

**NEUE METHODEN ZUR SYNTHESE  
KONFORMATIV EINGESCHRÄNKTER PEPTIDMIMETIKA  
AUF BASIS OLEFINISCH VERKNÜPFTER  
AMINOSÄURE- UND PEPTIDDIMERE**

**Kirsten Zeitler**

**2001**







Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**NEUE METHODEN ZUR SYNTHESE  
KONFORMATIV EINGESCHRÄNKTER PEPTIDMIMETIKA  
AUF BASIS OLEFINISCH VERKNÜPFTER  
AMINOSÄURE- UND PEPTIDDIMERE**

von  
**Kirsten Zeitler**  
aus  
Augsburg

**2001**



Erklärung:

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29.1.1998 von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Steglich betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung:

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.

München, den 8. 8. 2001

Dissertation eingereicht am 11. 9. 2001

1. Gutachter: Prof. Dr. W. Steglich
2. Gutachter: Prof. Dr. M. Heuschmann

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 10. 2001

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 1997 bis Februar 2001 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Steglich am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München angefertigt.

## **Dank**

Mein Dank gilt meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. W. Steglich

für die interessante Themenstellung und die stets wohlwollende Förderung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. M. Heuschmann danke ich herzlich für die Übernahme des Koreferats.

Weiterhin gilt mein Dank auch:

Frau Dr. S. Schumann und den Herren Dr. M. Heidl, Dr. C. Peschko, Dr. M. Rüth, P. Spitteller, Dr. A. Terpin und Dr. C. Winklhofer für zahlreiche Diskussionen über synthetische, präparative und analytische Probleme.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises für das gute und in vielen Fällen freundschaftliche Arbeitsklima, zuerst natürlich meinen Laborkollegen aus Lab. 60 bzw. F 4.004: N. Ermel, Dr. N. Feling, C. Gräf, Dr. M. Heidl, Dr. A. Heim, A. Kreipl, Dr. C. Peschko, Dr. M. Rüth, P. Spitteller und Dr. A. Terpin, besonders jedoch auch Dr. N. Arnold, Dr. K. Aulinger, H. Ebel, Dr. R. Feling, Dr. C. Haug, Dr. V. Hellwig, Dr. U. Herr, Dr. F. Huber, Dr. L. Kahner, M. Lang, Dr. F. v. Nussbaum, Dr. C. Paulitz, Dr. B. Schmidt, Dr. S. Schumann, Dr. C. Stark sowie M. Winner.

Herrn Dr. K. Polborn für die Einführung in das Gebiet der Röntgenstrukturanalyse, für die hervorragende Zusammenarbeit und für die Anfertigung zahlreicher Kristallstrukturen.

C. Gräf für ihre selbständige und engagierte Mitarbeit im Rahmen des "Ionenkanal-Projekts".

M. Schottelius (TU München) für die interessante, "nuklearmedizinische" Kooperation.

Dr. A. Knoll (HU Berlin) für zahlreiche Erklärungen und die Durchführung der Leitfähigkeitsmessungen.

Der gesamten analytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie, besonders Frau C. Dubler, Herrn Dr. D. Stephenson und Herrn Dr. W. Spahl, sowie aber auch Herrn P. Spitteller, für die Aufnahme zahlreicher, oftmals ungewöhnlicher NMR- und Massenspektren und die Erfüllung von Sonderwünschen.

Frau E. Lenz und Frau H. Merten für ihre wertvolle Unterstützung und Betreuung in administrativen Fragen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern für die große Unterstützung während meines gesamten Studiums.



Die Fragen sind es, aus denen das, was bleibt, entsteht.

*Erich Kästner*



# Inhaltsverzeichnis

<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>7</b>
1.1 KONFORMATION UND WIRKUNG.....	8
1.2 KONFORMATIVE EINSCHRÄNKUNG IN NATÜRLICHEN, BIOAKTIVEN PEPTIDEN.....	12
<b>2 SYNTHESE UND STRUKTUR OLEFINISCHER AMINOSÄURE- UND PEPTIDDIMERE.....</b>	<b>23</b>
2.1 SYNTHESE.....	23
2.1.1 Mechanismus.....	24
2.1.2 Stereoselektivität.....	25
2.2 STRUKTUR.....	28
2.2.1 Konfigurationsbestimmung.....	28
2.2.2 Strukturelemente olefinisch verknüpfter Dimere.....	30
2.3 NMR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN.....	35
2.3.1 Interessante Phänomene.....	35
2.3.2 Aufklärung der Koaleszenz-Strukturen.....	45
<b>3 ALKYLIERUNG.....</b>	<b>57</b>
3.1 ALKYLIERTE AMINOSÄUREDIMERE.....	57
3.1.1 Methylierung.....	58
3.1.2 Ethylierungen.....	61
3.1.3 Allylierung.....	66
3.2 ALKYLIERUNG VON DIPEPTIDDIMEREN.....	67
<b>4 AUSWEITUNG DES SYNTHETISCHEN KONZEPTS.....</b>	<b>71</b>
4.1 SCHUTZGRUPPEN.....	71
4.2 SULFONAMIDDIMERE.....	74
4.2.1 Synthese.....	74
4.2.2 Stereochemie.....	75
4.3 CYCLISCHE EDUKTE FÜR DIE DIMERISIERUNG.....	77
4.3.1 Synthese.....	77
4.3.2 Stereochemie.....	78
4.4 CYANODIMERE.....	79
4.4.1 Synthese.....	80
4.4.2 Stereochemie.....	80

<b>5 KETODIMERE.....</b>	<b>83</b>
5.1 SYNTHESE DER AUSGANGSVERBINDUNGEN .....	84
5.2 SYNTHESE DER KETODIMERE.....	85
5.2.1 Weinrebamiddimere.....	85
5.2.2 Direkte Dimerisierung.....	86
5.3 STEREOCHEMIE .....	88
5.4 SYNTHESE HETEROMERER KETO-ESTERDIMERE .....	91
5.5 DIMERISIERUNGSVERSUCH DES ALLYLKETONS.....	93
5.6 REAKTIVITÄT .....	95
5.6.1 Reduktion.....	95
5.6.2 Pyridazin-Bildung .....	97
<b>6 REAKTIONEN DIMERER VERBINDUNGEN MIT BASEN .....</b>	<b>99</b>
6.1 BASISCHE ISOMERISIERUNG VON AMINOSÄUREDIMEREN.....	100
6.1.1 Mechanismus .....	100
6.2 ISOMERISIERUNG VON PEPTIDDIMEREN.....	101
6.2.1 C-terminal verknüpfte Peptiddimere .....	102
6.2.2 N-terminal verknüpfte Peptiddimere .....	103
6.2.3 Medial verknüpfte Peptiddimere.....	104
6.3 ISOMERISIERUNG VON KETODIMEREN.....	104
6.4 HYDANTOINE .....	104
6.4.1 Mechanismus .....	106
6.4.2 Struktur .....	107
6.5 MALEINIMIDE.....	108
6.5.1 Synthese der 3,4-Diaminomaleinimide .....	109
6.5.2 Struktur und Eigenschaften .....	111
<b>7 DIAMINOCYCLOPENTENONE.....</b>	<b>113</b>
7.1 SYNTHESE DER DIAMINOCYCLOPENTENONE .....	114
7.1.1 Synthese von 2,3-Diamino-4-alkyl-4-hydroxy-5-alkylcyclopentenonen .....	116
7.1.2 Cyclisierung des gemischten Ester-Ketodimeren .....	117
7.1.3 Cyclisierung des Dipeptid-Ketodimeren .....	118
7.1.4 Cyclisierung weiterer Ketoderivate.....	119
7.2 REAKTIVITÄT .....	120
7.2.1 Acylgruppenverlust bei einfachen Aminosäuredimeren.....	120
7.2.2 Desacylierung und gleichzeitige Eliminierung bei Diaminocyclopentenonen .....	122
7.2.3 Eliminierungsreaktionen .....	124
7.3 STRUKTUR .....	125

<b>8 DIMERE - FUNKTIONELLE BAUSTEINE FÜR HÖHER-</b>	
<b>MOLEKULARE STRUKTUREN.....</b>	<b>129</b>
8.1 PEPTIDDIMERE - POTENTIELLE LINKER-SYSTEME FÜR RADIOMARKIERTE	
TRACER IN DER NUKLEARMEDIZIN .....	130
8.1.1 Radiomarkierte Peptidliganden für das Targeting tumorexprimierter Rezeptoren .....	130
8.1.2 Peptiddimere - potentielle Linker-Einheiten .....	132
8.2 DENDRIMERE STRUKTUREN.....	133
8.2.1 Synthese.....	135
8.2.2 Struktur .....	137
<b>9 METATHESE-REAKTIONEN.....</b>	<b>141</b>
9.1 METATHESE DIMERER AMINOSÄURE- UND PEPTIDDERIVATE.....	144
9.2 DIAZOCINE.....	145
9.2.1 Synthese.....	146
9.2.2 Struktur .....	149
9.3 DIOXECINE.....	150
9.3.1 Synthese.....	151
9.3.2 Struktur .....	151
9.4 BICYCLISCHE SYSTEME .....	152
9.5 METATHESE-REAKTIONEN ZUR CHEMISCHEN KONFIGURATIONSBESTIMMUNG.....	153
<b>10 KRONENETHER-MAKROLIDE ALS POTENTIELLE IONENKANÄLE.....</b>	<b>155</b>
10.1 MALEOYLDIMERE ALS BASIS FÜR KRONENETHER-MAKROLIDE.....	157
10.2 SYNTHESE.....	158
10.2.1 Schrittweiser Aufbau des Makrolids.....	158
10.2.2 Synthese durch doppelte Dimerisierung .....	160
10.2.3 Ethylsulfenylchlorid - ein chlorierendes Agens .....	162
10.3 STRUKTUR UND EIGENSCHAFTEN.....	165
10.3.1 Struktur .....	165
10.3.2 Ionenkanal-Eigenschaften .....	167
<b>11 HYDRIERUNG.....</b>	<b>171</b>
11.1 DIAMINODICARBONSÄUREN.....	171
11.2 HYDRIERUNG VON DEHYDROAMINOSÄUREN .....	174
11.3 HYDRIERUNG VON AMINOSÄUREDIMEREN .....	176
11.3.1 Heterogene Hydrierung und weitere Methoden .....	177
11.4 HOMOGENE HYDRIERUNG VON AMINOSÄURE- UND PEPTIDDIMEREN.....	179
11.4.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen.....	180
11.4.2 Homogene Hydrierung von Dipeptiddimeren.....	181

11.4.3	Synthese eines orthogonal geschützten Diaminobornsteinsäure-Bausteins .....	182
11.4.4	Asymmetrische Hydrierung - ein Ausblick .....	184
<b>12</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>	<b>187</b>
12.1	ANALYTIK .....	187
12.2	ALLGEMEINE ARBEITSMETHODEN .....	189
12.3	ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN .....	191
12.4	ARBEITSVORSCHRIFTEN ZU KAPITEL 2 .....	201
12.4.1	Synthese der Boc-geschützten Aminosäuredimere <b>AS-1</b> .....	201
12.4.2	Synthese der [1,1'- <sup>13</sup> C]-markierten Verbindungen .....	204
12.4.3	Synthese der [2,2'- <sup>13</sup> C]-markierten Verbindungen .....	211
12.5	ARBEITSVORSCHRIFTEN ZU KAPITEL 3 .....	214
12.5.1	Methylierungen .....	214
12.5.2	Ethylierungen mit Ethyliodid .....	224
12.5.3	Ethylierungen mit Triethyloxonium Tetrafluoroborat .....	228
12.5.4	Allylierungen .....	233
12.6	ARBEITSVORSCHRIFTEN ZU KAPITEL 4 .....	237
12.6.1	Einsatz neuer <i>N</i> - und <i>C</i> -terminaler Schutzgruppen für die Dimerisierung .....	237
12.6.2	<i>N</i> -Allyloxycarbonyl geschützte Dimere .....	238
12.6.3	Allylester-geschützte Dimere .....	238
12.6.4	Synthese der Sulfonamidimere .....	239
12.6.5	Synthese weiterer dimerer Verbindungen .....	241
12.6.6	Synthese der Cyanodimere .....	242
12.7	ARBEITSVORSCHRIFTEN ZU KAPITEL 5 .....	248
12.7.1	Synthese der Weinrebamidimere .....	248
12.7.2	Synthese der Ketodimere .....	250
12.7.3	Dimerisierungsversuch von 1-( <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino)-1-( <i>R/S</i> )- ethylthio-pent-4-en-2-on ( <b>86</b> ) .....	258
12.7.4	Versuche zur Reaktivität der Ketodimere .....	260
12.8	ARBEITSVORSCHRIFTEN ZU KAPITEL 6 .....	264
12.8.1	Synthese der dimeren Hydantoine .....	264
12.8.2	Synthese der benzoylgeschützten Dimere .....	268
12.8.3	Synthese der 3,4-Diaminomaleinimide .....	270
12.9	ARBEITSVORSCHRIFTEN ZU KAPITEL 7 .....	274
12.9.1	Synthese der 2,3-Diaminocyclopentenone .....	274
12.9.2	Benzoylgruppenabspaltung am 2,3-Bis( <i>N,N'</i> -benzoylamino)malein- säure-dimethylester ( <b>AS-22Z</b> ) .....	286
12.9.3	Reaktivität der 2,3-Diaminocyclopentenone .....	286

12.10 ARBEITSVORSCHRIFTEN ZU KAPITEL 8.....	288
12.10.1 Synthese der funktionalisierten Tripeptiddimere .....	288
12.10.2 Synthese der Edukte.....	290
12.10.3 Synthese der Pseudododecapeptide .....	294
12.11 ARBEITSVORSCHRIFTEN ZU KAPITEL 9.....	300
12.11.1 Synthese der Edukte für die Metathese-Reaktion .....	300
12.11.2 Metathese-Reaktionen.....	308
12.11.3 Metathese-Reaktionen zur Bestätigung der <i>Z</i> -Konfiguration.....	315
12.12 ARBEITSVORSCHRIFTEN ZU KAPITEL 10.....	315
12.12.1 Schrittweiser Aufbau des Cyclodocosadien-Dimeren.....	315
12.12.2 Dimerisierung der Bis-ethylthio-Verbindung.....	322
12.12.3 Beweis der Stereochemie des Cycloundecen-Dimeren.....	323
12.12.4 Experimente zur Klärung der Rolle des Ethylsulfenylchlorids .....	325
12.13 ARBEITSVORSCHRIFTEN ZU KAPITEL 11.....	328
12.13.1 Synthese der Edukte.....	328
12.13.2 Hydrierung von 2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)malein- säure-dimethylester ( <b>AS-1Z</b> ).....	332
12.13.3 Hydrierung von 2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)fumar- säure-dimethylester ( <b>AS-1E</b> ) .....	334
12.13.4 Hydrierung von 2,3-Bis( <i>N,N'</i> -benzoylamino)maleinsäure- dimethylester ( <b>AS-22Z</b> ) .....	335
12.13.5 Hydrierung von 2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)maleinsäure- dimethylester ( <b>C-Di-4Z</b> ) .....	337
12.13.6 Hydrierung von 2-( <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)-3-( <i>N-tert</i> -butyloxycarbonyl- L-valyl-amino)-maleinsäure-dimethylester ( <b>C-Di-10Z</b> ).....	338
12.13.7 Hydrierung von 2-( <i>N</i> -Benzyloxycarbonylamino)-3-( <i>N-tert</i> -butyloxycarbonylamino)-maleinsäure- 4- <i>tert</i> -butylester-1-methylester ( <b>AS-31Z</b> ) .....	339
12.13.8 Hydrierung von 2-( <i>N</i> -Benzyloxycarbonylamino)-3-( <i>N-tert</i> -butyloxycarbonylamino)-fumarsäure- 4- <i>tert</i> -butylester-1-methylester ( <b>AS-31E</b> ).....	340
<b>13 ANHANG.....</b>	<b>343</b>
13.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	343
13.2 DATEN ZU DEN RÖNTGENSTRUKTURANALYSEN.....	346
<b>14 LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>367</b>



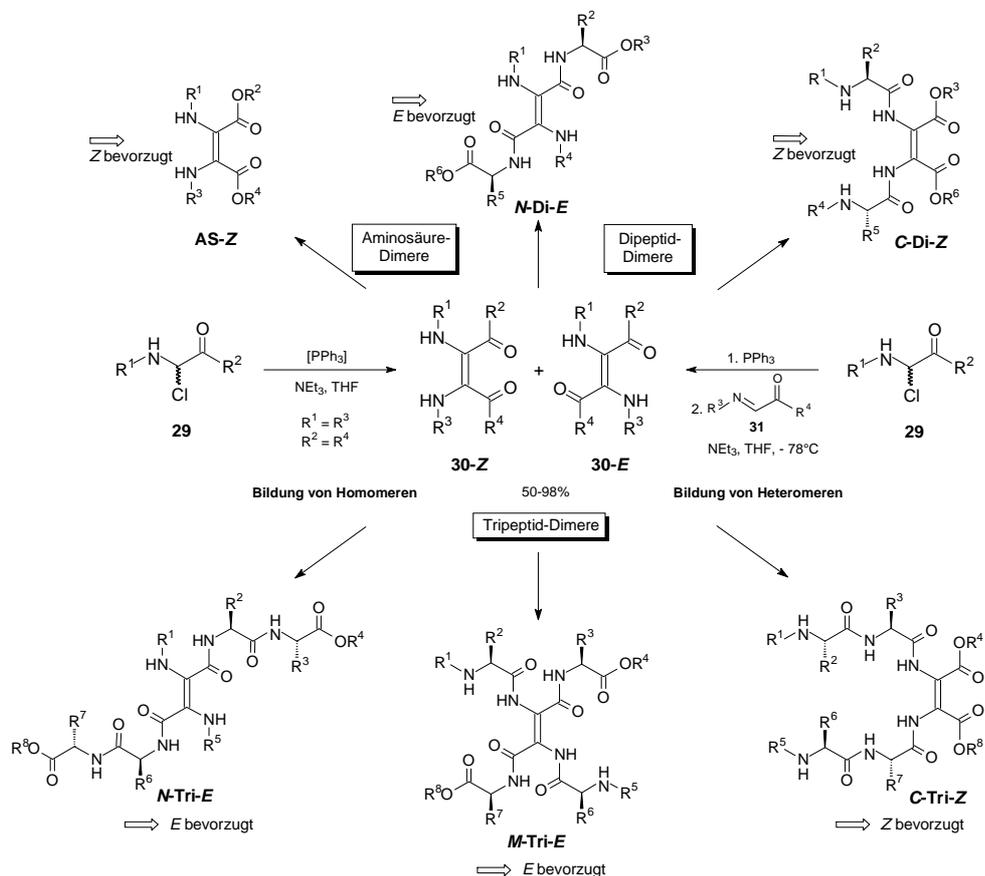
## Zusammenfassung

Das aus der intensiven Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen resultierende, zunehmende Verständnis für hochkomplexe Prozesse, wie beispielsweise der molekularen Erkennung, bestätigt die wichtige Rolle von Konformation und Struktur für die biologische Aktivität natürlicher und synthetischer Wirkstoffe und bildet die Basis für die gezielte Entwicklung neuer Medikamente (rational drug design). Die Einführung verschiedenster konformativer Einschränkungen ist dabei ein wesentlicher Schritt für die Aufklärung der bioaktiven Struktur eines rezeptorgebundenen Substrats und von entscheidender Bedeutung für die Erschließung neuer Arzneistoffe und Peptidomimetika.

Hochfunktionalisierte Peptidgerüste, wie sie mit Hilfe der "Acylimin"-Chemie zugänglich sind, bieten neue Ansätze zur lokalen und globalen Restriktion von Peptidderivaten. Im Mittelpunkt der Arbeit stehen neue Methoden zur Einführung konformativer Fixierungen in Peptidderivaten auf Basis olefinisch verknüpfter Aminosäure- und Peptiddimere.

### • Synthese und Struktur olefinischer Aminosäure- und Peptiddimere

Als  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aminosäure mit tetrasubstituierter Doppelbindung vereint die Verbindungsklasse der olefinisch verknüpften Aminosäure- und Peptiddimere **30-Z** und **30-E** in sich neben den Strukturelementen der Malein- und Fumarsäure auch strukturelle Merkmale anderer C-C-verbrückter Peptide.



---

Die unter milden Bedingungen verlaufende Synthese erlaubt gleichermaßen sowohl die direkte Verknüpfung zweier identischer Peptidketten zu symmetrischen Derivaten, als auch die Darstellung heteromerer Verbindungen.<sup>1</sup>

Grundlegende Arbeiten dienen zunächst der Klärung der Stereochemie der Dimerisierungsprodukte und der Abhängigkeit der Stereoselektivität der Reaktion von der Verknüfungsposition. Die folgende, detaillierte Untersuchung der strukturellen Besonderheiten dieser hochsubstituierten Olefine mit Hilfe von ein- und zweidimensionalen, temperaturabhängigen Hochfeld-NMR-Messungen, verschiedenen <sup>13</sup>C-Markierungsexperimenten, zahlreichen Röntgenstrukturen sowie chemischen Modifikationen bildet die Basis für die Entwicklung neuer Möglichkeiten zur Anwendung dieses Strukturmotivs für konformativ fixierte Peptidderivate.

- **Ausweitung des synthetischen Konzepts und Ketodimere**

Die Vielseitigkeit des Dimerisierungskonzeptes konnte unter anderem anhand der erfolgreichen Synthese dimerer Aminoketone **120**, Cyanodimere **71** oder doppelbindungsverbrückter Diketopiperazine **68** gezeigt werden (siehe S.5). Die für diese neuen Derivate nötige Konfigurationsanalyse der zentralen Doppelbindung erfolgt mit Hilfe chemischer Methoden oder auf Basis von Einkristallröntgenstrukturanalysen.

Der zweite Teil dieser Arbeit befaßt sich mit verschiedenen Ansätzen zur Einführung konformativer Einschränkungen, die einerseits temporären Charakter besitzen können oder sich andererseits in Form von hochfunktionalisierten, cyclischen Produkten kovalent fixieren lassen:

- **Alkylierung**

Der dirigierende Einfluß der zentralen Doppelbindung auf die benachbarten Gruppen kann zur regioselektiven Alkylierung der Enamidfunktionen genutzt werden; dadurch gelingt eine gezielte Festlegung des Wasserstoffbrücken-Bindungsmusters der Dimere.

Durch Alkylierung mit weiterfunktionalisierbaren Halogeniden entstehen neue Edukte (z. B. **306**), die sich für spätere fixierende Cyclisierungen, wie beispielsweise durch Ringschlußmetathese, eignen.

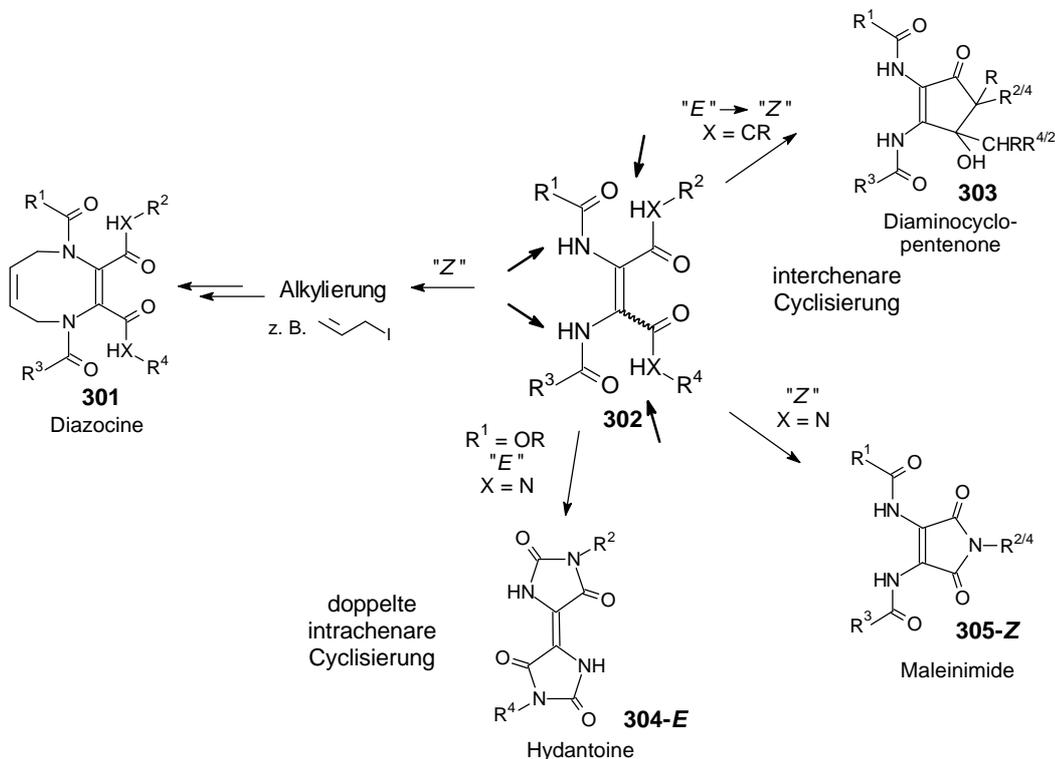
- **Basische Cyclisierungen**

Peptid- und Ketodimere **302** lassen sich bei Behandlung mit Basen in Abhängigkeit von der Struktur und Stereochemie der Edukte durch intramolekulare Cyclisierung zu Hydantoinen **304** und

---

<sup>1</sup> Die im Rahmen dieser Arbeit verwendete Kurzschreibweise für Aminosäure- und Peptiddimere orientiert sich an den in der Peptidnomenklatur üblichen Positionsangaben und kann im Detail dem Abkürzungsverzeichnis (Kapitel 13.1; S.343) entnommen werden.

Maleinimiden **305**, sowie Diaminocyclopentenonen **303** und **307** umsetzen. Die Graphik faßt die verschiedenen Angriffspunkte für Basen und die daraus resultierenden Hauptprodukte zusammen.



Die konformative Fixierung durch diese Cyclisierungen führt zu neuen Templatstrukturen, deren Wasserstoffbrücken-Muster (z. B. Diaminocyclopentenon **303**) große Ähnlichkeiten zu bekannten Schleifenmotiven aufweist.

### • Dimere als funktionelle Bausteine

Die Möglichkeit zur Platzierung einer Vielzahl von Funktionalitäten und die unter üblichen Bedingungen hohe chemische Stabilität der Peptiddimere macht die Verbindungen zu vielversprechenden, chiralen Bausteinen für die Synthese höhermolekularer Strukturen. Die Darstellung verschiedener Dendrimere erster Generation, wie z. B. **Z, E, Z-191**, soll die große Variationsbreite möglicher Dimeren-basierender Dendrimere verdeutlichen.

### • Olefin-Metathese

Allylgruppen enthaltende Dimere können unter Ausnutzung der räumlichen Vororganisation durch die zentrale Doppelbindung in guten Ausbeuten mittels Ringschlußolefin-Metathese in entsprechende Diazocin- oder Dioxecin-Derivate **209** und **208** überführt werden. Auch hier führt die kovalente Fixierung der Verbindungen zu einer charakteristischen Anordnung der Peptidketten und induziert im Fall der Dioxecin-Derivate die Ausbildung einer  $\gamma$ -turn-artigen Struktur.

---

In Kombination mit basischen Cyclisierungen können auch interessante bicyclische Gerüste **227** und **246** dargestellt werden.

Die milden Bedingungen der Metathese-Reaktion erlauben zudem ihren Einsatz für die chemische Konfigurationsbestimmung; diese Methode konnte unter anderem zur Ermittlung der Stereochemie der beiden Cyanodimere **71-Z** und **71-E** herangezogen werden.

- **Kronenether-Makrolide als potentielle Ionenkanäle**

Die auf zwei Wegen mögliche Synthese des Cyclodocosadiens **Z,Z-237** unterstreicht eindrucksvoll die große Anwendungsbreite des Dimerisierungskonzepts. Das kronenetherartige Molekül **Z,Z-237**, das im Test Ansätze zur Ionenkanal-Bildung zeigt, wird durch doppelte Dimerisierung bifunktioneller Derivate erhalten. Erstmals gelingt in diesem Zusammenhang auch der Einsatz der Dimerisierungsreaktion zur direkten intramolekularen Cyclisierung (vgl. Derivat **244**).<sup>2</sup>

- **Hydrierung - Synthese eines orthogonal geschützten Diaminobernsteinsäure-Bausteins**

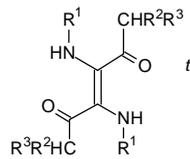
Mit Hilfe einer homogenen Rhodium-katalysierten Hydrierungsreaktion können je nach Konfiguration der Doppelbindung des dimeren Edukts stereospezifisch die *syn*-Form **309-syn** oder das *anti*-Derivat **309-anti** der Diaminobernsteinsäure in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Der Einsatz orthogonaler Schutzgruppen ermöglicht einen schnellen Zugang zu vielseitigen, diastereomeren Diaminobernsteinsäure-Bausteinen, die in Analogie zu bekannten Diaminodicarbonsäuren wie Cystin zur Verknüpfung von Peptidketten und damit zur Einführung lokaler Restriktionen genutzt werden können.

Das folgende Schema gibt einen Überblick über einen Teil der in der Arbeit synthetisierten, oben angesprochenen Strukturen.

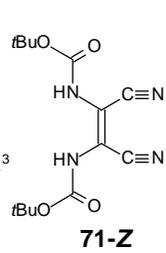
---

<sup>2</sup> Im Rahmen dieser Untersuchungen wird als mildere Alternative zum üblichen Sulfurylchlorid-Abbau der Einsatz von Ethylsulfenylchlorid für die entsprechende Überführung von ( $\alpha$ -Ethylthio)glycinen in die reaktiven  $\alpha$ -Chlorglycylderivate etabliert.

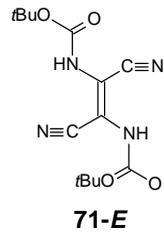
Konzept-  
erweiterung



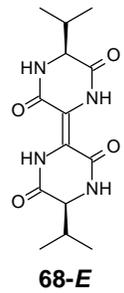
**120-E**



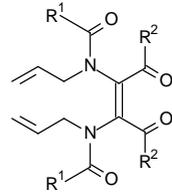
**71-Z**



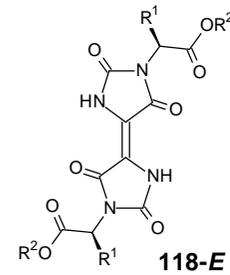
**71-E**



**68-E**

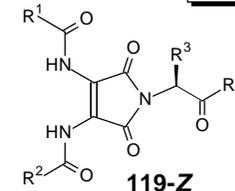


**306-Z**

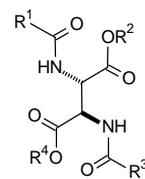


**118-E**

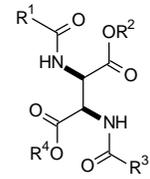
Basische  
Cyclisierungen



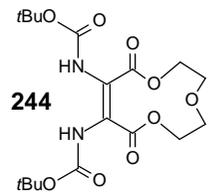
**119-Z**



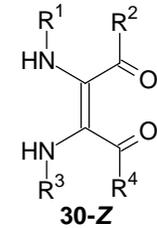
**309-anti**



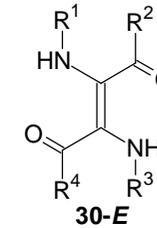
**309-syn**



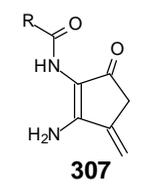
**244**



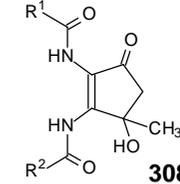
**30-Z**



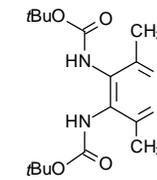
**30-E**



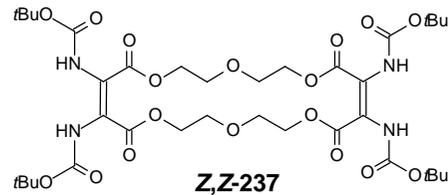
**307**



**308**

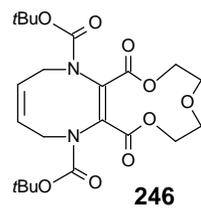


**117**

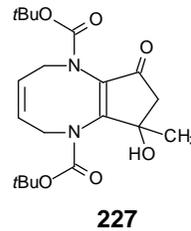


**Z,Z-237**

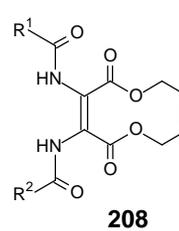
Kronenether-  
Makrolide



**246**

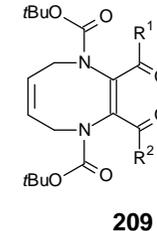


**227**

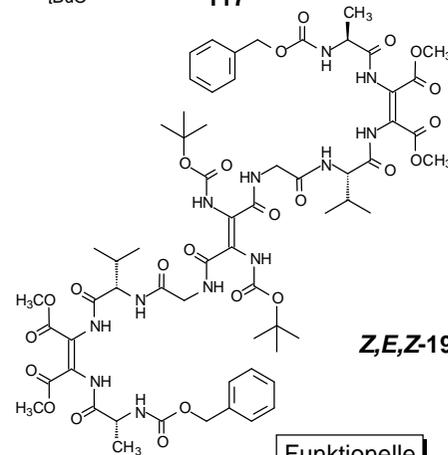


**208**

Metathese



**209**



**Z,E,Z-191**

Funktionelle  
Bausteine



---

# 1 Einleitung

Enorme Fortschritte in den Bereichen der Biotechnologie und der Strukturaufklärung haben in den letzten Jahren einen wichtigen Beitrag für das zunehmende Verständnis der vielfältigen Wirkungen bioaktiver Peptide und der Zusammenhänge zwischen Struktur und Funktion von Proteinen geleistet. Die so zugänglich gewordene Vielzahl neuer, biologisch relevanter Ziel-Proteine (Rezeptoren, Enzyme, Transkriptionsfaktoren, Modulatoren, Chaperone etc.) hat die Synthese und Strukturaufklärung neuartig modifizierter Peptide und Peptidomimetika in den Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt.

Über rezeptorvermittelte Signaltransduktion beeinflussen native Peptide die Zell-Zell-Kommunikation und kontrollieren z. B. als Neurotransmitter, Neuromodulatoren und Hormone nahezu alle physiologischen Prozesse.<sup>[1, 2]</sup> Ein therapeutischer Einsatz ist jedoch nur begrenzt möglich. Die meist rasche Inaktivierung der Wirkstoffe durch proteolytischen Abbau ist eine Folge ihrer geringen metabolischen Stabilität; zusätzlich bedingt ihre gute Wasserlöslichkeit Probleme bei der Durchdringung der Zellmembranen und damit auch der Blut-Hirn-Schranke und führt zusammen mit ihrer schnellen Ausscheidung über Leber und Nieren zu einer geringen Bioverfügbarkeit. Weiterhin kann die hohe strukturelle Flexibilität (linearer) Peptidliganden durch deren Wechselwirkung mit verschiedenen Rezeptoren unerwünschte Nebenwirkungen verursachen. Endo- und exogene Peptide können jedoch als Leitstrukturen Ausgangspunkt für die gezielte Entwicklung von Medikamenten sein (rational drug design). Mit zwei ineinandergreifenden Konzepten versucht die medizinische Chemie den obengenannten Problemen zu begegnen: neben der Suche nach Verbindungen, die bioaktive Peptide in ihrer Wechselwirkung mit Rezeptoren imitieren (Peptidmimetika)<sup>3</sup> soll auch die gezielte Modifizierung von Peptiden deren metabolische Stabilität, deren Aktivität und Selektivität erhöhen.<sup>[3-5]</sup>

Ziel beider Strategien ist dabei aber vor allem die Fixierung der konformativen, topochemischen Gegebenheiten des rezeptorbindenden Peptidliganden, d. h. die optimale räumliche Präsentation der sogenannten pharmakophoren Gruppen. Im Zusammenhang mit dem Aufbau solcher hochspezifischer Strukturen steht die Forderung nach der Entwicklung neuer Ansätze zur Modifizierung von Peptiden.

---

<sup>3</sup> aus dem Griechischen μίμησις (mimesis): die Nachahmung; Der Begriff der Peptid- oder Peptidomimetika wird in der Literatur nicht einheitlich gebraucht. Neben peptidähnlichen Molekülen fallen unter diese Bezeichnung auch vollständig nichtpeptidische Verbindungen, die keinerlei Ähnlichkeit mehr mit Peptiden besitzen. Die Übergänge von modifizierten Peptiden, bei denen im wesentlichen eine unveränderte Aminosäuresequenz vorliegt, hin zu den Mimetika, die das Peptid-Original definitionsgemäß in Struktur und/oder Wirkung auf Rezeptorebene nachahmen, sind also fließend.

---

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen neue Methoden zur Einführung konformativer Restriktionen in Peptidderivaten auf Basis olefinisch verknüpfter Aminosäure- und Peptiddimere.

## 1.1 Konformation und Wirkung

Beginnend mit theoretischen Konzepten wie der von Barton eingeführten Konformationsanalyse<sup>[6]</sup> ist die Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen aus der modernen Chemie nicht mehr wegzudenken.

Die Bindung eines Liganden an einen entsprechenden Rezeptor ist eine notwendige Voraussetzung für das Auslösen einer Wirkung. Der Vorgang der Ligandenbindung (bzw. der Substratbindung an Enzymen) wurde 1894 erstmals von Emil Fischer anschaulich mit dem *Schlüssel-Schloß-Prinzip* beschrieben,<sup>[7, 8]</sup> d. h. nur Liganden mit geeigneter Konformation (biologisch aktive Konformation) können in Wechselwirkung mit dem Rezeptor treten. Eine Verfeinerung dieses starren Fischer'schen Modells stellt beispielsweise die von Koshland entwickelte Theorie der *induzierten* bzw. *doppelt induzierten Anpassung* dar ("induced fit").<sup>[9-11]</sup> bei der Annäherung des Liganden an den Rezeptor kommt es zur Konformationsänderung beider Partner, was als Ursache für die Auslösung eines biologischen Effekts betrachtet wird.<sup>4</sup>

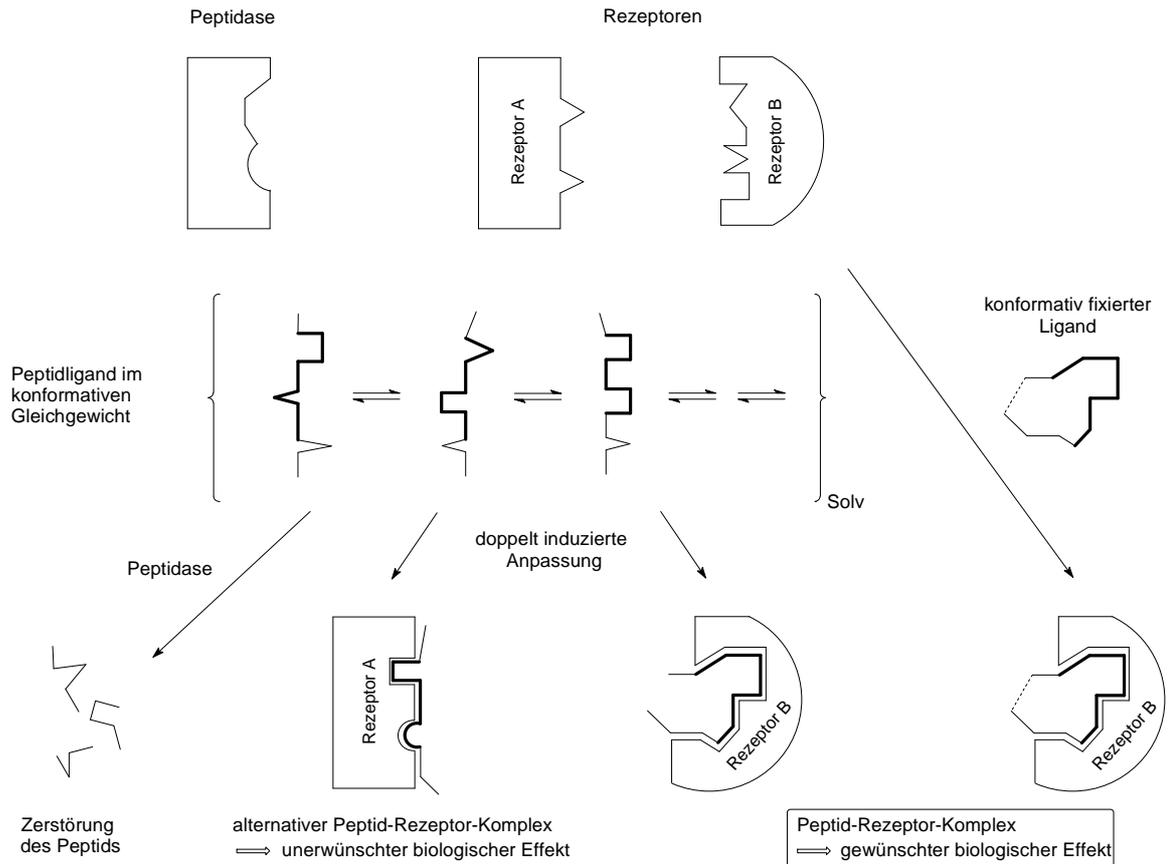
Es wird angenommen, daß vielfach nur ein kleiner Bereich des flexiblen Peptidliganden, die sogenannte "aktive Sequenz" (zwischen drei und acht Aminosäuren), für die Bindung am Rezeptor verantwortlich ist; das restliche Molekülgerüst dient dann dazu, die richtige Konformation dieser pharmakophoren Gruppen aufzubauen.

Trotz gleicher Erkennungssequenz können aber - je nach Konformation des Liganden - andere physiologische Wirkungen erzielt werden, da verschiedene Rezeptoren bzw. Rezeptorsubtypen eine unterschiedliche Affinität zu bestimmten Konformationen der Liganden (bzw. deren Erkennungssequenz) zeigen. In Lösung liegt der potentielle Ligand im Gleichgewicht zahlloser Konformationen vor und kann so bei mangelnder Selektivität gegenüber den Rezeptoren zu unerwünschten Nebenwirkungen führen.

Setzt man jedoch einen konformativ fixierten Liganden ein,<sup>[3, 12, 13]</sup> der aufgrund der Fixierung der für die Wirkung verantwortlichen Sequenz nur an einen bestimmten Rezeptor binden kann, so erhöht sich nicht nur die Selektivität des Liganden, sondern auch dessen Affinität zu diesem Rezeptor, da der Entropieverlust bei der Bindung in diesem Fall kleiner ist als bei der Bindung eines flexiblen Ligandens (siehe Schema 1).<sup>[14]</sup>

---

<sup>4</sup> Für die gezielte Entwicklung neuer Wirkstoffe sind daher Einblicke in die dreidimensionale Struktur der Peptid-Rezeptor-Komplexe von entscheidender Bedeutung; Informationen über die jeweilige Struktur von Ligand und Rezeptor im ungebundenen Zustand sind hilfreich, in vielen Fällen jedoch nicht ausreichend.



Schema 1: Unterschiedliche Selektivität von linearen und konformativ fixierten Peptiden (modifiziert nach<sup>[15]</sup>)

Ein schönes Beispiel für den Einfluß der Konformation auf die Selektivität eines Liganden sind die in der Gruppe von Kessler entwickelten RGD-Cyclopeptide.<sup>[16-19]</sup> Die Aminosäuresequenz -Arginin-Glycin-Asparaginsäure- (-RGD-)<sup>5</sup> dient den Integrinen, die an einer Vielzahl von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen (z. B. Zell-Matrix-Erkennungs- und Zelladhäsions-Phänomene) beteiligt sind, als zentrale Erkennungssequenz. Die verschiedenen Subtypen der einzelnen Integrin-Rezeptoren (Unterschiede in Anordnung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten) werden auf verschiedenen Zelltypen exprimiert, so daß eine selektive Aktivierung oder Inhibierung und der damit verbundenen biologischen Prozesse von großem pharmazeutischen Interesse ist.

Durch umfangreiche Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen konnte ein Cyclopeptid cyclo[-Arg-Gly-Asp-D-Phe-N(Me)Val-] mit hoher Selektivität für das tumorzellenassoziierte  $\alpha_v\beta_3$ -Integrin ("Vitronectin-Rezeptor") entwickelt werden.<sup>[21]</sup> Die Inhibierung dieses Rezeptors verhindert durch Induzierung von Apoptose die für das Tumorwachstum notwendige Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese).<sup>[22, 23]</sup> Es konnte gezeigt werden, daß gewinkelte Konformationen der RGD-Sequenz für eine  $\alpha_v\beta_3$ -Selektivität der Cyclopeptide sorgen (Glycin-Rest in i+1-Position

<sup>5</sup> Für die Ein- und Dreibuchstaben-Kurzbezeichnungen der Aminosäuren gelten die Empfehlungen der IUPAC-IUB-Kommission.<sup>[20]</sup>

einer  $\gamma$ -Schleife),<sup>6</sup> während eine gestreckte Konformation der Erkennungssequenz (Glycin in  $i+1$ -Position einer  $\beta$ II'-Schleife) die Bindung an das  $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Integrin ("Fibrinogen-Rezeptor") begünstigt.<sup>[18, 21]</sup> Abbildung 1 zeigt den Sachverhalt vereinfacht anhand dreier Beispiele in Form einer Darstellung der Seitenansichten der jeweiligen RGD-Konformationen mit Blick auf den zentralen Glycin-Rest.

