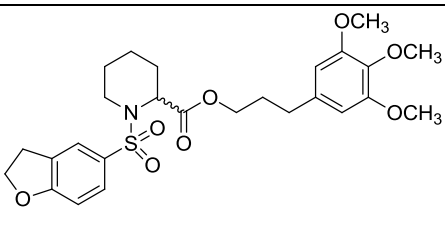
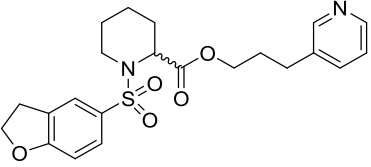
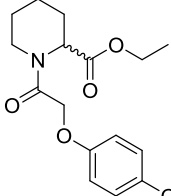
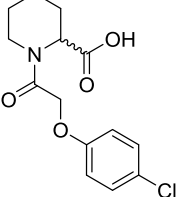
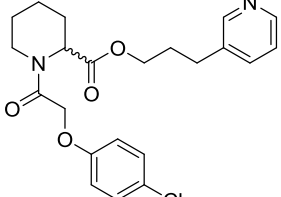
7.7 Liste aller Verbindungen

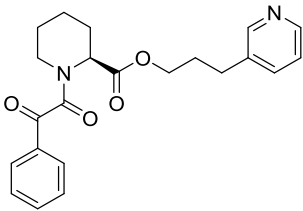
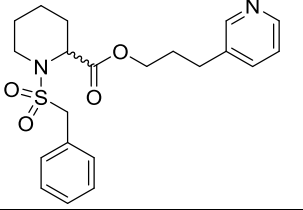
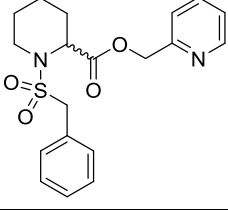
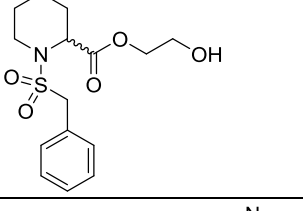
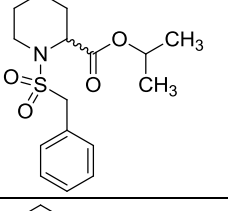
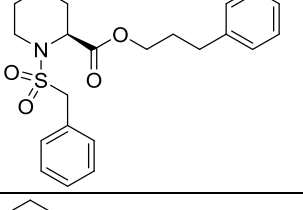
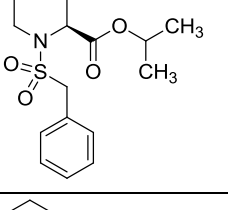
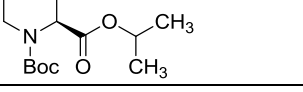
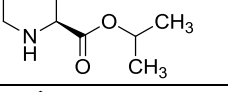
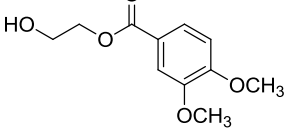
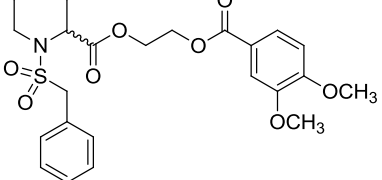
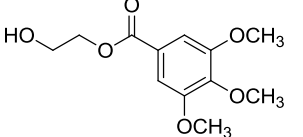
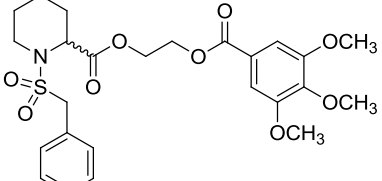
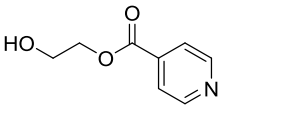
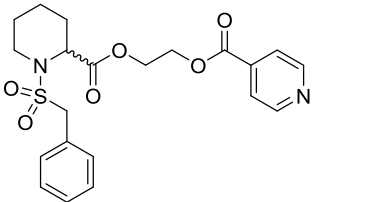
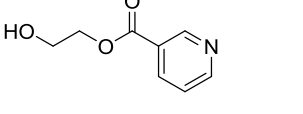
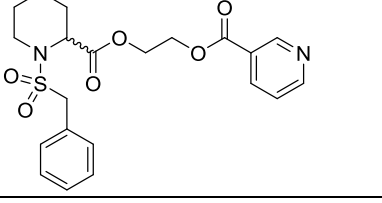
S-2		S-3a	
S-4a		R-2	
R-3a		R-4a	
2		3a	
4a		5	
S-1a		R-1a	
1a		S-6	
S-7		S-1a ⁺	

3c		4c	
1c		8c	
1e		8e	
8k		8l	
8m		1i	
1j		8j	
3b		4b	

1b	 <chem>CN1CCCCC1C(=O)OCCc2cc(OC)c(OC)c2OCSC(=O)c3ccc([N+](=O)[O-])cc3</chem>	8b	 <chem>CN1CCCCC1C(=O)OCCc2ccncc2SC(=O)c3ccc([N+](=O)[O-])cc3</chem>
1d	 <chem>CN1CCCCC1C(=O)OCCc2cc(OC)c(OC)c2OCSC(=O)c3ccc(N)cc3</chem>	8d	 <chem>CN1CCCCC1C(=O)OCCc2ccncc2SC(=O)c3ccc(N)cc3</chem>
1f	 <chem>CN(C)CNC1CCCCC1C(=O)OCCc2cc(OC)c(OC)c2OCSC(=O)c3ccc(NC(C)C)cc3</chem>	1g	 <chem>CN(C)CNC1CCCCC1C(=O)OCCc2cc(OC)c(OC)c2OCSC(=O)c3ccc(NC(C)C)cc3C(=O)OC</chem>
8f	 <chem>CN(C)CNC1CCCCC1C(=O)OCCc2ccncc2SC(=O)c3ccc(NC(C)C)cc3</chem>	8g	 <chem>CN(C)CNC1CCCCC1C(=O)OCCc2ccncc2SC(=O)c3ccc(NC(C)C)cc3C(=O)OC</chem>
8h	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)SC(=O)N2CCCCC2C(=O)OCCc3ccncc3</chem>	3n	 <chem>CCOC(=O)N1CCCCC1C(=O)OCCc2ccc(Cl)cc2SC(=O)c3ccc(Cl)cc3</chem>
4n	 <chem>OC(=O)N1CCCCC1C(=O)OCCc2ccc(Cl)cc2SC(=O)c3ccc(Cl)cc3</chem>	1n	 <chem>CN1CCCCC1C(=O)OCCc2cc(OC)c(OC)c2OCSC(=O)c3ccc(Cl)cc3</chem>