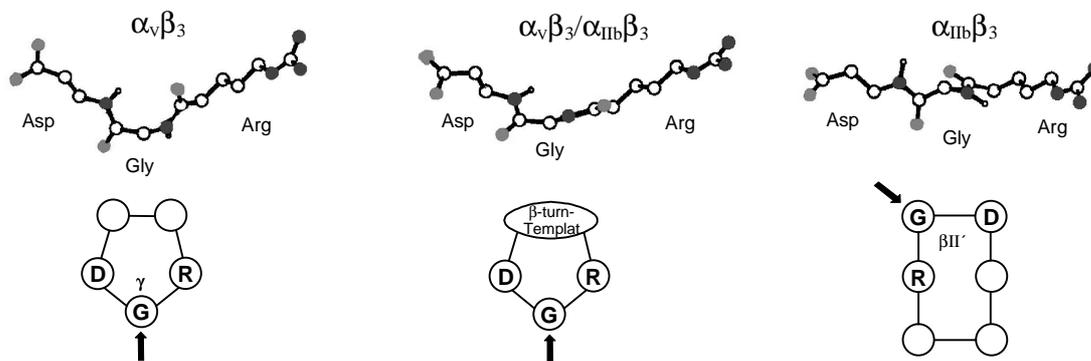


Abbildung 1: Selektivität in Abhängigkeit von der Konformation der RGD-Erkennungssequenz

Die molekulare Erkennung eines Zielmoleküls ist also nicht nur die Basis biologischer Regulation und Kommunikation, sondern auch die Grundlage für die Entwicklung neuer Pharmaka.

Die Einführung verschiedener konformativer Einschränkungen ist wie bereits angedeutet ein wesentlicher Schritt für die Aufklärung der bioaktiven Konformation eines rezeptorgebundenen Peptids und von großer Bedeutung bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe und Peptidomimetika.<sup>[24-26]</sup>

Man kann dabei zwei grundsätzliche Arten zur Begrenzung der konformativen Freiheit unterscheiden:<sup>[3, 27]</sup>

Die Fixierung kann einerseits durch Einführung lokaler Einschränkungen erfolgen, andererseits können auch regionale Restriktionen zur Erreichung dieses Ziels eingesetzt werden.

Unter lokalen Einschränkungen versteht man dabei alle Arten der Rückgratmodifizierung der Aminosäuren eines Peptids, die nicht mehr als zwei benachbarte Aminosäuren betreffen. Die wichtigste und am häufigsten angewandte Methode ist der Einbau sogenannter nicht-ribosomaler oder nicht-codierter Aminosäuren,<sup>7</sup> die Einfluß auf die konformativen Parameter des Peptids nehmen können; dabei kann die Substitution sowohl mit natürlich vorkommenden als auch mit

<sup>6</sup> Mehr zum Thema "Schleifen und Turns" ist Gegenstand von Kapitel 2.2.2 (S.32ff).

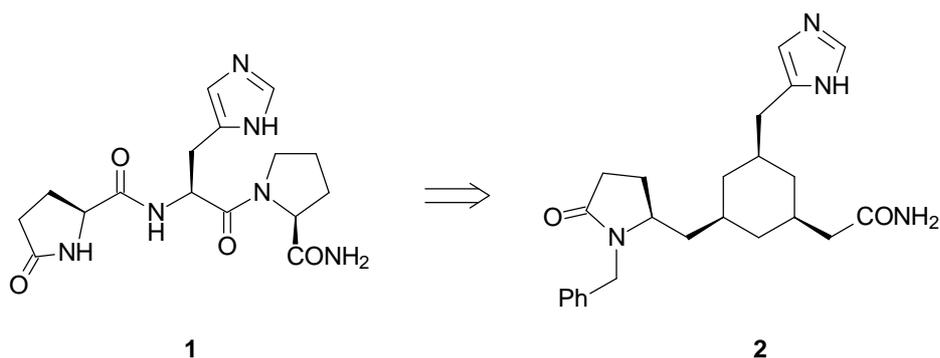
<sup>7</sup> Die in der Literatur häufig zu findenden Bezeichnungen nicht-proteinogene oder nicht-natürliche Aminosäuren sind unter Umständen irreführend, da diese Aminosäuren neben den 20 natürlichen Vertretern sehr wohl auch in natürlichen Proteinen und Peptiden vorkommen können. Solche Aminosäuren werden allerdings nicht über die ribosomale Peptidsynthese (d. h. keine Basentriplett-Codierung) eingefügt, so daß die Bezeichnung nicht-ribosomale Aminosäure zutreffender ist. Ihre Bildung erfolgt in vielen Fällen posttranslational an Multienzymen, Multienzymkomplexen oder einfacheren Enzymsystemen.

künstlichen Vertretern erfolgen. Auch der Ersatz der Amidbindung durch isostere Gruppen, sowie Cyclisierungen der Seitenkette mit der *NH*- oder *CO*-Funktion der Amidgruppe der benachbarten Aminosäure können zu Einschränkungen der Torsionswinkel  $\phi$  und  $\psi$  der beiden Einfachbindungen eines Peptids beitragen.<sup>[5, 28]</sup> Aber auch cyclische Aminosäuren wie das natürliche Prolin tragen zur Begrenzung der konformativen Freiheit bei.<sup>[27, 29]</sup>

Unter regionalen konformativen Einschränkungen<sup>8</sup> faßt man dagegen die Verbrückung zweier entfernter (also nicht benachbarter) Aminosäurereste durch Cyclisierungen aller Art zusammen. Dazu gehören neben cyclischen Disulfiden auch die intramolekulare Verknüpfung zweier Seitenketten unter Ausbildung von Lactamen, Lactonen, Ethern oder Thioethern (häufig unter Beteiligung bifunktionaler Bausteine), aber auch Cyclisierungen von Seitenketten mit dem Peptidrückgrat oder Rückgrat-Rückgrat-Cyclisierungen, sowie weitere ungewöhnliche Verknüpfungen wie z. B. durch Kupplung aromatischer Ringe.<sup>[13]</sup> Die größte Bedeutung aber haben die durch "Kopf-zu-Schwanz"-Cyclisierung von *N*- und *C*-Terminus gebildeten Cyclopeptide.<sup>[30]</sup>

Oft werden Sekundärstruktur-Mimetika<sup>[3, 25]</sup> ( $\beta$ -turn-Mimetika etc.) und nicht-peptidische Gerüstmetetika (scaffolds) auch zur letzteren Gruppe gezählt. Durch den Austausch größerer Teile der peptidischen Leitstruktur gegen rigide Gerüste in der für die Bindung günstigen Anordnung bzw. als Rückgratersatz steigt mit Zunahme des nicht-peptidischen Charakters dieser Verbindungen deren metabolische Stabilität; sie schließen damit die Lücke zwischen einfachen Peptidderivaten und vollständig nicht-peptidischen Mimetika, wie beispielsweise dem Morphin.

Ein schönes Beispiel für die richtige relative Orientierung der als essentiell erkannten Aminosäureseitenketten an einem molekularen Templat ist das bioaktive Cyclohexan-Analogon **2** des tripeptidischen Hypothalamus-Hormons TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon) **1**.<sup>[26]</sup>



Allen Methoden zur Substitution und konformativen Einschränkung gemeinsam ist deren potentieller Beitrag zur erhöhten Stabilität der Derivate gegen enzymatische Hydrolyse.<sup>[25]</sup>

<sup>8</sup> Gelegentlich findet man in der Literatur für diese Art der konformativen Einschränkung auch die Bezeichnung "globale Restriktion".<sup>[28]</sup>

---

Bemerkenswerterweise haben die oben beschriebenen Prinzipien zur Restriktion und Fixierung bioaktiver Konformationen in den meisten Fällen Vorbilder in natürlichen, biologisch aktiven Peptiden.

## 1.2 Konformative Einschränkung in natürlichen, bioaktiven Peptiden

Viele der aus marinen Quellen,<sup>[31, 32]</sup> Mikroorganismen<sup>[33]</sup> oder seltener, aus Pflanzen<sup>[34, 35]</sup> oder Insekten<sup>[36]</sup> isolierten Peptide mit signifikanter biologischer Aktivität besitzen ein oder mehrere konformationsfixierende Elemente. Meist handelt es sich um Cyclopeptide,<sup>[30, 37]</sup> deren starke biologische Wirkung von ihrer cyclischen Struktur und anderen Strukturelementen nicht-ribosomaler Herkunft herrührt. In Kombination mit einer guten Membrangängigkeit steigert die erhöhte Strukturstabilität die Bioverfügbarkeit dieser Wirkstoffe. Amid- und Esterbindungen unter Beteiligung ungewöhnlicher Aminosäuren können nur erschwert enzymatisch angegriffen werden, zudem verbessert die Cyclisierung und damit Blockade der durch Exopeptidasen bevorzugt angegriffenen terminalen Positionen die Proteaseresistenz.<sup>[3, 12, 15]</sup>

Anhand struktureller Merkmale lassen sich die Peptide weiter unterteilen: Enthält das Peptid ausschließlich "normale" Amidbindungen, so spricht man von homodeten Peptiden; findet man auch andere Verknüpfungen, wie beispielsweise Ester, Thioester oder Disulfide, so spricht man von heterodeten Peptiden. Depsipeptide und Peptolide enthalten außer Aminosäuren auch Hydroxysäuren, so daß neben Amidbindungen die Verknüpfung auch über Esterbindungen erfolgt. Im folgenden sollen die bereits angesprochenen Möglichkeiten zur konformativen Einschränkung anhand einiger Beispiele natürlicher, biologisch aktiver Peptide und deren Strukturelementen veranschaulicht werden. Einschränkend muß bei dieser Betrachtung jedoch darauf hingewiesen werden, daß sich die Natur in den meisten Fällen mehr als einer Möglichkeit zur Einschränkung der Konformation bedient.

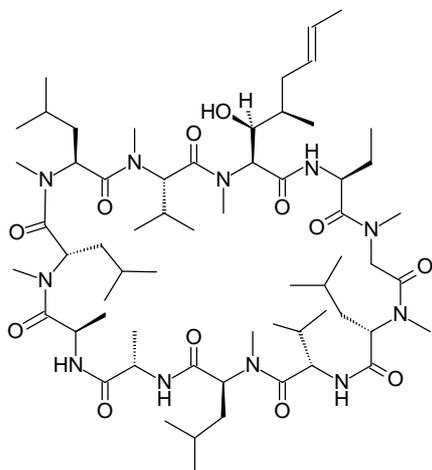
Die folgenden Beispiele befassen sich - abgesehen von der *N/C*-terminalen Cyclisierung vieler Peptide<sup>9</sup> - zunächst mit lokalen konformativen Einschränkungen.

Allein die Änderung der Stereochemie einer Aminosäure (Einbau von *D*-Aminosäuren) kann Einfluß auf die Struktur eines Peptids oder Proteins nehmen. Wie durch Auswertung zahlreicher Protein-Kristallstrukturanalysen gezeigt werden konnte, nehmen *D*-Aminosäuren bestimmte Positionen in *turn*-Konformationen<sup>6</sup> bevorzugt ein und begünstigen dadurch die Ausbildung solcher Sekundärstrukturen.<sup>[38]</sup> Bei der Entwicklung von Peptidomimetika macht man sich diesen Sachverhalt im Rahmen des räumlichen Screenings mit dem systematischen Austausch einzelner AS-Bausteine zur gezielten Induktion von  $\beta$ -*turn*-Motiven zu nutze ("*D*-Scan").<sup>[39, 40]</sup> Das aus

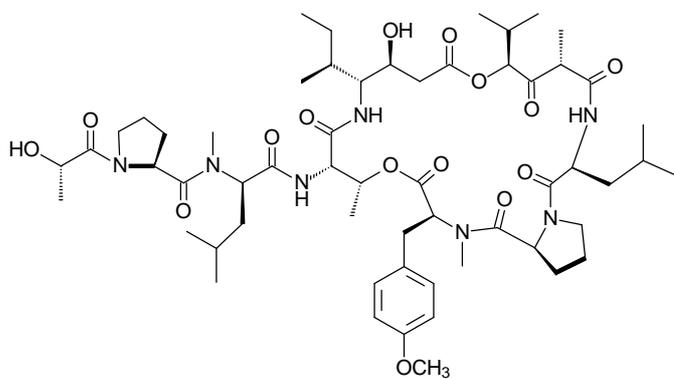
---

<sup>9</sup> Informationen und Beispiele bioaktiver Vertreter der kleinstmöglichen Cyclopeptide, den Diketopiperazinen, befinden sich in Kapitel 4.3.

Mikroorganismen stammende Peptidantibiotikum Cyclosporin A (**3**), das nach Organtransplantationen als Immunsuppressivum eingesetzt wird, enthält neben einem D-Alanin-Rest auch eine große Anzahl *N*-methylierter Aminosäuren.<sup>[41, 42]</sup>



Cyclosporin A (**3**)



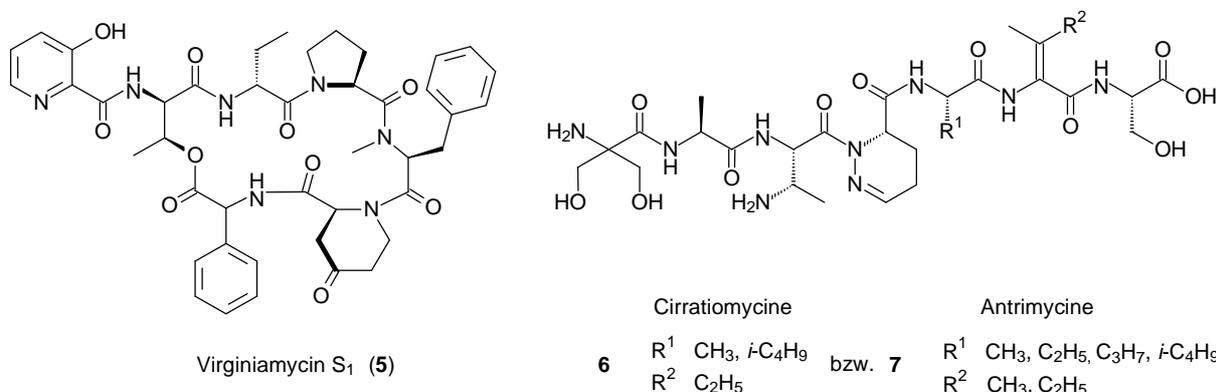
Didemnin B (**4**)

Die *N*-Methylierung (oder allgemeiner: *N*-Alkylierung) von Aminosäuren hat eine Reihe wichtiger, strukturbeeinflussender Effekte.<sup>[29]</sup> So führt sie einerseits zu einem geringeren konformativen Freiraum für die Seitenketten vorausgehender Aminosäuren, andererseits bedingt das fehlende Amid-Proton Änderungen im Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster (vgl. auch "*N*-Methyl-Scan" bei Struktur-Wirkungs-Untersuchungen).<sup>[25]</sup> Besonders wichtig ist aber der Einfluß auf die Geometrie der Amidbindung; durch die Substitution wird die sonst vorherrschende Bevorzugung der *trans*-Anordnung gegenüber der der *cis*-Konfiguration relativiert. Eine stark herabgesetzte Energie für diese *cis/trans*-Isomerisierung des tertiären Amids zeigt auch die einzige codierte *N*-Alkyl-Aminosäure Prolin, deren ringförmige Struktur weitere konformative Einschränkungen bewirkt. Wegen dieser Torsionswinkel-Einschränkung kann Prolin weder in  $\beta$ -Faltblatt- noch in reguläre  $\alpha$ -Helix-Strukturen eingebaut werden, nimmt aber wiederum bevorzugte Positionen in turn-Strukturen ein.<sup>[27, 43]</sup>

Das oben abgebildete marine Cyclodepsipeptid Didemnin B (**4**) ist der aktivste Vertreter der aus der Tunikate *Trididemnum solidum* isolierten Didemnine<sup>[44, 45]</sup> und befindet sich aufgrund seiner exzellenten cancerostatischen und immunsuppressiven Eigenschaften in der klinischen Prüfung. Neben der *N*-Methylaminosäure trägt der ringständige Prolin-Rest entscheidend zur Konformation des 23-gliedrigen Rings bei.

Aber auch zahlreiche weitere cyclische Iminosäuren lassen sich in natürlichen Peptiden finden. Neben verschiedenen ungewöhnlichen Bausteinen enthalten die antibiotisch wirksamen Virginiamycine,<sup>[46]</sup> wie z. B. das Virginiamycin S<sub>1</sub> (**5**), sterisch anspruchsvolle Derivate der Pipecolinsäure, die oftmals auch als Homoprolin bezeichnet wird.<sup>[47]</sup> Gesättigte und ungesättigte

Derivate der Piperazinsäure<sup>10</sup> wurden vor allem in aus *Streptomyces*-Arten isolierten Naturstoffen gefunden. Auch die wachsende Klasse der als "Peptine" bezeichneten antitumoraktiven und antiviralen<sup>11</sup> Depsipeptidantibiotika enthält in ihrem zentralen Makrocyclus die Piperazinsäure als Strukturmerkmal.<sup>[48-50]</sup> Jeweils zwei dieser Bausteine enthalten das immunosuppressive Depsidomycin,<sup>[51]</sup> das antibiotische, dimere Cyclohexapeptid Himastatin<sup>[52, 53]</sup> und das strukturverwandte, Apoptose-induzierende Chloptosin, dessen Struktur erst kürzlich aufgeklärt werden konnte.<sup>[54]</sup> Neben der Tetrahydro-pyridazinsäure enthalten die tuberkulostatisch wirksamen Cirratiomycine (**6**) und Antrimycine (**7**)<sup>[55, 56]</sup> eine Vielzahl weiterer nicht-ribosomaler Aminosäuren; besonders auffällig präsentiert sich dabei die dihydroxylierte  $\alpha$ -Amino-*iso*-buttersäure.<sup>[57]</sup>



Neben erhöhter enzymatischer Stabilität bewirkt der Einbau solcher  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten  $\alpha$ -Aminosäuren infolge der zusätzlichen konformativen Restriktion eine bevorzugte Ausbildung helicaler Strukturen ( $\alpha$ -Helix oder  $3_{10}$ -Helix) oder die Bildung spezifischer  $\beta$ -turns.<sup>[29, 38]</sup> In der Natur findet man neben einigen verzweigten Serin-Derivaten vor allem  $\alpha$ -Amino-*iso*-buttersäure (Aib) und D-Isovalin (Iva), die in großen Anteilen in den sogenannten Peptaibolen vorkommen.<sup>[11]</sup>



Alamethicin (**8**)

Bei den Peptaibolen, wie z. B. dem Alamethicin (**8**), handelt es sich um lineare Peptidantibiotika aus Pilzen der Gattung *Trichoderma*, deren *N*-Terminus acyliert vorliegt und die am *C*-Terminus einen

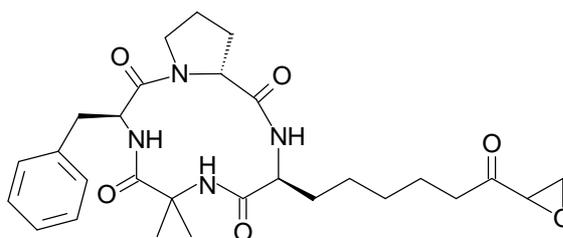
<sup>10</sup> Der in der Literatur fast ausschließlich verwendete Trivialnamen "3-Piperazinsäure" ist irreführend, da es sich hier im Unterschied zum Piperazin-Grundkörper um zwei vicinale Stickstoffatome im Ring handelt; der korrekte Namen lautet: Hexahydro-pyridazin-3-carbonsäure bzw. im ungesättigten Fall Tetrahydro-pyridazin-3-carbonsäure.

<sup>11</sup> Für einige Verbindungen dieser Substanzklasse (z. B. Luzopeptin C) wird eine Unterdrückung der HIV-Replikation in infizierten Zellen beobachtet.<sup>[48]</sup>

---

Aminoalkohol enthalten. Ihre Fähigkeit  $\alpha$ -helicale Strukturen zu bilden, die in biologischen Membranen durch Aggregation zu Oligomeren Ionenkanäle oder Poren erzeugen können, erlaubt den Ionentransport<sup>12</sup> durch diese Lipiddoppelschichten.<sup>[58]</sup>

Aber auch in kürzerkettigen Peptiden können diese sterisch anspruchsvollen Aminosäuren großen Einfluß auf die Struktur haben; das antitumoraktive Cyclotetrapeptid Chlamydocin (**9**) enthält außerdem noch eine ungewöhnliche Epoxid-Aminosäure.<sup>[59, 60]</sup>



Chlamydocin (**9**)

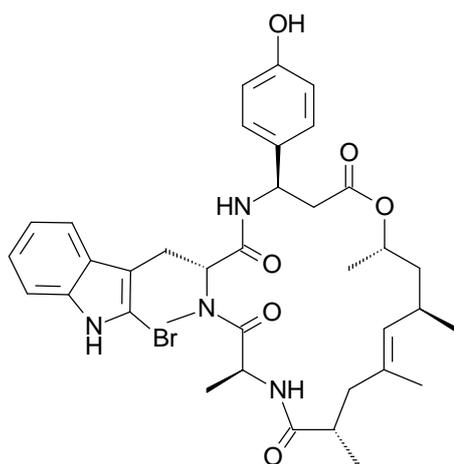
Zu den vergleichsweise einfachen, natürlich auftretenden Modifikationen mit Einfluß auf die Sekundärstruktur gehört auch das Auftreten von  $\beta$ -Aminosäuren. Sie erhöhen die Stabilität gegenüber Peptidasen<sup>13</sup> und beeinflussen das Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster. Exemplarisch sei hier das marine Cyclodepsipeptid Jaspamid (**10**) (auch: Jaspakinolid) genannt, das ein  $\beta$ -Tyrosin in Verbindung mit einer Polyketidkette enthält und wegen seiner potenten cytotoxischen, antifungischen, ichthyotoxischen und insektiziden Eigenschaften eine interessante Zielstruktur für pharmakologische Untersuchungen darstellt.<sup>[31, 62]</sup> Neben solchen einfachen, zu den entsprechenden  $\alpha$ -Aminosäuren homologen Vertretern finden sich aber auch zahlreiche disubstituierte Säuren, deren konformative Freiheit durch die vicinale Substitution weiter eingeschränkt wird (siehe dazu: Keramamid F (**23**); S.20 bzw. Dolastatine).<sup>[63]</sup>

Die große Vielfalt der durch Variation des  $\alpha,\beta$ -Substitutionsmuster möglichen, künstlichen Derivate und deren Einfluß auf die Ausbildung von Sekundärstrukturen ist Gegenstand der aktuellen Forschung;<sup>[64]</sup> erst kürzlich konnten Seebach<sup>[65, 66]</sup> und Gellman<sup>[67]</sup> unabhängig voneinander zeigen, daß Peptide aus  $\beta$ -Aminosäuren stabile, wohldefinierte Sekundärstrukturen ausbilden.

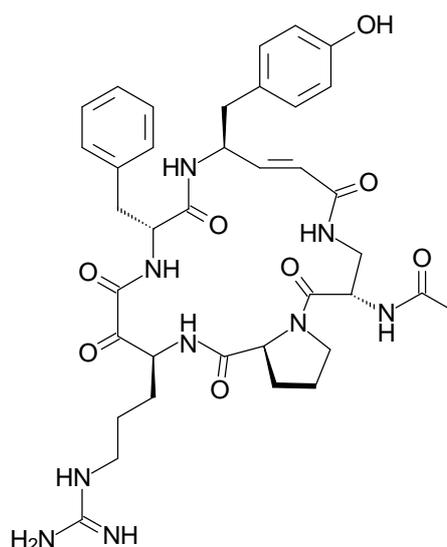
---

<sup>12</sup> Eine etwas ausführliche Beschreibung zu Ionenkanal-bildenden Strukturen befindet sich in Kapitel 10.

<sup>13</sup> Über eine vergleichende Untersuchung zur Stabilität von  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Peptiden gegenüber proteolytischen Enzymen wurde erst kürzlich berichtet.<sup>[61]</sup>



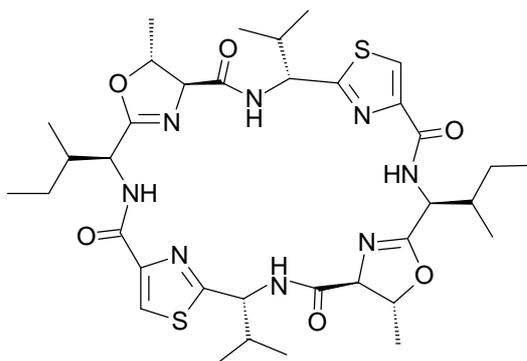
Jaspamid (**10**)



Cyclotheonamid B (**11**)

Auch als  $\gamma$ -Aminosäuren bezeichnen könnte man die vinylogenen Aminosäuren, die man beispielsweise in den Thrombin-inhibierenden 19-gliedrigen, marinen Cyclotheonamiden (C. B: **11**), vinyloges Tyrosin) finden kann.<sup>[31, 68]</sup> Lineare und cyclische Peptide mit künstlichen Vertretern dieser rückgratmodifizierten Aminosäuren sind reich an Sekundärstruktureffekten;<sup>[27, 69]</sup> so lassen sich beispielsweise in Abhängigkeit von der  $\alpha$ -Substitution antiparallele (mit  $\text{CH}_3$ -Substitution) oder parallele (ohne  $\alpha$ -Substituenten)  $\beta$ -Faltblattstrukturen erzeugen.<sup>[4, 70]</sup>

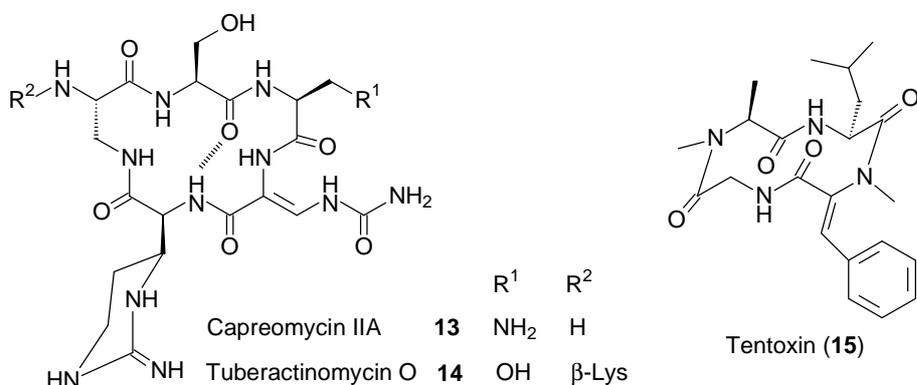
Um eine echte Rückgratmodifizierung unter Einbeziehung der Peptidbindung handelt es sich bei den Peptidazolen, d. h. bei Peptiden, die fünfgliedrige, stickstoffhaltige Heterocyclen in der Peptidkette enthalten. Die Anwesenheit verschiedener aromatischer oder teilhydrierter Oxazolin- und Thiazol-Derivate ist charakteristisch für zahlreiche der aus Tunikaten der Gattung *Lissoclinum* isolierten Cyclopeptide.<sup>[32]</sup> Durch Umwandlung zweier gewöhnlicher Aminosäurebausteine (Thr, Cys) zu konformativ stark eingeschränkten Ringen (Oxazolin, Thiazol) gelingt es der Natur, die dreidimensionale Struktur und Reaktivität dieser makrocyclischen Peptide zu regulieren.<sup>[71]</sup> Das cytotoxische Ascidiacyclamid (**12**) besitzt eine sattelförmige Gestalt,<sup>[72]</sup> in der alle freien Elektronenpaare zum Zentrum des Makrocyclus weisen. Man vermutet, daß die so entstehenden Hohlräume der Komplexierung von Metallionen dienen.<sup>[73]</sup>



Ascidiacyclamid (**12**)

Verschiedene, die Peptidbindung einbeziehende Heterocyklen wurden auch für die Synthese neuer Peptidomimetika verwendet.<sup>[27]</sup> Eine Kombination von cyclischen und aminosäurevinylgen Strukturen stellt das Konzept der Oligopyrrolinone dar, das durch eine sich wiederholende Reaktionssequenz den iterativen Aufbau von Ketten ermöglicht.<sup>[28, 74]</sup>

Auch das Auftreten von Dehydroaminosäuren (DHA) bewirkt nicht nur die offensichtliche Einschränkung der Seitenketten-Mobilität, sondern hat zugleich einen versteifenden Einfluß auf das Peptidrückgrat.<sup>[38, 57]</sup> Die Änderung der Hybridisierung am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom ( $sp^2$ ) bedingt also lokale Veränderungen in der näheren Umgebung, die *Z*- oder (seltener) *E*-konfigurierten Dehydroaminosäuren sind jedoch mit den meisten Peptidsekundärstrukturen kompatibel.<sup>[13]</sup> Vor allem in Kombination mit einer *N*-Alkylierung induzieren die Dehydroaminosäuren turn-Strukturen, in denen sie bevorzugt zentrale Positionen besetzen.<sup>[60]</sup> Ein Beispiel hierfür sind die aus *Streptomyces*-Arten gewonnenen tuberkulostatischen Vertreter Capreomycin IIA (**13**) und Tuberactinomycin O (**14**);<sup>14</sup> deren intramolekulare Wasserstoffbrücken-Bindung scheint in Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Konformation und der antimikrobiellen Wirkung der Cyclopeptide von großer Bedeutung zu sein.<sup>[76-78]</sup>



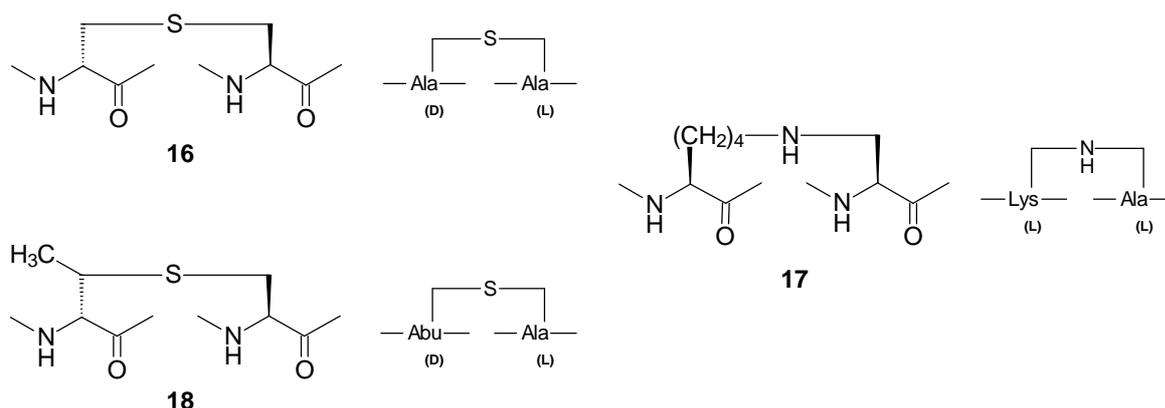
<sup>14</sup> In der Literatur findet man vielfach für die Capreomycin I-Derivate falsche Strukturen; die Verknüpfung mit dem  $\beta$ -Lysylrest erfolgt entgegen ursprünglicher Annahmen an anderer Position im Vergleich zu den Tuberactinomycinen (vgl. an der mit  $R^1$  bezeichneten Aminofunktion).<sup>[75]</sup>

Neben den erwähnten, von Pilzen produzierten linearen Antrimycinen (**7**) und Cirratiomycinen (**6**) dient das Cyclotetrapeptid Tentoxin (**15**) aufgrund seiner hemmenden Wirkung auf die Photophosphorylierung in Chloroplasten als Leitstruktur für neue Herbizide.<sup>[60, 79, 80]</sup>

Aber auch in marinen Organismen finden sich zahlreiche Dehydroaminosäuren-haltige Peptide; beispielhaft erwähnt werden sollen hier nur die polyphenolischen Tunichrome,<sup>[57, 73]</sup> die der Anreicherung von Vanadium in den Tunikaten dienen,<sup>[81]</sup> sowie die strukturverwandten, aus dem Schwamm *Cliona celata* isolierten Celenamide.<sup>[82, 83]</sup>

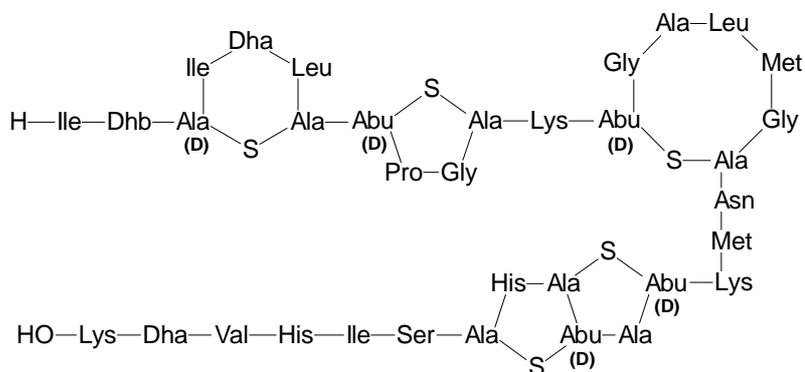
Der Einbau von Dehydroaminosäuren hat jedoch nicht nur Einfluß auf die Ausbildung bestimmter Sekundärstrukturen eines Peptids, sondern ist auch für dessen Reaktivität von Bedeutung; Dehydroaminosäuren können als Michael-Akzeptoren fungieren und reagieren leicht mit Thiolen und Aminen.<sup>[57]</sup> So kann es zu intra- und intermolekularen Verbrückungen und Vernetzungen kommen, die ihrerseits als regionale Einschränkungen die dreidimensionale Struktur des Peptids kontrollieren.

Beispielhaft für diese Thioether-verbrückten Strukturen sind die Lantibiotika, eine Gruppe antibiotisch wirksamer Peptide aus Mikroorganismen, deren bifunktionelle Aminosäurebausteine ((2*S*,6*R*)-*meso*-Lanthionin (**16**), (2*S*,3*S*,6*R*)- $\beta$ -Methyllanthionin (**18**) etc.) für die Ausbildung der charakteristischen, polycyclischen Ringstruktur verantwortlich sind.<sup>[84]</sup> Zugleich enthalten diese interessanten Peptidantibiotika auch die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aminosäuren Dehydroalanin (Dha) und Dehydroaminobuttersäure (Dhb). Die Biosynthese erfolgt posttranslational durch enzymatische Modifikationen von Serin, Threonin, Cystein und Glycin-Resten über ribosomal synthetisierte, inaktive Vorläuferproteine (Prälantibiotika).<sup>[85, 86]</sup>



Zu den wichtigsten Vertretern dieser Naturstoffklasse gehören das in einigen Ländern als Konservierungsmittel zugelassene Nisin (**19**), das Aknetherapeutikum Epidermin sowie verschiedene Enzyminhibitoren und immunologisch aktive Polypeptide, wie Ancovenin und Duramycin. Bemerkenswert ist auch das Cinnamycin,<sup>[87]</sup> das neben den Thioetheraminosäuren auch (2*S*,9*S*)-Lysinoalanin (**17**) als verbrückende Diaminodicarbonsäure enthält und damit ebenso als

Beispiel für kovalente Wechselwirkung zweier Seitenketten zur Erzeugung konformativer Einschränkung dienen kann.



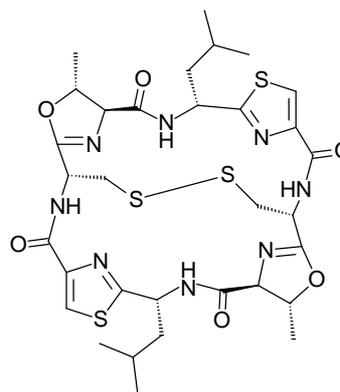
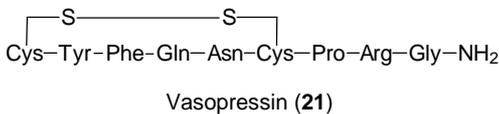
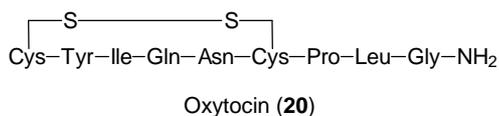
Nisin (19)

Die wohl häufigste in der Natur auftretende Verbrückungsvariante ist jedoch die Disulfidbrücke, die durch Oxidation von Cystein zu Cystin<sup>15</sup> zwischen zwei Sulfhydrylgruppen ausgebildet wird. Durch die so entstehende regionale Restriktion ist sie für die Bildung und Stabilisierung bestimmter Peptid- und Proteinkonformationen von großer Bedeutung und gehört in der medizinischen Chemie zu den populärsten Methoden zur Synthese cyclischer Peptidanaloga und zur Ermittlung der biologisch aktiven Konformation linearer Peptide.<sup>[4, 13, 28]</sup> Man unterscheidet dabei intrachenare Disulfidbrücken, die innerhalb einer Peptidkette zur Verbrückung beitragen, und interchenare Brücken, die zwischen verschiedenen Peptidsträngen ausgebildet werden.

Eine Verknüpfung zweier Peptidstränge findet man beispielsweise in der oxidierten Form des wichtigen Enzym-Aktivators Glutathion, während intrachenare Disulfidbrücken in zahlreichen Peptidhormonen wie dem Oxytocin (20), dem Vasopressin (21) oder Somatostatin (182) (siehe S.130ff.), aber auch anderen bioaktiven Naturstoffen vorkommen.<sup>[1]</sup>

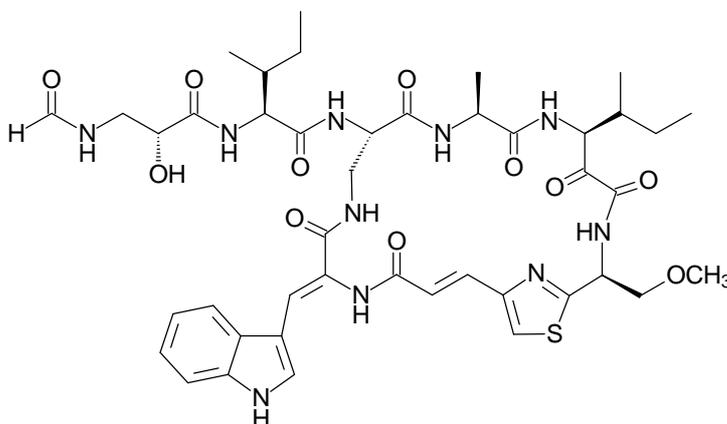
Besonders eindrucksvoll ist das aus *Lissoclinum patella* isolierte, marine Cyclopeptid Ulithiacyclamid (22),<sup>[32, 73, 88]</sup> bei dem zusätzlich zu der bereits erwähnten, wichtigen Einschränkung durch terminale Cyclisierung eine Disulfidgruppierung den Makrocyclus überbrückt. Das bicyclische Peptid gehört zu den am stärksten wirksamen Vertretern der *Lissoclinum*-Peptide; interessanterweise ähnelt seine dreidimensionale Struktur sehr der bereits beim Ascidiacyclamid (12) beschriebenen Sattel-Konformation.<sup>[89]</sup> Man nimmt an, daß die zusätzliche stabilisierende Wirkung der Disulfidbrücke zusammen mit den Oxazolin-Ringen für die hohe Cytotoxizität des Naturstoffs verantwortlich ist.<sup>[90]</sup>

<sup>15</sup> Beim Cystin handelt es sich ebenso wie bei den oben erwähnten Lanthioninen um Diaminodicarbonsäuren; näheres zu diesem Thema kann dem Kapitel 11.1 entnommen werden.



Ulithiacyclamid (22)

Seltener treten regionale, konformative Einschränkungen durch Interaktion von Seitenketten mit den Termini des Peptids auf. Meist sind dann auch weitere ungewöhnliche Bausteine beteiligt, wie beispielsweise die 2,3-Diaminopropansäure im aus *Theonella* sp. isolierten Peptid Keramamid F (23), die mit dem C-Terminus des Peptids den Ringschluß eingeht.<sup>[31, 32, 91]</sup> Die cytotoxische Verbindung enthält neben vielen bereits angesprochenen ungewöhnlichen Bausteinen (DHA, vinyloge Aminosäure,  $\beta$ -Aminosäure) auch eine  $\alpha$ -Keto-homologe Aminosäure.



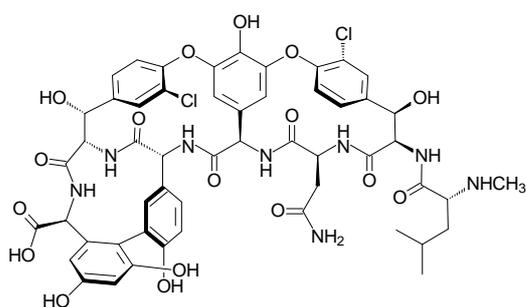
Keramamid F (23)

Abschließend sollen noch einige Beispiele mit seltenen und ungewöhnlichen Verbrückungen Erwähnung finden.

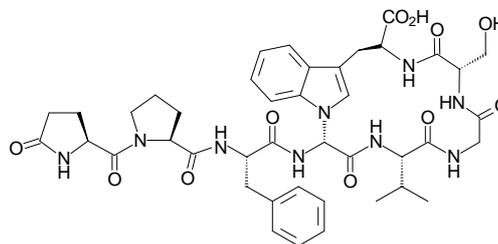
Das aus *Amycolatopsis orientalis* isolierte Cyclopeptid Vancomycin,<sup>[92-95]</sup> dessen Aglykon (24) unten dargestellt ist, gehört in die Gruppe der Glykopeptid-Antibiotika und wird klinisch gegen Infektionen durch multiresistente Staphylokokken eingesetzt.<sup>[96]</sup> Auffällig sind die Diphenylether- und Biphenyl-Strukturen, die zur hohen Komplexität der Verbindung beitragen. Die verwandte Gruppe der Teicoplanine,<sup>[97]</sup> deren Wirksamkeit insgesamt die des Vancomycins übertrifft, enthält vier statt drei so entstandender makrocyclischer Ringe. Solche, meist durch oxidative (radikalische) Dimerisierung von Phenolen entstehende Strukturen können in vereinfachter Form auch in den cancerostatischen Bouvardinen gefunden werden.<sup>[98, 99]</sup>

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß nicht nur Veränderungen am Peptid selbst, sondern auch Veränderungen an den Seitenketten, wie z. B. Glykosylierungen vor allem bei kurzkettigen Peptiden großen Einfluß auf Struktur und Konformation der jeweiligen Verbindung haben können;<sup>[100, 101]</sup> eine detaillierte Betrachtung würde hier jedoch zu weit führen.

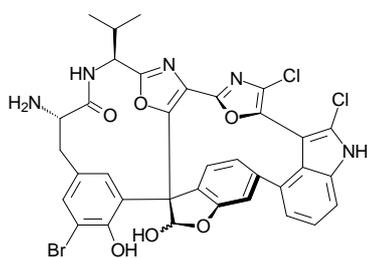
Über Cyclisierungen, die unter direkter Beteiligung des Peptidrückgrats verlaufen, ist nur wenig bekannt. Das aus chinesischen Heilpflanzen isolierte und als Angiotensin-converting-enzyme (ACE)-Inhibitor wirkende Cyclooctapeptid Lyciumin A (**25**)<sup>[102, 103]</sup> besitzt eine außergewöhnliche Aminal-Verknüpfung mit der *NH*-Gruppe des Tryptophan-Rests.<sup>[104]</sup>



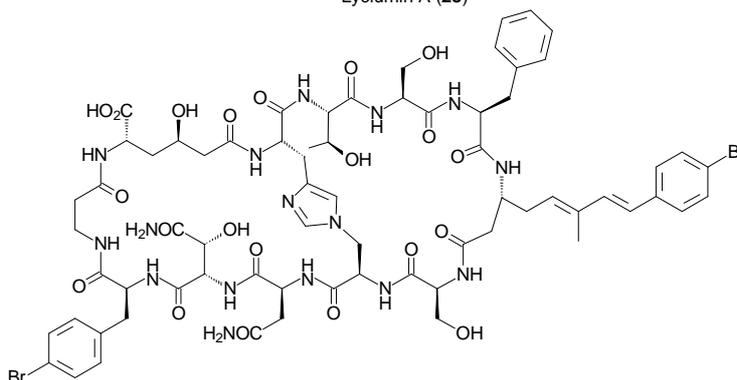
Vancomycin-Aglycon (**24**)



Lyciumin A (**25**)



Diazonamid A (**26**)



Theonellamid F (**27**)

Diazonamid A (**26**) ist ein cyclopeptidischer Sekundärmetabolit aus der Tunikate *Diazona chinensis*, der neben seiner starken Cytotoxizität auch eine hohe *in vitro*-Aktivität gegen das menschliche Dickdarm-Carcinom (Colon-Tumor) besitzt.<sup>[105]</sup> Eine Röntgenstruktur-Untersuchung zeigt die Verdrillung der konjugierten Heterocyclen und die konformative Einschränkung des extrem gespannten bicyclischen Gerüsts. Die ungewöhnliche *C-C*-Brücke, deren eines Ende in einem quartären, chiralen Zentrum mündet, stellt eine Herausforderung für die Totalsynthese dar.<sup>[106-112]</sup>

Wegen seiner fungiziden, antiviralen und cytotoxischen Eigenschaften ist das aus *Theonella* Schwämmen isolierte Theonellamid F (**27**) von pharmazeutischen Interesse.<sup>[31, 113]</sup> Zu den strukturellen Besonderheiten dieses Cyclododecapeptids zählt neben einer neuen  $\beta$ -Amino- $\gamma$ -hydroxysäure (Aboa) die bisher einzigartige Histidino-Alanin-Brücke. Man nimmt an,

---

daß diese Überbrückung - ähnlich wie bei den bereits angesprochenen Lantibiotika - durch Michael-Addition der Histidin-Seitenkette an einen Dehydroalanin-Rest entsteht und so die Dehydroamino­säure maskiert.<sup>[60]</sup>

Wie anhand einiger Beispiele von natürlichen Peptiden gezeigt, hält die Natur eine Vielzahl von Möglichkeiten zur konformativen Restriktion bereit; hochaktive und selektiv wirksame Verbindungen sind eine Folge des Zusammenschlusses und der Verbindung vieler unterschiedlicher Bausteine, um die "richtige" Struktur zu erhalten. In vielen Fällen sind diese Peptide vielversprechende Leitstrukturen für die Wirkstoffforschung.

Die Suche nach neuen Methoden zur konformativen Fixierung, die geschickte Kombination lokaler und regionaler Einschränkungen und die Untersuchung des Einflusses dieser Maßnahmen auf die Struktur und Konformation der Verbindungen stellt immer noch eine Herausforderung an die Chemie dar.