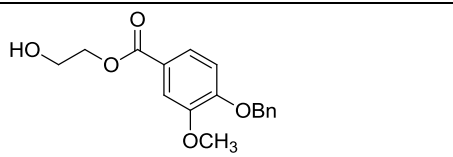
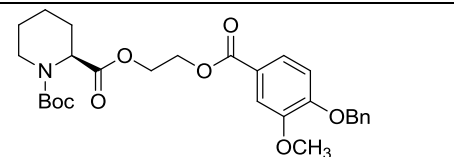
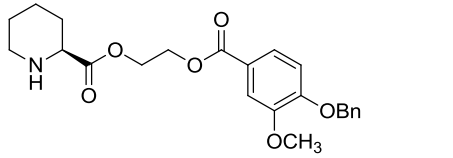
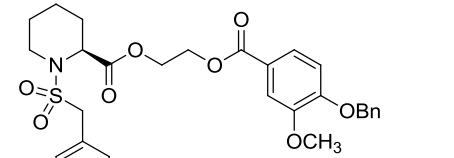
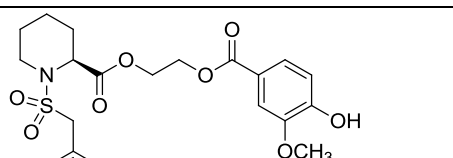
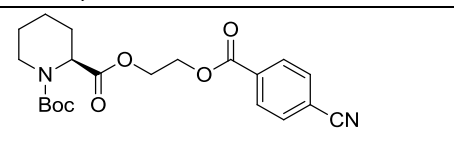
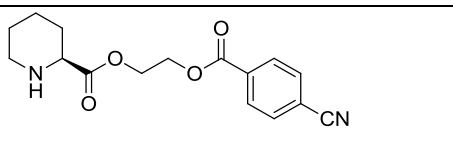
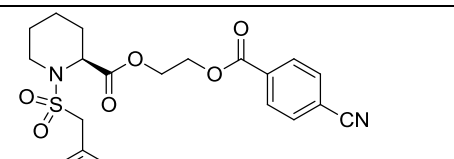
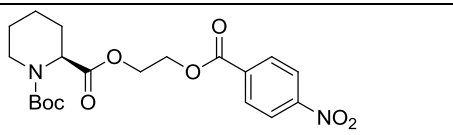
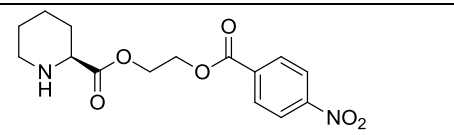
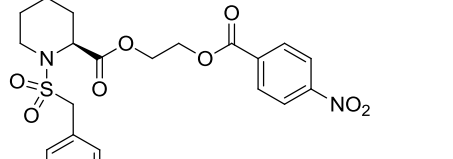
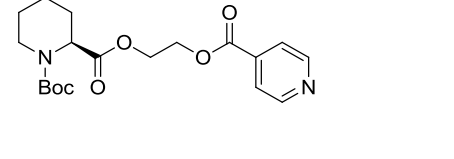
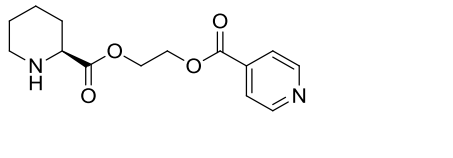
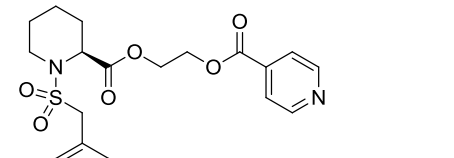
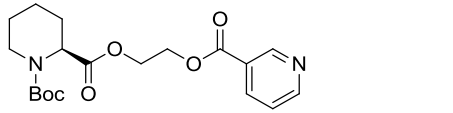
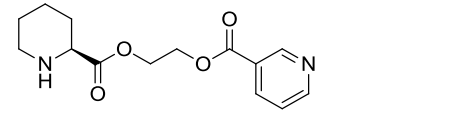
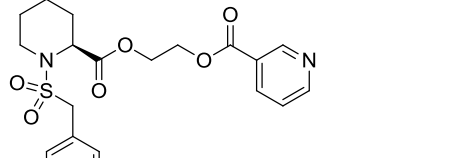
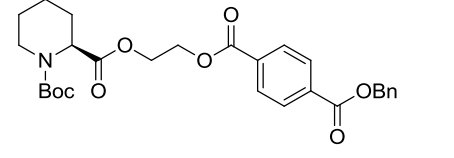
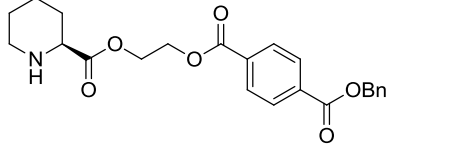
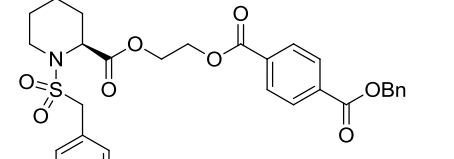
8n		S-7	
1o		9	
10		8o	
3d		3h	
3p		3q	
3r		3s	
S-3b		S-4b	

S-8c		S-3n	
S-4n		S-8n	
S-9		S-10	
S-8o		S-8u	
S-8v		S-8w	
S-8t		12a	
12b		11cv	
11c		12c	

S-12e			
8a		13A	
13B		13C	
S-8a		S-13C	
S-14		S-15	
17A		18A	
17B		18B	
17C		18C	
17D		18D	

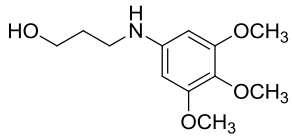
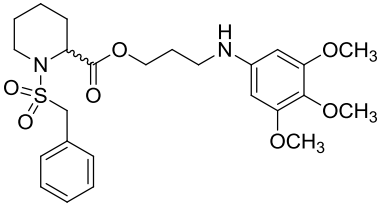
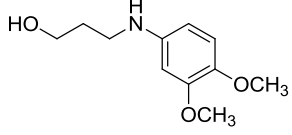
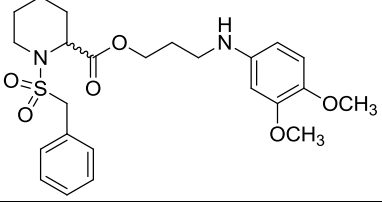
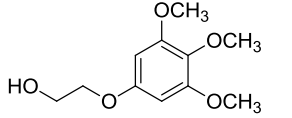
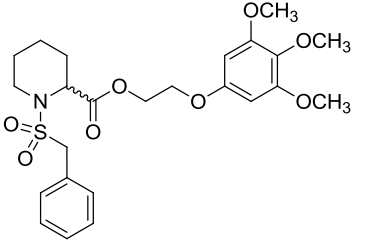
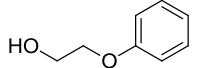
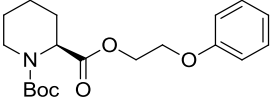
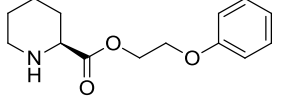
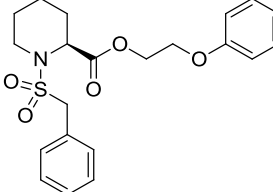
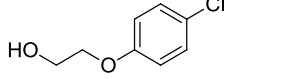
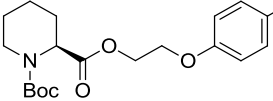
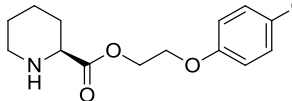
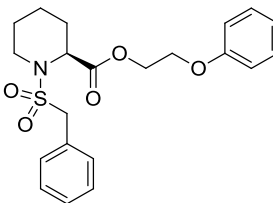
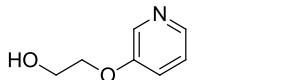
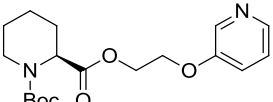
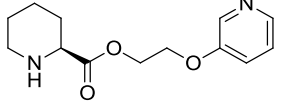
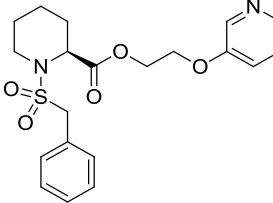
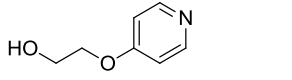
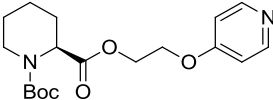
16Gv		16G	
17G		18Gv	
18G		16Hv	
16H		17H	
18Hv		18H	
16lv		16l	
17l		18lv	
18l		16Jv	
16J		17J	
18Jv		18J	