---

## 2 Synthese und Struktur olefinischer Aminosäure- und Peptiddimere

Hochfunktionalisierte Peptidgerüste, wie sie mit Hilfe der in der Arbeitsgruppe Steglich entwickelten "Acylimin"-Chemie zugänglich sind,<sup>[114-117]</sup> bieten neue Ansätze zur lokalen und regionalen Restriktion von Peptidderivaten. Im folgenden soll das Strukturmotiv der olefinisch verknüpften Aminosäure- und Peptiddimere detailliert vorgestellt werden.

### 2.1 Synthese

Für die Darstellung von Dehydroaminosäuren im Peptidverband existiert ein großes Reservoir an Möglichkeiten,<sup>[57]</sup> die sich im wesentlichen drei Kategorien zuordnen lassen: Ringöffnung von 5(4*H*)-Oxazolonen,<sup>[118]</sup> Eliminierungen (z. B. aus  $\beta$ -Hydroxyaminosäuren)<sup>[57, 119]</sup> sowie Kondensationsreaktionen.<sup>[120, 121]</sup> In jüngster Zeit wurden einige dieser Verfahren optimiert<sup>[122-125]</sup> und darüberhinaus auf die feste Phase übertragen.<sup>[126, 127]</sup>

Eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aminosäure mit tetrasubstituierter Doppelbindung ist das Hauptcharakteristikum der olefinisch verknüpften Aminosäure- und Peptiddimere; sie vereinen neben Strukturelementen der Malein- und Fumarsäure auch Merkmale anderer *C-C*-verbrückter Peptide.<sup>16</sup>

Basierend auf der im Arbeitskreis Steglich entwickelten Methode zur Modifizierung von Peptiden über elektrophile Glycin-Äquivalente<sup>[128]</sup> gelingt die direkte olefinische Verknüpfung von Aminosäuren und Peptiden in einer Kondensationsreaktion.<sup>[129-133]</sup>

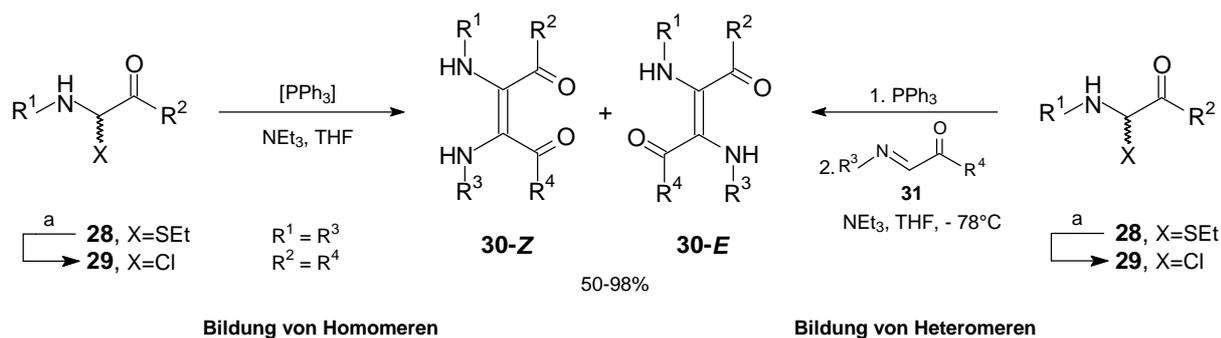
Als Ausgangsmaterial für die aktiven  $\alpha$ -Halogenglycin-Derivate eignen sich die stabilen ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-Verbindungen **28**,<sup>17</sup> die sich mit Sulfurylchlorid in absolutem Dichlormethan bei 0 °C quantitativ in die entsprechenden  $\alpha$ -Chlorglycin-Derivate **29** überführen lassen.<sup>[134]</sup>

Durch Umsetzung der so gewonnenen  $\alpha$ -Chlorglycin-Verbindungen mit Triethylamin und katalytischen Mengen Triphenylphosphan ( $\leq 0.25$  Äquivalente) gelangt man in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den Dimeren **30**, bei denen es sich formal um Diaminomalein-**30-Z** bzw. Diaminofumarsäure-Derivate **30-E** handelt. Der Erfolg der Reaktion ist dabei unabhängig von der Position des aktivierten Glycinrestes innerhalb der Peptidkette.

---

<sup>16</sup> Eine ausführlichere Beschreibung *C-C*-verknüpfter Peptide und Diaminocarbonsäuren ist Bestandteil von Kapitel 11.1.

<sup>17</sup> Details zu den unterschiedlichen Methoden der Darstellung von ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-Verbindungen können Kapitel 4 (S.71ff.) bzw. dem Experimentellen Teil (Kapitel 12) entnommen werden.



(a) SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min, 100%

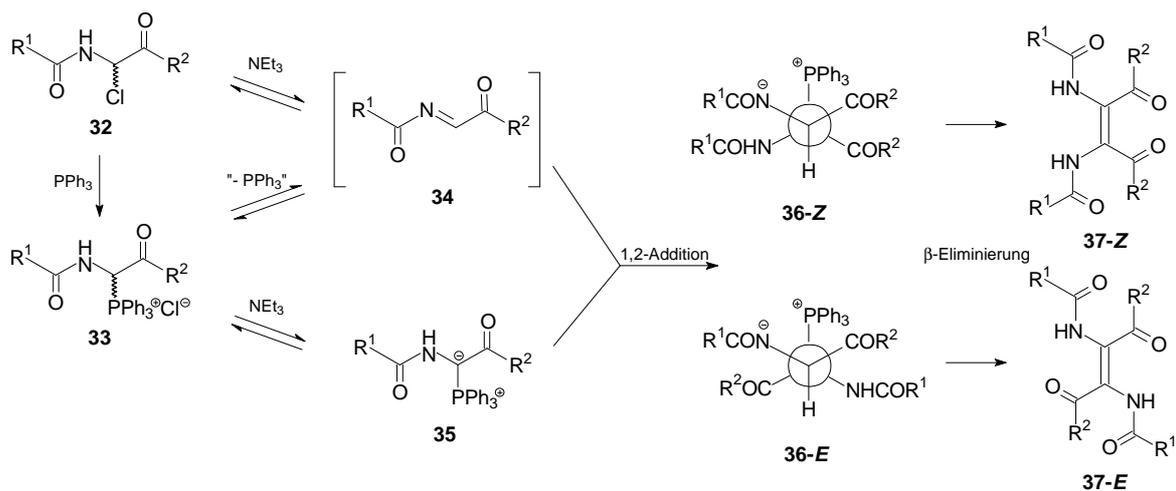
Neben homomeren Verbindungen (symmetrische Dimere) mit zwei identischen Peptidketten können auch Heteromere ("unsymmetrische" Dimere) erhalten werden, wenn man zunächst das Phosphoniumsalz der einen Komponente erzeugt und dieses dann mit dem *in situ* gebildeten Acylimin **31** eines zweiten Peptids umsetzt. Im Unterschied zur Bildung symmetrischer Dimere ist hierfür der Einsatz stöchiometrischer Mengen Triphenylphosphan erforderlich. Neben dem gewünschten heteromeren Dimer entstehen bei dieser Mehrkomponentenreaktion in kleinen Mengen auch immer die beiden symmetrischen Vertreter (vgl. dazu vorgelagertes Gleichgewicht im postulierten Mechanismus), die sich jedoch säulenchromatographisch auftrennen lassen.<sup>18</sup>

Die Durchführung der Reaktion bei -78 °C statt bei Raumtemperatur ermöglicht eine Stabilisierung des intermediär vorliegenden Acylimins, so daß sich in vielen Fällen eine Verbesserung der Gesamtausbeute erreichen läßt.<sup>[132]</sup>

### 2.1.1 Mechanismus

Das folgende Schema zeigt den angenommenen Verlauf der Dimerisierungsreaktion am Beispiel der symmetrischen Reaktionsführung.

<sup>18</sup> Ebenfalls chromatographisch abtrennen läßt sich das bei der Reaktion entstehende Triphenylphosphanoxid; der denkbare Einsatz von polymergebundenen Triphenylphosphan ist bei Trennproblemen wegen der zu langen Reaktionszeiten und geringen Ausbeuten jedoch keine geeignete Lösung.<sup>[131]</sup> Eine vielversprechende Methode zur Entfernung von Triphenylphosphanoxiden mit Hilfe eines polymeren Abfängers wurde erst kürzlich von Lipshutz beschrieben.<sup>[135]</sup>



Schema 2: Mechanismus der olefinischen Verknüpfung

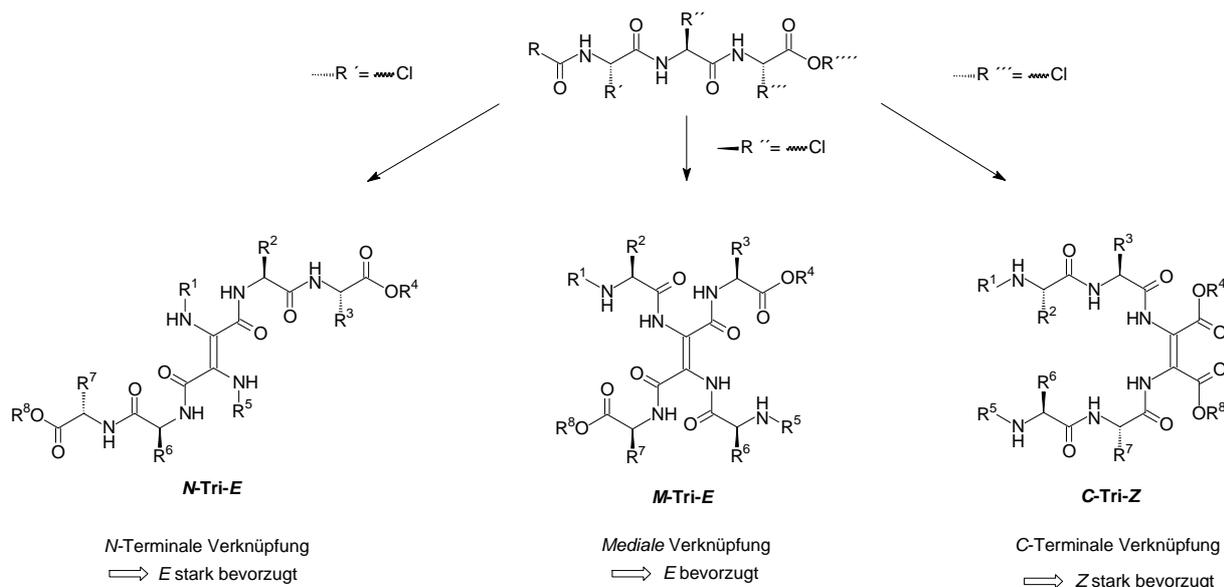
Im ersten Schritt erzeugt man aus dem  $\alpha$ -Halogen-glycin-Derivat durch Umsetzung mit Triphenylphosphan das Phosphoniumsalz **33**. Die anschließende Zugabe von Triethylamin führt zur Bildung der beiden reaktiven Zwischenstufen **34** und **35**. Dabei kann das so entstandene Phosphonium-Ylid **35** mit dem im Gleichgewicht vorhandenen Acylimin **34** in einer 1,2-Additions-Reaktion zu den diastereomeren Betainen **36** reagieren, aus denen nach Einnahme einer *anti-periplanaren* Konformation durch abschließende  $\beta$ -Eliminierung die entsprechenden Maleoyl- **37-Z** bzw. Fumaroyldimere **37-E** entstehen.<sup>19</sup>

### 2.1.2 Stereoselektivität

Neben einfachen  $\alpha$ -halogenierten Aminosäureestern lassen sich auch Di- und Tripeptide mit einer  $\alpha$ -Halogen-glycin-Einheit unabhängig von deren Position in der Peptidkette in guten Ausbeuten zu den entsprechenden olefinisch verknüpften Dimeren umsetzen. Die Verknüpfungsposition, d. h. die Position des aktivierten Glycylrestes innerhalb der Peptidkette, bestimmt die Konfiguration der entstehenden Doppelbindung.<sup>[131, 133]</sup> Für die im allgemeinen hohe Stereoselektivität der Reaktion scheint der Weg zur Bildung der Betain-Zwischenstufe entscheidend zu sein. Einen Beitrag zur energetischen Bevorzugung auf diesem Weg können dabei neben sterischen Effekten auch intramolekulare Wasserstoffbrücken-Bindungen liefern.

Schema 3 zeigt exemplarisch am Beispiel eines Tripeptids die verschiedenen Verknüpfungspositionen und den Zusammenhang zwischen Regiochemie der Substrate und Stereochemie der gebildeten Dimere.

<sup>19</sup> Eine ähnliche, jedoch unter  $\beta$ -Eliminierung von Triphenylphosphanoxid verlaufende Reaktion wird zur Darstellung von 2,3-disubstituierten Butensäurediester-Derivaten aus  $\alpha$ -Oxophosphonium-Yliden genutzt.<sup>[136, 137]</sup>



Schema 3: Zusammenhang zwischen Verknüpfungsposition der Substrate<sup>20</sup> und Geometrie der Doppelbindung

Während im Falle der olefinisch verknüpften Aminosäuredimere, wie durch zahlreiche Röntgenstrukturanalysen<sup>[131]</sup> bewiesen werden konnte, stets nur das *Z*-konfigurierte Isomer entsteht,<sup>21</sup> führt die *N*-terminale Verknüpfung zweier gleicher oder unterschiedlicher Peptidstränge zur bevorzugten Bildung der *trans*-konfigurierten Dimere (z. B. **N-Tri-E**). Mit Zunahme des sterischen Anspruchs der eingesetzten Peptide steigt jedoch der Anteil der sonst nur in geringen Mengen entstehenden Maleinsäure-Derivate.

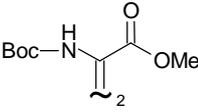
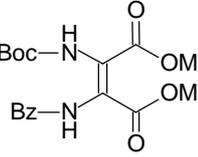
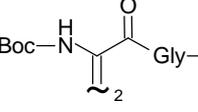
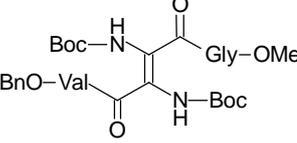
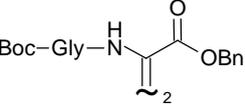
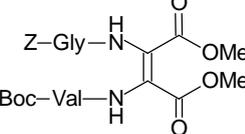
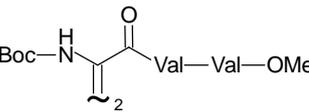
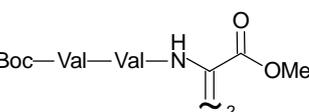
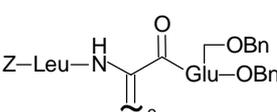
Für Peptide mit einem C-terminalen  $\alpha$ -Halogenoglycin-Rest gelten ähnliche Voraussetzungen wie für die Aminosäure-Derivate; so reagieren auch sie mit hoher Stereoselektivität zu den Maleoyldimeren (z. B. **C-Tri-Z**). Im Gegensatz zu den entsprechenden *N*-terminal verknüpften Vertretern können die *E*-konfigurierten Dipeptiddimere nur im Ausnahmefall isoliert werden; erst beim Einsatz von C-terminal aktivierten Tripeptiden wird auch die Bildung geringer Mengen der Fumarsäure-Derivate beobachtet.

Die Ausbildung einer zentralen Doppelbindung im Tripeptidverband (z. B. **M-Tri-Z**). erfolgt aufgrund des gleichmäßigen sterischen Anspruchs auf beiden Seiten des Reaktionszentrums mit geringerer Selektivität, jedoch unter Bevorzugung der *E*-Geometrie (Verhältnis etwa *E/Z*  $\approx$  5:1). Das Gemisch der beiden Diastereomere kann in der Regel chromatographisch getrennt werden.

Tabelle 1 zeigt eine Auswahl der zahlreichen synthetisierten Vertreter und vermittelt einen Eindruck der sich eröffnenden strukturellen Vielfalt.<sup>[131-133]</sup>

<sup>20</sup> Zur Kurzschreibweise der Peptiddimere siehe auch Fußnote<sup>1</sup>; die im Zentrum der Peptide erfolgende Verknüpfung wird im folgenden vom Lateinischen medium: die Mitte abgeleitet als medial bezeichnet.

<sup>21</sup> Es darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, daß bei sehr großen Ansätzen (> 10 mmol, statt üblicherweise 1-2 mmol) die in geringen Mengen entstehenden Fumaroyldimere isolierbar werden.

Substrat	Dimer	Verhältnis Z/E	Ausbeute <sup>a</sup>
Boc-Gly(Cl)-OMe		> 99 : 1 <sup>b</sup>	98% <b>AS-1Z</b>
Boc-Gly(Cl)-OMe & Bz-Gly(Cl)-OMe		> 99 : 1 <sup>b</sup>	80% <b>AS-2Z</b>
Boc-Gly(Cl)-Gly-OBn		> 1 : 8	9% <b>N-Di-1Z</b> 70% <b>N-Di-1E</b>
Boc-Gly(Cl)-Gly-OMe & Boc-Gly(Cl)-Val-OBn		> 1 : 99 <sup>b</sup>	63% <b>N-Di-2E</b>
Boc-Gly-Gly(Cl)-OBn		> 99 : 1 <sup>b</sup>	61% <b>C-Di-1Z</b>
Z-Gly-Gly(Cl)-OMe & Boc-Val-Gly(Cl)-OMe		> 99 : 1 <sup>b</sup>	54% <b>C-Di-2Z</b>
Boc-Gly(Cl)-Val-Val-OMe		2 : 7	17% <b>N-Tri-1Z</b> 61% <b>N-Tri-1E</b>
Boc-Val-Val-Gly(Cl)-OMe		6 : 1	42% <b>C-Tri-1Z</b> 7% <b>C-Tri-1E</b>
Z-Leu-Gly(Cl)-Glu-OBn		2 : 15	8% <b>M-Tri-XZ</b> 58% <b>M-Tri-XE</b>

<sup>a</sup> Isolierte Ausbeuten nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel.

<sup>b</sup> Bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie (nur ein Diastereomer detektierbar).

Tabelle 1: Olefinisch verknüpfte homomere und heteromere Dimere<sup>22</sup>

<sup>22</sup> Alle Verbindungen, mit Ausnahme der beiden Diastereomeren **M-Tri-1**,<sup>[132]</sup> sind bereits Bestandteil der Dissertation von Schumann<sup>[131]</sup> (für experimentelle Daten vgl. auch<sup>[133]</sup>).

---

Für die heteromeren Verbindungen wird die gleiche Stereoselektivität wie für die symmetrischen Derivate beobachtet; hier kann nur das jeweils bevorzugte Stereoisomer isoliert werden.<sup>23</sup>

## 2.2 Struktur

Wie bereits eingangs erwähnt, sind  $\alpha,\beta$ -Dehydroaminosäuren wichtige Bestandteile in einer Vielzahl biologisch aktiver Peptide (vgl. Kapitel 1.2),<sup>[138]</sup> die überwiegend in der thermodynamisch stabileren *Z*-Konfiguration auftreten. Die Geometrie der Doppelbindung spielt jedoch eine entscheidende Rolle für die Eigenschaften von Dehydropeptiden. Erst kürzlich konnte am cyclischen Depsipeptid Phomalid gezeigt werden, daß dessen phytotoxische Wirkung nicht nur an die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aminosäure an sich, sondern auch an die vorliegende *E*-Konfiguration der Doppelbindung gekoppelt ist.<sup>[139, 140]</sup>

Aber auch im Hinblick auf den Einsatz der Dimere als funktionelle Bausteine für den Aufbau neuartiger Peptidmimetika ist die Klärung der Stereochemie von zentraler Bedeutung.

### 2.2.1 Konfigurationsbestimmung

Die Konfigurationsanalyse von Olefinen kann mit Hilfe spektroskopischer und chemischer Methoden erfolgen.<sup>[141]</sup> Für die vorliegenden tetrasubstituierten Doppelbindungssysteme stehen jedoch nur wenig Möglichkeiten zur Verfügung.<sup>24</sup>

Aufgrund der vielen Besonderheiten in Reaktivität und Beschaffenheit dieser "doppelten Dehydroaminosäuren"<sup>[32, 142]</sup> ist die Einsatzmöglichkeit der chemischen Konfigurationsbestimmung durch korrelative Synthesen bzw. mit direkten Methoden (Ringschlußreaktionen oder ähnlichen) eingeschränkt;<sup>25</sup> für die Ermittlung der Stereochemie der Tripeptiddimere (vor allem zentral/medialverknüpfte Vertreter **M-Tri**) war sie jedoch entscheidend.<sup>[131]</sup>

Als absolute Methode stand in allen Fällen die Röntgenstrukturanalyse im Vordergrund. Die vorliegenden Röntgenstrukturdaten für Beispiele aller Verknüpfungstypen der Dipeptiddimere und eines *N*-terminal verbrückten Tripeptiddimeren bilden die Basis für einen Vergleich der spektroskopischen Daten und Eigenschaften von Konfigureren-Paaren und ermöglichen so die Erarbeitung verlässlicher Kriterien zur Bestimmung der Doppelbindungsgeometrie.<sup>[131]</sup>

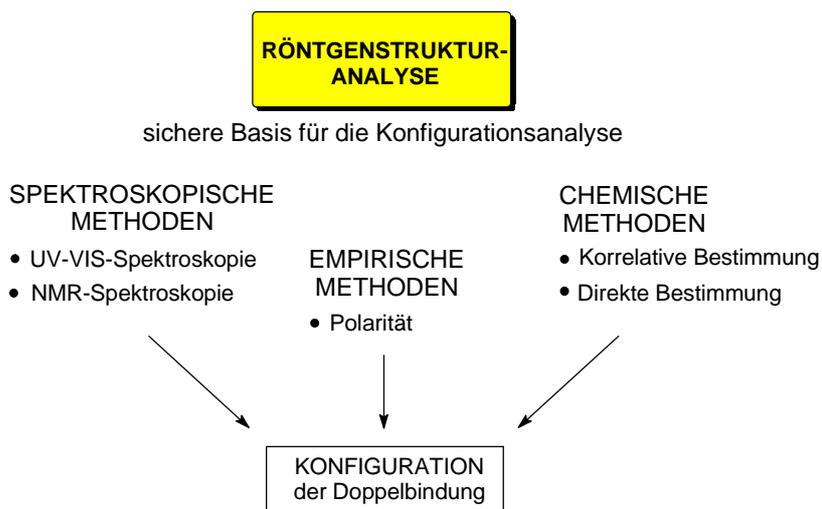
Schema 4 zeigt einen Überblick über die verfügbaren Methoden zur Konfigurationsbestimmung:

---

<sup>23</sup> Die Bildung gemischt-terminaler Dimere erfolgt ebenfalls hoch stereoselektiv (Bildung eines einzigen Produkts); die Konfiguration der Doppelbindung konnte jedoch bisher nicht geklärt werden.

<sup>24</sup> Eine ausführliche Darstellung des Sachverhalts kann der Dissertation von Schumann entnommen werden.<sup>[131]</sup>

<sup>25</sup> Eine Ergänzung der chemischen Methoden zur Konfigurationsbestimmung bietet die Ringschluß-Metathese (vgl. Kapitel 9.5; S.153ff.).



Schema 4: Methoden zur Bestimmung der Doppelbindungskonfiguration der Dimere

Für die zentral- und C-terminal verknüpften Tripeptiddimere konnte nach Überprüfung der Konfigurationsstabilität der Doppelbindung unter den benötigten Reaktionsbedingungen die Stereochemie deren jeweiliger Doppelbindung durch korrelative Synthese aus entsprechend konfigurierten dimeren Dipeptid-Vorläufern ermittelt werden.

In der Praxis erwies sich bei der Zugänglichkeit beider Isomere neben einem einfachen Vergleich der Polaritäten die UV-VIS-Spektroskopie als geeignetste Methode. Auf Kieselgel besitzt die *cis*-konfigurierte Maleoylverbindung stets die höhere Polarität.<sup>26</sup> Unterschiede für die *cis*- und *trans*-Isomere treten sowohl für die Absorptionsmaxima  $\lambda_{\max}$  als auch bei den molaren Absorptionskoeffizienten  $\epsilon$  auf.<sup>[143, 144]</sup> So erfolgt die Absorption der *E*-konfigurierten Dimere stets bei längeren Wellenlängen ( $\lambda_{\max}(E) > \lambda_{\max}(Z)$ ) und einem größeren  $\epsilon$  als die der *Z*-Isomere ( $\epsilon(E) > \epsilon(Z)$ ); dies entspricht einem Charakteristikum, das ebenso bei strukturverwandten Butendisäure- und Indigo-Derivaten auftritt.<sup>[145, 146]</sup>

Aufgrund des Fehlens olefinischer Protonen spielt die <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie für die Konfigurationsaufklärung der Dimere keine Rolle. Auch eine Unterscheidung der Stereoisomere über die <sup>13</sup>C-NMR-Verschiebung der Doppelbindungskohlenstoffatome analog zu den Malein- und Fumarsäuregrundkörpern ist auf direktem Weg nicht möglich, da die <sup>13</sup>C-NMR-Signale der Doppelbindung durch Koaleszenzeffekte bei Raumtemperatur stark verbreitert und in der Regel nicht sichtbar sind.<sup>27</sup>

<sup>26</sup> Dieser Effekt ist jedoch nicht an Kieselgel als stationäre Phase gebunden; bei der Verwendung von RP-Materialien ist - dem Trend entsprechend - das *E*-Derivat das Isomer mit der größeren Retentionszeit.

<sup>27</sup> Detailliertere Informationen zur NMR-Untersuchung der Dimere und der dabei beobachtbaren Effekte sind Gegenstand des Kapitels 2.3. Oftmals ist die Sichtbarkeit dieser C=C-Signale, die bei den Maleoylderivaten stets besser ist, auch als Unterscheidungskriterium geeignet.

Erst durch Aufnahme von Hochtemperaturspektren in  $[D_6]DMSO$  bei 340 K wird ein Vergleich möglich. Dabei zeigte sich, daß nur bei Aminosäuredimeren der von Malein- und Fumarsäure **38-Z** und **38-E** bekannte Tieffeldshift ( $\delta(E) > \delta(Z)$ ) für die *E*-konfigurierte Verbindungen beobachtet werden kann. Für Di- und Tripeptiddimere ist dagegen einen Hochfeldshift für das jeweilige Doppelbindungssignal der *E*-Isomere charakteristisch.<sup>28</sup>

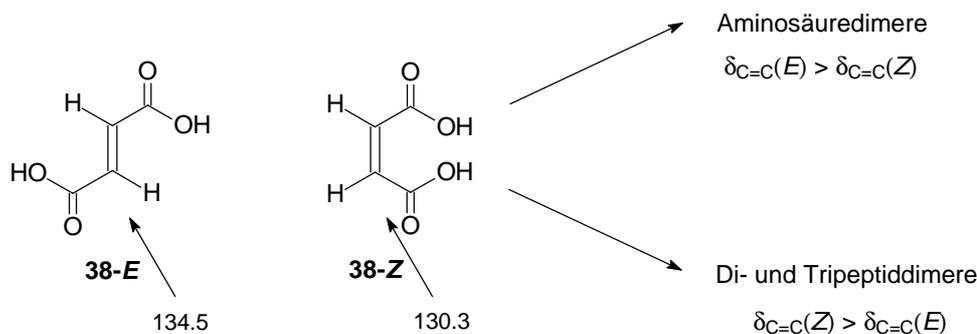


Abbildung 2: Verschiebungsdifferenzen der olefinischen Kohlenstoffatome der Dimere

Alle hier beschriebenen Methoden bilden auch die Grundlage für die Ermittlung von Struktur und Konfiguration neuer dimerer Peptidderivate, wie sie in den folgenden Kapiteln beschrieben werden; sie müssen jedoch im jeweiligen Einzelfall auf ihre Anwendbarkeit überprüft werden.

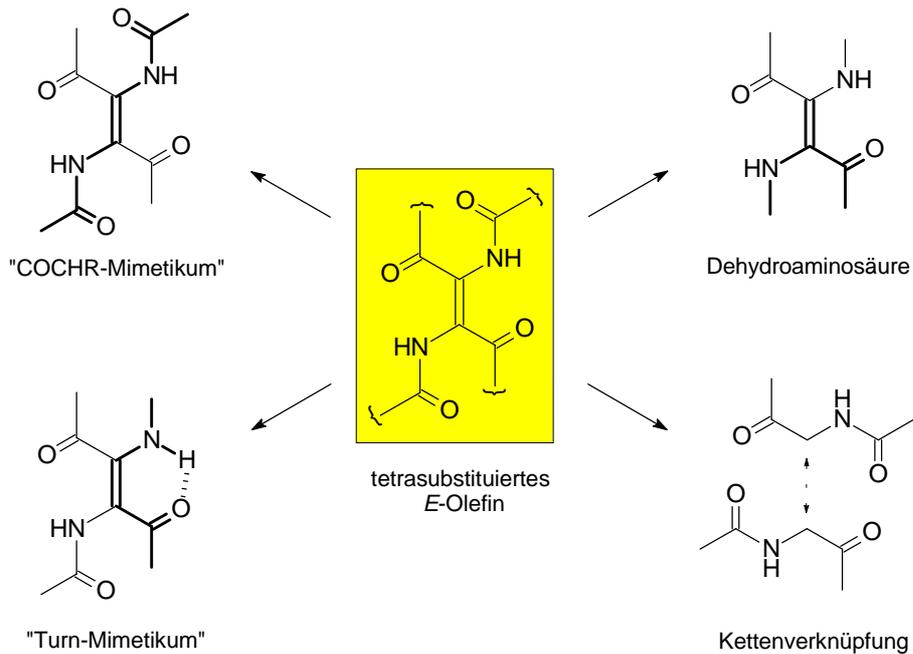
### 2.2.2 Strukturelemente olefinisch verknüpfter Dimere

Die hohe Funktionalisierung der zentralen olefinischen Einheit der Peptiddimere eröffnet eine Vielzahl möglicher Betrachtungsweisen, wobei die Stereochemie dieses funktionellen Bausteins als zusätzliches, ergänzendes Strukturcharakteristikum betrachtet werden kann.

Die folgende Graphik (Schema 5) soll die vielseitigen Strukturmerkmale des rigiden "Dimeren-Motivs" am Beispiel eines *E*-konfigurierten Dimeren verdeutlichen.

Neben den bereits erwähnten Strukturelementen einer Dehydroaminosäure und der Verknüpfung zweier Peptidketten über eine  $\alpha,\beta$ -Diaminodicarbonsäure kann man im Gerüst bei Betrachtung der Doppelbindung als Bestandteil der Peptidkette aber auch eine spezielle, turn-bildende  $\beta$ -Aminosäure oder im Olefin selbst ein konformativ fixierendes, isosteres Mimetikum für die Gruppierung -COCHR- erkennen.

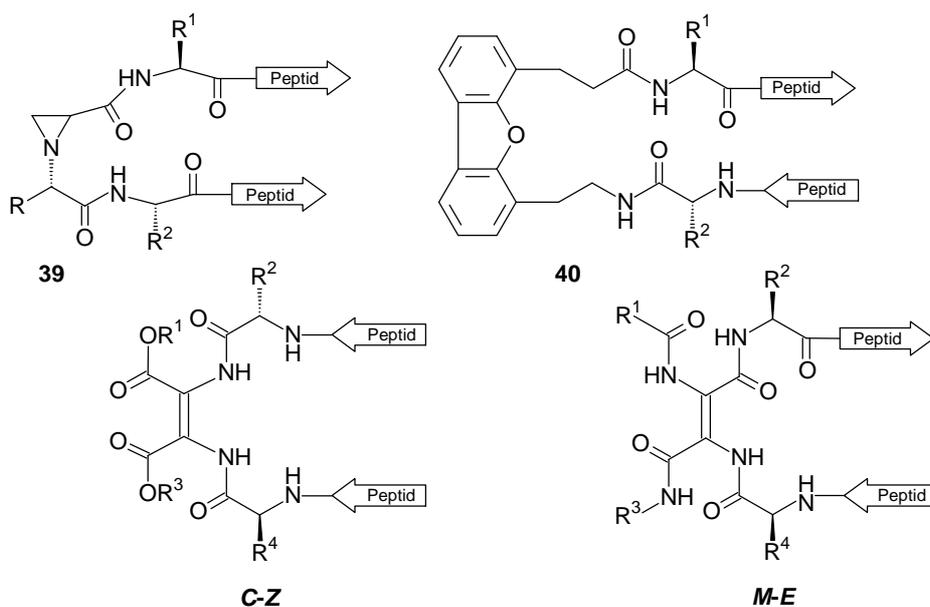
<sup>28</sup> Im Unterschied zu den Grundkörpern sind die Unterschiede der Resonanzen (im Bereich von 123-128 ppm) bei den Dimeren oft weniger bedeutend; die Verschiebungsdifferenz beträgt zwischen 0.1 und 3 ppm.



Schema 5: Strukturelemente olefinisch verknüpfter Peptidimere

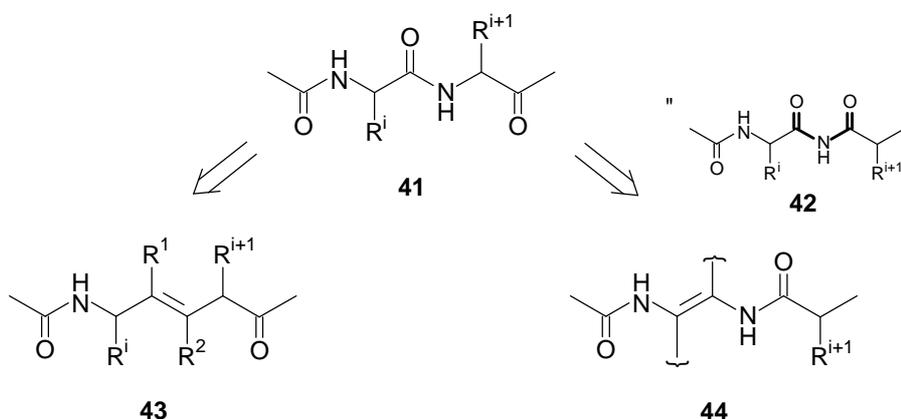
Ähnliche Überlegungen lassen sich für die *Z*-konfigurierten Dimere anstellen; im Detail ergeben sich jedoch für einzelne Strukturelemente kleine Unterschiede. In allen Fällen muß auch berücksichtigt werden, daß aufgrund der dimeren Struktur das jeweilige Motiv im Molekül unter Umständen doppelt auftritt.

Über den möglichen Einfluß der Doppelbindungskonfiguration auf die Eigenschaften von Dehydroaminosäuren wurde bereits zu Beginn dieses Kapitels berichtet. Im Falle der Verknüpfung zweier Peptidketten ergeben sich je nach Stereochemie der zentralen Doppelbindung für die Peptidimere zwei Situationen.



In Analogie zu anderen Gerüstmimetika ("scaffolds")<sup>[14, 100]</sup> wie beispielsweise dem Aziridin-System **39**<sup>[147]</sup> oder dem antiparallele Ketten-erzeugenden Dibenzofuran-Derivat **40**<sup>[148, 149]</sup> können sowohl die *Z*- als auch *E*-Dimere zu einer konformativen Fixierung gleicher oder verschiedener Peptidstränge dienen; als für diesen Zweck besonders geeignet erscheinen zur Erzeugung paralleler Ketten *Z*-konfigurierte *C*-terminale Dimere **C-Z**, während man eine antiparallele Ausrichtung bei im Zentrum verknüpften Dimeren **M-E** mit *E*-Geometrie der Doppelbindung erwarten kann.<sup>29</sup>

Zahlreiche Beispiele belegen den Einsatz von di- bis tetrasubstituierten *E*-Alkenen als Amidbindungs-Isostere ( $\psi(E-R^1C=CR^2)$ ) **43**, um neben einer erhöhten Abbaustabilität auch konformative Einschränkungen zu erreichen, sowie die Ausbildung bestimmter Sekundärstrukturelemente zu fördern.<sup>[150-154]</sup> Im Falle eines Ersatzes des  $\alpha$ -C-Atoms und der nachfolgenden Carbonylgruppe der Peptidbindung ergibt sich bei den Dimeren hier eine zusätzliche Umkehrung der Kettenrichtung, also eine Art Retro-Derivat **44**. Im Unterschied zu dem in (partiellen) Retro- bzw. Retro-Inverso-Peptiden<sup>[155]</sup> üblichen Einbau von 2-substituierten Malonyl- oder *geminalen* Diaminoalkylresten enthalten diese Verbindungen vor dem Ersatz formal einen Diacylamino-Baustein **42**.



Diese Überlegungen spielen auch bei der Zuordnung der stereoisomeren Dimer-Strukturen zu bestimmten Schleifen-Typen eine Rolle.

Als Wendepunkte in der Peptidkette sind die Schleifen (turns, aber auch: bends oder loops) neben den repetitiven Sekundärstrukturen, wie beispielsweise den Helices und  $\beta$ -Faltblättern, wichtige Konformationsbauelemente für Peptide und Proteine.<sup>[156-158]</sup> Man nimmt an, daß solche turn-Regionen von Peptiden einen Beitrag zur Orientierung von (pharmakophoren) Seitenketten liefern können und durch die so verbesserte Wechselwirkung mit dem Rezeptor entscheidend an

<sup>29</sup> Die zahlreichen Röntgenstrukturen<sup>[131]</sup> dimerer Verbindungen lassen eine solche Orientierung an den untersuchten kurzketigen (max. drei Aminosäure-Reste pro Strang) Derivaten noch nicht erkennen.

molekularen Erkennungsprozessen beteiligt sind;<sup>[157]</sup> auch die Rolle von Schleifenmotiven als entscheidende Faktoren im Zusammenhang mit dem Faltungsmechanismus von Proteinen wird diskutiert.<sup>[159]</sup> In den meisten Fällen erfolgt die Stabilisierung dieser Sekundärstrukturen durch die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken-Bindungen;<sup>30</sup> je nach Größe des so entstehenden Rings oder der Zahl der an der Schleife beteiligten Aminosäurereste unterscheidet man unterschiedliche Vertreter.<sup>31</sup> Dabei betrachtet man für die Nomenklatur üblicherweise bei Blickrichtung vom *N*-Terminus zum *C*-terminalen Ende die Wasserstoffbrücken, die durch Wechselwirkung der Carbonylfunktion  $C=O_i$  mit dem Proton der Amidgruppe  $NH_{i+x}$  auftreten; eine Ausnahme bildet hier der  $\delta$ -turn. (siehe dazu Abbildung 3). Die bedeutendste Gruppe bilden die  $\beta$ -turns, die sich in Abhängigkeit der Torsionswinkel  $\phi$  und  $\psi$  des Peptidrückgrats in eine Reihe von Subtypen<sup>[161]</sup> untergliedern lassen.<sup>32</sup>

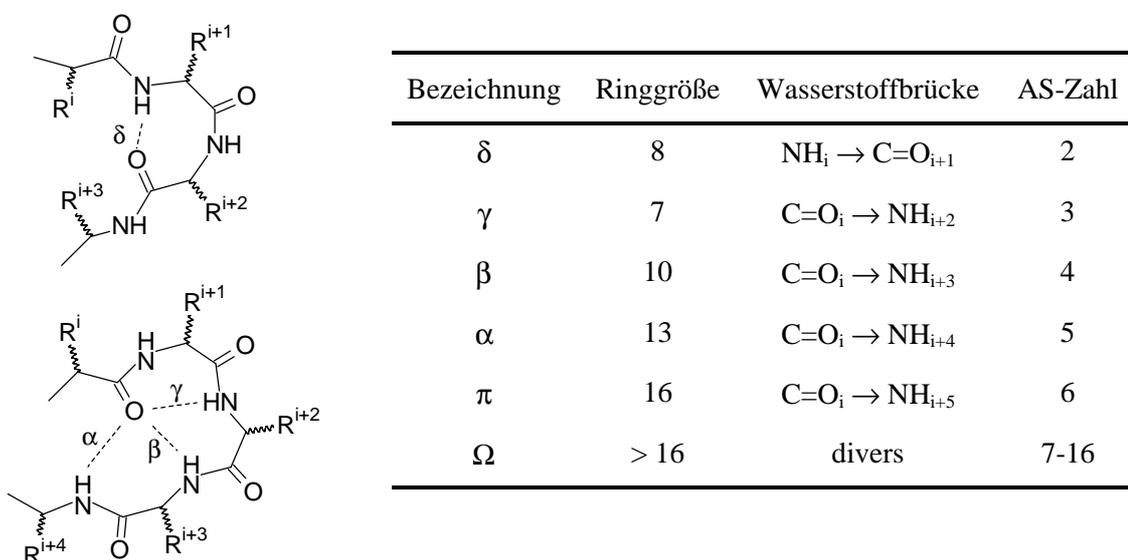


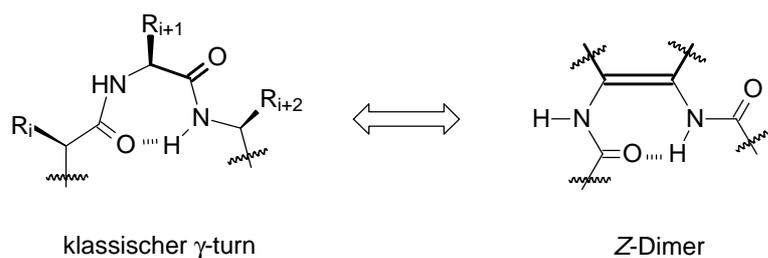
Abbildung 3: Wasserstoffbrücken-Bindungen in verschiedenen Schleifen (modifiziert nach Lit.<sup>[100]</sup>)

Naheliegender ist auch die Möglichkeit die Doppelbindung als turn-bildende Struktur zu betrachten. Je nach Konfiguration der Doppelbindung können unterschiedliche Schleifen imitiert werden. Lässt man die Doppelbindung - wie oben beschrieben - die fett-markierten Teile des Peptidrückgrats ersetzen, so erhält man für das *cis*-konfigurierte Dimer einen siebengliedrigen Wasserstoffbrücken-Ring, der in seiner Struktur einem klassischen  $\gamma$ -turn ähnelt.

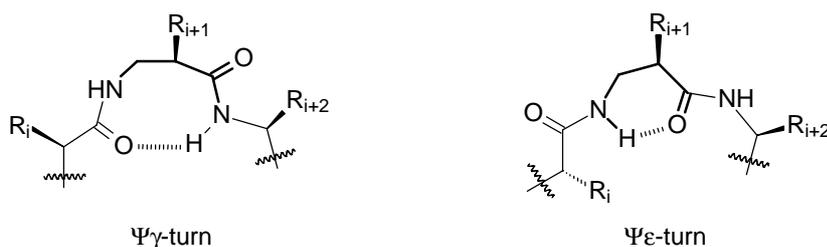
<sup>30</sup> Eine solche Wasserstoffbrücken-Stabilisierung fehlt beispielsweise bei den  $\beta$ VIb-turns.

<sup>31</sup> Ein ebenso häufig verwendetes Kriterium legt den max. Abstand der  $\alpha$ -C-Atome der beteiligten Reste auf  $d(\alpha C_i - \alpha C_{i+x}) < 7 \text{ \AA}$  fest.<sup>[160]</sup>

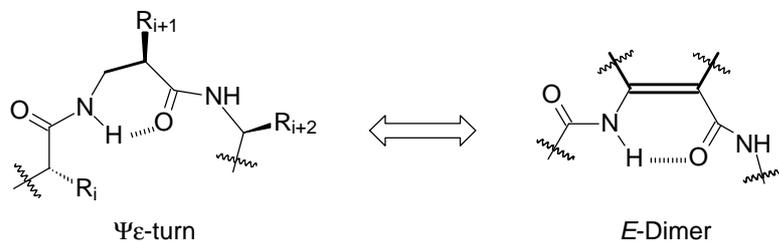
<sup>32</sup> Wie bestimmte Aminosäuren, d. h. beispielsweise D-Aminosäuren, Prolin oder  $\alpha,\alpha$ -dialkylierte Aminosäuren, durch Besetzung der  $i+1$  bzw.  $i+2$ -Positionen Schleifenstrukturen induzieren können, wurde bereits in Kapitel 1.1 angesprochen.



Eine im Vergleich zum obigen siebengliedrigen Ring noch engere Schleife (Sechsring) kann man sich bei den *E*-konfigurierten Dimeren vorstellen. Betrachtet man das Dimer als ungesättigte  $\beta$ -Aminosäure, so läßt sich dieser Turn besser als eine der beiden möglichen Varianten beschreiben, die beim Ersatz einer der mittleren (z. B.  $i+1$ ) Aminosäuren gegen eine  $\beta$ -Aminosäure auftreten können.<sup>[159]</sup> Je nach Position der sich ausbildenden Wasserstoffbrücken-Bindung kann dieser Ersatz zur Entstehung eines acht- ( $C=O_i \rightarrow NH_{i+2}$ ) oder sechsgliedrigen Rings führen. Ein Beispiel für den ersten Fall, der eine Variante des  $\gamma$ -turns darstellt, wurde erst kürzlich in der Literatur als Pseudo- $\gamma$ -turn ( $\Psi\gamma$ -turn) beschrieben.<sup>[162]</sup>



Da sich im zweiten Fall die intramolekulare Wasserstoffbrücke innerhalb eines Restes (hier:  $i+1$ ) befindet und damit nach dem  $\delta$ -turn den nächstkleineren Wendeknick (d. h. innerhalb einer Aminosäure) beschreibt, wird zur Bezeichnung der Name Pseudo- $\epsilon$ -turn ( $\Psi\epsilon$ -turn) vorgeschlagen, um so gleichzeitig auf die Beteiligung einer  $\beta$ -Aminosäure hinzuweisen.<sup>33</sup>



Die am Beispiel der symmetrischen Aminosäuredimere **AS-1E** und **AS-1Z** durchgeführten Kraftfeldberechnungen<sup>[163, 164]</sup> ergaben für die beiden Stereoisomeren einen Hinweis auf das

<sup>33</sup> Eine vergleichbare Wasserstoffbrücken-Bindung innerhalb einer  $\alpha$ -Aminosäure würde einen fünfgliedrigen Ring ergeben und damit nicht zum einem Knick, sondern zu einer quasi-gestreckten Konformation führen.