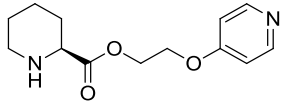
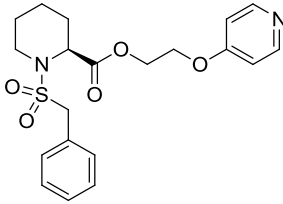
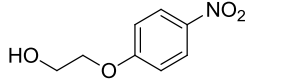
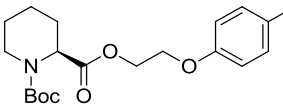
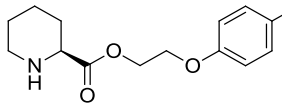
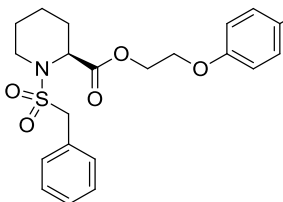
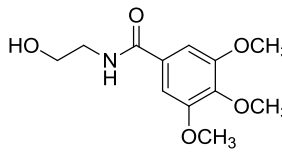
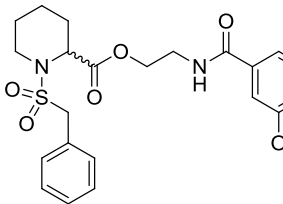
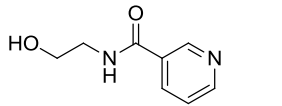
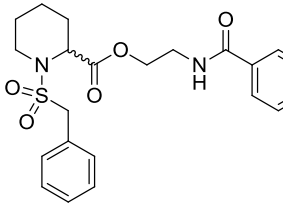
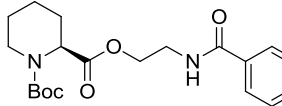
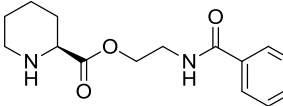
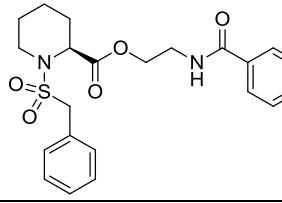
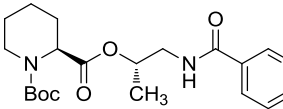
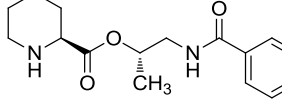
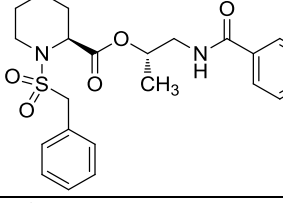
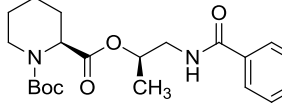
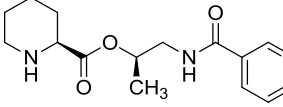
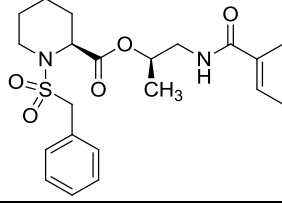
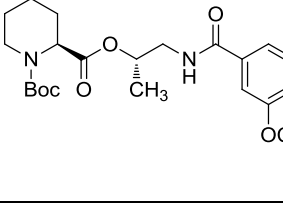
17E		18E	
17F		18F	
17K		18Kv	
18K		17L	
18Lv		18L	
17M		19M	
20M		S-18M	
17N		19N	
20N		S-18N	
160v		160	

170		190	
S-190		S-180v	
S-180		19F	
20F		S-18F	
19E		20E	
S-18E		19C	
20C		S-18C	
19D		20D	
S-18D		19I	
20I		S-18Iv	

S-18I		16Pv	
16P		17P	
19P		20P	
S-18P		16Qv	
16Q		17Q	
19Q		20Q	
S-18Q		S-18R	
S-18S		21A	
22A		21Bv	

21B		22Bv	
22B		21Cv	
21C		22Cv	
22C		21D	
22D		22F	
21E		22E	
22G		21H	
21J		22H	

21I		22I	
21J		22J	
23A		24A	
23B		S-25B	
S-26B		S-24B	
23C		S-25C	
S-26C		S-24C	
23D		S-25D	
S-26D		S-24D	
23E		S-25E	

S-26E		S-24E	
23F		S-25F	
S-26F		S-24F	
27A		28A	
27B		28B	
S-29B		S-30B	
S-28B		S-29G	
S-30G		S-28G	
S-29H		S-30H	
S-28H		S-29I	

S-30I		S-28I	
S-29J		S-30J	
S-28J		S-29F	
S-30F		S-28Fv	
S-28F		27D	
S-29D		S-30D	
S-28D		27C	
S-29C		S-30C	
S-28C		16R	
27E		S-29E	

S-30E		S-28E	
32A		31A	
S-33A		S-34A	
S-31A		S-31B	
S-31B		S-31B	
S-33C		S-34C	
S-31C		S-33D	
S-34D		S-31D	
S-33E		S-34E	
S-31E		S-37A	

S-38A		S-35A	
S-37B		S-38B	
S-35B		32Bv	
32B		35C	
36D		35D	
36E		S-37E	
S-38E		S-35E	
27F			
28K		28L	

28M