---

Vorliegen der beiden postulierten Wasserstoffbrücken-Bindungen; im Falle des *trans*-konfigurierten Dimeren **AS-1E** konnte diese, gemäß der Symmetrie der Verbindung doppelt auftretende Brücke auch durch Röntgenstrukturanalyse im Kristall nachgewiesen werden.<sup>[131]</sup>

Über die Struktur dieser vielseitigen Verbindungen in Lösung kann jedoch noch keine Aussage gemacht werden.<sup>34</sup> Um weitere Informationen über Konformation und strukturelle Besonderheiten der Dimere zu erhalten, wurden in Zusammenarbeit mit Schumann<sup>[131]</sup> umfangreiche NMR-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt.

## 2.3 NMR-Spektroskopische Untersuchungen

Zusammen mit der Kristallstrukturanalyse zählt die hochauflösende NMR-Spektroskopie zu den wichtigsten Verfahren zur Bestimmung der dreidimensionalen Struktur organischer Moleküle. Die ständige Verbesserung von Meßmethoden und Pulsprogrammen erlaubt den Einsatz der NMR-Spektroskopie nicht nur zur Strukturaufklärung komplexer Naturstoffe oder Proteine, sondern beispielsweise auch in modernen Screening-Verfahren zur Testung der Bindungsaktivität gegenüber makromolekularen Rezeptoren<sup>[165, 166]</sup> oder in medizinischen Anwendungen.<sup>[167, 168]</sup>

Zudem können mit ihrer Hilfe neben statischen Molekülstrukturen auch dynamische intra- und intermolekulare Prozesse, wie gehinderte Rotationen um partielle Doppelbindungen, Ringinversionen oder Keto-Enol-Tautomerien, detektiert und analysiert werden. Basierend auf der sogenannten NMR-Zeitskala lassen sich durch temperaturabhängige Messungen mit Hilfe der dynamischen Kernresonanzspektroskopie (DNMR) Aktivierungsbarrieren im Bereich von 20-100 kJ mol<sup>-1</sup> bestimmen.<sup>[169]</sup>

### 2.3.1 Interessante Phänomene

Eine Grundvoraussetzung für den gezielten Einsatz von Aminosäure- und Peptiddimeren als funktionelle Bausteine ist die Kenntnis ihrer Struktur in Lösung; die spektroskopischen Untersuchungen wurden beispielhaft an den beiden konfigurationsisomeren Aminosäuredimeren **AS-1E** und **AS-1Z** vorgenommen.

Wie bereits in Kapitel 2.2.1 angedeutet, wurde schon im Rahmen der Konfigurationsaufklärung eine ungewöhnliche Verbreiterung bzw. Unsichtbarkeit der olefinischen Kohlenstoffatome im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum festgestellt.<sup>[131]</sup> Abbildung 4 soll den Sachverhalt am Beispiel der Verbindung **AS-1Z** verdeutlichen; das Signal bei 123.4 ppm ist im Falle von [D<sub>6</sub>]DMSO als Lösungsmittel gerade noch zu erkennen, in Deuteriochloroform oder [D<sub>6</sub>]Aceton fehlt das Signal völlig.

---

<sup>34</sup> Eine Übertragung der Situation im Festkörper auf die Struktur in Lösung ist im allgemeinen nicht erlaubt und muß daher gesondert untersucht werden.<sup>[12]</sup>

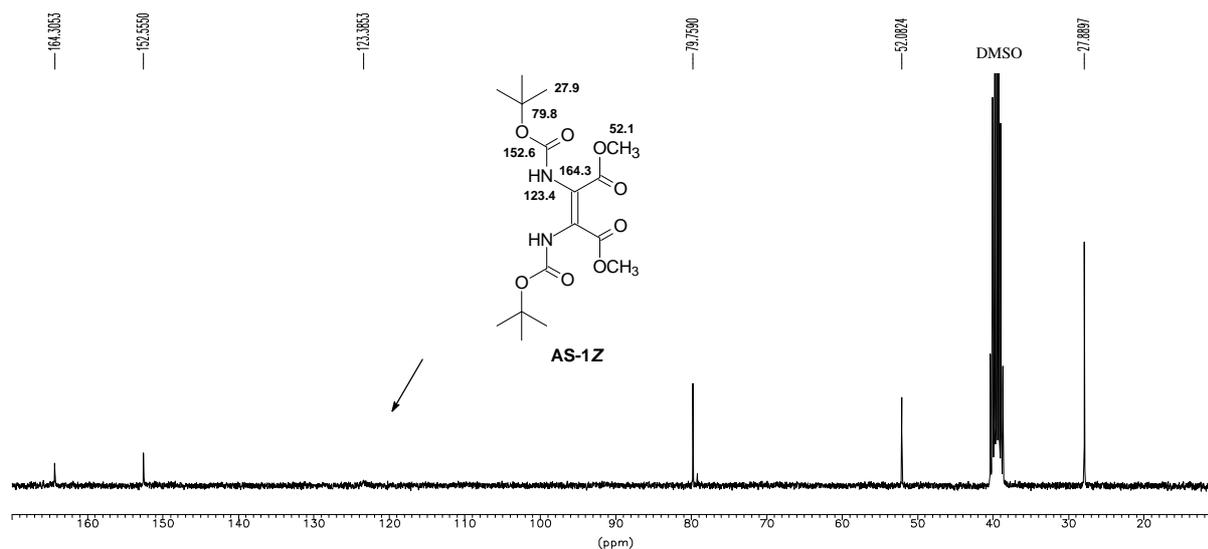


Abbildung 4:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **AS-1Z** (75MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 300 K)

Für das *trans*-konfigurierte Dimer **AS-1E** kann das Signal in keinem der drei Lösungsmittel beobachtet werden. Neben dem Einsatz von hochsiedenden Lösungsmitteln höherer Viskosität, wie z. B.  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  oder  $[\text{D}_5]\text{Pyridin}$ , führen aber auch sonst übliche meßtechnische Möglichkeiten zur Verbesserung der Intensität der Signale schlecht relaxierender, quartärer Kohlenstoffatome, wie Erhöhung des Delays für die Relaxationszeit oder Erniedrigung der Pulsweite,<sup>[170]</sup> hier zu keiner Verbesserung.

Messungen zur Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der *NH*-Verschiebung im Bereich von 300-340 K, die Aussagen über das Vorliegen von intra- oder intermolekularen Wasserstoffbrücken erlauben,<sup>[12, 30]</sup> ergeben für beide Isomere mit Hochfeldshifts von  $\Delta\delta/T = 8.62 \cdot 10^{-3}$  ppm/K für **AS-1Z** bzw.  $\Delta\delta/T = 5.31 \cdot 10^{-3}$  ppm/K für **AS-1E** keine eindeutigen Hinweise auf die Existenz intramolekularer Wasserstoffbrücken-Bindungen. Während die Temperaturerhöhung im Falle der *cis*-Verbindung **AS-1Z** für die olefinischen Kohlenstoffatome ein scharfes Signal üblicher Intensität bewirkt und sich für die anderen Signale keine wesentlichen Änderungen ergeben, findet man dagegen beim Fumaroyl-Derivat **AS-1E** aufgrund eintretender *E/Z*-Isomerisierung einen doppelten Signalsatz für alle  $^{13}\text{C}$ -Resonanzen; die olefinischen Kohlenstoffatome können jedoch weiterhin nicht beobachtet werden.

Diese thermische Isomerisierung steht in engem Zusammenhang mit der doppelten push-pull-Substitution der zentralen Doppelbindung<sup>35</sup> und führt nach Tautomerisierung in eine Verbindung mit zentraler Einfachbindung zur Umwandlung der *E*-konfigurierten Aminosäuredimere

<sup>35</sup> Push-pull substituierte Alkene zeichnen sich durch niedrige Rotationsbarrieren für die Doppelbindung aus; die Herabsetzung der Aktivierungsenergie ist unter anderem eine Folge der (elektronischen) Stabilisierung des Übergangszustandes, bei dem der Torsionswinkel an der zentralen Bindung  $90^\circ$  beträgt.<sup>[171, 172]</sup>

in die thermodynamisch stabileren *cis*-Derivate.<sup>36</sup> Gemäß des von Schumann postulierten Mechanismus<sup>[131]</sup> mißlingt die thermische Isomerisierung der *Z*-Konfigumere, da hier die direkte Enolisierung über einen konzertierten Mechanismus nicht möglich ist.<sup>37</sup>

Die zusätzlich zur Klärung der Ursache der extremen Verbreiterung der <sup>13</sup>C-Signale der Doppelbindung aufgenommenen Tieftemperatur-<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren zeigen charakteristische Veränderungen. Bei beiden Isomeren kann man für alle Protonensignale eine Temperaturabhängigkeit feststellen. Besonders auffällig ist der Effekt bei den urethanischen Protonen, die nach Koaleszenz der Signale (Koaleszenztemperatur 280 K für **AS-1Z** bzw. 300 K für **AS-1E**) nach Abkühlen auf 240 K in jeweils drei Signale im Verhältnis 1:3:1 bzw. 1:6:1 aufspalten. Abbildung 5 zeigt die Entwicklung der Signalaufspaltung im *NH*-Bereich für das Dimer **AS-1Z** in Abhängigkeit von der Temperatur.

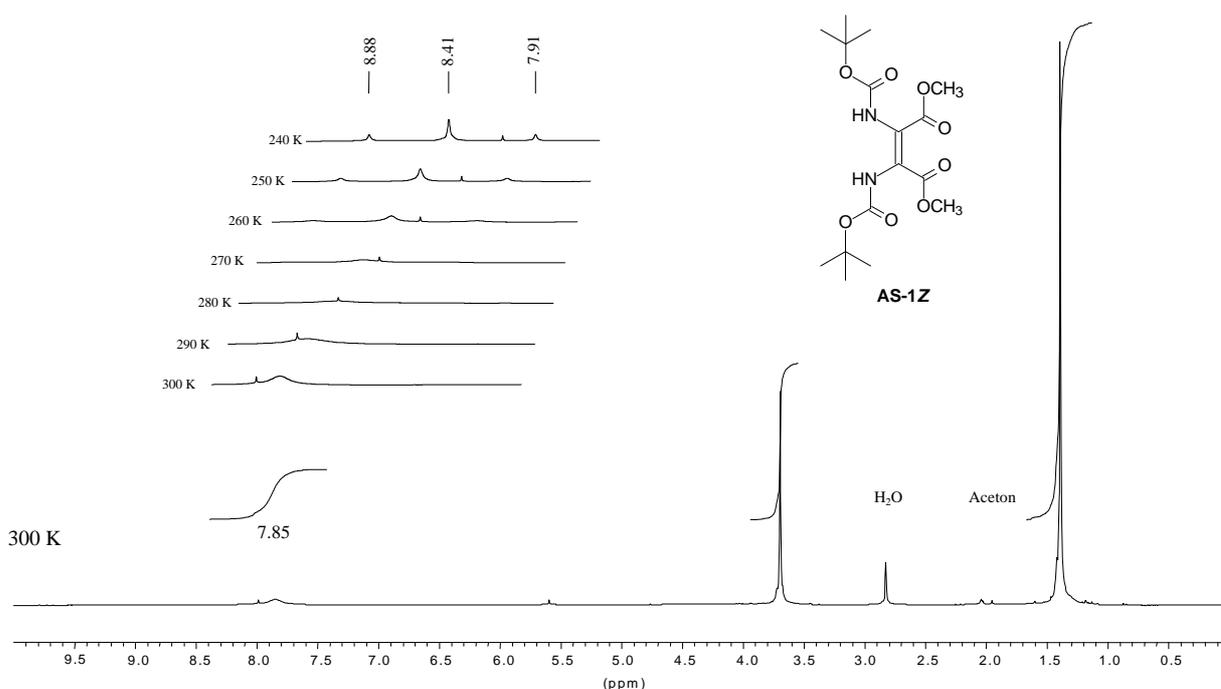


Abbildung 5: Temperaturabhängige <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **AS-1Z** (300 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton)

Für die nicht dargestellten Signale der Methylester und Boc-Schutzgruppen erfolgt ebenso eine Signalaufspaltung im Falle beider Konfigumere, aus der man aber aufgrund der starken Überlagerung keine weiteren Informationen ableiten kann.

<sup>36</sup> Die MMFF-Minimierung ergab für die *Z*-konfigurierte Verbindung **AS-1Z** im Vergleich zum *trans*-Olefin **AS-1E** eine Bevorzugung um 34 kJ/mol<sup>-1</sup>.<sup>[131]</sup>

<sup>37</sup> Nähere Details zur basischen Isomerisierung werden in Kapitel 6.1 behandelt.

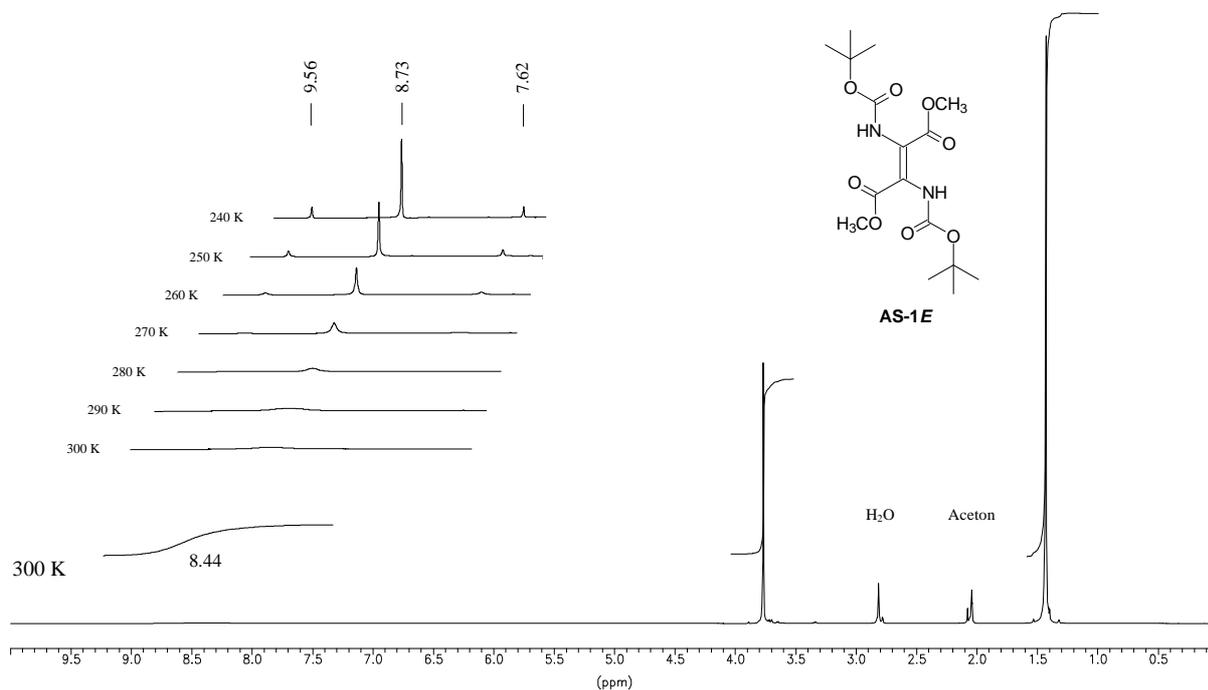


Abbildung 6: Temperaturabhängige  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von **AS-1E** (300 MHz,  $[\text{D}_6]$ Aceton)

In Abbildung 6 kann man für das Fumaroyl-Derivat **AS-1E** eine analoge Aufspaltung der Signale erkennen, die sich jedoch über einen größeren Bereich erstreckt.

Auch der Vergleich der bei 340 K, 300 K und 240 K aufgenommenen  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren zeigt eine auf dynamische Prozesse hinweisende Temperaturabhängigkeit der Resonanzen. Für alle Signale findet man in den Tieftemperatur-Spektren eine dreifache Aufspaltung. Beispielhaft lässt sich das am scharfen Signal für die Kohlenstoffatome der Doppelbindung des Dimeren **AS-1E** (125.6 ppm) und den beiden zusätzlichen Signalen bei 138.3 ppm und 111.5 ppm erkennen (vgl. Abbildung 7).

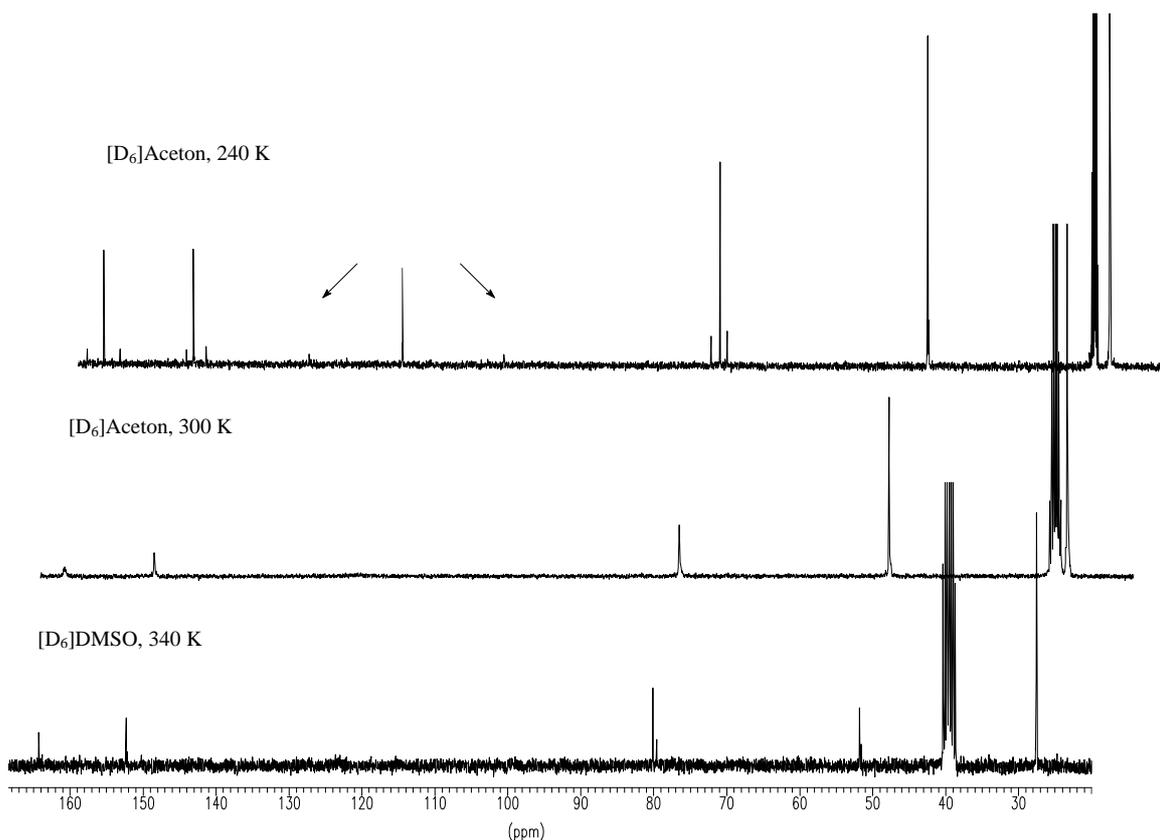


Abbildung 7: Temperaturabhängige  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von **AS-1E** (150 MHz)<sup>38</sup>

Durch Synthese der doppelbindungsmarkierten Stereoisomere **AS\*-1Z** und **AS\*-1E** konnte Schumann weitere Einblicke in das Koaleszenz-Verhalten der Aminosäuredimere gewinnen.<sup>[131]</sup> Mögliche  $^2J-(^{13}\text{C},^1\text{H})$ -Kopplungen zu den urethanischen Protonen oder  $^2J-(^{13}\text{C},^{13}\text{C})$ -Kopplungen konnten nicht beobachtet werden. Als besonders hilfreich erwiesen sich dabei aber die bei 240 K im Verschiebungsbereich der Doppelbindung auftretenden Dubletts mit  $^1J_{\text{CC}} = 89$  Hz für **AS\*-1Z** und  $^1J_{\text{CC}} = 92$  Hz für **AS\*-1E**, die durch die geminale Kopplung ( $^1J-(^{13}\text{C},^{13}\text{C})$ ) der  $^{13}\text{C}$ -markierten Doppelbindungskohlenstoffatome hervorgerufen werden. Da eine solche Kopplung jedoch nur auftreten kann, wenn die Doppelbindungsatome C-2 und C-2' magnetisch nicht äquivalent sind, konnte auf das Vorliegen einer zweiten, unsymmetrischen Verbindung, die sich mit der symmetrischen Struktur in einem Gleichgewicht befindet, geschlossen werden und so die Ursache für die beobachteten Koaleszenzen erkannt werden.<sup>39</sup>

<sup>38</sup> Die zum  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ -Spektrum gehörende ppm-Skala dient zur Orientierung; es wird jeweils ein Ausschnitt von 20 bis 170 ppm dargestellt.

<sup>39</sup> Über die Multiplizitäten der übrigen Signale kann aufgrund der zu geringen Intensitäten keine Aussage gemacht werden.

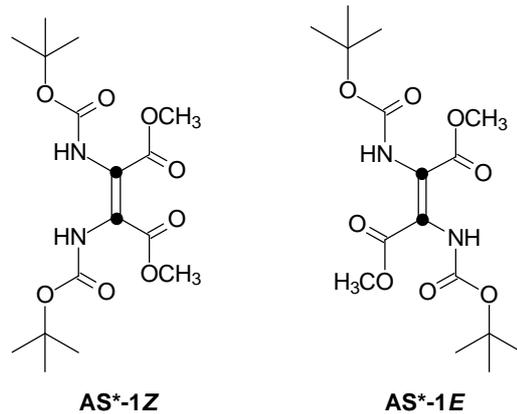


Abbildung 8 und Abbildung 9 zeigen die temperaturabhängige Signalentwicklung an der markierten Doppelbindung in den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der beiden Isomere **AS\*-1Z** und **AS\*-1E**. Bei Raumtemperatur erstreckt sich das verbreiterte Signal für die Atome der zentralen Doppelbindung jeweils über einen Bereich von etwa 10 ppm.

Es treten die gleichen dynamischen Effekte wie bei den unmarkierten Verbindungen auf; ähnlich wie im Protonenspektrum ist die Aufspaltungsbreite der Signale für die *trans*-Verbindung **AS\*-1E** (Dubletts bei 138.3 ppm und 111.5 ppm) wiederum deutlich größer als für das entsprechende Maleinsäure-Derivat **AS\*-1Z** (Dubletts bei 128.4 ppm und 121.4 ppm).

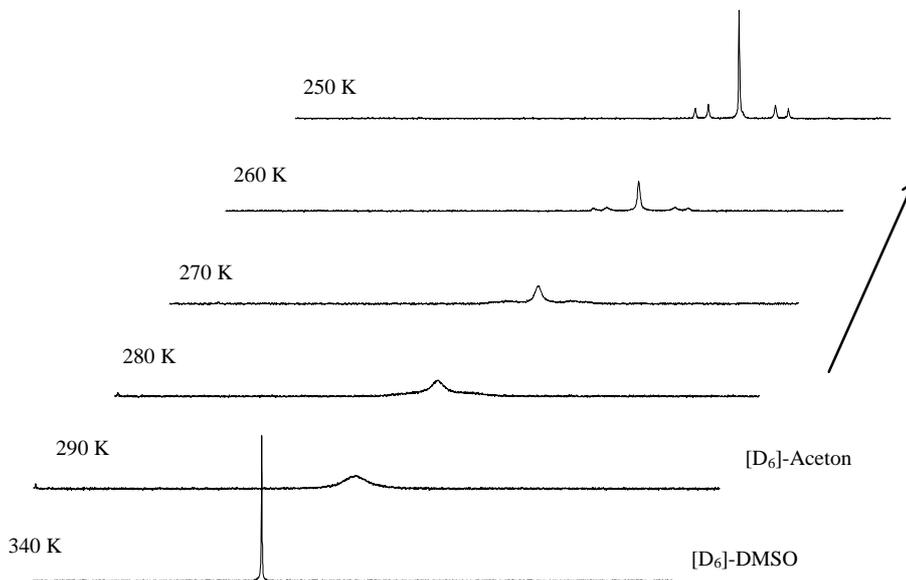


Abbildung 8: Koaleszenz der Doppelbindungssignale von **AS\*-1Z** (75 MHz)<sup>40</sup>

<sup>40</sup> Dargestellt ist in den beiden Abbildungen jeweils ein Bereich von etwa 45 ppm.

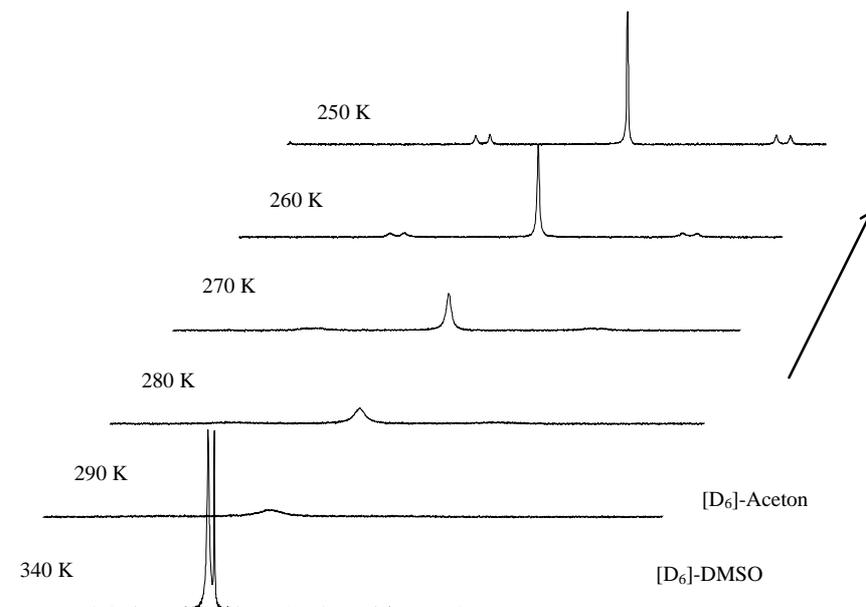
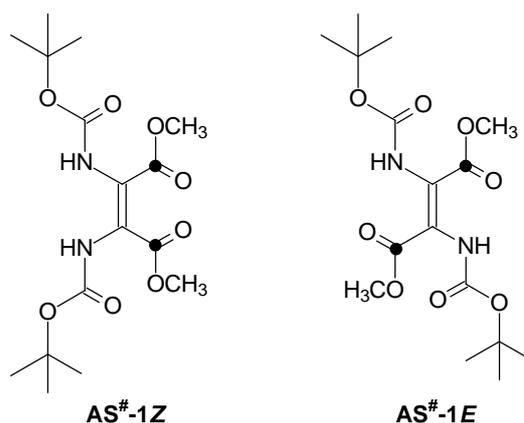


Abbildung 9: Koaleszenz der Doppelbindungssignale von **AS<sup>#</sup>-1E** (75 MHz)<sup>40, 41</sup>

Um die Beobachtung eventuell auftretender vicinaler  $^3J-(^{13}\text{C}, ^{13}\text{C})$ -Kopplungen zu ermöglichen, die aufgrund ihrer Diederwinkelabhängigkeit<sup>[173]</sup> weitere Informationen über die Geometrie und Struktur der bei tiefer Temperatur beobachteten unsymmetrischen Verbindungen liefern sollten, werden die beiden stereoisomeren, an den beiden Carboxylkohlenstoffatomen markierten Verbindungen **AS<sup>#</sup>-1Z** und **AS<sup>#</sup>-1E** synthetisiert.<sup>42</sup>



<sup>41</sup> Das bei 340 K beobachtbare und zu höherem Feld verschobene zweite Singulett ist dem Maleoyldimeren **AS<sup>#</sup>-1Z** zuzuordnen, das durch die thermische Isomerisierung des Fumaroyldimeren **AS<sup>#</sup>-1E** entsteht.

<sup>42</sup> Die Synthese erfolgt ausgehend von käuflichem  $[1-^{13}\text{C}]$ -Glycin gemäß den im Experimentellen Teil (Kapitel 12.3) beschriebenen Standardverfahren über fünf Stufen in einer Gesamtausbeute von 79 %.

Das unterschiedliche Kopplungsmuster, das sich in den Tieftemperaturspektren (siehe Abbildung 10) für die markierten Carboxylkohlenstoffatome der im Gleichgewicht vorliegenden unsymmetrischen Verbindungen zeigt, gibt einen Hinweis auf die Geometrie dieser Strukturen.

Während man im Fall des *Z*-Dimeren **AS<sup>#</sup>-1Z** zwei "Singulets" beobachtet, findet man für die *E*-Verbindung **AS<sup>#</sup>-1E** zwei Dubletts mit  ${}^3J_{CC} \cong 5$  Hz. Da sich die Winkelabhängigkeit solcher vicinalen  ${}^3J-(^{13}\text{C},^{13}\text{C})$ -Kopplungen in größeren Kopplungskonstanten für *trans*-Anordnungen im Vergleich zu *cis*-Strukturen ausdrückt,<sup>[174, 175]</sup> darf man annehmen, daß die *trans*-Geometrie der ursprünglichen Struktur bei der unsymmetrischen Verbindung von **AS<sup>#</sup>-1E** (bzw. analog die *cis*-Anordnung bei **AS<sup>#</sup>-1Z**) erhalten bleibt.

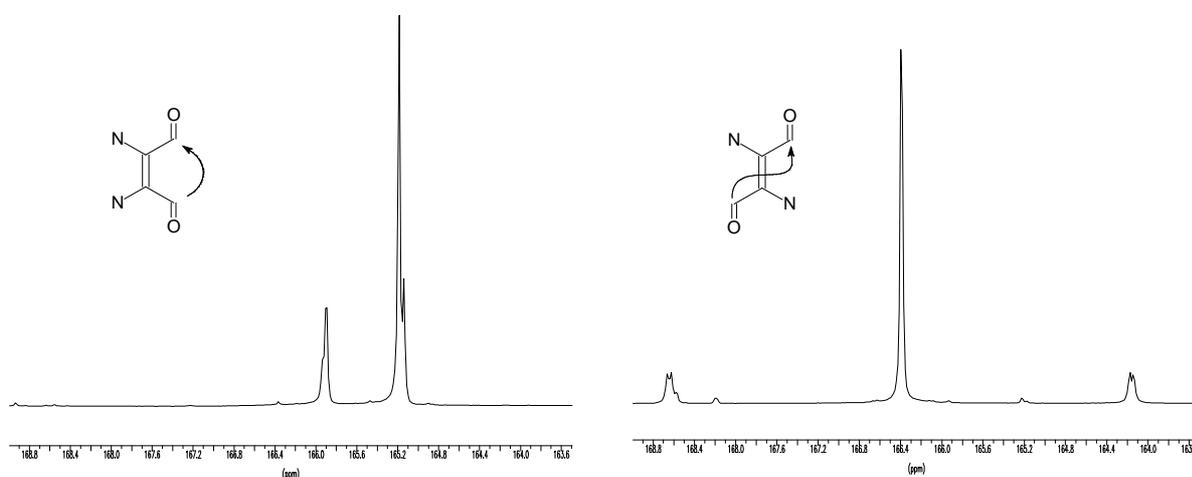


Abbildung 10: Ausschnitte der <sup>13</sup>C-NMR-Tieftemperaturspektren von **AS<sup>#</sup>-1Z** (links) und **AS<sup>#</sup>-1E** (rechts), (150 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton, 240 K)

Im Unterschied zu den Dimeren **AS<sup>#</sup>-1Z** und **AS<sup>#</sup>-1E** können in den Protonenspektren der Verbindungen **AS<sup>#</sup>-1Z** und **AS<sup>#</sup>-1E** auch (<sup>13</sup>C,<sup>1</sup>H)-Kopplungen beobachtet werden. Bei Raumtemperatur erscheinen die Methylesterprotonen im Spektrum als Dubletts ( ${}^3J_{CH} \cong 3.6$  Hz); zu den NH-Protonen zeigt sich aufgrund der starken Verbreiterung keine  ${}^3J-(^{13}\text{C},^1\text{H})$ -Kopplung. Neben den bereits bekannten Effekten treten bei Abkühlung zusätzliche charakteristische Effekte auf. So erkennt man bei 240 K für beide Verbindungen eine Aufspaltung der Signale der Methylesterprotonen in jeweils drei Dubletts unterschiedlicher Intensität. Von den erwarteten  ${}^3J-(^{13}\text{C},^1\text{H})$ -Kopplungen zu den jetzt scharfen Heteroatom-Protonensignalen findet man jedoch nur im Spektrum des Dimeren **AS<sup>#</sup>-1E** ein der unsymmetrischen Verbindung zuzuordnendes Signal, das als Dublett ( ${}^3J_{CH} = 6.2$  Hz) erscheint (siehe Abbildung 11 und Abbildung 12). Aufgrund des Fehlens analoger Kopplungen für die vergleichbaren Signale muß man für die Strukturaufklärung die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß diese Kopplung der Größenordnung nach auch einer  ${}^2J-(^{13}\text{C},^1\text{H})$ -Kopplung zugeordnet werden kann.

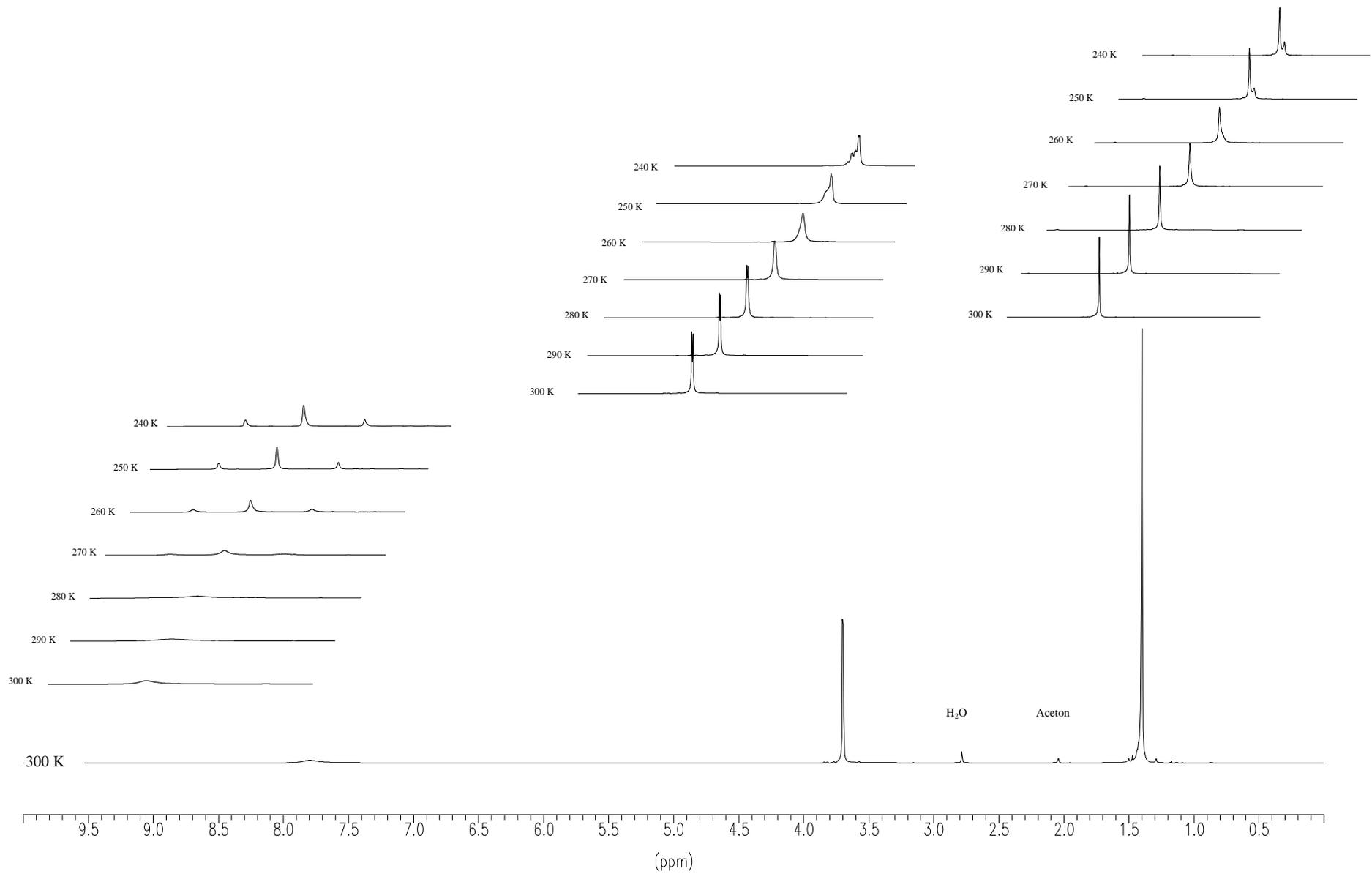


Abbildung 11: Temperaturabhängige  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **AS<sup>#</sup>-1Z** (300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ )

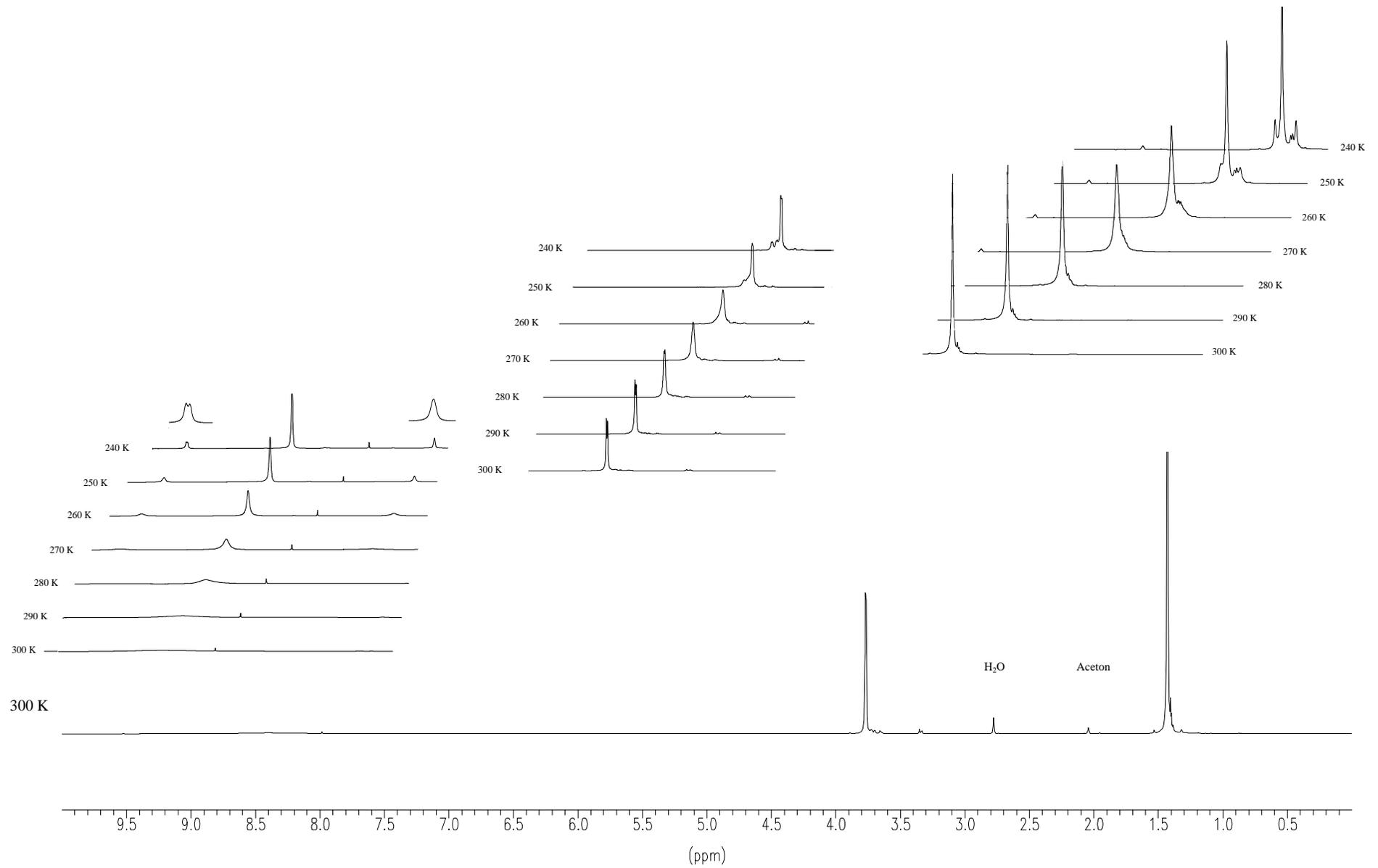


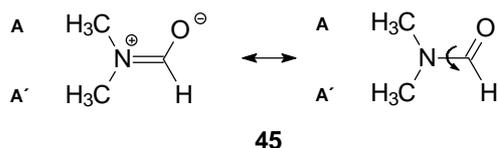
Abbildung 12: Temperaturabhängige  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **AS<sup>#</sup>-1E** (300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ )

### 2.3.2 Aufklärung der Koaleszenz-Strukturen

Als Ursache für die charakteristische, starke Verbreiterung der Signale der zentralen Doppelbindung der Dimere im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum kann mit Hilfe der oben beschriebenen Ergebnisse ein dynamischer Prozeß postuliert werden. Zu klären ist, welche Strukturen und Verbindungen an den für die Stereoisomere **AS-1Z** und **AS-1E** beobachteten Koaleszenzphänomenen beteiligt sind.

Mit Hilfe der  $^{13}\text{C}$ -Markierungsexperimente können die in den Tieftemperaturspektren beider Isomere auftretenden Signale jeweils einem Molekül unsymmetrischer Struktur zugeordnet werden, dessen Grundgeometrie der jeweiligen Hauptverbindung ähnelt.

Im Unterschied zu dem häufig auftretenden "entarteten" Austausch ( $A \rightleftharpoons A'$ ), bei dem die Koaleszenz zwischen zwei diastereotopen Gruppen innerhalb eines Moleküls beispielsweise durch Rotation um eine partielle Doppelbindung erfolgt (z. B. die Methylgruppen A und A' in *N,N'*-Dimethylformamid (**45**)),<sup>[176]</sup> ist die Situation im Fall dieser beiden Dimere wesentlich komplexer.



Hier handelt es sich in Analogie zu Keto-Enol-Tautomerien<sup>[173, 177]</sup> um Koaleszenz zwischen zwei strukturisomeren Formen einer Verbindung. Im Falle der Dimere stehen in Lösung jeweils zwei isomere Strukturen miteinander in einem Gleichgewicht, das auf der Seite der symmetrischen Verbindung liegt. Nur bei tiefer Temperatur können beide Verbindungen aufgrund des langsamen Austausches nebeneinander detektiert werden. Bei Raumtemperatur befindet sich das System am Koaleszenzpunkt (vgl. Verbreiterung der *NH*-Signale bzw. der Doppelbindungsresonanzen), während bei hoher Temperatur die Umwandlung so rasch erfolgt, daß man nur einen gemittelten Signalsatz beobachtet.

Betrachtet man die Situation exemplarisch am Beispiel der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung der Dimere **AS-1Z** und **AS-1E**, so findet hier ein  $A_2/BC$ -Austausch zwischen den symmetrieäquivalenten  $^{13}\text{C}$ -Kernen A sowie den  $^{13}\text{C}$ -Kernen B und C der unsymmetrischen Isomere statt, wie in Abbildung 13 vereinfacht dargestellt (vgl. dazu auch Abbildung 8 und Abbildung 9).

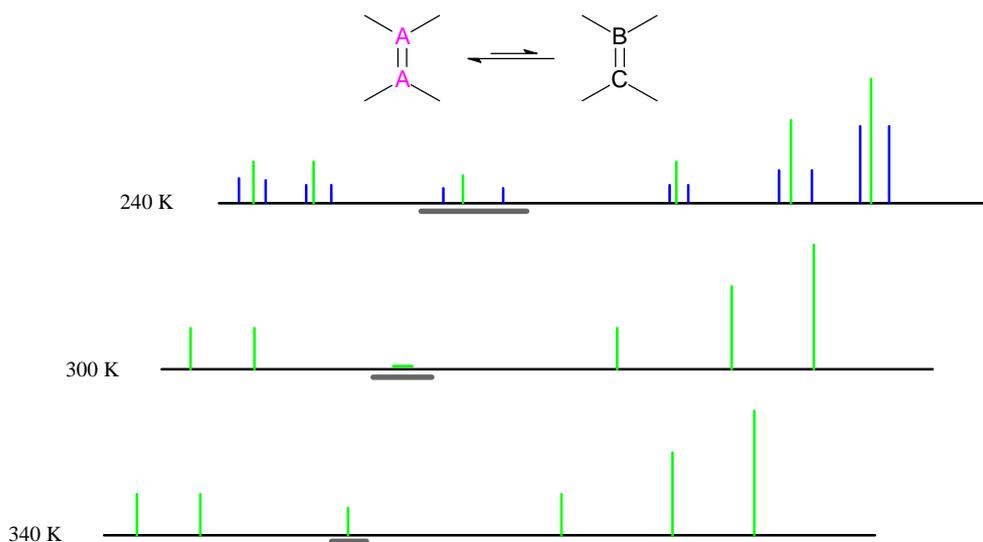


Abbildung 13: Theoretische Betrachtung der Koaleszenz des  $A_2/BC$ -Systems

Durch die gezielte Synthese von Vergleichsverbindungen und deren spektroskopischer Untersuchung sollen weitere Hinweise zur Strukturaufklärung der unsymmetrischen "Tieftemperatur-Spezies" gewonnen werden. Dabei wird wegen der Analogie der beobachteten Effekte trotz ihrer unterschiedlichen Stärke zunächst davon ausgegangen, daß der Verlust der Symmetrie bei beiden Dimeren **AS-1Z** und **AS-1E** die gleiche Ursache hat.

Für die Bildung der unsymmetrischen, isomeren Verbindungen kommen neben einer Beteiligung der push-pull-substituierten Doppelbindung oder Wasserstoffbrücken-stabilisierten Strukturen, wie sie bereits in Kapitel 2.2.2 als schleifen-bildende Strukturelemente postuliert wurden, auch Amidresonanz-Strukturen in Frage.

### Amidresonanz-Strukturen

Aufgrund der gehinderten Rotation um die C-N-Einfachbindung von Amiden kann man zwischen *cis*- und *trans*-Isomeren unterscheiden. Der Anteil solcher energiereicher, cisoider Strukturen ist in natürlichen Peptiden mit 0.05 % nur gering,<sup>[1]</sup> kann aber NMR-spektroskopisch untersucht werden.<sup>[178]</sup>

Um auszuschließen, daß die bei tiefer Temperatur beobachteten Signalaufspaltungen die Folge des Auftretens solcher, möglicher Amidresonanz-Strukturen der urethanischen Schutzgruppen sind, wird zur Abschätzung der Größenordnung dieser Effekte zunächst die entsprechende monomere Verbindung Boc-Glycin-methylester (**46**) bei tiefer Temperatur vermessen.

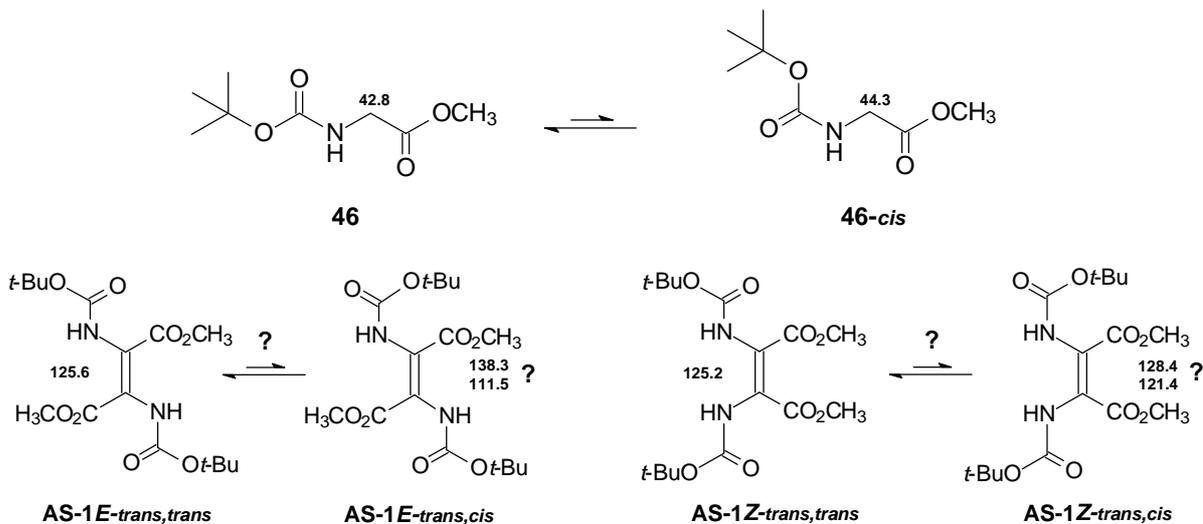


Abbildung 14: Amidresonanz als mögliche Ursache für das Koaleszenzphänomen

Man sieht zusätzlich einen schwachen Signalsatz, der dem entsprechenden *cis*-Isomer **46-cis** zugeordnet werden kann. Die maximale Differenz zwischen den analogen Signalgruppen ist aber mit 1.5 ppm für das  $\alpha$ -Kohlenstoff-Atom deutlich geringer als die Aufspaltung der Doppelbindungssignale der Dimere **AS-1E** (27 ppm) und **AS-1Z** (7 ppm). Abbildung 14 zeigt für das Maleinsäure-Derivat und das Fumaroyldimer nur die jeweils statistisch betrachtet wahrscheinlichste unsymmetrische Resonanzstruktur.

Um einen Gegenbeweis für die tatsächliche Beteiligung solcher Amidresonanzphänomene am Auftreten der zusätzlichen Signale, die für Dimere mit carboxamidischen Schutzgruppen charakteristisch sein sollten, zu führen, wird als Kontrollexperiment das Tieftemperaturverhalten eines Dimeren mit *N*-terminalen Sulfonylgruppen **AS-3E** untersucht.<sup>43</sup> Die wiederum vorausgehende Betrachtung der Tieftemperspektren des monomeren *N*-Benzolsulfonylaminoglycin-methylesters zeigt keine Veränderungen im Vergleich zu den Raumtemperaturespektren, da die Rotation um die S-N-Bindung in der Regel<sup>44</sup> nicht eingeschränkt ist.<sup>[180-182]</sup>

Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden mit dem in 2,2'-Position <sup>13</sup>C-markierten Dimeren **AS\*-3E** durchgeführt, um vor allem im Aromatenbereich eine exakte Signalzuordnung vornehmen zu können.

<sup>43</sup> Synthese und Röntgenstruktur des Dimeren **AS-3E** und analoger Verbindungen sind Gegenstand von Kapitel 4.2.

<sup>44</sup> Für das Auftreten einer solchen Rotationseinschränkung sind nur sehr wenige Beispiele bekannt.<sup>[179]</sup>

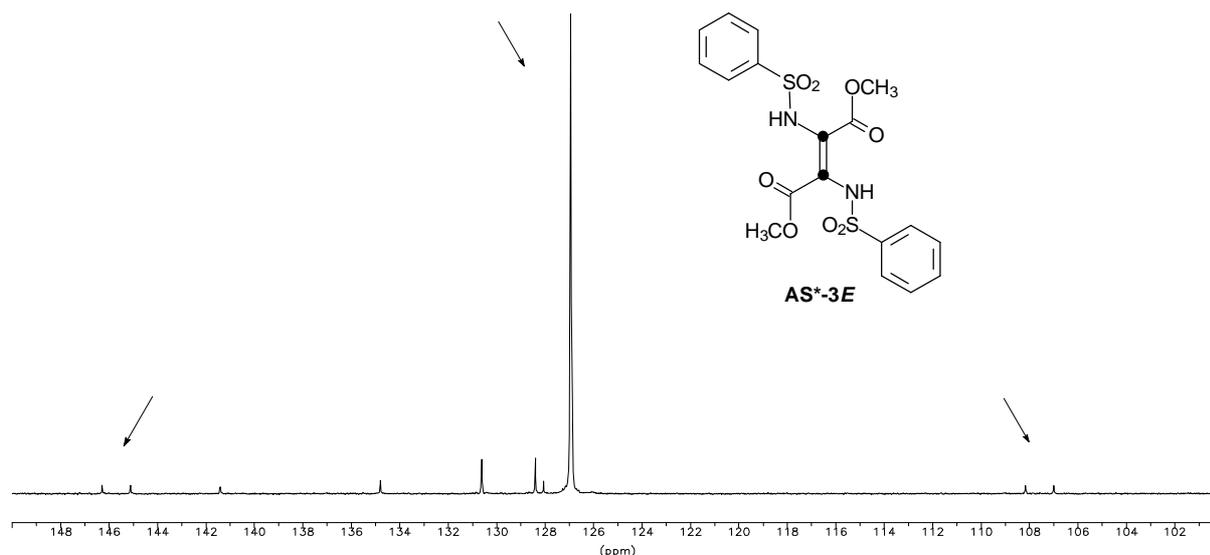


Abbildung 15: Ausschnitt des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Tieftemperaturspektrums von **AS\*-3E** (75 MHz,  $[\text{D}_6]$ Aceton, 240 K)

Sowohl in den Tieftemperaturspektren wie auch in den Raumtemperatur- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren findet man die charakteristische Aufspaltung mit den zwei miteinander koppelnden Dubletts ( $^1J_{\text{CC}} = 88 \text{ Hz}$ ) im Verschiebungsbereich der Doppelbindung; der Anteil der unsymmetrischen Verbindung ist jedoch im Vergleich zum Dimeren **AS\*-1E** erheblich geringer.

Die Theorie, daß die Amidresonanzen die Ursache der Koaleszenzeffekte sind, kann also letztlich mit Hilfe des oben geschilderten Kontrollversuchs verworfen werden.

Als weitere Möglichkeit für die strukturelle Asymmetrie muß die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken-Bindungen und die potentielle Fixierung solcher unsymmetrischer Strukturen untersucht werden.

### Intramolekulare Wasserstoffbrücken-Bindungen

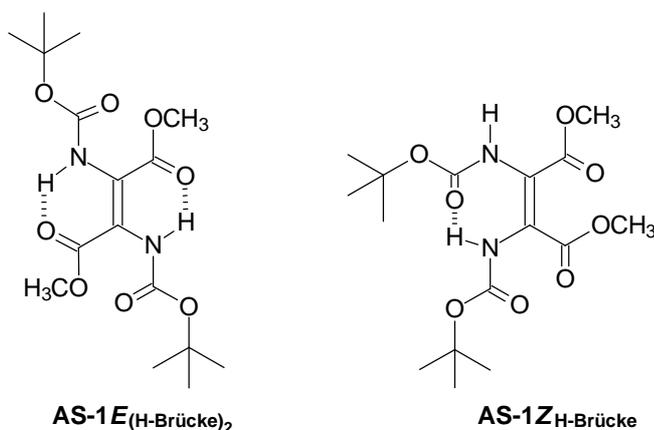
Vor allem heteronukleare inter- und intramolekulare Wasserstoffbrücken besitzen wegen ihrer Schlüsselrolle bei der Stabilisierung von Protein- und Nukleinsäure-Sekundärstrukturen und ihrer Beteiligung an der Regulierung der Selektivität und Geschwindigkeit enzymatischer Reaktionen große biologische Bedeutung.<sup>[183]</sup>

Wie bereits bei der Betrachtung der Strukturelemente (vgl. Kapitel 2.2.2) erwähnt, ergeben Kraftfeldrechnungen und die Daten der Röntgenstrukturanalysen<sup>[131]</sup> Hinweise auf das Vorliegen intramolekularer Wasserstoffbrücken-Bindungen bei beiden Dimeren **AS-1Z** und **AS-1E**, die sich jedoch zunächst im Zuge der Hochtemperatur-NMR-Messungen nicht bestätigen ließen.

Während im Falle der *trans*-Verbindung **AS-1E** grundsätzlich die Möglichkeit zur Ausbildung zweier äquivalenter H-Brücken besteht, kann für das Maleoyldimer **AS-1Z** das Entstehen einer unsymmetrischen Struktur durch Brücken-Bildung zwischen dem NH-Proton der einen

---

urethanischen Schutzgruppe und dem carbonylischen Sauerstoffatom der anderen Urethan-Gruppe angenommen werden.



Die symmetrieäquivalenten Wasserstoffbrücken des Fumaroyldimeren ähneln den starken Brücken,<sup>45</sup> die man beispielsweise von  $\beta$ -Enaminoketonen kennt,<sup>[184]</sup> und lassen sich daher der Klasse der sogenannten resonance-assisted H-Brücken (RAHB, auch  $\pi$ -kooperative Wasserstoffbrücke genannt) zuordnen. Die intramolekulare Wasserstoffbrücke des *cis*-Isomers besitzt zwar eine ähnliche Geometrie, jedoch keine Möglichkeit zur Konjugation (vgl.  $\beta$ -Aminoketone).<sup>[185]</sup>

Um die Vermutung zu bestätigen, daß die beobachteten Koaleszenzeffekte durch solche Wasserstoffbrücken-Strukturen hervorgerufen werden, wird zur Kontrolle die dimethylierte Verbindung **AS-4Z**, bei der die Möglichkeit zur Ausbildung derartiger Wasserstoffbrücken nicht besteht, synthetisiert<sup>46</sup> und die Temperaturabhängigkeit der NMR-Spektren untersucht (vgl. Abbildung 16).

---

<sup>45</sup> Unabhängig von der tatsächlichen Natur der Wasserstoffbrücke werden starke Wasserstoffbrücken in der Literatur oftmals auch als Low-Barrier H-Bonds (LBHB) bezeichnet, zu denen auch geladene Strukturen, wie beispielsweise Salzbrücken zählen.

<sup>46</sup> Synthese und Anwendung *N*-alkylierter Aminosäure- und Peptidimere werden im folgenden Kapitel 3 behandelt.

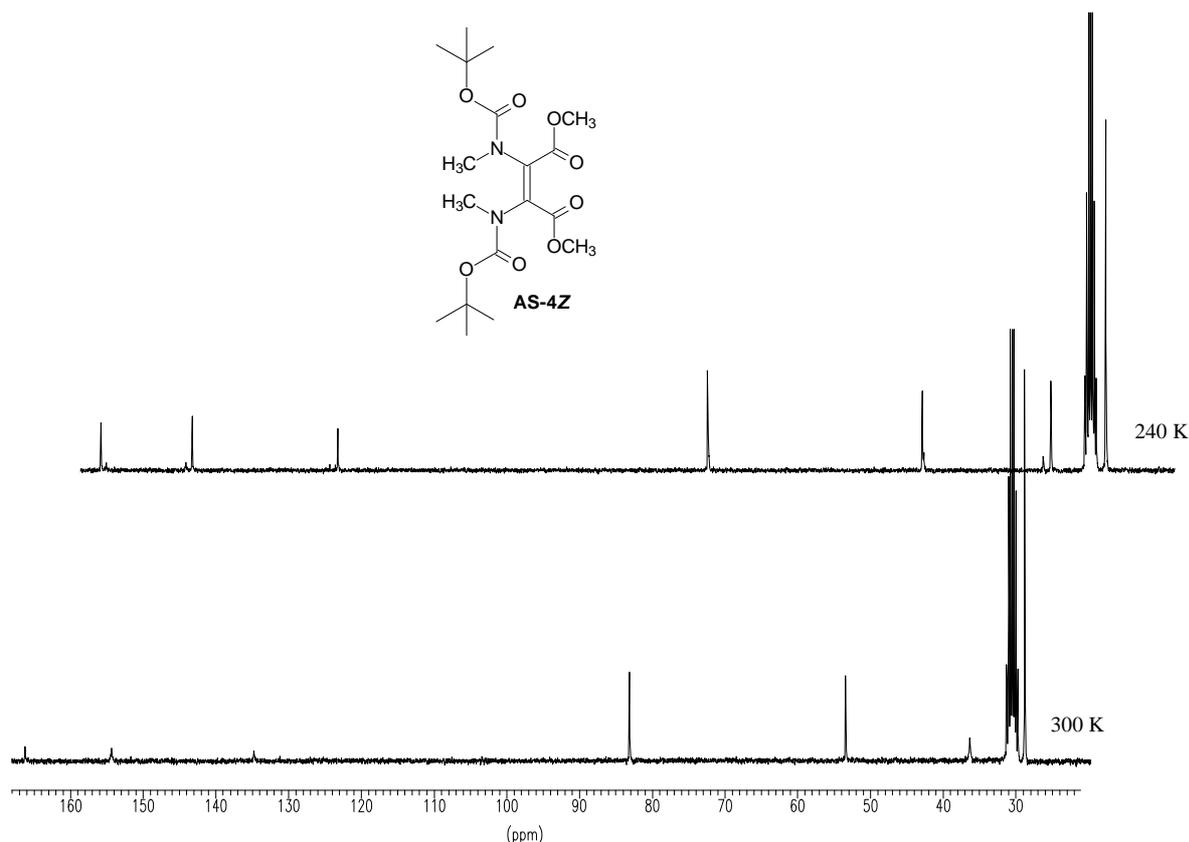


Abbildung 16:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Raum- und Tieftemperaturspektrum von **AS-4Z** (75 MHz,  $[\text{D}_6]$ Aceton)<sup>47</sup>

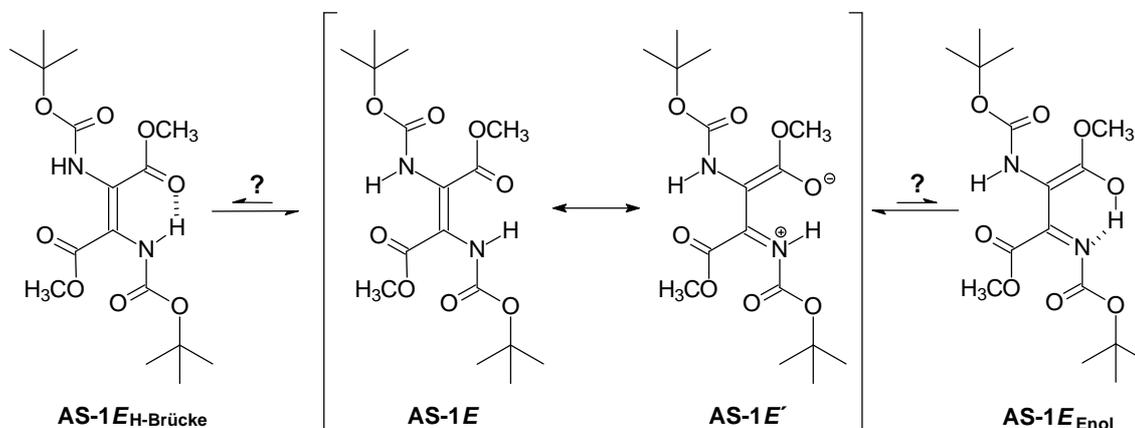
Wie erwartet, findet man hier im Tieftemperatur- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum nicht das vom unmethylierten Dimeren **AS-1Z** bekannte Aufspaltungsmuster, sondern nur geringe Aufspaltungen, die eher an die bereits beschriebenen Amidresonanzeffekte erinnern. Auffällig ist auch die bereits im Raumtemperaturspektrum vergleichsweise hohe Intensität des Signals für die Doppelbindungskohlenstoffatome (134.8 ppm), die sich hier in gleicher Größenordnung wie die Intensität der anderen quartären Kohlenstoffatome bewegt.

Für die *Z*-konfigurierte Verbindung erscheint die oben postulierte unsymmetrische Struktur **AS-1Z<sub>H</sub>-Brücke** daher als guter Vorschlag, wohingegen bei der analogen Betrachtung für das Fumarsäurederivat weiterhin das Problem der geforderten Asymmetrie der Struktur und der deutlich größeren Effekte bestehen bleibt; auch bleibt unklar, was die Ursache für das nur einmal auftretende Dublett im Tieftemperaturspektrum von **AS<sup>#</sup>-1E** ist.

Neben einer unsymmetrischen Struktur **AS-1E<sub>H</sub>-Brücke**, die durch Ausbildung nur einer der beiden möglichen Wasserstoffbrücken-Bindungen entsteht, könnte man bei Betrachtung der zwitterionischen Grenzstruktur **AS-1E'** und der vorliegenden Planarität im Bereich der

<sup>47</sup> Die zum unteren  $[\text{D}_6]$ Aceton-Spektrum gehörende ppm-Skala dient zur Orientierung; es wird jeweils ein Ausschnitt von 20 bis 170 ppm dargestellt.

Doppelbindung auch annehmen, daß diese Brücke durch intramolekulare [1,5]-Wasserstoffverschiebung ein "Abfangen" der polaren Grenzstruktur in Form eines Enols **AS-1E<sub>Enol</sub>** erlaubt.<sup>48</sup>



Da ersichtlich ist, daß der Unterschied zwischen den beiden möglichen unsymmetrischen Strukturen nur minimaler Natur ist, war mit dem bisherigen Kenntnisstand keine eindeutige Entscheidung möglich.

Als hilfreich erwies sich hier auch die nähere Untersuchung verschiedener <sup>13</sup>C-markierter und unmarkierter monoalkylierter Aminosäuredimere (vgl. dazu Kapitel 3.1.2; S.63). Neben Hinweisen auf den <sup>3</sup>J(<sup>13</sup>C,<sup>1</sup>H)-Charakter des für **AS<sup>#</sup>-1E** beobachteten Dubletts<sup>49</sup> infolge der Stabilisierung einer, gemäß der Karplus-Beziehung, günstigen *trans*-Anordnung der vicinalen Kopplungspartner statt einer denkbaren <sup>2</sup>J(<sup>13</sup>C,<sup>1</sup>H)-Kopplung im Falle der enolischen Struktur **AS-1E<sub>Enol</sub>**, gelingt durch Vergleich mit den spektroskopischen Daten des monomethylierten Fumarsäurederivats **AS-5E** eine Signalzuordnung. Für diese auch durch Röntgenstrukturanalyse charakterisierte Verbindung beobachtet man sowohl im <sup>1</sup>H-NMR- als auch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ähnliche Verschiebungen wie für die unsymmetrische Gleichgewichtsstruktur von **AS-1E**; eine eindeutige Zuweisung der Signale der beiden Doppelbindungskohlenstoffatome der Monomethylverbindung **AS-5E** ist mit Hilfe eines HMBC-NMR-Experiments und einem Vergleich mit literaturbekannten Daten<sup>[188]</sup> möglich.

<sup>48</sup> Bei zusätzlicher Stabilisierung, beispielsweise durch die Resonanzenergie eines aromatischen Systems, beobachtet man eine meist vollständige Bevorzugung des imino-enolischen Tautomers gegenüber der Enamino-Form. Erst kürzlich wurde über die röntgenstrukturanalytische Untersuchung der Coexistenz beider Tautomere am Beispiel der thermochromen Kristalle von *N*-Salicyliden-anilinen und anderer *ortho*-Hydroxy-Schiff-Basen berichtet.<sup>[186, 187]</sup>

<sup>49</sup> Bei verschiedenen [1,1]-markierten, alkylierten Derivaten lassen sich Kopplungen vergleichbarer Größe beobachten, deren Existenz jedoch nicht auf das Vorliegen enolischer Strukturen (<sup>2</sup>J<sub>CH</sub>) zurückzuführen ist.

Abbildung 17 zeigt die Zuordnung für die wichtigsten Signale der beiden Wasserstoffbrücken-stabilisierten Strukturen.

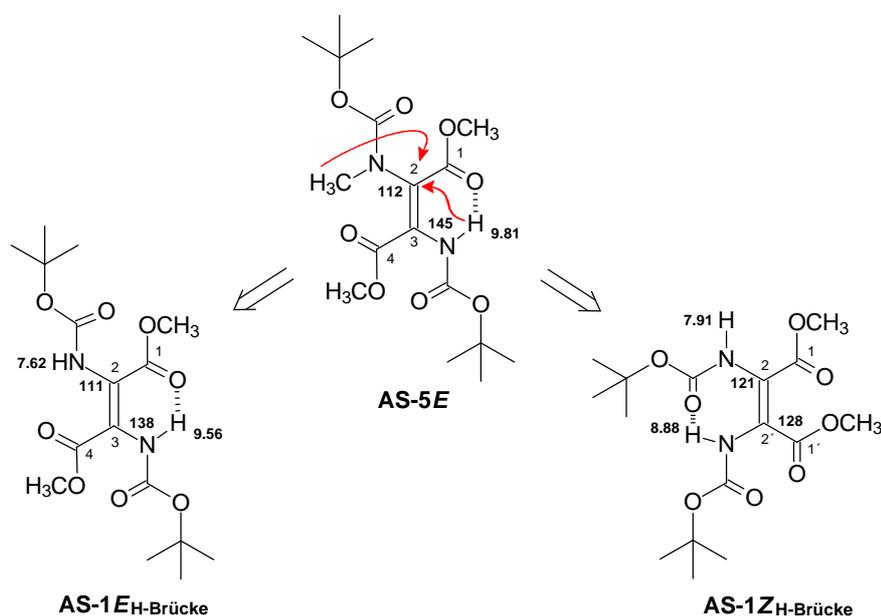


Abbildung 17: NMR-Signaluordnung mit Hilfe der Vergleichsverbindung **AS-5E**

Eine Röntgenstrukturanalyse der monomethylierten Verbindung (vgl. Abbildung 18) zeigt nicht nur die für die Ausbildung der intramolekularen Wasserstoffbrücken-Bindung geforderte planare Anordnung der beteiligten Substituenten, sondern weist auch durch die im Vergleich zu den entsprechenden Daten der Röntgenstruktur von **AS-1E**<sup>[131]</sup> veränderten Werte für Bindungslängen und -winkel auf die starke Polarisierung der Verbindung durch diese Wasserstoffbrücke ( $d(\text{O}^{\cdots}\text{H})$  1.68 Å)<sup>50</sup> hin. Dies spiegelt sich nicht zuletzt in den <sup>13</sup>C-NMR-Verschiebungen für die Doppelbindungskohlenstoffatome wider; so ist beispielsweise der Tieffeldshift für Kohlenstoffatom C-3 aufgrund der bekannten Abhängigkeit der chemischen Verschiebung von der Elektronendichte in der Umgebung des betrachteten Kerns auf eine positive Polarisierung zurückzuführen. Auch der Abstand  $d(\text{N}^{\cdots}\text{O})$  von 2.68 Å,<sup>51</sup> der ebenfalls zur Beurteilung der Stärke von Wasserstoffbrücken herangezogen werden kann, und die relativ große Aufweitung der Stickstoff-Wasserstoff-Bindung sprechen für eine relativ starke Wasserstoffbrücken-Bindung.

<sup>50</sup> Ähnliche Effekte beschreibt Fallon bei der Untersuchung eines Aminocrotonsäure-Derivat.<sup>[189]</sup>

<sup>51</sup> Übliche Werte für diese Abstände liegen bei intramolekularen, homo- oder heteronuklearen Wasserstoffbrücken zwischen 2.50 Å und 2.64 Å ( $\beta$ -Ketoester-enole) bzw. 2.66 Å und 2.74 Å (2-Amino-acrylsäureester).<sup>[185]</sup>

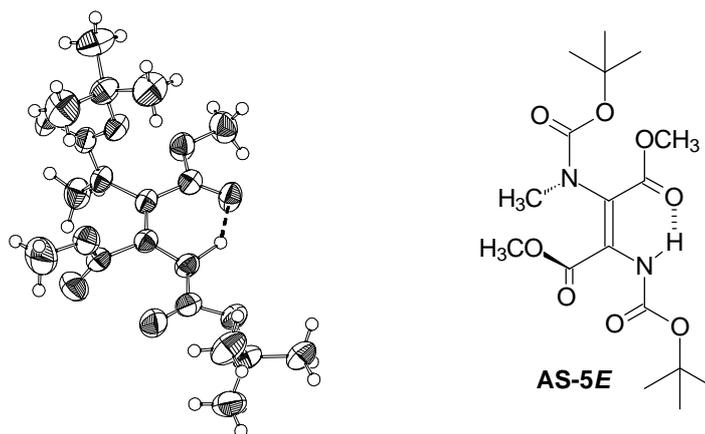


Abbildung 18: Röntgenstrukturanalyse der Monomethyl-Verbindung **AS-5E**

Die ausstehende, exakte Lokalisierung der Protonen im Molekül sollte nun, nach Zuordnung der Doppelbindungssignale, mit Hilfe eines Tieftemperatur-HMBC-Experiments anhand des jeweils charakteristischen Fernkopplungsmusters für die Heteroatom-Protonen möglich sein; dabei erwartet man für **AS-1E<sub>Enol</sub>** für das wasserstoffbrücken-fixierte Proton Korrelationen ( ${}^3J_{\text{CH}}$  und  ${}^4J_{\text{CH}}$ ) zu beiden Doppelbindungssignalen, während im Falle der Struktur **AS-1E<sub>H-Brücke</sub>** nur die  ${}^3J({}^{13}\text{C}, {}^1\text{H})$ -Kopplung zum hochfeldverschobenen Kohlenstoffatom C-2 sichtbar sein sollte.

Um Kopplungen überhaupt noch beobachten zu können, ist es nötig, für die betrachteten Signale eine kleinere Linienbreite als 20 Hz zu erreichen; dazu muß die Messung von **AS-1E** und **AS-1Z**, die zusätzlich als Vergleichstest dient, bei 210 K durchgeführt werden. Aufgrund der hier auftretenden ähnlichen Größe der  ${}^2J_{\text{CH}}$ - und  ${}^3J_{\text{CH}}$ -Kopplungen zeigt das 2D-Experiment jedoch nur diese Kopplungen; die  ${}^4J_{\text{CH}}$ -Korrelationen, die eine Zuordnung ermöglichen könnten, werden nicht beobachtet.

Dennoch gelingt die endgültige Strukturaufklärung der unsymmetrischen Gleichgewichts-Verbindung von **AS-1E** durch ein weiteres invers aufgenommenes heteronuklear-korreliertes NMR-Experiment. Dank der auch bei 210 K ausreichend guten Löslichkeit der Dimere **AS-1Z** und **AS-1E** können die  ${}^{15}\text{N}$ -HSQC-Spektren<sup>52</sup> ohne Synthese entsprechend  ${}^{15}\text{N}$ -angereicherter Derivate aufgenommen werden, um analog zu dem entsprechenden CH-Experiment eine Aussage über die (eventuelle) direkte Verknüpfung der Protonen mit dem Stickstoffatom zu erhalten.

<sup>52</sup> Erst mit Hilfe der Feldgradienten-Technik<sup>[190, 191]</sup> kann eine ausreichend hohe Empfindlichkeit, wie sie für die Beobachtung der in geringer Konzentration vorliegenden Nebenverbindungen im Gleichgewicht nötig ist, erreicht werden.

Betrachtet man beim Maleoylderivat **AS-1Z** den Ausschnitt für die tieffeldverschobenen Protonen, so zeigen alle drei Wasserstoffatome je eine Kopplung mit den entsprechenden Stickstoffkernen und damit das ausschließliche Vorliegen von *NH*-Protonen (siehe Abbildung 19).

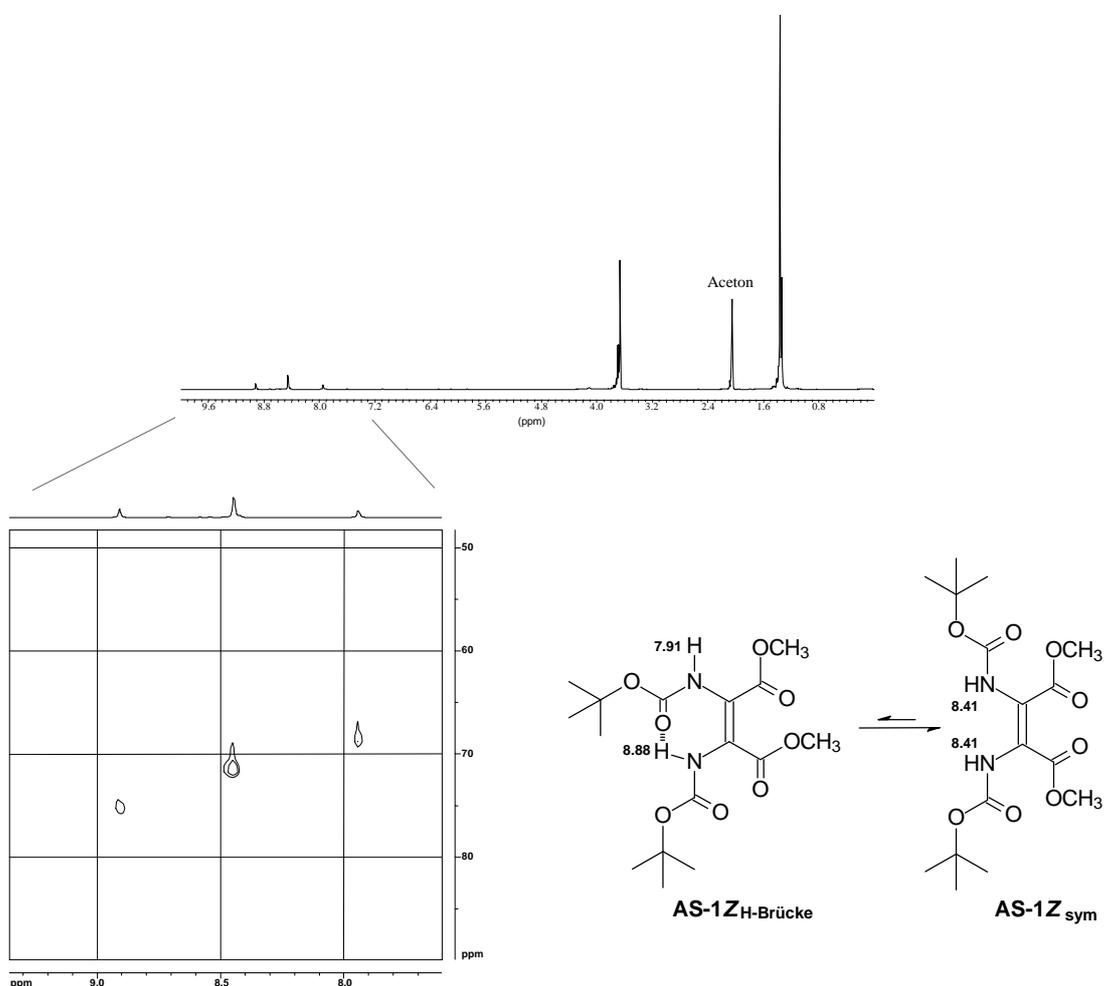


Abbildung 19: Ausschnitt des Tieftemperatur  $^{15}\text{N}$ -HSQC-Spektrums (210 K, 600 MHz,  $[\text{D}_6]$ Aceton) und *NH*-Verschiebungen für die Gleichgewichtsstrukturen von **AS-1Z** in Lösung<sup>53</sup>

Die chemische Verschiebungen der  $^{15}\text{N}$ -Kerne liegen mit Werten zwischen 65 ppm und 80 ppm<sup>54</sup> im üblichen Bereich für amidisch bzw. urethanisch gebundene Stickstoffatome.<sup>[193, 194]</sup> Die dabei auftretenden Aufspaltung für die  $^{15}\text{N}$ -Kerne der unsymmetrischen Verbindung ist jedoch relativ gering; etwas größer ist die Verschiebungsdifferenz wiederum für das *trans*-Isomer.

<sup>53</sup> Die Abbildung des internen  $^{15}\text{N}$ -Spektrums auf der F1-Achse fehlt, da aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses keine Signale zu erkennen sind.

<sup>54</sup> Die Referenzierung der  $^{15}\text{N}$ -chemischen Verschiebung erfolgt in der Literatur nicht einheitlich; hier beziehen sich die Angaben auf die  $^{15}\text{NH}_4\text{NO}_3$ -Skala.<sup>[192]</sup>

Auch für das *trans*-Isomer **AS-1E** findet man im Bereich der tieffeldverschobenen Protonen sowohl für das Hauptsignal der symmetrischen Verbindung als auch für die beiden Resonanzen der unsymmetrischen Verbindung Korrelationen zu Stickstoffkernen (siehe dazu Abbildung 20).

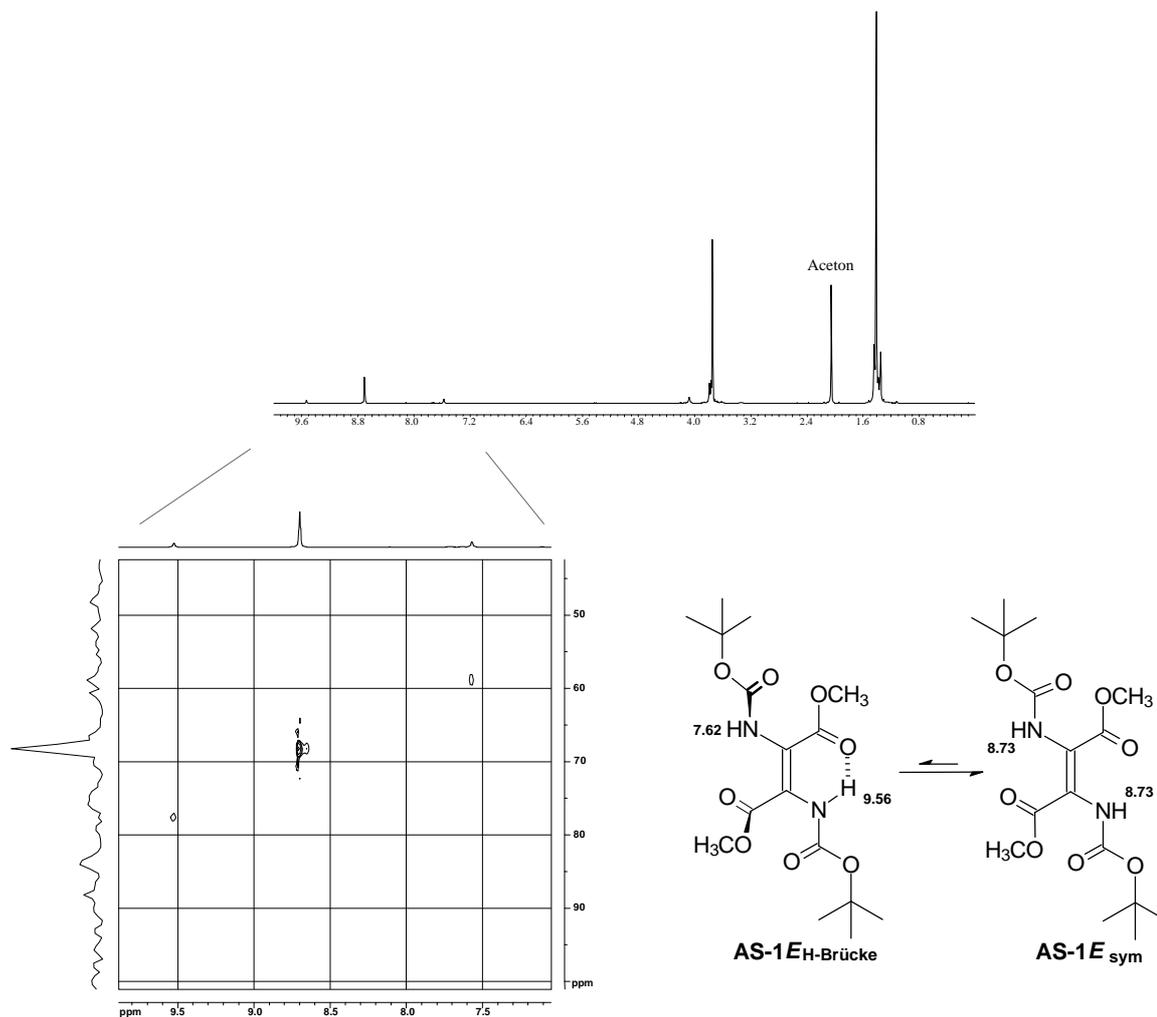


Abbildung 20: Ausschnitt des Tieftemperatur  $^{15}\text{N}$ -HSQC-Spektrums (210 K, 600 MHz,  $[\text{D}_6]$ Aceton) und NH-Verschiebungen für die Gleichgewichtsstrukturen von **AS-1E** in Lösung<sup>55</sup>

Damit ist geklärt, daß auch die isomere, für die Koaleszenzphänomene verantwortliche Gleichgewichts-Verbindung des Dimeren **AS-1E** eine wasserstoffbrücken-stabilisierte Struktur besitzt. Die Beobachtung einer direkten Korrelation des tieffeldverschobenen Protons bei 9,56 ppm zu einem Stickstoffkern spricht für eine bevorzugte Position des Protons in dieser resonanzstabilisierten, heteronuklearen Wasserstoffbrücke ( $R_3$ -RAHB) am Stickstoff. Eine

<sup>55</sup> In Analogie zu verschiedenen Röntgenstrukturen (vgl. Abbildung 18 und Abbildung 27) muß man auch für die Gleichgewichtsstruktur **AS-1E<sub>H-Brücke</sub>** annehmen, daß die nicht an der starken Wasserstoffbrücke beteiligten Substituenten der Doppelbindung "entkoppelt" vorliegen, d. h. aus der Doppelbindungsebene herausgedreht sind.

---

Beteiligung der enolischen Struktur ist dennoch nicht auszuschließen, da Experimente<sup>[195]</sup> (z. B. Beobachtung von NMR-Kopplungen über Wasserstoffbrücken-Bindungen<sup>[196, 197]</sup>) und *ab initio*-Rechnungen<sup>[198, 199]</sup> Hinweise auf den kovalenten Charakter (Drei-Zentren-Vier-Elektronen-Bindungen) solcher starker Wasserstoffbrücken und damit auf das Vorliegen von zwei Resonanzstrukturen bezüglich der Wasserstoffposition (d. h. zwei tautomeren Formen) geben.<sup>[185]</sup>

Eine Aussage, inwieweit auch die symmetrische Hauptverbindung durch zwei symmetrische, etwas schwächere Wasserstoffbrücken (vgl. *NH*-Verschiebung des Hauptisomers bei 210 K) stabilisiert wird, kann jedoch nicht getroffen werden.

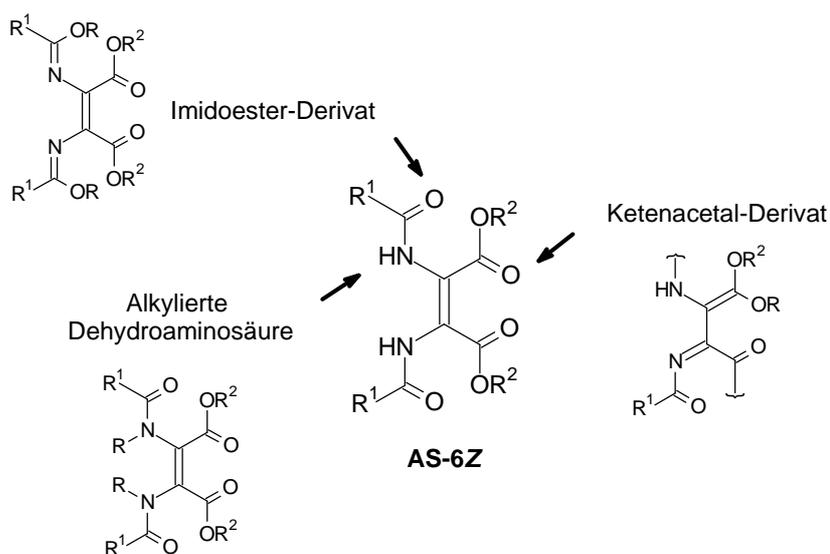
Das bei der NMR-Untersuchung beider Isomere **AS-1Z** und **AS-1E** festgestellte Vorliegen von wasserstoffbrücken-stabilisierten Strukturen im Gleichgewicht bestätigt die potentielle Fähigkeit der Dimere zur Ausbildung konformativ fixierter Strukturen; je nach Art der Modifizierung ist es nun möglich, in einer Art "fine-tuning", bestimmte Eigenschaften oder Strukturelemente (vgl. Kapitel 2.2.2) zu betonen.

### 3 Alkylierung

Die *N*-Alkylierung ist - wie bereits erwähnt - eine der einfachsten Möglichkeiten zur Modifizierung von Peptiden; neben der erhöhten Stabilität gegen den enzymatischen Abbau zeichnen sich die alkylierten Derivate auch durch ihren rigifizierenden Einfluß auf die Konformation der Peptide aus. In diesem Kapitel wird nun die Möglichkeit zur Alkylierung der Aminosäure- und Peptiddimere untersucht. Dabei gilt das Interesse neben der Aufklärung der Alkylierungsposition besonders dem Einfluß der Alkylierung auf die Struktur der Dimere und potentiellen Anwendungen.

#### 3.1 Alkylierte Aminosäuredimere

Homomere Aminosäuredimere bieten, nicht zuletzt mit Blick auf die in Kapitel 2.3 beschriebenen Koaleszenzmodelle, unterschiedliche Angriffspunkte für die Alkylierung; zusätzlich muß in Betracht gezogen werden, daß neben dialkylierten Produkten grundsätzlich auch eine Desymmetrisierung durch Bildung monoalkylierter Derivate erfolgen kann.



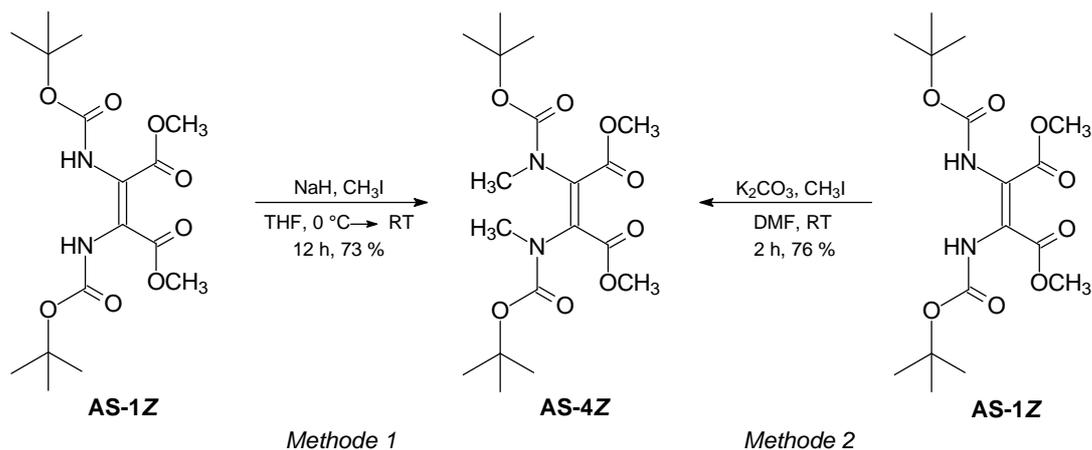
Schema 6: Potentielle Alkylierungspositionen am Beispiel eines homomeren Maleoyl-Aminosäuredimeren

Zunächst wird die Methylierung am Beispiel der bereits für die NMR-Messungen herangezogenen Stereoisomere **AS-1Z** und **AS-1E** untersucht. Unterschiedliche Methoden und der Einfluß der zugrunde liegende Stereochemie der Edukte auf Reaktivität und Selektivität sind im Rahmen dieser Studien von besonderem Interesse.

### 3.1.1 Methylierung

#### Z-Isomer

Unter üblichen Bedingungen für die *N*-Alkylierung von Aminosäuren mit Methyljodid und Natriumhydrid in absolutem THF (*Methode 1*) gelingt ausgehend vom Dimeren **AS-1Z** die Synthese des dimethylierten Maleoylderivats **AS-4Z**, das bereits im Rahmen der Klärung des Koaleszenzphänomens als Vergleichsverbindung Anwendung fand, in einer Ausbeute von 73 %.



Eine etwas bessere Ausbeute des erwarteten Produkts **AS-4Z** erreicht man bei Durchführung der Reaktion unter Bedingungen, die in der Literatur speziell für die Alkylierung von Dehydroaminosäuren beschrieben sind;<sup>[200, 201]</sup> auch die Reaktionszeit wird in absoluten Dimethylformamid bei der Verwendung von im Vakuum ausgeheizten Kaliumcarbonat als Base (*Methode 2*) deutlich verkürzt.

Die Röntgenstrukturanalyse beweist den Erhalt der *Z*-Konfiguration von **AS-4Z** unter den Reaktionsbedingungen der Alkylierung und bestätigt zusätzlich die postulierte Alkylierungsposition.

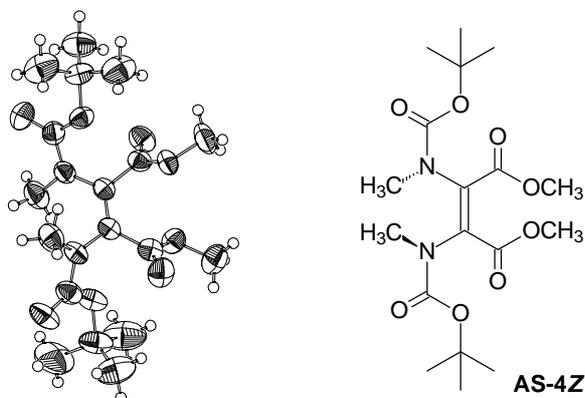


Abbildung 21: Röntgenstrukturanalyse der Dimethylverbindung **AS-4Z**

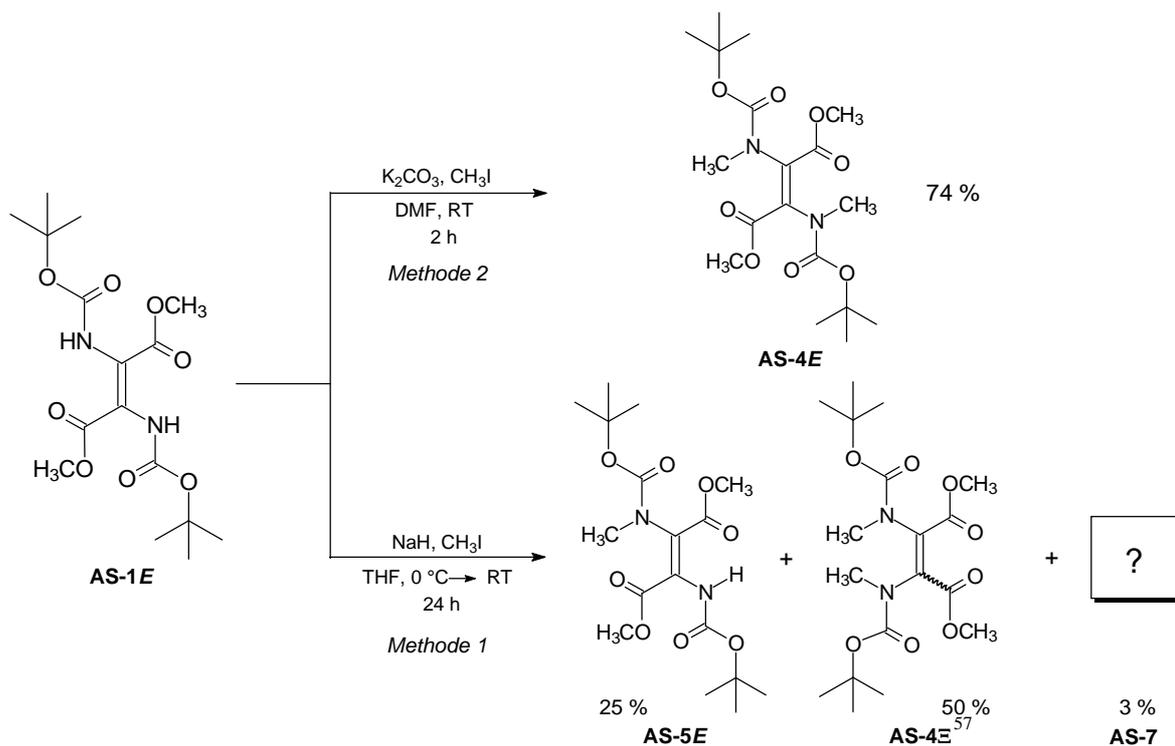
Bei Betrachtung der Kristallstruktur des  $C_2$ -symmetrischen Moleküls **AS-4Z** kann man ein Herausdrehen der *N*-Substituenten aus der Doppelbindungsebene und eine "*trans*"-Anordnung der beiden *N*-Methylgruppen bezüglich dieser Ebene erkennen.

Das hier beobachtete Ausbleiben einer *E/Z*-Isomerisierung unter den vorliegenden basischen Bedingungen ist aufgrund der von Schumann<sup>[131]</sup> beschriebenen Möglichkeit zur Isomerisierung von Aminosäuredimeren bemerkenswert<sup>56</sup> und kann nur mit einem sehr schnellen Verlauf der Methylierung nach erfolgter Deprotonierung erklärt werden.

### ***E*-Isomer**

Bei analoger Durchführung der Methylierungsreaktionen am *trans*-konfigurierten Stereoisomer **AS-1E** zeigen sich signifikante Unterschiede in der Reaktivität, und man beobachtet die Bildung weiterer Produkte.

Während man bei der Verwendung von Kaliumcarbonat als Base (*Methode 2*) selektiv das dimethylierte Fumarsäure-Derivat **AS-4E** in guter Ausbeute erhält, führt die Umsetzung mit Natriumhydrid (*Methode 1*) und Methyljodid zur Bildung eines Produktgemisches, das auf Kieselgel getrennt werden kann.



<sup>56</sup> Nähere Details zur basischen Isomerisierung sind Gegenstand von Kapitel 6.

<sup>57</sup> Die Angabe von " $\Xi$ " als Stereodeskriptor dient im folgenden der Bezeichnung von Doppelbindungsisomerengemischen; Verbindungen mit unbekannter, jedoch einheitlicher Stereochemie werden dagegen bis zur Klärung ohne Deskriptor angegeben.

---

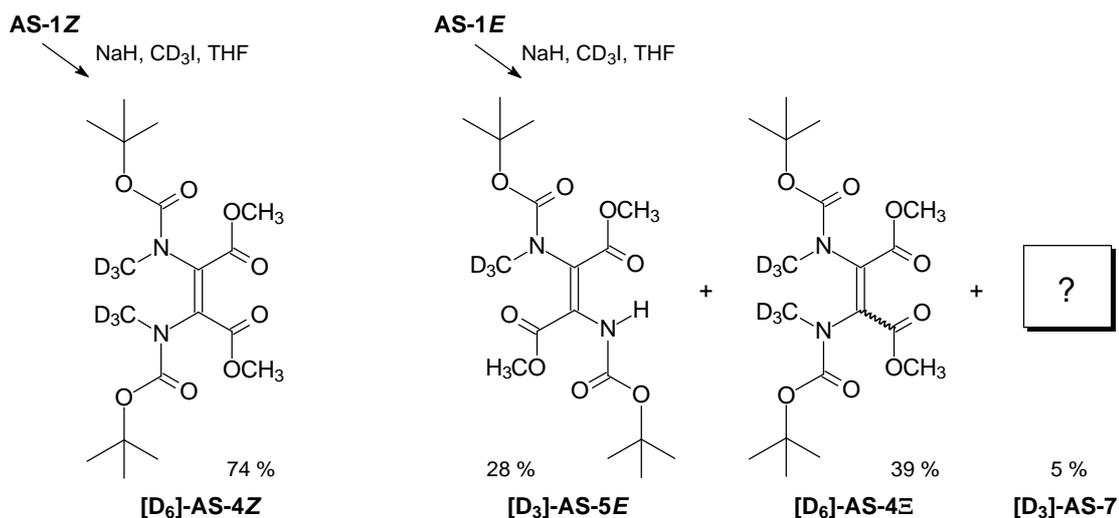
Die Reaktion verläuft in diesem Fall deutlich langsamer als beim Konfigurer **AS-1Z** und führt daher zur Bildung von Nebenprodukten. Neben großen Mengen eines präparativ nicht trennbaren 1:1-Isomergemisches der *N,N'*-dimethylierten Verbindung **AS-4E**, das als Folge der längeren Reaktionszeiten unter den basischen Bedingungen entsteht,<sup>56</sup> kann auch ein unpolareres monomethyliertes Derivat **AS-5E** isoliert werden; in Spuren findet man auch die Bildung einer zweiten monomethylierten Spezies **AS-7**. Die Bestimmung des Isomerenverhältnisses der Dimethylverbindung **AS-4E** erfolgt mit Hilfe von GC/MS-Messungen; die Zuordnung der Signale gelingt durch Vergleich mit den Retentionszeiten der isomerenreinen Verbindungen.

Das unpolare Monomethylderivat **AS-5E** besitzt, wie temperaturabhängige NMR-Untersuchungen zeigen, eine starke Wasserstoffbrücken-Bindung ( $\Delta\delta/T = 1.99 \cdot 10^{-3}$  ppm/K) für das tieffeldverschobene urethanische Proton (9.72 ppm in  $\text{CDCl}_3$ ) und unverändert die *trans*-Konfiguration der Doppelbindung, was durch eine Röntgenstrukturanalyse bewiesen werden konnte (vgl. Abbildung 18). Der Einfluß dieser Wasserstoffbrücke ist in Kapitel 2.3.2 ausführlicher dargestellt.

Die Struktur der zweiten monomethylierten, polareren Verbindung bleibt jedoch zunächst ungeklärt, da wie bereits angedeutet auch die Bildung *O*-alkylierter Produkte nicht ausgeschlossen werden kann. Die Frage, ob eine Alkylierung der Esterfunktion, die durch Beteiligung der Doppelbindung auch als vinyloges Urethan betrachtet werden kann, und damit, ob das Abfangen einer enolischen Struktur wie z. B. **AS-1E<sub>Enol</sub>** (vgl. S.51) als "Ketenacetal" möglich ist, war auch im Zusammenhang mit der Untersuchung der Koalezenzphänomene (siehe Kapitel 2.3) interessant.

Problematisch erweist sich in diesem Zusammenhang die geringe Anzahl verschiedener Protonen der dimeren Verbindungen, da so auch mit Hilfe verschiedener 2D-NMR-Experimente aufgrund des Fehlens charakteristischer Korrelationen keine eindeutige Klärung der Struktur der zweiten monomethylierten Verbindung **AS-7** möglich ist. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum gibt im Unterschied zu **AS-5E** mit einer Verschiebung von 6.59 ppm (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) für das tieffeldverschobene *NH*-Proton keinen Hinweis auf eine starke Wasserstoffbrücke.

Um zusätzliche Informationen über die Struktur und die Alkylierungsposition zu erhalten, werden entsprechende Deuteromethyl-Derivate [**D<sub>6</sub>**]-**AS-4Z**, [**D<sub>3</sub>**]-**AS-5E**, [**D<sub>6</sub>**]-**AS-4E** und [**D<sub>3</sub>**]-**AS-7** durch Umsetzung von **AS-1Z** und **AS-1E** mit Trideuteromethyljodid und Natriumhydrid synthetisiert.

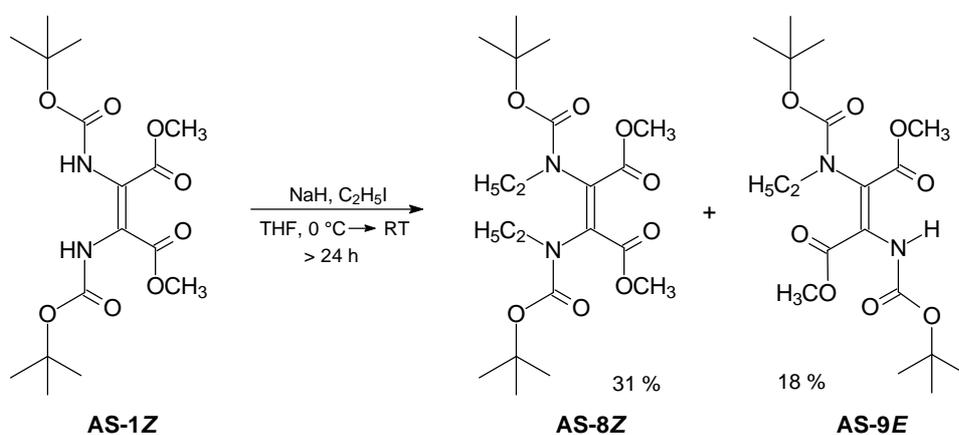


Das Ziel, über charakteristische Fragmente im Massenspektrum der GC-chromatographisch gut trennbaren Isomere die Alkylierungsposition ermitteln zu können, kann durch eine Deuterium-Markierung jedoch nicht erreicht werden.

### 3.1.2 Ethylierungen

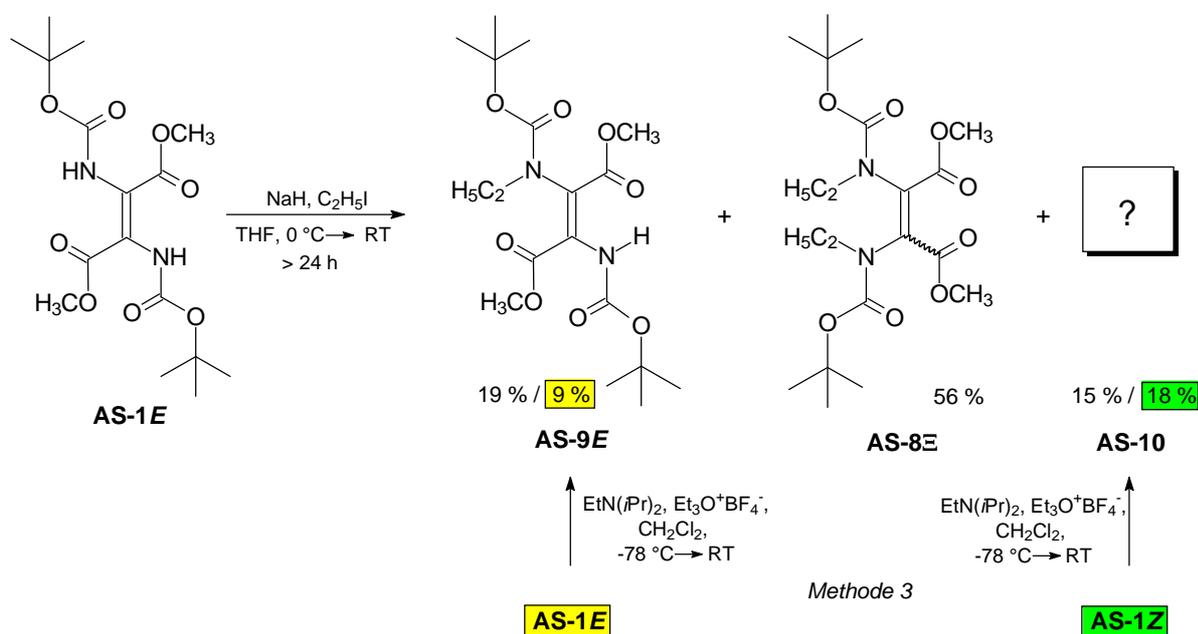
Nähere Auskunft über die Struktur der monomethylierten Verbindung sollen daher gezielte Versuche zur *O*-Alkylierung der beiden isomeren Test-Dimere **AS-1Z** und **AS-1E** mit Triethyloxonium-Tetrafluorborat (Meerwein-Salz)<sup>[202]</sup> geben.

Zunächst werden jedoch analoge Umsetzungen der Isomere **AS-1Z** und **AS-1E** mit Natriumhydrid und Ethyliodid (*Methode 1*) durchgeführt, um den Einfluß der sterisch anspruchsvolleren Ethylgruppe zu studieren. Dabei zeigt sich, daß sich die Reaktionszeiten verlängern und so auch im Fall der Maleoylverbindung **AS-1Z** durch Isomerisierung die Bildung von Nebenprodukten erfolgt. Neben der diethylierten *cis*-konfigurierten Verbindung **AS-8Z** legt ein Vergleich von Polarität und spektroskopischen Daten mit den verschiedenen methylierten Dimeren die zusätzliche Entstehung des *trans*-konfigurierten *N*-Monoethyldimeren **AS-9E** nahe.



Der Verlauf der Ethylierung des Fumaroyldimeren **AS-1E** entspricht der Methylierung und liefert wiederum drei Produkte. Auch hier kann die Entstehung eines polareren, monoalkylierten Dimeren **AS-10** beobachtet werden.

Der Versuch, die Ethylierung mit Meerwein-Salz zunächst ohne Zusatz von Base durchzuführen, bleibt erfolglos. Aber auch bei der Verwendung von Hünig-Base<sup>[203]</sup> (*Methode 3*) findet selbst bei sehr langen Reaktionszeiten (> 7 Tage) keine vollständige Umsetzung statt.<sup>58</sup> Bei der Reaktion des Fumaroyldimeren **AS-1E** isoliert man neben großen Mengen unumgesetzten Edukts das *E*-konfigurierte, mono-*N*-ethylierte Dimer **AS-9E**;<sup>59</sup> dagegen entspricht das unter analogen Bedingungen aus dem Maleinsäuredimeren **AS-1Z** entstehende Produkt in allen spektroskopischen Daten dem monoethylierten Produkt **AS-10** unbekannter Struktur.<sup>60</sup>



Bei Einsatz der bereits monomethylierten *E*-Verbindung **AS-5E** im Rahmen der Meerwein-Ethylierung beobachtet man keine Reaktion; es erfolgt also weder eine *O*-Alkylierung noch wird der urethanische Stickstoff nach Deprotonierung des wasserstoffbrückengebundenen Protons ethyliert.

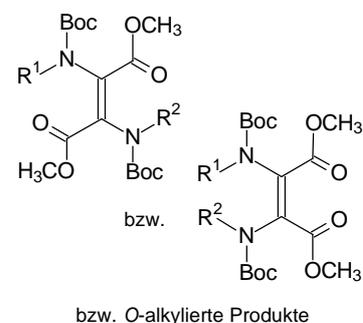
<sup>58</sup> Auch die Verwendung stärkerer Basen, wie z. B. *n*-Butyllithium führt nur zu einer geringfügigen Verbesserung der Ausbeute.

<sup>59</sup> Über eine chemoselektive *N*-Ethylierung bei Aminosäuren mit Meerwein-Salz wird auch in der Literatur berichtet.<sup>[204]</sup>

<sup>60</sup> Die Angaben der Ausbeute für die Meerwein-Ethylierungen sind Absolutangaben; bezieht man sie auf den Edukt-Umsatz, so ergeben sich folgenden Werte: 25 % für die Bildung von **AS-9E** sowie 82% für die Umsetzung zu **AS-10**.

Um weitere Informationen über die Struktur des "Meerwein-Produkts" **AS-7** bzw. **AS-10** zu erhalten,<sup>61</sup> werden auch eine Reihe <sup>13</sup>C-markierter Dimere synthetisiert; Tabelle 2 gibt einen Überblick über die dargestellten Verbindungen.

Verbindung	Markierung	Stereochemie	Alkylierungsgrad
<b>AS<sup>#</sup>-5E</b>	[1,1']	<i>E</i>	Mono; R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = H
<b>AS<sup>#</sup>-4E</b>	[1,1']	<i>E/Z</i>	Di; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub>
<b>AS<sup>#</sup>-7</b>	[1,1']	?	Mono, R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , <sup>a</sup> R <sup>2</sup> = H
<b>AS<sup>#</sup>-10</b>	[1,1']	?	Mono, R <sup>1</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , <sup>a</sup> R <sup>2</sup> = H
<b>AS<sup>*</sup>-10</b>	[2,2']	?	Mono, R <sup>1</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , <sup>a</sup> R <sup>2</sup> = H



<sup>a</sup> oder Mono-*O*-alkyliertes Produkt

Tabelle 2: Verschiedene <sup>13</sup>C-markierte, alkylierte Aminosäuredimere

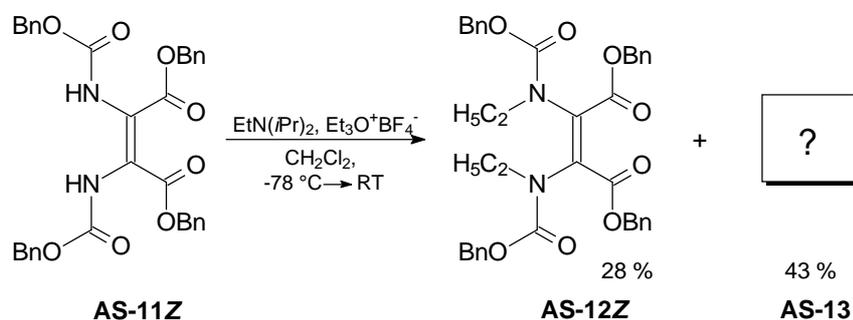
Dabei soll das [2,2']-<sup>13</sup>C-markierte Derivat **AS<sup>\*</sup>-10** der zweiten monoethylierten Verbindung eine exakte Zuordnung der quartären, sonst schlecht beobachtbaren Kohlenstoffe der Doppelbindung ermöglichen; die Differenz der beiden chemischen Verschiebungen ist hier mit 136.1 ppm und 120.3 ppm ([D]<sub>6</sub>-Aceton, 75 MHz) geringer als im Fall des bekannten Mono-*N*-Ethylfumaroyldimeren **AS-9E** (vgl. dazu auch die Daten der in Kapitel 2.3.2 beschriebenen Mono-*N*-Methyl-Verbindung **AS-5E**).

Ähnlich wie in Kapitel 2.3.1 können mit Hilfe der vicinalen <sup>3</sup>*J*-(<sup>13</sup>C, <sup>13</sup>C)-Kopplungen zwischen den markierten Carboxylkohlenstoffen der unsymmetrischen monoalkylierten Verbindungen Hinweise auf die Geometrie der Verbindungen gewonnen werden. Die *trans*-konfigurierte Verbindung **AS<sup>#</sup>-5E** zeigt eine <sup>3</sup>*J*<sub>CC</sub>-Kopplung von 6 Hz, während bei den beiden "Meerwein-Produkten" **AS<sup>#</sup>-7** und **AS<sup>#</sup>-10** keine derartige Kopplung beobachtet werden kann; es handelt sich also möglicherweise um *cis*-konfigurierte Verbindungen. Eine Klärung der Alkylierungsposition ist jedoch nicht möglich.

Um sicher zu gehen, daß es sich bei den aus dem Test-Isomerenpaar **AS-1Z** und **AS-1E** gewonnenen Alkylierungsprodukten nicht um Sonderfälle handelt und, um besser kristallisierende Derivate für eine eventuelle Strukturaufklärung durch Röntgenstrukturanalyse zu erhalten, werden

<sup>61</sup> Die Bezeichnung "Meerwein-Produkt" dient im folgenden zur Beschreibung aller polaren Mono-Alkyl-Dimere - unabhängig von ihrer Entstehung.

zwei weitere Aminosäuredimere **AS-11Z** und **AS-22Z** (vgl. S.121) mit Triethylxonium Tetrafluoroborat (*Methode 3*) zur Reaktion gebracht.



Neben unumgesetzten Edukt isoliert man neben der diethylierten Verbindung **AS-12Z** das erwartete "Meerwein-Produkt" **AS-13**; im Fall des Benzoyl-geschützten Dimeren **AS-22Z** bildet sich nur das monoalkylierte Derivat **AS-14** in einer Ausbeute von 33 %. Diese Verbindung spielt für die Strukturaufklärung eine entscheidende Rolle.

Es gelingt Kristalle dieses Monoethyl-Hippursäure-Derivats **AS-14Z** zu erhalten und damit, aufgrund der analogen Entstehungsbedingungen und den vergleichbaren NMR-spektroskopischen Daten, Rückschlüsse auf die Struktur aller "Meerwein-Produkte" zu ziehen.

Die Röntgenstruktur von **AS-14Z** zeigt ein mono-*N*-ethyliertes *cis*-konfiguriertes Dimer; d. h. es erfolgt auch unter Verwendung des "harten" Triethylxonium-Salzes keine *O*-Alkylierung, sondern wiederum die Alkylierung eines Stickstoffs (siehe Abbildung 22). Das verbleibende *NH*-Proton kann hier im Unterschied zur entsprechenden *trans*-Verbindung keine stabile, intramolekulare Wasserstoffbrücke ausbilden, was den Unterschied in der chemischen Verschiebung dieses Protons im Vergleich zu den *trans*-konfigurierten Monomethylverbindungen und die geringere Polarisierung der Struktur (vgl. chemische Verschiebung der Signale der C=C-Doppelbindung, siehe auch Kapitel 2.3.2) erklärt.

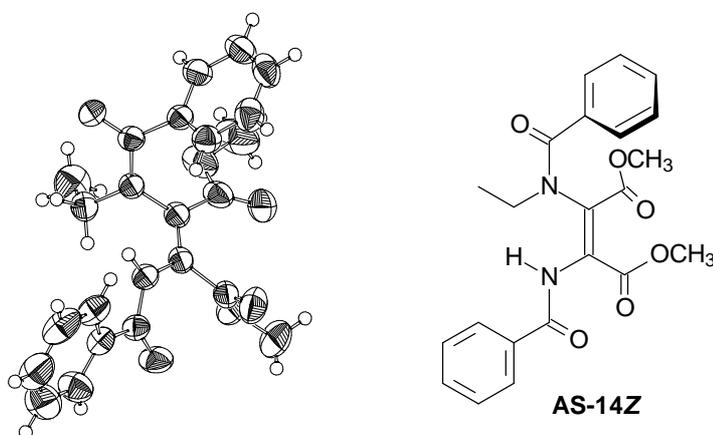
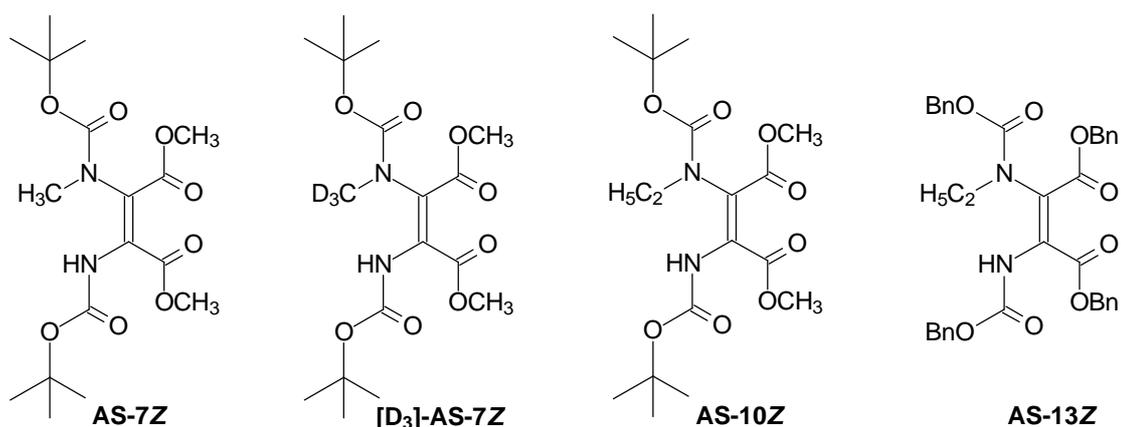
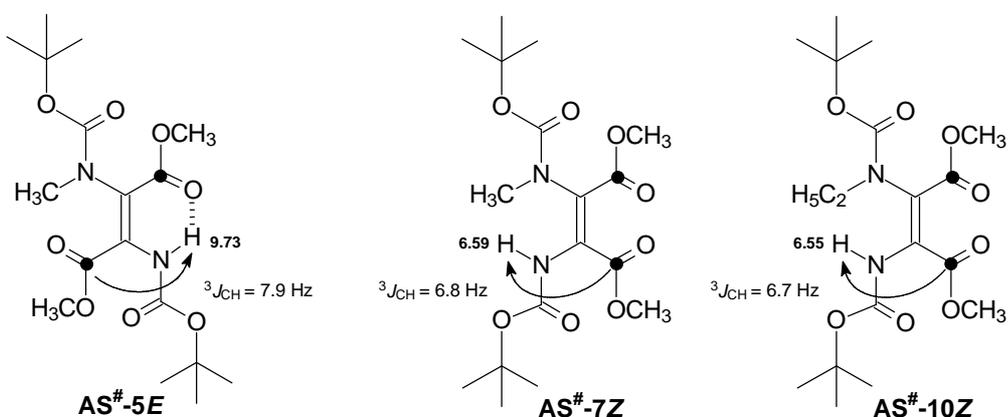


Abbildung 22: Röntgenstrukturanalyse des "Meerwein-Produkts" **AS-14Z**

Man nimmt also an, daß es sich bei den Alkylierungsprodukten unklarer Struktur jeweils um die monoalkylierten, *Z*-konfigurierten Dimere handelt. Während es bei der Alkylierung mit Natriumhydrid und Ethyliodid (*Methode 1*) vorwiegend zur Bildung dialkylierter Produkte, bei längeren Reaktionszeiten aber nach partieller Isomerisierung der Doppelbindung auch zur Bildung von Nebenprodukten mit veränderter Stereochemie kommt, liefert die Alkylierung unter den Bedingungen der Meerwein-Ethylierung (*Methode 3*) unter Erhalt der Geometrie der Edukte stets die monoalkylierten Verbindungen. Die folgende Graphik faßt die Strukturen aller monoalkylierten *cis*-Derivate zusammen:<sup>62</sup>



Alle monoalkylierten [1,1']-<sup>13</sup>C-markierten Derivate, also auch die nicht direkt enolisierbaren *Z*-Dimere, zeigen ein Dublett für das Heteroatom-Wasserstoffatom, wie es schon für ein Proton der unsymmetrischen Tieftemperatur-Struktur **AS-1E<sub>H</sub>-Brücke** beobachtet werden konnte (<sup>3</sup>*J*<sub>CH</sub> = 6.2 Hz), und bestätigen damit das Auftreten dieser speziellen <sup>3</sup>*J*<sub>CH</sub>-Kopplung als Folge einer vorliegenden geometrischen Fixierung der beteiligten Atome in einer günstigen Anordnung, zu der die Alkylierung entscheidend beiträgt.

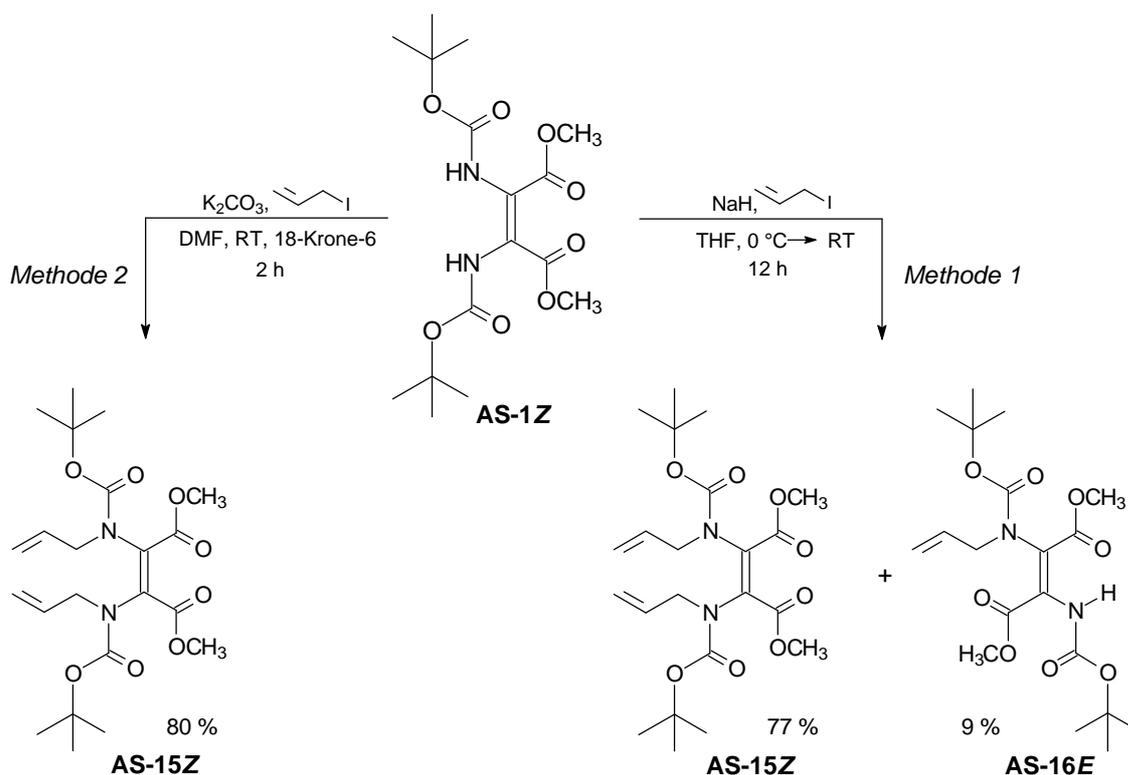


<sup>62</sup> Die Numerierung der jeweiligen Verbindung wird hier um die jetzt bekannte Stereochemie ergänzt; im Fall von **AS-7** und **AS-10** handelt es sich also um die *cis*-konfigurierten Isomere von **AS-5** und **AS-9**.

### 3.1.3 Allylierung

Wie die obigen Untersuchungen zeigen, kann bei Auswahl der geeigneten Alkylierungsmethode und der Stereochemie des Edukts eine Vielzahl verschiedener Alkylierungsprodukte gezielt synthetisiert werden. Im Hinblick auf die potentielle Nutzung der Dimere als vielseitige Synthesebausteine ist vor allem die Einführung weiterfunktionalisierbarer oder bifunktionaler Reste durch Alkylierungsreaktionen interessant; so sollte es möglich sein, die durch die Alkylierung verursachten lokalen konformativen Einschränkungen auch in regionale Restriktionen umzuwandeln. Beispielhaft wird unter diesem Aspekt in diesem Kapitel die Allylierung der Aminosäuredimere untersucht, da für Allylgruppen eine Reihe von Transformationsreaktionen,<sup>[205]</sup> wie z. B. verschiedene Oxidationen, Umlagerungen, Bromierungen, sowie Folgereaktionen nach Erzeugung von Radikalen oder Elektrophilen oder Metathese-Reaktionen bekannt sind.

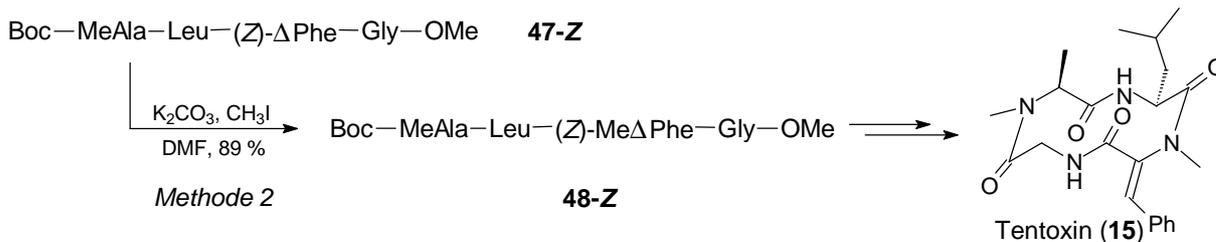
Auch bei der Allylierung von **AS-1Z** zeigt eine Gegenüberstellung beider Methoden, daß sich die Umsetzung mit Kaliumcarbonat in Dimethylformamid wiederum besser für die Synthese der dialkylierten Verbindungen eignet; durch Zusatz von Kronenether kann in einigen Fällen eine Verbesserung der Ausbeute erreicht werden.



Diallylierte Verbindungen wie **AS-15Z** sind geeignete Ausgangsstoffe für die Einführung einer kovalenten Fixierung der Maleoyldimere; in Kapitel 9.2 wird deren Umsetzung zu Diazocin-Derivaten durch Metathese beschrieben.

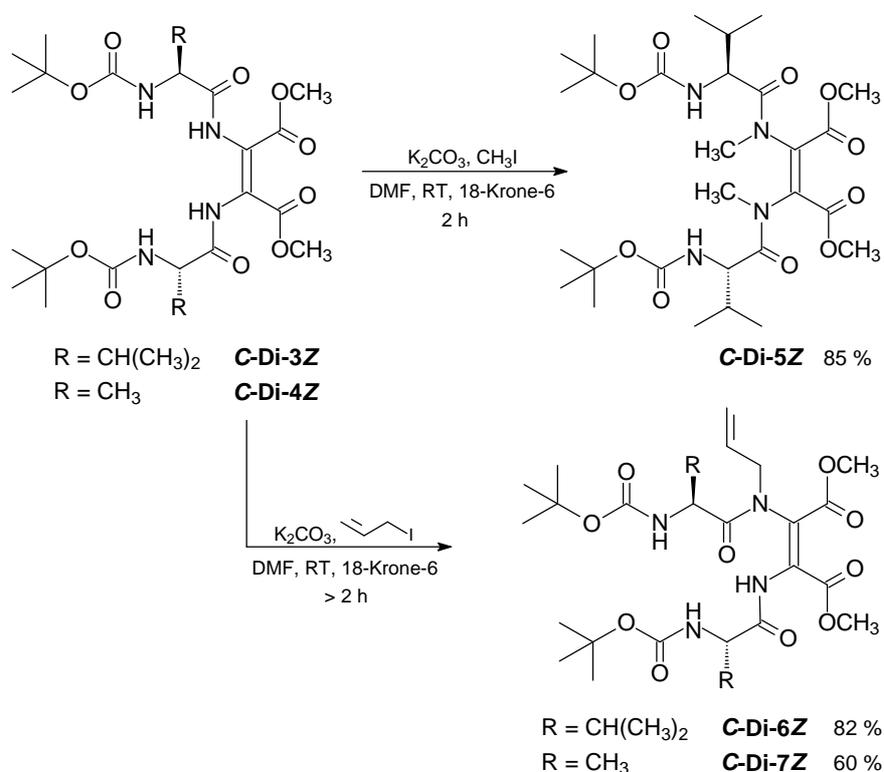
## 3.2 Alkylierung von Dipeptiddimeren

Für den gezielten Aufbau konformativ fixierter Derivate ist aber nicht nur die Alkylierung der Aminosäurederivate, sondern auch die Synthese *N*-alkylierter Peptiddimere von besonderem Interesse. Mit Hilfe der von Rich<sup>[200, 201]</sup> speziell für die Alkylierung von Dehydroaminosäuren beschriebenen Methode (vgl. *Methode 2*) sollte eine selektive Modifizierung der der Doppelbindung direkt benachbarten amidischen oder urethanischen Stickstoffatome möglich sein.<sup>63</sup>



Schema 7: Selektive Methylierung von Dehydroaminosäuren am Beispiel eines Tentoxin-Vorläufers<sup>[201]</sup>

Während die Transformation des *C*-terminal verknüpften Dipeptiddimeren **C-Di-3Z** zum dimethylierten Maleoylderivat **C-Di-5Z** in guten Ausbeuten gelingt, findet bei der Verwendung von Allyliodid unter analogen Bedingungen nur eine Monoallylierung zum unsymmetrischen Produkt **C-Di-6Z** statt.



<sup>63</sup> Eine ebenso auf Aciditätsunterschieden beruhende Methode erlaubt nach Bildung von Fukuyamas Nitrobenzosulfonamid eine selektive *N*-Alkylierung am *N*-Terminus eines Peptids mittels klassischer Bedingungen oder nach Mitsunobo-Protokoll.<sup>[206]</sup>

Das gleiche Ergebnis liefert auch der Allylierungsversuch mit dem sterisch weniger anspruchsvollen Alanin-Derivat **C-Di-4Z** selbst bei Einsatz eines großen Überschusses an Base und Allyliodid. Ein Nachweis für die selektive Alkylierung der Stickstoffatome an der Dehydroamino-säure-Einheit der Dimere gelingt am Beispiel von Verbindung **C-Di-6Z** mit Hilfe eines HMBC-NMR-Experiments; man kann in Analogie zur Monomethylverbindung **AS-5E** (vgl. dazu Kapitel 2.3.2, S.52) für eines der beiden diastereotop aufgespaltenen Protonen der NCH<sub>2</sub>-Gruppe des *N*-Allylrestes eine Korrelation (<sup>3</sup>J<sub>CH</sub>-Kopplung) zum hochfeldverschobenen <sup>13</sup>C-NMR-Signal der Doppelbindung beobachten (siehe Abbildung 23; CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz bzw. 75 MHz).

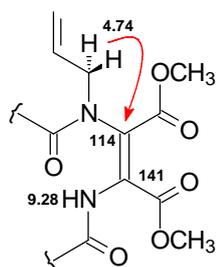


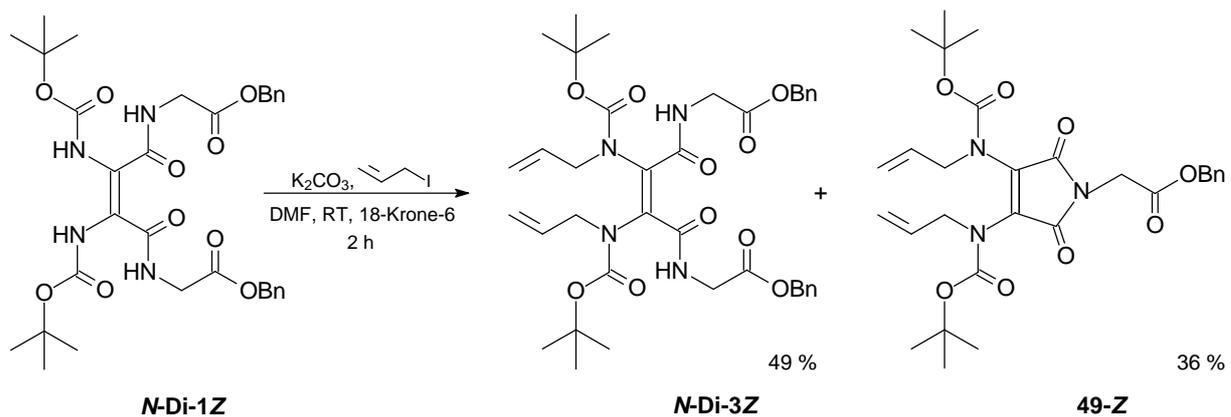
Abbildung 23: Strukturausschnitt von **C-Di-6Z** mit charakteristischen NMR-Signalen und Korrelationen<sup>64</sup>

Die starke Tieffeldverschiebung des enamidischen Protons gibt einen Hinweis auf das Vorliegen einer intramolekularen Wasserstoffbrücke durch Ausbildung eines siebengliedrigen Rings mit der Carboxylgruppe des Valin-Restes der benachbarten Kette.

Da auch andere Varianten zur Alkylierung, wie beispielsweise der Einsatz von Cäsiumcarbonat,<sup>[201]</sup> Kaliumhydrid, von P4-Phosphazen-Base<sup>[207]</sup> oder von Kaliumfluorid auf Aluminiumoxid als Base<sup>[208, 209]</sup> sowie Allylierungsversuche in Gegenwart von Palladium(0)-Verbindungen,<sup>[210]</sup> nicht zur Bildung der gewünschten dialkylierten Verbindung führen, sondern nur eine Monoallylierung bewirken, muß davon ausgegangen werden, daß eine zu große sterische Hinderung diese doppelte Allylierung unmöglich macht. Diese These wird durch die ausbleibende Allylierung des entsprechenden Monoallyl-Derivats **C-Di-6Z** zusätzlich erhärtet.

Dagegen kann die Diallylierung des *Z*-konfigurierten, *N*-terminal verknüpften Dipeptiddimeren **N-Di-1Z** zum Maleoylderivat **N-Di-3Z** unter Erhalt der Doppelbindungsgeometrie erfolgreich durchgeführt werden.

<sup>64</sup> Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde in der Darstellung auf die Angabe der Verschiebung für das zweite Proton der NCH<sub>2</sub>-Gruppe (3.50 ppm) verzichtet.



Unter den basischen Reaktionsbedingungen bildet sich unter Verlust einer Glycinbenzylesterereinheit als Nebenprodukt das diallylierte Maleinimid-Derivat **49-Z**; über die Reaktionen verschiedener dimerer Verbindung in Gegenwart von Basen wird in Kapitel 6 eingehender berichtet.



---

## 4 Ausweitung des synthetischen Konzepts

Das Potential elektrophiler Glycinäquivalente zur Synthese neuer, nicht-natürlicher Aminosäuren ist seit langem bekannt<sup>[211]</sup> und wurde im Arbeitskreis Steglich durch Reaktion von Dehydroglycin-Derivaten<sup>65</sup> mit verschiedensten Nucleophilen an zahlreichen Beispielen zur Modifikation von Peptiden demonstriert.<sup>[116, 117, 128, 214]</sup>

### 4.1 Schutzgruppen

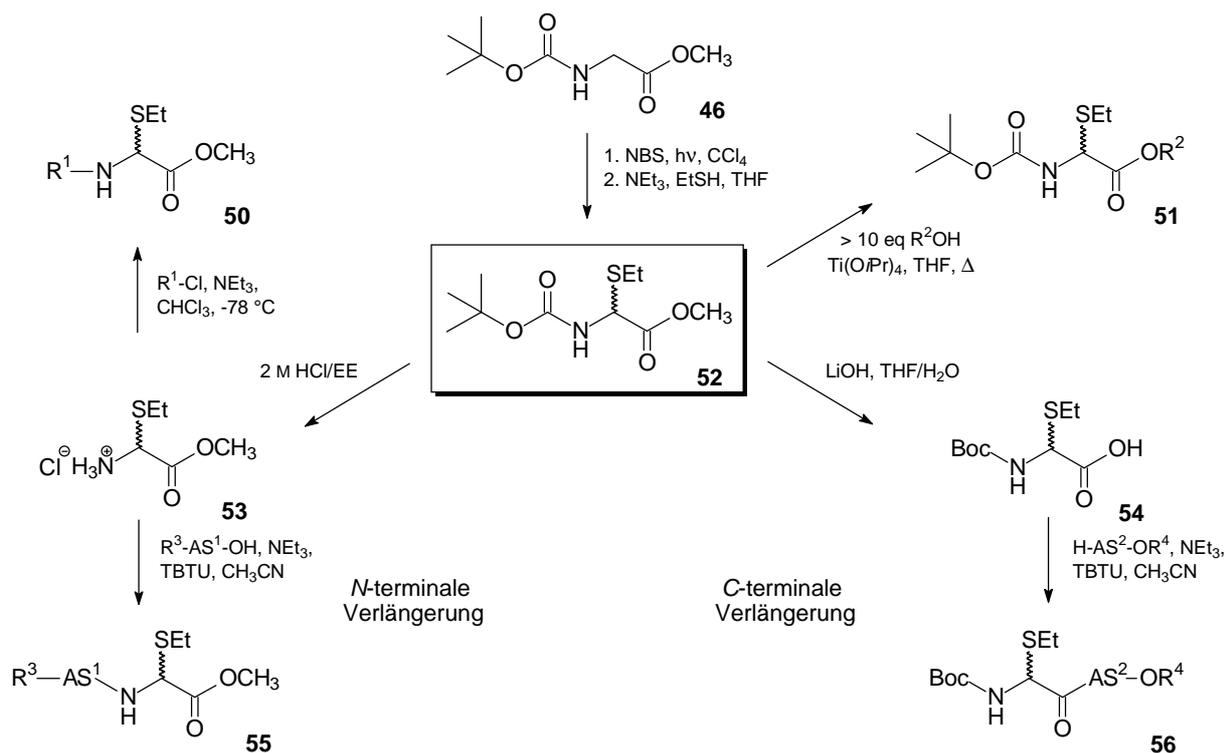
Zur Synthese hochfunktionalisierter Peptidderivate ist häufig der flexible Einsatz verschiedener, reaktivitätsabgestufter bzw. orthogonaler Schutzgruppen nötig. In diesem Zusammenhang erweisen sich jedoch viele Schutzgruppen unter den Bedingungen der Photobromierung<sup>[114]</sup> oder des Bleitetraacetatabbaus von Serin-Derivaten,<sup>[115]</sup> die alternativ zur Gewinnung der als stabile Lagerform für die mit Sulfurylchlorid erzeugbaren  $\alpha$ -Chloglycin-Derivate<sup>[134]</sup> dienenden  $\alpha$ -Ethylthio-Verbindungen eingesetzt werden können, als ungeeignet. Dies führt zunächst zu einer Beschränkung auf die Verwendung der Benzoyl-, Boc-, oder Z-Schutzgruppe in direkter Nachbarschaft zur ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-Einheit.

Hier erweist sich die Verwendung des in sehr guten Ausbeuten zugänglichen *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylesters (**52**) als zentralen Baustein (siehe Schema 8), der nach Entschützung sowohl *N*- als *C*-terminal unter üblichen Peptidkupplungsbedingungen, z. B. mit TBTU,<sup>[215, 216]</sup> verlängert werden kann, als günstig. Entscheidend ist dabei die Stabilisierung des bei der *N*-terminalen Entschützung entstehenden *N,S*-Acetals als Hydrochlorid **53**.<sup>[217, 218]</sup> Unter milden Bedingungen gelingt die Verseifung des Methylesters zur freien Säure **54** in quantitativer Ausbeute.

Im Rahmen dieser Arbeit können alternative *N*-terminale Schutzgruppen durch Umsetzung dieses Hydrochlorids mit entsprechenden Säurechloriden oder Aktivestern und Triethylamin unter Bildung der modifizierten Bausteine **50** eingeführt werden. Am *C*-Terminus gelingt die Einführung neuer Schutzgruppen durch Umesterung mit dem jeweiligen Alkohol in Gegenwart von katalytischen Mengen Titanisopropylat zu den Verbindungen **51**. Durch Kombination dieser vier Möglichkeiten gelingt auch die Darstellung auf direktem Wege unzugänglicher Derivate.

---

<sup>65</sup> Das Synthesekonzept kann auch auf die feste Phase übertragen werden.<sup>[212, 213]</sup>



Schema 8: Boc-Gly(SET)-OMe (**52**) als zentraler Baustein zur Synthese verschiedener ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-Derivate<sup>66</sup>

Die für die folgende Überführung der ( $\alpha$ -Ethylthio)-Verbindungen in die reaktiven  $\alpha$ -Chlorglycin-Derivate nötige Behandlung mit Sulfurylchlorid kann zu einer Einschränkung der Anwendbarkeit dieser Methode zur Peptidmodifizierung über Acylimin-Zwischenstufen führen. Nimmt man den Sulfurylchloridabbau jedoch in Gegenwart eines Überschusses Cyclohexen vor, so können auch empfindlichere Schutzgruppen und Aminosäuren eingesetzt werden. Das Cyclohexen dient dabei als Abfänger (Scavenger) für das bei der Reaktion entstehende Ethylsulfenylchlorid<sup>67</sup> und wird unter anderem in (2-Ethylthio)cyclohexylchlorid überführt.<sup>[220, 221]</sup>

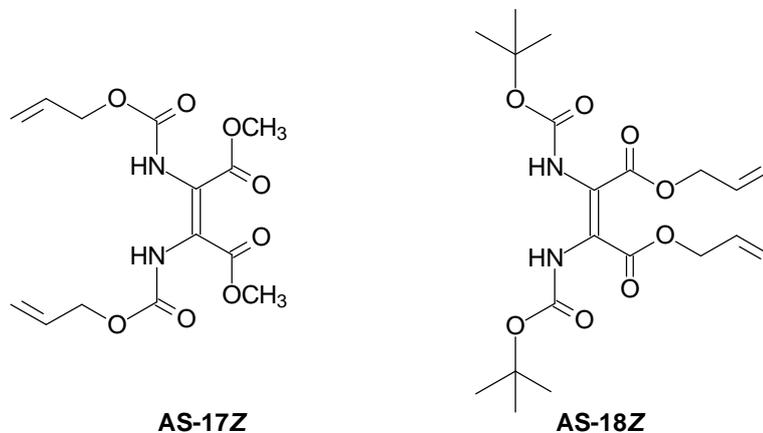
Diese Methode läßt sich auch erfolgreich auf die Dimerisierungsreaktion übertragen; da sowohl Scavenger als auch die Abfangprodukte leichtflüchtig sind, werden unerwünschten Nebenreaktionen nicht beobachtet. So können auch Dimere mit Allylschutzgruppen,<sup>68</sup> wie das Alloc-geschützte Maleoyldimer **AS-17Z** oder das ebenfalls *cis*-konfigurierte Allylesterdimer **AS-18Z**, in guten

<sup>66</sup> Die Möglichkeit zur C-terminalen Verlängerung des Bausteins zu diastereomerenreinen, thiaanalogen Aminosäuren enthaltenden Peptiden durch gleichzeitige Epimerenspaltung und enzymatische Kupplung mit Hilfe von Subtilisin Carlsberg CLECs im wasserfreien System<sup>[219]</sup> wurde im Schema ausgespart.

<sup>67</sup> Näheres zur Reaktivität des Ethylsulfenylchlorids und seines Einflusses auf die Dimerisierungsreaktion ist Gegenstand von Kapitel 10.2.3.

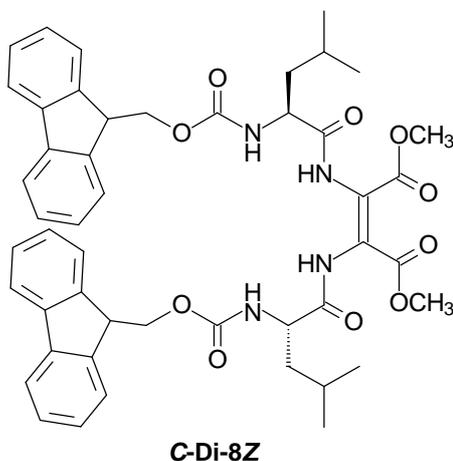
<sup>68</sup> Über die Nutzung dieser Schutzgruppen zur Einführung konformativer Restriktionen wird in Kapitel 9.1 berichtet.

Ausbeuten dargestellt werden. Die Synthese der jeweiligen Edukte erfolgte gemäß Schema 8 ausgehend von Boc-Gly(SET)-OMe **52**.



Auch in Gegenwart von Silylschutzgruppen bewährt sich der Einsatz von Cyclohexen bei der Erzeugung der  $\alpha$ -Chlorglycin-Derivate (vgl. dazu auch Kapitel 10.2.1).

Desweiteren kann auch der Fluorenylmethyloxycarbonyl-Rest (Fmoc) als *N*-terminale Schutzgruppe bei der Dimerisierung eingesetzt werden; so ist das *C*-terminal verknüpfte Dipeptiddimer **C-Di-8Z** in einer Ausbeute von 81 % zugänglich. Die Fmoc-Gruppe bleibt während der mehrstündigen Reaktion in Gegenwart von Triethylamin stabil.



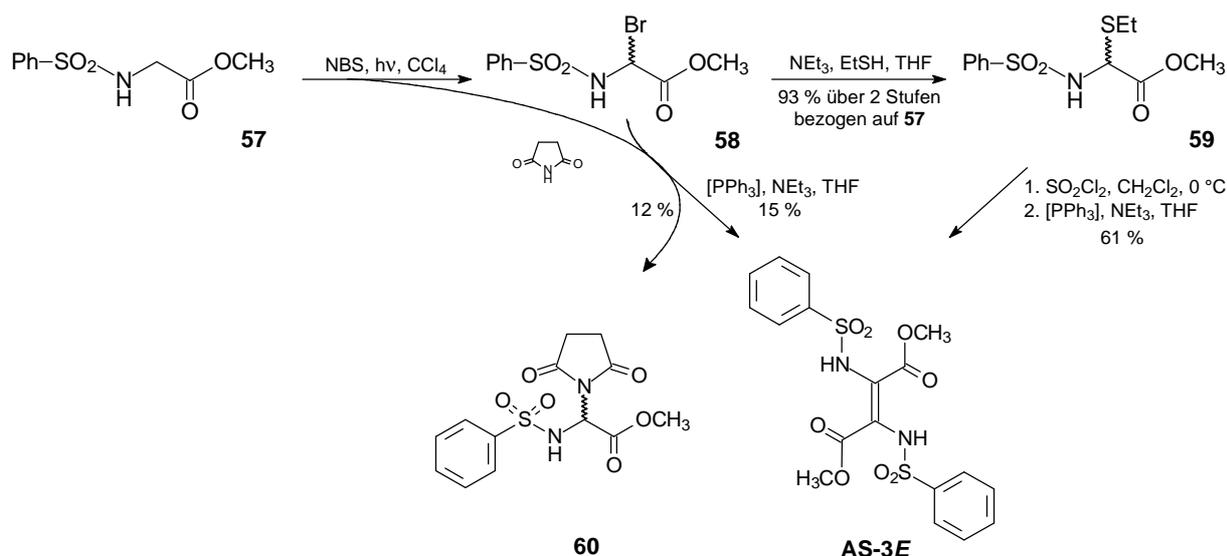
Auch andere Schutzgruppen wurden auf ihre Kompatibilität mit der "Acylimin-Chemie" untersucht; im folgenden Kapitel wird gezeigt, daß so nicht nur *N*-Acyl-geschützte  $\alpha$ -Halogenglycin-Derivate dimerisiert werden können.

## 4.2 Sulfonamiddimere

Ersatz und Modifikation der Peptidbindung gehören, wie bereits erwähnt, zu den wichtigsten Maßnahmen, um die metabolische Stabilität von Peptiden zu erhöhen. Besonders interessant ist dabei der Austausch gegen Sulfonamidgruppen,<sup>[222, 223]</sup> da sich solche Peptidosulfonamide<sup>69</sup> durch eine im Vergleich zu Amiden höhere Polarität auszeichnen und zusätzlich, ebenso wie Carboxamide, die Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken besitzen.<sup>[226, 227]</sup> Im Rahmen dieser Arbeit gilt das Interesse neben der prinzipiellen Einsetzbarkeit von *N*-Sulfonamid-Edukten auch dem NMR-spektroskopischen Verhalten der *N*-terminal sulfonamidisch geschützten Dimere (siehe dazu Kapitel 2.3.2).

### 4.2.1 Synthese

Die Darstellung des homomeren *N*-Benzolsulfonamiddimeren **AS-3E** gelingt ausgehend von *N*-Benzolsulfonyl-glycin-methylester **57**.

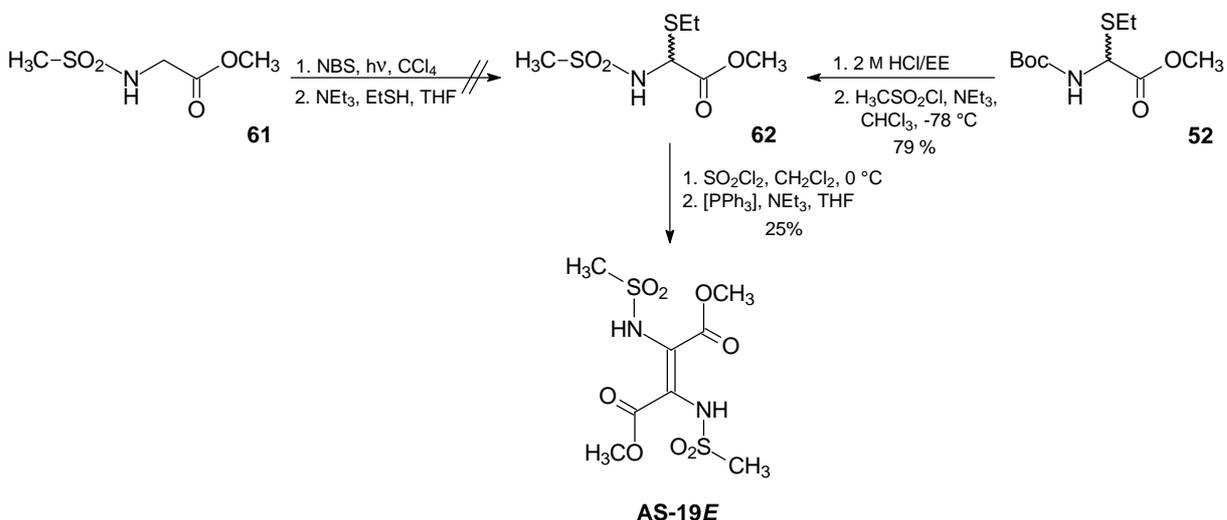


Dabei ist der Umweg über die ( $\alpha$ -Ethylthio)-Verbindung **59** empfehlenswert, da bei der direkten Dimerisierung des  $\alpha$ -Bromglycin-Derivats **58** als Nebenprodukt durch Reste des schwach nucleophilen Succinimids, das bei der Filtration nicht vollständig abgetrennt werden kann, in einer Konkurrenzreaktion das Succinimidaddukt **60**<sup>70</sup> gebildet wird.

<sup>69</sup> Wegen der Instabilität von  $\alpha$ -Aminosulfonamiden handelt es sich in den untersuchten Fällen um  $\beta$ -Sulfonamidopeptide<sup>[224]</sup> (d. h.  $\psi(\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH})$ ) oder vinyloge Sulfonamidopeptide.<sup>[225]</sup>

<sup>70</sup> Die Daten zur Röntgenstrukturanalyse befinden sich im Anhang.

Dagegen kann die Synthese des als Edukt benötigten *N*-Mesityl-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylesters (**61**) nicht auf analogem Weg erfolgen; jedoch gelingt die Darstellung gemäß der in Schema 8 beschriebenen Umschützungssequenz. Möglicherweise trägt hier die sehr schlechte Löslichkeit des Dimeren **AS-19E** zur vergleichsweise geringen Ausbeute von 25 % bei.



#### 4.2.2 Stereochemie

In beiden untersuchten Fällen kann jeweils nur ein dimeres Produkt isoliert werden; es zeigt sich also auch für die Dimerisierung der *N*-Sulfonamid-Edukte eine vergleichbar hohe Stereoselektivität, wie sie bei der Reaktion von  $\alpha$ -halogenierten *N*-Acylverbindungen beobachtet wird.

Wie bereits in Kapitel 2.2.1 dargestellt, gestaltet sich die Bestimmung der Stereochemie der erhaltenen Produkte vor allem beim Fehlen der zu Vergleichszwecken benötigten anderen Isomere schwierig. Es gelingt jedoch, von beiden Sulfonamiddimeren **AS-3E** und **AS-19E** Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse zu erhalten.

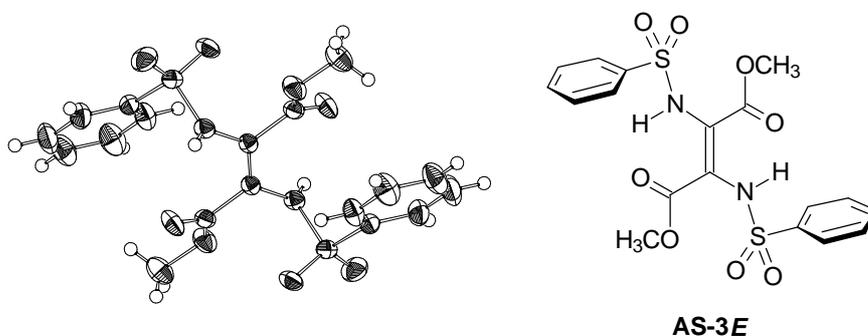


Abbildung 24: Röntgenstrukturanalyse des BES-geschützten Dimeren **AS-3E**

Dabei kann man in Abbildung 24 neben der *trans*-Geometrie der zentralen Doppelbindung des Benzolsulfonsäurederivats **AS-3E** erkennen, daß sich das sulfonamidische NH-Proton und die Carbonylgruppe des Methylesters nicht in der gleichen Ebene befinden, was ganz im Gegensatz zu der beschriebenen Planarität der Monomethylverbindung **AS-5E** (vgl. Abbildung 18) steht; zudem ist der Abstand mit  $d(\text{O}\cdots\text{H}) = 2.63 \text{ \AA}$  für eine stabile, intramolekulare Wasserstoffbrücke zu groß. Die *E*-Konfiguration der tetrasubstituierten Doppelbindung zeigt auch die Röntgenstrukturanalyse des Mesyl-geschützte Derivats **AS-19E** (siehe Abbildung 25).

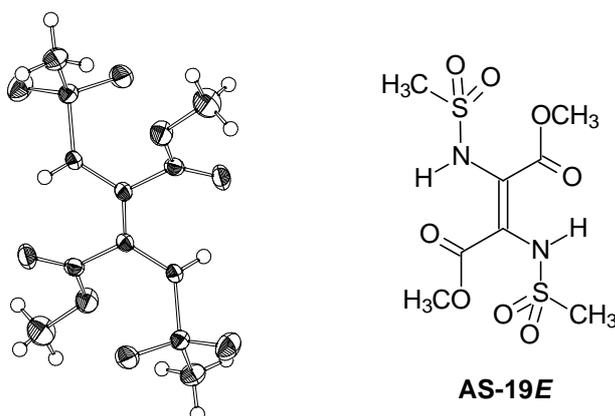


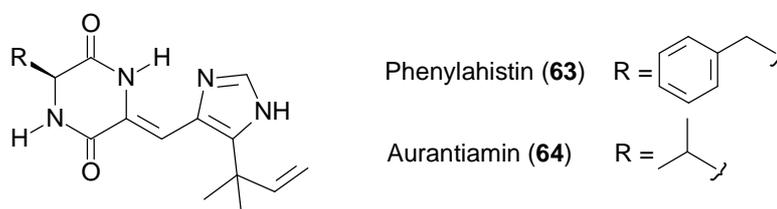
Abbildung 25: Röntgenstrukturanalyse des Mesyl-Dimeren **AS-19E**

Auch hier beobachtet man die Einnahme einer Konformation mit maximalen Abstand der beiden  $\text{SO}_2$ -Gruppierungen; die Wasserstoffbrücke ist mit einem Abstand  $d(\text{O}\cdots\text{H})$  von  $2.31 \text{ \AA}$  etwas stärker, jedoch liegen auch hier die beteiligten Partner außerhalb der Doppelbindungsebene.

Interessanterweise findet man im Gegensatz zu der bei den urethanisch und carboxamidisch geschützten Aminosäureesterdimeren beobachteten *Z*-Selektivität für die entstehende Doppelbindung<sup>[131]</sup> in beiden Fällen die Ausbildung eines *E*-konfigurierten Dimeren. Als eine mögliche Ursache für die Umkehrung der Stereoselektivität kann die im Vergleich zu Amiden bzw. Estern verringerte Fähigkeit der Sulfonamide als Wasserstoffbrücken-Akzeptoren zu fungieren,<sup>[227]</sup> angenommen werden. Aber auch stereoelektronische Effekte, wie beispielsweise eine ungünstige gegenseitige Beeinflussung der freien Elektronenpaare der Sauerstoffatome beider Sulfonamidgruppen bei einer *cis*-konfigurierten Doppelbindung, könnten eine entscheidende Rolle spielen.

### 4.3 Cyclische Edukte für die Dimerisierung

Neben der Untersuchung der Verwendbarkeit neuer Schutzgruppen und der Übertragung der Dimerisierung auf sulfonamidisch geschützte elektrophile Glycinäquivalente erschien die Frage interessant, ob auch kleine cyclische Acylimin-Edukte<sup>71</sup> erfolgreich dimerisiert bzw. für die Synthese heteromerer Dimere eingesetzt werden können. Die Frage wird exemplarisch anhand eines Diketopiperazin-Derivats untersucht. Viele hochwirksame Naturstoffe, wie beispielsweise die Familie der Tryprostatine,<sup>[229-232]</sup> aber auch synthetische Wirkstoffe<sup>[233]</sup> enthalten solche Cyclodipeptid-Motive. In Form eines 3-Yliden-Derivats<sup>[234]</sup> ist das 2,5-Dioxopiperazin-Strukturelement in den beiden, ebenfalls die Microtubuli-Aggregation inhibierenden, strukturverwandten Phenylahistin (**63**) und Aurantiamin (**64**) enthalten.<sup>[235]</sup>



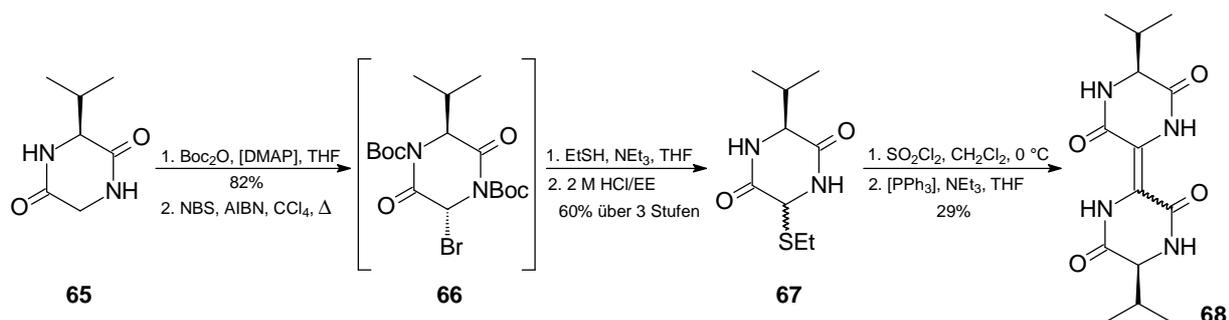
Eine ähnlich planare, wasserstoffbrücken-stabilisierte Struktur, die, wie gezeigt werden konnte, für die biologische Aktivität von Phenylahistin von Bedeutung ist,<sup>[236]</sup> könnte möglicherweise auch mit einem dimeren Diketopiperazin-Derivat erreicht werden.

#### 4.3.1 Synthese

Die Synthese des Diketopiperazindimeren **68** erfolgt ausgehend von cyclo(L-Valin-Glycin) (**65**); nach Schutz der beiden amidischen Protonen ergibt die radikalische Bromierung analog zum literaturbeschriebenen Diacetyl-Derivat regio- und stereoselektiv die  $\alpha$ -Bromglycin-Verbindung **66**,<sup>[237]</sup> die ohne Isolierung mit Ethanthiol unter nucleophiler Substitution direkt in die entsprechende geschwefelte Verbindung<sup>72</sup> überführt wird. Nach Entfernen der *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppen mit HCl in Essigsäureethylester kann die Dimerisierung des ( $\alpha$ -Ethylthio)glycyl-cyclodipeptids **67** (Gesamtausbeute 49 %) zum Bis-Diketopiperazin-Derivat **68** unter Standardbedingungen erfolgen.

<sup>71</sup> Das Beispiel der Dimerisierung eines flexiblen ( $\alpha$ -Ethylthio)glycyl-cyclopentapeptids ist beschrieben.<sup>[228]</sup>

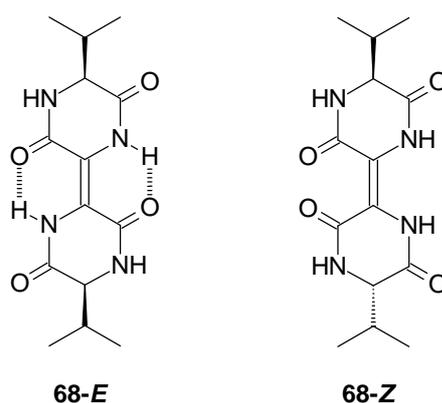
<sup>72</sup> Die Stereochemie an der ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-Position ist für die folgende Dimerisierung nicht von Bedeutung. Man kann aber für die Substitution mit Ethanthiol Inversion am Kohlenstoffatom C-6 annehmen; in der Literatur werden aber auch unter Retention verlaufende Fälle beschrieben.<sup>[238]</sup>



Auch hier beobachtet man nur die Entstehung eines Stereoisomers; die Konfiguration der Doppelbindung ist zunächst unklar. Die schlechte Löslichkeit des Produkts trägt im Rahmen dieser nicht optimierten Reaktion vermutlich zur relativ geringen Ausbeute bei.

### 4.3.2 Stereochemie

Die fehlenden Vergleichsmöglichkeiten zu den Daten des anderen Stereoisomeren und das Mißlingen verschiedener Kristallisationsversuche des Dimeren **68** läßt eine eindeutige Bestimmung der Geometrie der Doppelbindung nicht zu (zur allgemeinen Problematik: vergleiche Kapitel 2.2.1).



Stellt man jedoch die beiden möglichen Konfigurationsisomere **68-E** und **68-Z** einander gegenüber, so zeigt diese Betrachtung, daß im Falle der *cis*-konfigurierten Verbindung **68-Z** die durch die Cyclisierung verursachte räumliche Nähe der beiden Carbonylsauerstoffatome<sup>73</sup> möglicherweise zu einer sterischen Hinderung führt und so der Planarität der Doppelbindung entgegenwirken würde. Das *trans*-Dimer bietet dagegen die Möglichkeit zur Ausbildung zweier stabilisierender Sechsring-Wasserstoffbrücken, wofür auch die Tieffeldverschiebung des entsprechenden Protons im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum spricht (9.68 ppm in [D<sub>6</sub>]DMSO).

Da für die Stereoselektivität der Peptiddimeren-Darstellung ähnliche Effekte eine Rolle spielen,<sup>[131]</sup> kann man annehmen, daß bei der Dimerisierung selektiv nur die *E*-konfigurierte Verbindung

<sup>73</sup> Röntgenstrukturanalysen verschiedener *cis*-konfigurierter Aminosäure- und C-terminaler Dipeptiddimere<sup>[131]</sup> zeigen die Tendenz der Carbonylsauerstoffatome einander auszuweichen (der geringste beobachtete Abstand beträgt 3.29 Å).

gebildet wird. Die Abschätzung des Energiegehalts der beiden *E/Z*-Stereoisomere **68-E** und **68-Z** mit Hilfe einer MMFF-Minimierung<sup>[163, 164]</sup> zeigt eindeutig die Bevorzugung der *E*-konfigurierten Verbindung **68-E**; unabhängig von der Startgeometrie werden ausschließlich *trans*-Konfigumere gefunden. Die folgende Abbildung zeigt die energieärmste Konformation von Diketopiperazin **68-E** mit den beiden symmetrischen Wasserstoffbrücken-Bindungen ( $d(\text{O}\cdots\text{H}) = 1.84 \text{ \AA}$ ) und der durch die *trans*-Doppelbindung verursachten gleichseitigen Anordnung der beiden Valin-Seitenketten.

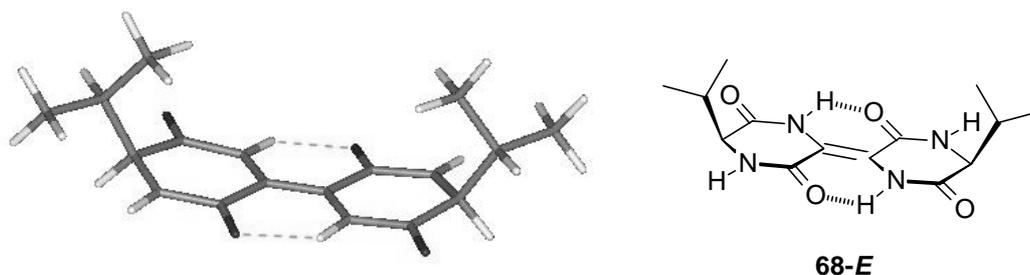


Abbildung 26: Energieoptimierte Struktur des Diketopiperazindimeren **68-E**

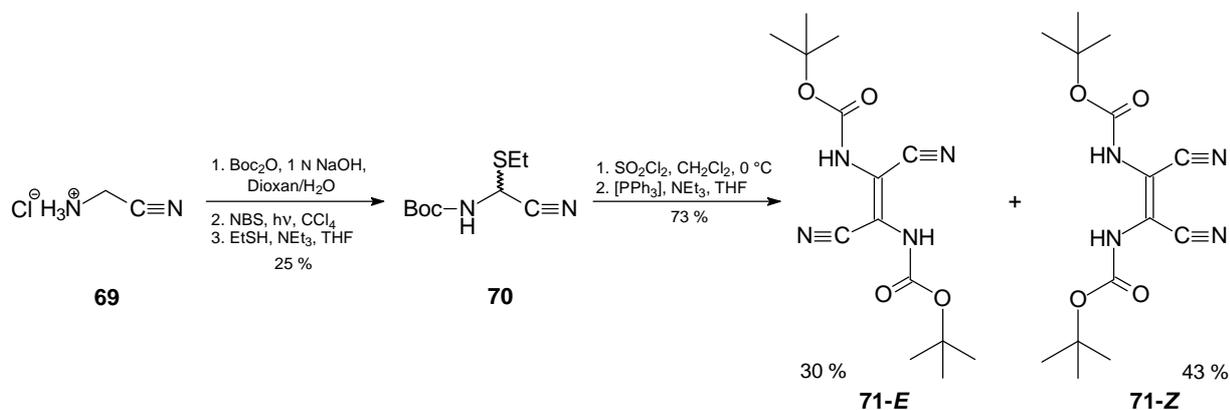
#### 4.4 Cyanodimere

Neben den bereits oben beschriebenen möglichen Veränderungen einfacher *N*-Acyl-aminosäureester und -amide sind auch Modifikationen der *C*-terminalen Position von Interesse; dabei ist zu klären, ob ein Ersatz der üblichen Ester- bzw. Amidgruppen durch andere elektronenziehende Substituenten am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom eine Verwendung dieser Verbindungen als elektrophile Glycinäquivalente und damit auch deren Dimerisierung zulässt. Beispielhaft sei in diesem Zusammenhang die unter üblichen Bedingungen verlaufende, heteromere Dimerisierung des Triphenylphosphoniumsalzes eines Benzoyl-geschützten Aminophosphonsäureesters mit  $\alpha$ -Bromhippursäure-methylester durch Haug genannt.<sup>[239]</sup> Analog sollte auch die Dimerisierung von  $\alpha$ -Aminoacetonitril-Derivaten möglich sein; die naheliegende Möglichkeit des Einsatzes von  $\alpha$ -Aminoketonen wird ausführlich in Kapitel 5 besprochen.

Wegen ihres bifunktionellen Charakters sind  $\alpha$ -Aminonitrile vielseitige Bausteine in der organischen Synthese;<sup>[240]</sup> interessant sind hier beispielsweise die Reduktion der Nitrile zu vicinalen Diaminen,<sup>[241, 242]</sup> die in den unterschiedlichsten Gebieten Anwendung finden, oder eine auch im Peptidverband mögliche Umwandlung der Nitrilfunktion in eine Thiazolgruppierung.<sup>[243]</sup> Diaminomaleinsäuredinitril (DAMN) wird für die Darstellung verschiedener Heterocyclen genutzt.<sup>[244]</sup>

#### 4.4.1 Synthese

Nach Boc-Schützen des  $\alpha$ -Aminoacetonitril-Hydrochlorids (**69**) erhält man das benötigte ( $\alpha$ -Ethylthio)-substituierte Edukt **70** durch Photobromierung und nachfolgende Umsetzung mit Ethanthiol in Gegenwart von Triethylamin.



Bei der anschließenden Dimerisierung erhält man in einer Gesamtausbeute von 73 % ein Gemisch beider Stereoisomere **71-E** und **71-Z** ( $E/Z = 2:3$ ), das säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt werden kann.

Die Bestimmung der Stereochemie ist Gegenstand des folgenden Kapitels.

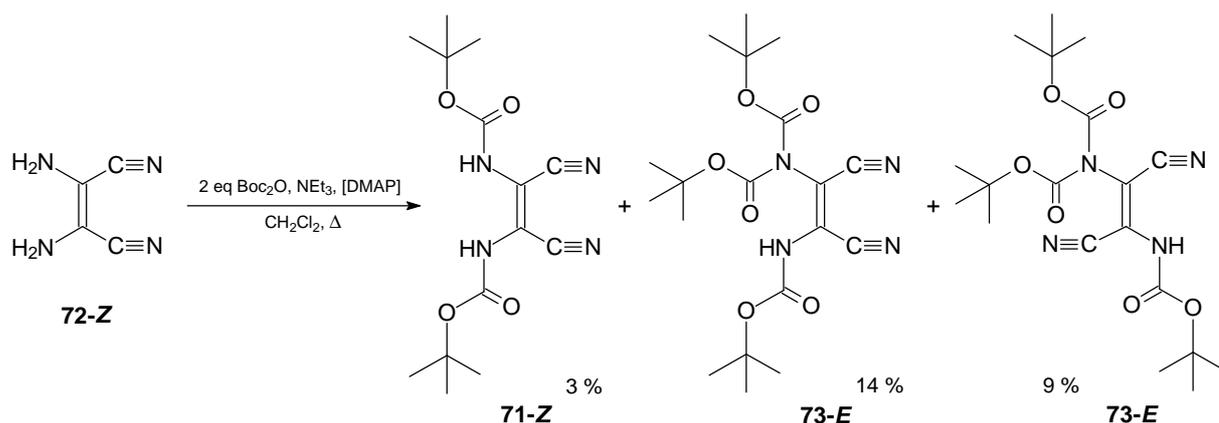
#### 4.4.2 Stereochemie

Im Unterschied zu den bisher untersuchten Dimerisierungen von Aminosäurederivaten beobachtet man hier nur eine geringe Stereoselektivität.

Ein Vergleich der spektroskopischen Daten ( $\lambda_{\max}$ -Werte:  $\lambda_{\max}(E) > \lambda_{\max}(Z)$ , siehe Kapitel 2.2.1) beider Isomere **71-E** und **71-Z** legt den Schluß nahe, daß auch hier die polarere Verbindung eine  $Z$ -Konfiguration der Doppelbindung besitzt.

Um diese Annahme zu bestätigen, wird die *cis*-konfigurierte Vergleichsverbindung aus käuflichem Diaminomaleodinitril (**72**) und Boc<sub>2</sub>O synthetisiert; bei der sehr langsamen und nur mit schlechter Ausbeute verlaufenden Reaktion entstehen neben der gewünschten Verbindung auch zwei Tris-Boc-Derivate als Nebenprodukte.<sup>74</sup>

<sup>74</sup> Auch hier kann eine Zuordnung der Stereochemie mit Hilfe von Polarität und  $\lambda_{\max}$ -Werten vorgenommen werden.



Ein endgültiger Beweis der Stereochemie gelingt nach einer in sehr guter Ausbeute verlaufenden Di-Allylierung zum Produkt **228-Z** durch eine Metathese-Reaktion (vgl. dazu Kapitel 9.5).

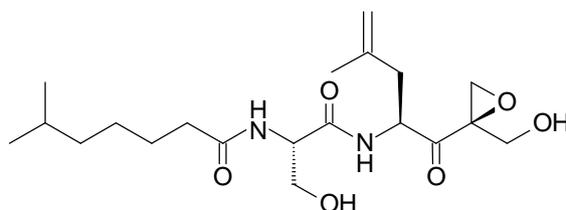
Eine Ursache für die geringe Stereoselektivität könnte hier neben sterischen Gründen die fehlende Möglichkeit zur Ausbildung stabilisierender Wasserstoffbrücken im Verlauf der Dimerisierungsreaktion sein; die leichte Bevorzugung der *Z*-konfigurierten Verbindung ließe sich dann als Folge einer schwachen Wasserstoffbrücke zwischen dem *NH*-Proton des einen Glycin-Nitrils und dem urethanischen Carbonylsauerstoff des anderen Glycinonitril-Teils erklären.

Eine Möglichkeit unter Erhalt der Fähigkeit zur Ausbildung stabilisierender Wasserstoffbrücken *C*-terminale Variationen einzuführen, bietet im Unterschied zu den Nitrilderivaten der Einbau von Ketofunktionen.

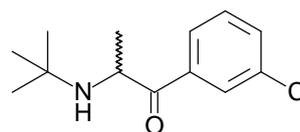


## 5 Ketodimere

Für die Synthese rückgratmodifizierter Peptidomimetika werden vielfach  $\alpha$ -Aminoketon-Derivate eingesetzt.<sup>[4]</sup> Diese ketomethylen-analogen Peptide ( $\psi(\text{COCH}_2)$ ), die sich durch den isosteren Ersatz der Aminofunktion einer peptidischen Bindung gegen eine Methyleneinheit auszeichnen, zeigen erhöhte Proteasestabilität und sind daher als Enzyminhibitoren und damit auch als potentielle Wirkstoffe von großem Interesse.<sup>[245, 246]</sup> Zusätzlich dienen sie oft als Ausgangsstoffe für die ebenso bedeutenden Hydroxyethylen-Peptidisostere ( $\psi(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2)$ ).<sup>[247-249]</sup>  $\alpha$ -Aminoketone sind aber auch wesentliche Bestandteile zahlreicher Naturstoffe, wie beispielsweise des die Angiogenese hemmenden<sup>75</sup> Eponemycins (**74**),<sup>[253]</sup> und pharmazeutischer Wirkstoffe. Ein auf Alanin basierender Vertreter ist das als Antidepressivum und Nikotin-Entwöhnungsmittel<sup>76</sup> eingesetzte Bupropion (**75**).<sup>[256, 257]</sup>



Eponemycin (**74**)



Bupropion (**75**)

Breite Anwendung finden  $\alpha$ -Acylaminoketone überdies als Bausteine für die Synthese verschiedenster Heterocyclen;<sup>[258, 259]</sup> auch bei der Bildung heterocyclischer Aromastoffe in der Maillard-Reaktion spielen sie eine wichtige Rolle.<sup>[260, 261]</sup>

Die grundsätzliche Übertragbarkeit des Konzepts elektrophiler Glycin-Äquivalente auf  $\alpha$ -Acylaminoketone hinsichtlich der Umsetzung mit unterschiedlichen Nucleophilen konnte bereits von Jaroch am Beispiel von Methylketon-Derivaten gezeigt werden.<sup>[262]</sup> Die Untersuchung der Dimerisierung verschiedener Keto-Acylimin-Vorläufer und der Eigenschaften der Ketodimere ist Gegenstand dieses Kapitels.

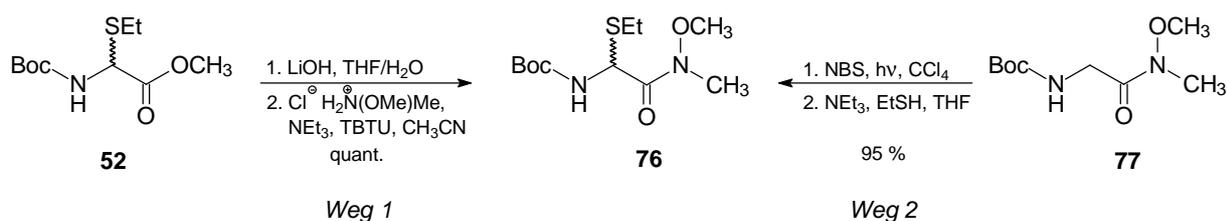
<sup>75</sup> Die tumor-induzierte Gefäßneubildung (Angiogenese) spielt unter anderem für das Tumor- und Metastasen-Wachstum einerseits durch die damit gesicherte Versorgung mit essentiellen Nährstoffen und andererseits durch die Bereitstellung einer Verbreitungsmöglichkeit für die Krebszellen eine entscheidende Rolle und ist daher von großem pharmazeutischen Interesse (vgl. auch Inhibierung des  $\alpha_v\beta_3$ -Integrins, S. 9ff.).<sup>[250-252]</sup>

<sup>76</sup> Unter den Handelsnamen Wellbutrin<sup>®</sup> und Zyban<sup>®</sup> wird das für verschiedene Indikationen angewandte Amphetaminderivat Bupropion (auch: Amfebutamon) als Hydrochlorid des racemischen Gemisches vertrieben; neuere Patente beschreiben jedoch teilweise unterschiedliche Wirkungen für die beiden Enantiomere.<sup>[254, 255]</sup>

## 5.1 Synthese der Ausgangsverbindungen

Die leicht zugänglichen  $\alpha$ -thio-substituierten Aminosäurederivate (vgl. auch Kapitel 4) lassen sich in guten Ausbeuten zu den gewünschten ( $\alpha$ -Ethylthio)-Aminoketonen umsetzen; die Darstellung erfolgt hier unter den milden Bedingungen<sup>77</sup> der Weinreb-Methode.<sup>[267, 268]</sup>

Für die Synthese der *N*-terminal-geschützten Aminoketon-Derivate werden zunächst die entsprechenden Weinrebamide benötigt, deren Darstellung, wie das Beispiel der Boc-Verbindung **76** verdeutlichen soll, grundsätzlich auf zwei Wegen erfolgen kann.



Aufgrund der etwas besseren Ausbeute für *Weg 1* werden auch die Benzoyl- und *Z*-geschützten Derivate auf diese Weise dargestellt. Die Hydroxamsäureester **78** werden mit Grignard-Reagenzien behandelt und liefern nach saurer Hydrolyse der intermediär entstehenden *N,O*-Chelat-Acetale die Ketone **79** in sehr guter Ausbeute; Tabelle 3 gibt einen Überblick über die synthetisierten ( $\alpha$ -Ethylthio)-Aminoketone **80-89** vom Typ **79**.

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
<b>80</b>	Boc	CH <sub>3</sub>	85 %
<b>81</b>	Bz	CH <sub>3</sub>	80 %
<b>82</b>	<i>Z</i>	CH <sub>3</sub>	91 %
<b>83</b>	Boc	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	63 %
<b>84</b>	Boc	Ph	84 %
<b>85</b>	Boc	CH <sub>2</sub> Ph	69 %
<b>86</b>	Boc	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	73 %
<b>87</b>	Boc	CH=CH <sub>2</sub>	38 %
<b>88</b>	Boc	Cyclopentyl	60 %
<b>89</b>	Boc-Val	CH <sub>3</sub>	60 %

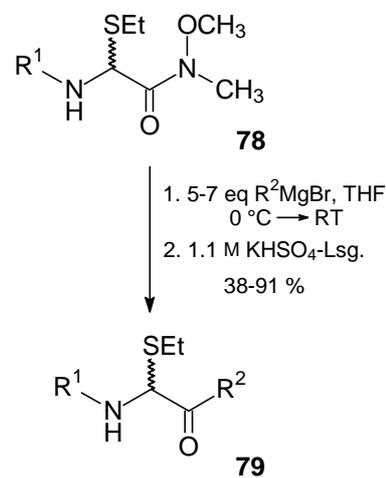
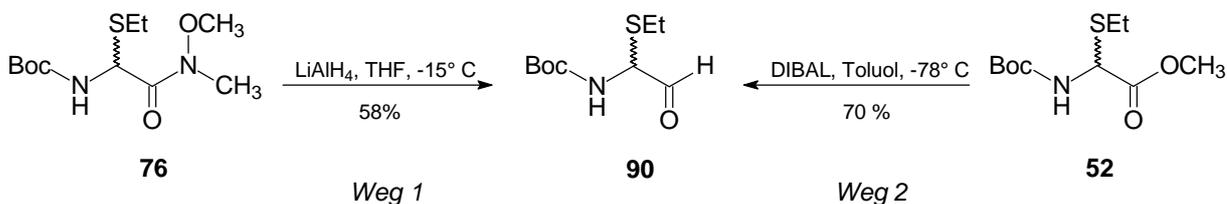


Tabelle 3: Nach der Weinreb-Methode synthetisierte ( $\alpha$ -Ethylthio)-Aminoketone des Typs **79**

<sup>77</sup> Alternative Synthesen<sup>[263, 264]</sup> wie die *n*-Butyllithium benötigende Variante der Gilman-Ketonsynthese nach Rapoport<sup>[265]</sup> führen, wie Jaroch<sup>[262]</sup> zeigen konnte, zur teilweisen Zersetzung. Auch die unter milden Bedingungen verlaufende, elegante Einstufen-Synthese nach Dakin-West<sup>[266]</sup> kann aufgrund von durch Autosulfenierungsreaktionen auftretenden Dithio-substituierten Nebenprodukten nicht eingesetzt werden,<sup>[262]</sup> zudem ist die Reaktion für den Einsatz der leichter abspaltbaren Urethan-Schutzgruppen am *N*-Terminus nicht geeignet.

Eine direkt von der Carbonsäure ausgehende, alternative Synthese der Ketone mit Grignard-Reagenzien<sup>78</sup> nach Aktivierung der Säure mit Carbonyldiimidazol<sup>[272]</sup> bleibt erfolglos. Für die Synthese des Dipeptid-methylketons **89** entschützt man das Boc-geschützte Methylketon **80** mit HCl in Essigsäure-ethylester und setzt das Hydrochlorid anschließend mit Boc-Valin unter üblichen Peptidkupplungsbedingungen zum gewünschten Produkt um.

Die Darstellung des Boc-geschützten, relativ instabilen ( $\alpha$ -Ethylthio)-Aminoaldehyds **90** gelingt sowohl durch Umsetzung des Weinrebamids **76** mit Lithiumaluminiumhydrid als auch in deutlich besserer Ausbeute durch Reaktion des Methyl ester-Derivats **52** mit Di-*isobutyl*aluminiumhydrid (DIBAL) in Toluol bei -78 °C.



## 5.2 Synthese der Ketodimere

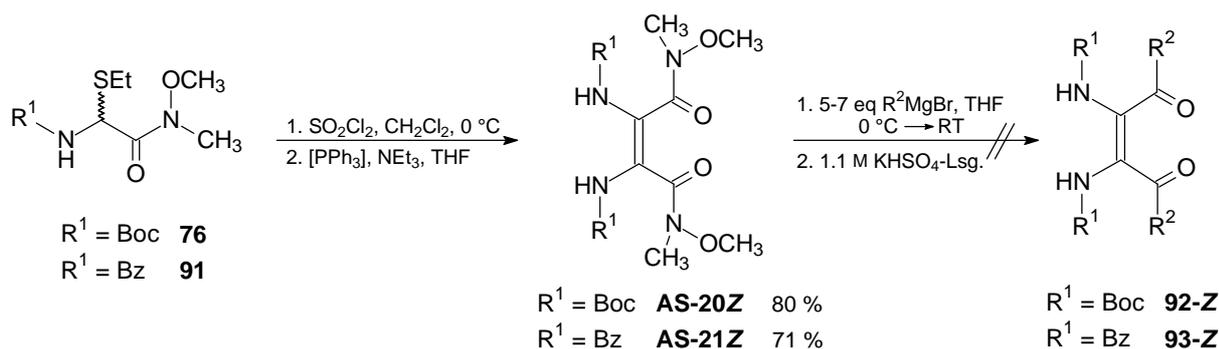
Für die Synthese der interessanten 2,3-Diamino-1,4-diketon-Derivate stehen grundsätzlich zwei Möglichkeiten zu Verfügung: so sollte einerseits die Überführung dimerer Hydroxamsäureamide unter den Bedingungen der Weinreb-Keton-Synthese das gewünschte Produkt ergeben, andererseits sollte auch die direkte Dimerisierung der ( $\alpha$ -Ethylthio)-Aminoketone **79** möglich sein.

### 5.2.1 Weinrebamididimere

Die Dimerisierung der Boc- bzw. Benzoyl-geschützten ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-Weinrebamide **76** bzw. **91** gelingt unter Standardbedingungen in guten Ausbeuten. In beiden Fällen entsteht stereoselektiv wiederum nur ein Produkt, für das in Analogie zu den Aminosäureester- und C-terminal verknüpften Dipeptiddimeren die *Z*-Konfiguration der zentralen Doppelbindung angenommen wird.

Die nachfolgende Reaktion zu den gewünschten Ketodimeren in Gegenwart eines Überschusses an Grignardverbindung gelingt jedoch nicht; auch nach langer Reaktionszeit und Erwärmen der Reaktionslösung kann keine Umsetzung festgestellt werden.

<sup>78</sup> Weinreb-analoga, nach ähnlichem Prinzip (Chelatisierung) verlaufende Keton-Synthesen mit preiswerteren Reagenzien wurden kürzlich in der Literatur beschrieben.<sup>[269, 270]</sup> Eine "Eintopf"-Variante zur Darstellung der  $\alpha$ -Aminoketone, bei der ein *in situ* gebildeter Triazin-haltiger Aktivester der Aminosäure mit Kupfer(I)iodid und Grignard-Reagenzien in sehr guten Ausbeuten zum gewünschten Keton reagiert, erscheint vielversprechend.<sup>[271]</sup>



Ebenso erfolglos bleibt ein Reduktionsversuch mit Lithiumaluminiumhydrid.

Die Reaktivität der beiden Carbonylgruppen ist vermutlich durch die Konjugation und die zusätzliche, doppelte Donorsubstitution der Doppelbindung so stark eingeschränkt, daß dort aufgrund der durch Deprotonierung erfolgenden Salzbildung unter den getesteten Bedingungen kein nucleophiler Angriff stattfinden kann (vgl. vinyloge Amide).<sup>79</sup>

Die Weinrebamiddimere bilden somit keinen Zugang zu Z-konfigurierten Ketodimeren.

## 5.2.2 Direkte Dimerisierung

Die Synthese der Ketodimere kann grundsätzlich durch Umsetzung der ( $\alpha$ -Ethylthio)-Aminoketone **79** unter Standard-Dimerisierungsbedingungen bei  $-78^\circ\text{C}$  erfolgen; erhöht man die eingesetzte Triethylamin-Menge auf zwei Äquivalente, um so trotz evtl. möglicher Enolisierung  $\alpha$ -acider Protonen der Keton-Verbindungen stets ausreichend Base für die Dimerisierung verfügbar zu haben, so kann dadurch eine Verbesserung der Ausbeute erreicht werden.

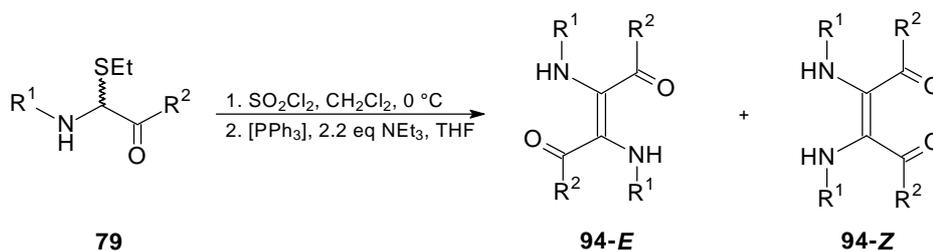


Tabelle 4 gibt einen Überblick über die synthetisierten Ketodimere und die jeweiligen Ausbeuten.

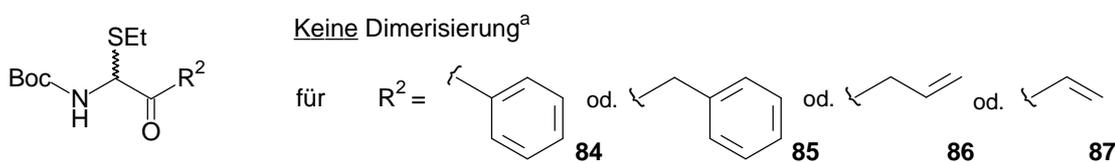
<sup>79</sup> Auch die Aminosäure- und Peptiddimere zeigen vielfach sowohl hinsichtlich der Carbonylgruppen als auch in Bezug auf die Doppelbindung eine stark eingeschränkte Reaktivität,<sup>[130, 131]</sup> weitere Beispiele für dieses Verhalten der Dimere finden sich auch in den folgenden Kapiteln.

Substrat <sup>80</sup>	Produkt	Ausbeute
80		71% <b>95-E</b>
81		86% <b>96-E</b>
82		72% <b>97-E</b>
83		53% <b>98-E</b>
88		43% <b>99-E</b> 18% <b>99-Z</b>
89		52% <b>100-E</b>

Tabelle 4: Überblick über die homomeren Ketodimere des Typs **94**

Mit Ausnahme des sterisch anspruchsvolleren Cyclopentyl-Derivats **99** zeigt sich auch hier wieder eine sehr hohe Stereoselektivität für die Dimerisierungsreaktion; es wird bevorzugt das *trans*-konfigurierte Dimer gebildet. Details zur Bestimmung der Stereochemie der Produkte werden gesondert in Kapitel 5.3 behandelt.

Jedoch lassen sich nicht alle in Tabelle 3 (siehe Kapitel 5.1, S. 84) vorgestellten Keton-Substrate in die gewünschten Ketodimere überführen; auch die Dimerisierung der Aldehydverbindung **90** gelingt nicht.



a) unter Standardbedingungen, bei nicht-aromatischen, ungesättigten Substraten in Ggw. von

<sup>80</sup> Genauere Angaben können auch Tabelle 3 (Kapitel 5.1) entnommen werden.

---

Während das Phenylketon **84** möglicherweise durch seine extreme Schwerlöslichkeit die Bildung und/oder die Isolierung des dimeren Keton-Derivats verhindert, kann im Fall der Vinylketon-Verbindung **87** angenommen werden, daß es während der langen Reaktionszeit aufgrund der Reaktivität/Instabilität von **87** statt zur Dimerisierung zur Bildung verschiedener Nebenprodukte kommt.<sup>81</sup> Die Benzyl- und Allylverbindungen **85** bzw. **86** besitzen unter den basischen Reaktionsbedingungen der Dimerisierung beide die Möglichkeit zur Ausbildung stabilisierter Anionen in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe (Enolisierung), was zum Mißlingen der gewünschten Reaktion beitragen kann. Dabei nimmt die Allylketon-Verbindung **86** eine gewisse Sonderstellung ein; hier bildet sich in einer intramolekularen Reaktion ein Cyclopentenon-Derivat. Eine detailliertere Beschreibung und Untersuchung dieser Reaktion ist Gegenstand von Kapitel 5.5. In allen Fällen sollte sich jedoch sterische Hinderung als zusätzliche mögliche Ursache für Probleme bei der Reaktion ausschließen lassen, da sich die Dimerisierung des Cyclopentylderivats **88** zwar mit geringerer Stereoselektivität, aber in guter Ausbeute durchführen läßt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß eine erfolgreiche Dimerisierung von Keto-Substraten einerseits wegen der relativ langen Reaktionszeiten eine ausreichende Stabilität der Edukte unter den benötigten Bedingungen und andererseits scheinbar das Fehlen von zusätzlich stabilisierbaren  $\alpha$ -aciden Positionen erfordert; weiter von der Carbonylgruppe entfernte ungesättigte Systeme sollten jedoch keine Probleme verursachen (vgl. erfolgreiche Reaktion zu Alloc- oder Allylesterdimeren **AS-16Z** und **AS-17Z**; Kap.4.1).

### 5.3 Stereochemie

Wie bereits oben angedeutet, kann bei den untersuchten Keton-Dimerisierungen mit Ausnahme des sterisch anspruchsvollen Cyclopentyl-Substrats jeweils nur ein Produkt isoliert werden. Die Klärung der Stereochemie-Frage der Doppelbindung dieser Ketodimere wirft auch hier wegen des Fehlens von Vergleichsdaten anderer Konfigurationsisomere Probleme auf (vgl. Kapitel 2.2.1);<sup>82</sup> selbst beim Vorliegen solcher Daten im Fall der Cyclopentyl-Dimere **99-E** und **99-Z** ist die Zuordnung schwierig, da sich im UV-Spektrum die  $\lambda_{\max}$ -Werte hier nur um 0.06 nm unterscheiden. Mit Hilfe des empirischen Kriteriums der höheren Polarität für die Z-konfigurierte Verbindung und des höheren Extinktionskoeffizienten  $\epsilon$  kann jedoch eine Entscheidung getroffen werden; so entstehen hier die beiden Stereoisomere in einem Verhältnis von  $E:Z = 5:2$ .

---

<sup>81</sup> Aus ähnlichen Gründen scheidet vermutlich auch die Dimerisierung des ( $\alpha$ -Ethylthio)-Aminoaldehyds **90**.

<sup>82</sup> Der Versuch, Ketodimere bekannter Konfiguration (nämlich Z-Konfiguration) ausgehend von Weinrebamiddimeren zu erzeugen, bleibt erfolglos (siehe Kapitel 5.2.1).

Die Basis für eine generelle Aussage zur Stereoselektivität der Dimerisierung von Keto-Substraten bilden die Röntgenstrukturanalysen der Methylketon-Verbindungen **95-E** und **97-E**. Bei beiden Beispielen beobachtet man ausschließlich die Bildung der *trans*-Verbindung, so daß man auch unter Berücksichtigung der Stereopräferenz im Fall der Cyclopentylketondimeren annehmen darf, daß die *E*-Konfiguration der Doppelbindung üblicherweise bevorzugt ist.

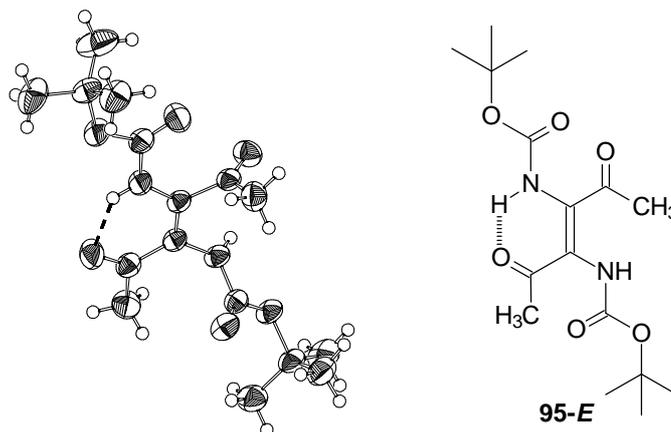


Abbildung 27: Röntgenstrukturanalyse des Boc-Methylketondimeren **95-E**

Die Kristallstruktur der Boc-geschützten Verbindung **95-E** zeigt das Vorliegen nur einer der möglichen, intramolekularen Wasserstoffbrücken-Bindungen; alle beteiligten Partner dieser Sechsring-Brücke ( $d(\text{O}^{\cdots}\text{H}) = 1.96 \text{ \AA}$  bzw.  $d(\text{N}^{\cdots}\text{O}) = 2.62 \text{ \AA}$ ) liegen innerhalb einer Ebene.<sup>83</sup> In der andere Hälfte des Moleküls fehlt die Planarität der entsprechenden Region, so daß hier keine entsprechende Brücke gebildet werden kann.

Ebenso wie für Dimer **95-E** erkennt man bei der Röntgenstrukturanalyse der *Z*-geschützten Verbindung **97-E** die *E*-Geometrie der Doppelbindung. Hier findet man im Kristall auch die erwartete Symmetrie für das Methylketon-Derivat; die Wasserstoffbrücken sind allerdings mit einem Abstand  $d(\text{O}^{\cdots}\text{H})$  von  $2.33 \text{ \AA}$  ( $d(\text{N}^{\cdots}\text{O}) = 2.77 \text{ \AA}$ ) deutlich schwächer.

<sup>83</sup> Die maximale Abweichung der betrachteten Atome aus dieser Ebene beträgt  $0.03 \text{ \AA}$ .

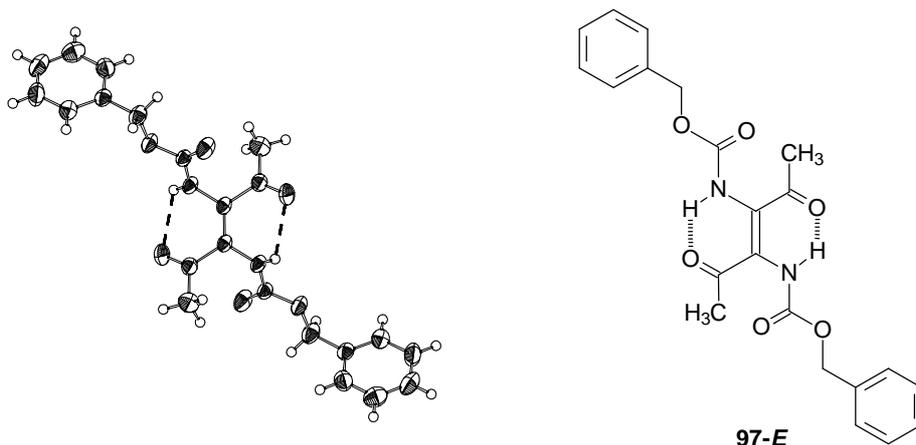


Abbildung 28: Röntgenstrukturanalyse des *Z*-Methylketondimeren **97-E**

Für eine mögliche Erklärung der beobachteten *trans*-Selektivität bei der Dimerisierung der Keto-Substrate muß, ähnlich wie bei den Sulfonamiddimeren (vgl. Kap. 4.2.2), ebenfalls eine Betrachtung der Wasserstoffbrücken-Stabilisierungsmöglichkeiten vorgenommen werden. Vergleicht man dazu nun Keto- und Esterderivate auf der Stufe der Betaine **36-E** und **36-Z** (siehe Mechanismus, Kapitel 2.1.1, S.25), so zeigt sich, daß die als Ursache für die *cis*-Selektivität angenommene Stabilisierungsmöglichkeit von Betain **101-Z** bei der Dimerisierung der  $\alpha$ -halogenierten Aminosäureester<sup>[131]</sup> analog auch für die Ketoverbindungen besteht.

Jedoch könnte im Fall der Keto-Substrate angenommen werden, daß unter den basischen Reaktionsbedingungen für den Acylimin-Partner durch teilweise Enolatbildung<sup>84</sup> das Carbonylsauerstoffatom der Ketogruppe durch die so bewirkte Erhöhung der Elektronendichte als stärkerer Wasserstoffbrücken-Akzeptor in Konkurrenz zur ebenfalls ladungstragenden Urethanfunktion tritt und so zur bevorzugten Bildung von Betain **102-E** beiträgt.

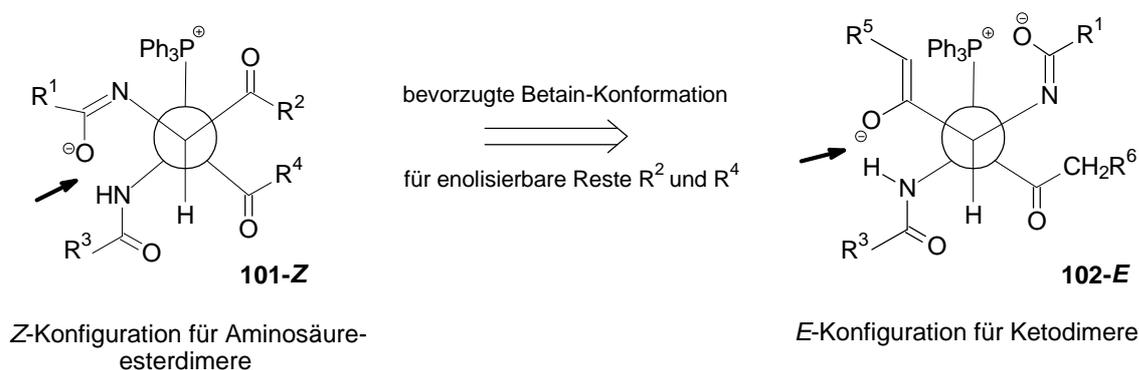


Abbildung 29: Mögliche Erklärung für die Umkehrung der Stereoselektivität bei Keto-Substraten

<sup>84</sup> Wie auch in Kapitel 7 beschrieben kann die Abstraktion solcher  $\alpha$ -acider Protonen schon in Gegenwart von Aminbasen (Diethylamin, Triethylamin etc.) erreicht werden.

---

Im Fall enolisierbarer Reste R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> sollte ein solches Keto-Enolat im Vergleich zum "Urethan-Enolat" aufgrund des fehlenden elektronenziehenden Stickstoffs in der Doppelbindung besser als Wasserstoffbrücken-Akzeptor fungieren und damit die stereoselektive Entstehung der *E*-konfigurierten Ketodimere bewirken können.

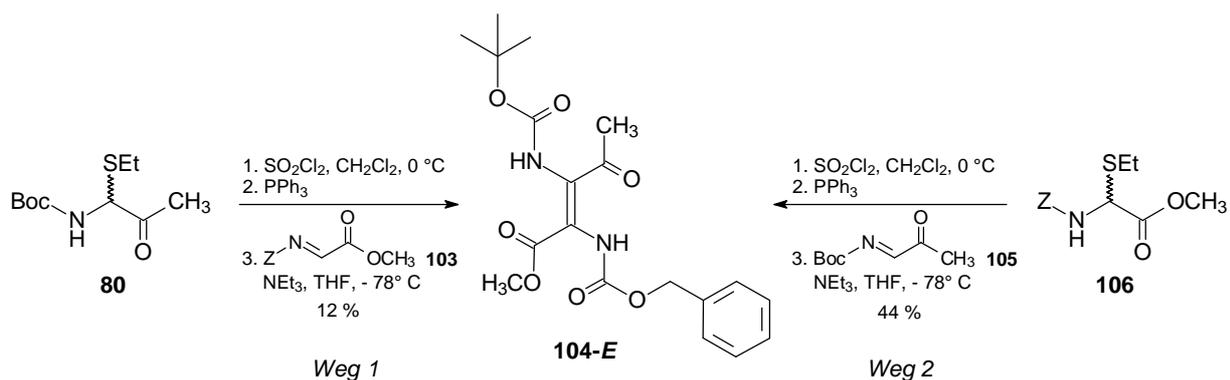
Zusammenfassend kann man anhand der vorliegenden Ergebnisse also annehmen, daß bei der Dimerisierung  $\alpha$ -aktivierter Aminoketon-Verbindungen **79** stets das Entstehen der *trans*-konfigurierten Verbindung bevorzugt ist; mit zunehmenden sterischen Anspruch der Substituenten R<sup>2</sup> bzw. R<sup>4</sup> nimmt jedoch auch hier die Selektivität ab.

In Lösung erweisen sich die im Kristall vorliegenden intramolekularen Wasserstoffbrücken der Ketodimere im Unterschied zu den monoalkylierten Aminosäuredimeren (siehe Kapitel 3.1) als schwach und damit für eine mögliche konformative Fixierung von Peptidketten (beispielsweise am Dipeptidketon-Derivat **100-E**) als ungeeignet. Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigt auch für die Ketodimere eine Verbreiterung der <sup>13</sup>C-NMR-Signale der Doppelbindung; im Vergleich zu den entsprechenden Aminosäuredimeren ist dieser Effekt allerdings weniger stark ausgeprägt. Bei der Aufnahme von Tieftemperatur-NMR-Spektren für das Boc-geschützte Methylketondimer **95-E** in CDCl<sub>3</sub> beobachtet man zwar im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ähnlich zu **AS-1E** und **AS-1Z** eine Signalaufspaltung für das NH-Signal bei 240 K, allerdings ist der Anteil mit einem Integralverhältnis von kleiner 1:10:1 vergleichsweise gering. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum tritt eine analoge Aufspaltung bei 240 K im Bereich des Doppelbindungssignal jedoch nicht auf (für die entsprechenden Effekte der Aminosäuredimere vgl. Kapitel 2.3); man beobachtet nur ein scharfes Signal für die C=C-Doppelbindung bei 128.6 ppm.

## 5.4 Synthese heteromerer Keto-Esterdimere

Im Hinblick auf eine vielseitige Anwendbarkeit der ( $\alpha$ -Ethylthio)-Aminoketone schien auch die Frage nach einer möglichen Synthese kombinierter Keton- und Esterdimere und damit unterschiedlich funktionalisierter dimerer Verbindungen interessant.

Die Synthese dieser heteromeren Derivate kann prinzipiell auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen. Während bei der Synthese heteromerer Aminosäure- und Peptiddimere die Auswahl der Triphenylphosphoniumsalz-Komponente und damit die Bestimmung einer Reihenfolge für die erfolgreiche Kreuzkupplung, nicht zuletzt wegen der partiellen Reversibilität der ersten Teilschritte der Reaktion (vgl. Mechanismus, Kap. 2.1.1),<sup>[133]</sup> nur eine untergeordnete Rolle spielt, erweist sich die richtige Reihenfolge für das Gelingen der Synthese des Keto-Ester-Heteromeren als entscheidend.



Erzeugt man zunächst das Triphenylphosphoniumsalz der Aminoketon-Komponente **80** und versetzt dieses anschließend mit dem aus der  $\alpha$ -Chlorglycin-Verbindung erzeugten Acylimin **103**, so erhält man das gewünschte Produkt **104-E** neben großen Mengen symmetrischen 2,3-Bis(*N,N'*-benzyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylesters in einer Ausbeute von nur 12 % (Weg 1). Kehrt man dagegen die Reihenfolge der Mehrkomponenten-Reaktion um, d. h. tropft man das *in situ* erzeugte Acylimin des Aminoketon-Derivats **105** zu einer Lösung des vorher hergestellten Phosphoniumsalzes der Ester-Komponente **106**, so entsteht das heteromere Keto-Ester-Dimer **104-E** neben geringeren Mengen des symmetrischen Diaminomaleinsäuredimethylesters in einer Ausbeute von 44 % (Weg 2). Die Bildung des symmetrischen Ketodimeren **95-E** wird in keinem der beiden Fälle beobachtet.

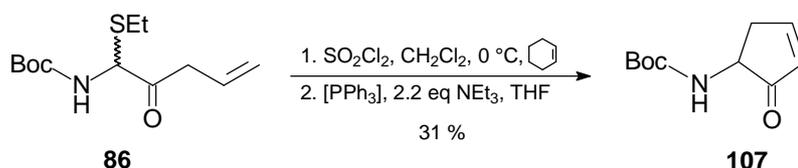
Möglicherweise steht dieser Befund auch in Zusammenhang mit der unter den basischen Reaktionsbedingungen teilweise möglichen Enolisierung der Keto-Substrate; im Fall einer eventuell stattfindenden Deprotonierung  $\alpha$ -acider Protonen am Phosphonium-Salz scheint sich dies ungünstig auf die Bildung des heteromeren Produkts auszuwirken<sup>85</sup> und so die Bildung des homomeren Aminosäuredimeren stark zu begünstigen.

Für die Stereochemie des einzigen, isolierbaren heteromeren Produkts kann ebenfalls gemäß der in Kapitel 5.3 beschriebenen Theorie angenommen werden, daß eine solche Wasserstoffbrücken-Stabilisierung über ein Keto-Enolat zur bevorzugten Bildung des *trans*-konfigurierten Produkts führt.

<sup>85</sup> Denkbar ist hier eine Konkurrenzsituation zwischen der zur Bildung des Phosphonium-Ylids nötigen Deprotonierung am Triphenylphosphin-substituierten  $\alpha$ -Kohlenstoffatom (gewünschter Reaktionsverlauf) und einer Enolisierung in  $\alpha$ -Stellung zur Keto-Funktion.

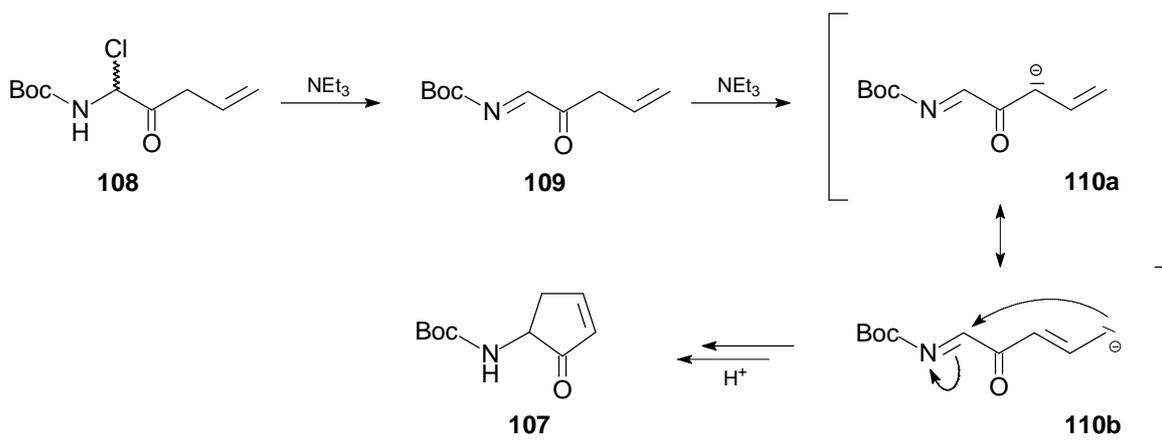
## 5.5 Dimerisierungsversuch des Allylketons

Wie bereits in Kapitel 5.2.2 erläutert, mißlingt der Dimerisierungsversuch des Boc-geschützten Amino-( $\alpha$ -ethylthio)allylketons **86**. Neben verschiedenen Verbindungen unbekannter Struktur kann jedoch als Hauptprodukt der Reaktion das durch intramolekulare Cyclisierung entstandene Aminocyclopentenon **107** isoliert werden.<sup>86</sup>



Diese Reaktion ist insofern bemerkenswert, da die Einführung von  $\text{C-C}$ -Verknüpfungen an elektrophilen Glycinäquivalenten nicht immer unproblematisch verläuft; so gelingen Umsetzungen mit Enamin- oder Silylenolether-Kohlenstoffnucleophilen in guten Ausbeuten,<sup>[214, 274]</sup> der erfolgreiche Einsatz von metallorganischen Reagenzien ist dagegen stark vom gewählten Metall und den Reaktionsbedingungen abhängig.<sup>[275-277]</sup>

Als denkbaren Mechanismus für die Cyclisierung könnte man zunächst nach Chlorierung und anschließender  $\text{HCl}$ -Eliminierung zum Acylimin **109** unter den basischen Reaktionsbedingungen eine Deprotonierung in  $\alpha$ -Stellung zum Carbonyl-Sauerstoffatom mit nachfolgender Allylisomerisierung zum endständigen Anion **110b** annehmen. Durch nucleophilen Angriff dieses Anions an der aktivierten Glycin-Position könnte der Fünfring **107** in einer 5-*exo*-trig-Cyclisierung entstehen.<sup>[278]</sup>



<sup>86</sup> Eine alternative, mehrstufige Synthese des Aminocyclopentenons **107** mit einer Ramberg-Bäcklund-Reaktion als Schlüsselschritt wird von Taylor beschrieben.<sup>[273]</sup>

Tatsächlich scheint der Reaktionsverlauf jedoch komplizierter zu sein. Der Versuch diese Reaktion ohne Zusatz von Triphenylphosphan nur in Gegenwart von Triethylamin bzw. DBU als stärkerer Base durchzuführen, liefert nicht das gewünschte Produkt, so daß angenommen werden kann, daß das Triphenylphosphan im Rahmen dieser Cyclisierungsreaktion eine wichtige Rolle spielt. Denkbar wäre eine mögliche Begünstigung der Cyclisierung unter Beteiligung des im Gleichgewicht vorliegenden Phosphoniumsalzes. Dies könnte auf eine direkte intramolekulare Reaktion mit dem Allylanion (zu den entsprechenden vorgelagerten Gleichgewichten vergleiche auch Mechanismus der Dimerisierung (siehe S. 25)) zurückzuführen sein, da so eine vollständige Konjugation wie sie bei der Zwischenstufe **110** auftritt, vermieden werden könnte.<sup>87</sup>

Bei Betrachtung des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums (siehe Abbildung 30) fällt neben der für Ringsysteme typischen diastereotopen Aufspaltung der beiden Protonen der Methylengruppe auf, daß neben einer üblichen Verbreiterung des urethanischen NH-Protons (5.12 ppm) auch das α-Proton bei 3.94 ppm und die Signalgruppe eines der beiden CH<sub>2</sub>-Protonen stark verbreitert erscheinen.

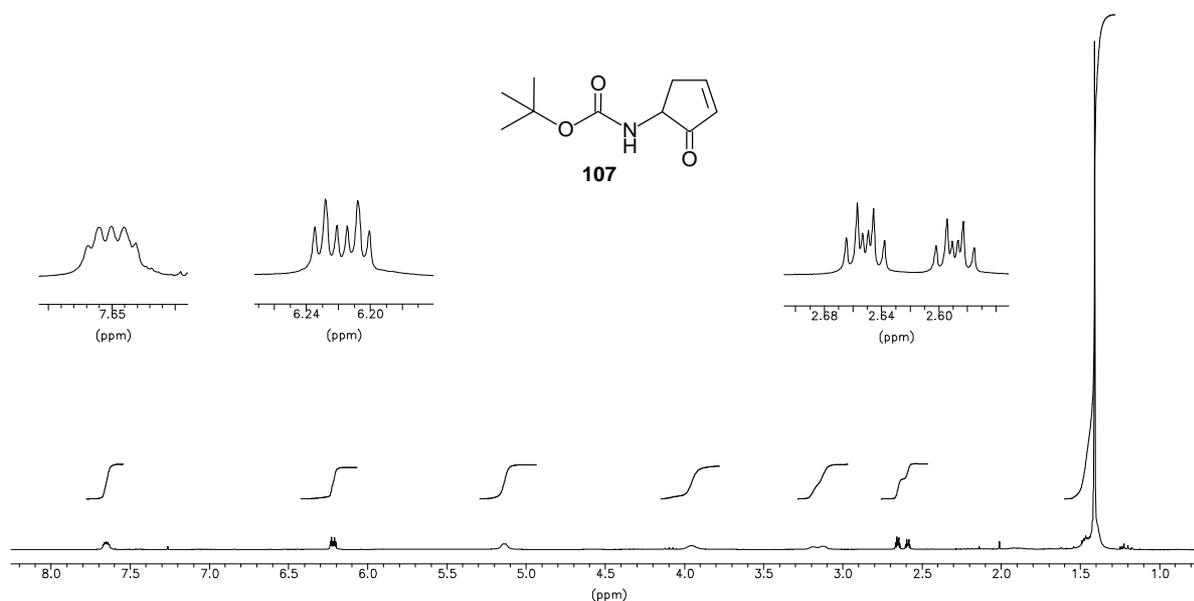


Abbildung 30: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **107** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

Eine mögliche Ursache für diesen bei Temperaturerhöhung langsam verschwindenden Effekt (vgl. dazu Abbildung 31) könnte das parallele Vorliegen einer durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisierten und einer nicht-stabilisierten Form des Aminocyclopentenons **107** in CDCl<sub>3</sub> sein;<sup>88</sup> ähnliche Koaleszenzphänomene unter Beteiligung wasserstoffbrücken-stabilsierter Strukturen spielen, wie in Kapitel 2.3 beschrieben, bei den Aminosäuredimeren eine wichtige Rolle.

<sup>87</sup> Der Ringschluß unter gleichzeitiger Eliminierung einer geeigneten Abgangsgruppe wird gelegentlich auch als einleitender Schritt von Favorskii-Umlagerungen diskutiert.<sup>[279]</sup>

<sup>88</sup> Im als H-Brücken-Akzeptor fungierenden [D<sub>6</sub>]DMSO ist die Verbreiterung der entsprechenden Signale deutlich geringer.

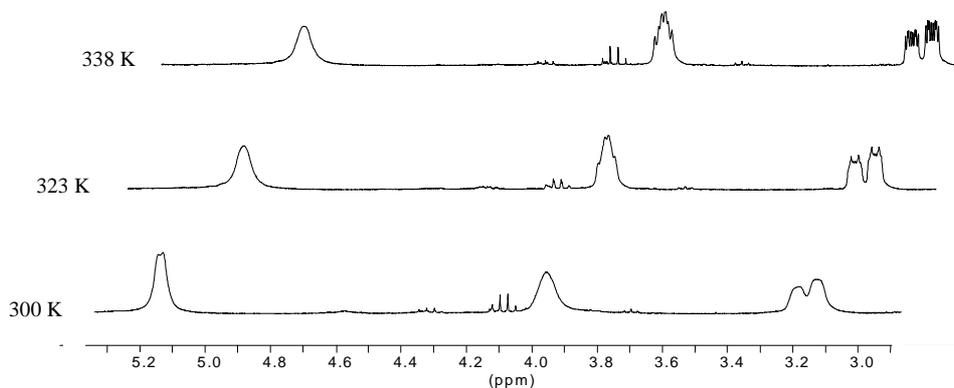


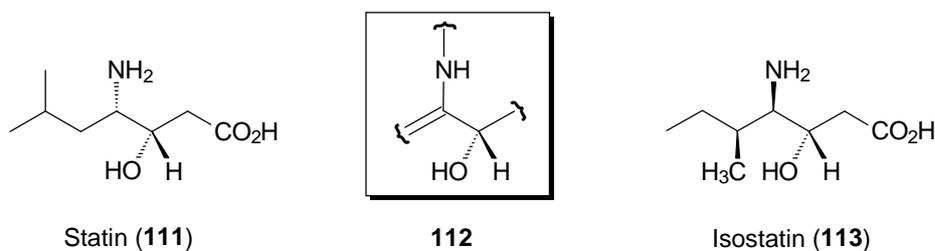
Abbildung 31: Ausschnitt der temperaturabhängigen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **107** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>89</sup>

## 5.6 Reaktivität

Für einen Einsatz der Ketodimere als vielseitige Bausteine zum Aufbau neuer Peptidderivate gilt das Interesse nicht nur deren strukturellen Gegebenheiten, sondern auch ihrem Verhalten in chemischen Reaktionen. Wie schon am Beispiel von Aminosäure- und Peptiddimeren festgestellt wurde,<sup>[131]</sup> muß hier unter anderem auch der Einfluß der hochfunktionalisierten Doppelbindung auf die Reaktivität benachbarter funktioneller Gruppen berücksichtigt werden.

### 5.6.1 Reduktion

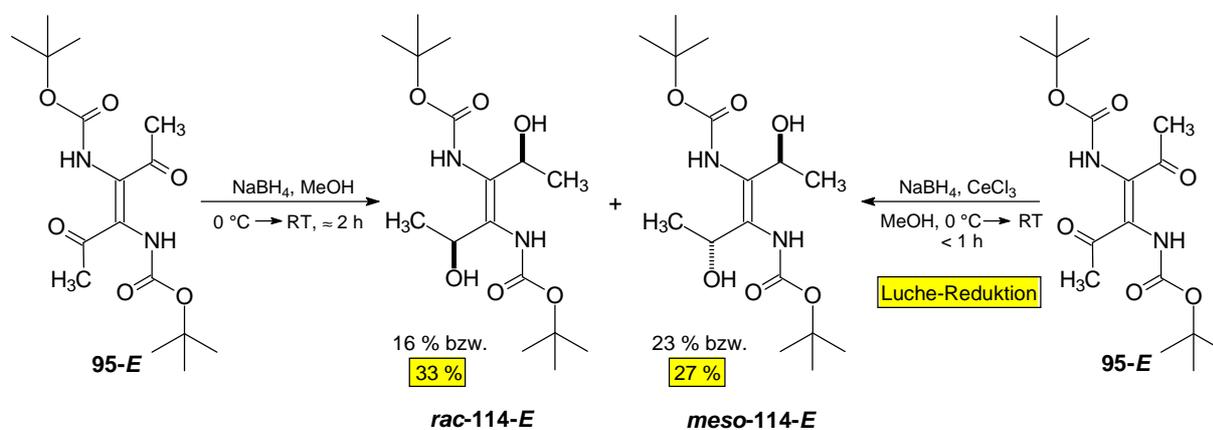
Vicinale Amino-Hydroxy-Gruppierungen, wie man sie beispielsweise bei den in Pepstatin bzw. Didemninen (siehe S. 13) enthaltenen  $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -aminosäuren Statin (**111**) und Isostatin (**113**) findet, sind aufgrund ihrer Fähigkeit, den tetraedrischen Übergangszustand der Peptidhydrolyse nachzuahmen, wichtige Bestandteile zahlreicher natürlicher und synthetischer Protease-Inhibitoren.<sup>[280]</sup> Solche Hydroxyethylen-Peptidisostere ( $\psi(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2)$ )<sup>[248, 281]</sup> finden z. B. Anwendung bei Therapien gegen Bluthochdruck oder AIDS.



<sup>89</sup> Die zum Spektrum bei 300 K gehörende Skala dient zur Orientierung; es wird jeweils ein Ausschnitt von 2.90 bis 5.30 ppm dargestellt.

Die doppelte Erzeugung eines ähnlichen Strukturelementes **112** sollte durch gezielte Reduktion der Carbonylfunktionen der Ketodimeren möglich sein; durch 1,4-Addition von Hydriden könnten aber auch statt der Allylalkohol-Derivate interessante 2,3-Diamino-1,4-Diketone mit hydrierter Doppelbindung entstehen.<sup>90</sup> So beschreibt Kadin die Reduktion solcher konjugierter Doppelbindungen durch Einsatz von Natriumborhydrid in alkoholischen Lösungsmitteln.<sup>[282]</sup>

Setzt man das Methylketon-Dimer **95-E** mit NaBH<sub>4</sub> in Methanol um, so erhält man neben unumgesetzten Edukt zwei Produkte im Verhältnis 2:3; man beobachtet dabei jedoch nicht die Reduktion der Doppelbindung, sondern kann die beiden diastereomeren Diole **rac-114** und **meso-114** isolieren.



Unter Luche-Bedingungen (NaBH<sub>4</sub>/CeCl<sub>3</sub>)<sup>[283]</sup> erreicht man die vollständige Umsetzung des Edukts, die hier ebenso durch 1,2-Addition zur Bildung der beiden stereoisomeren, ungesättigten Alkohole **rac-114** und **meso-114** führt; eine Selektivität für eines der beiden Isomere tritt ebenso wie im Versuch ohne Cer(III)chlorid erwartungsgemäß nicht auf.<sup>91</sup>

<sup>90</sup> Die Hydrierung der Doppelbindung von Aminosäure- und Peptiddimeren ist Gegenstand von Kapitel 11.

<sup>91</sup> Sowohl gute Diastereoselektivitäten (*dl* >> *meso*) als auch hohe Enantiomerenüberschüsse werden für die Boran-vermittelte Reduktion von ungesättigten 1,4-Diketonen bei Katalyse mit chiralen Oxazaborolidinen beschrieben.<sup>[284, 285]</sup>

Die Zuordnung für die Strukturen der beiden Stereoisomere, die sich zwar in ihrer Polarität deutlich jedoch in ihren spektroskopischen Daten nur geringfügig unterscheiden, gelingt mit Hilfe der Röntgenstruktur für die *meso*-Verbindung **meso-114**. Abbildung 32 zeigt für das ein Inversionszentrum besitzende Molekül den Erhalt der *E*-konfigurierten Doppelbindung<sup>92</sup> sowie zwei starke, intramolekulare Wasserstoffbrücken-Bindungen ( $d(\text{O}\cdots\text{H}) = 1.95 \text{ \AA}$ ) zwischen der Alkoholgruppe und der Carbonylfunktion der urethanischen Schutzgruppe der jeweils gleichen ursprünglichen Glycin-Einheit.

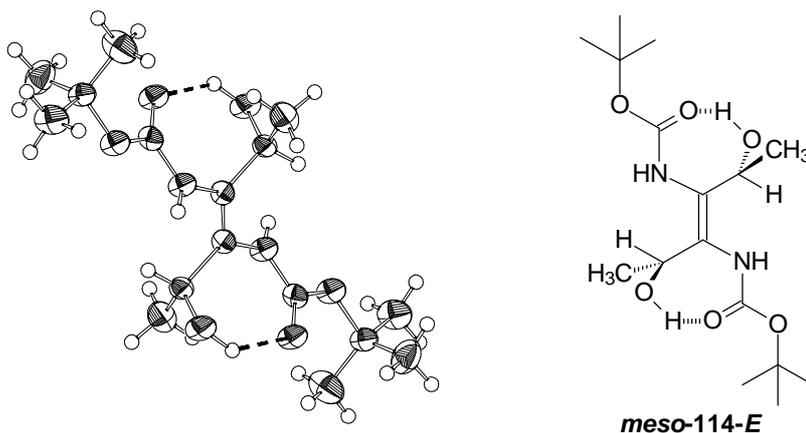


Abbildung 32: Röntgenstrukturanalyse der *meso*-Form des Boc-Dioldimeren **meso-114-E**

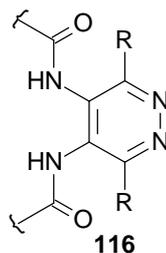
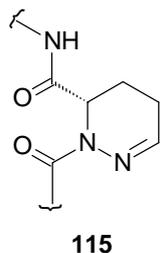
### 5.6.2 Pyridazin-Bildung

Substituierte Pyridazin-Strukturen sind wichtige Bestandteile in zahlreichen pharmazeutischen und agrochemischen Wirkstoffen.<sup>[286]</sup> Wie bereits in Kapitel 1.2 (vgl. S.14) erwähnt, liegen sie in Form ihrer Tetrahydro-Derivate auch als Strukturelemente in zahlreichen hochwirksamen Peptid-Naturstoffen vor, wie beispielsweise den "Peptinen" oder den tuberkulostatisch aktiven Antrimycinen (**7**) und Cirratiomycine (**6**).

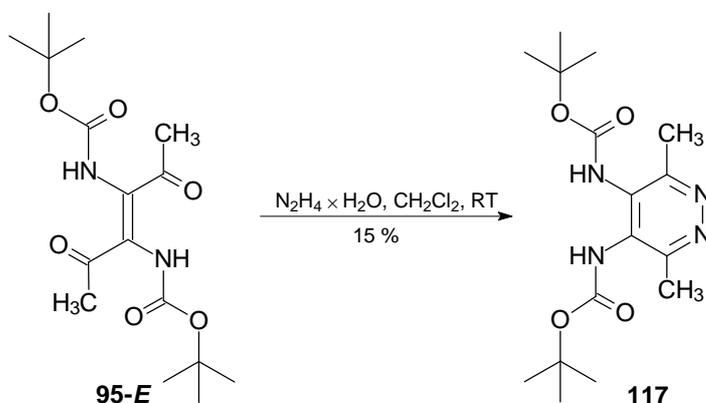
Durch Reaktion der Ketodimeren **94** mit Hydrazin sollte die Integration ihrer tetrasubstituierten Doppelbindung in ein aromatisches System und so, in Analogie zu den natürlichen Antibiotika, eine räumliche Fixierung erreichbar sein.<sup>93</sup> Ähnlich wie bei dem Pyrazinsäure-Derivat **115** wäre so eine 1,2-Anordnung von Peptidketten am Ring **116** erreichbar.

<sup>92</sup> Die Konfigurationsstabilität der Doppelbindung der Ketodimeren unter basischen Bedingungen ist nicht selbstverständlich (hinsichtlich Isomerisierungsreaktionen: vgl. Kapitel 7) und vermutlich als Folge des schnellen Verlaufs der Reduktionsreaktion erklärbar.

<sup>93</sup> Ein Beispiel für die Anwendung von Dihydropyridazonen zur konformativen Restriktion von Glutaminsäure-Derivaten wurde erst kürzlich veröffentlicht.<sup>[287]</sup>



Behandelt man das Methylketondimer **95-E** mit einem Überschuß an Hydrazin, so bildet sich unter nicht optimierten Bedingungen das gewünschte tetrasubstituierte Pyridazin **117** in einer Ausbeute von 15 %; dem Ringschluß geht dabei in Gegenwart des basischen Hydrazins zunächst die Isomerisierung der Doppelbindung des Ketodimeren voraus.<sup>94</sup>



Die Desaktivierung der beiden Ketogruppen durch deren Einbindung in die Konjugation der doppelt push-pull-substituierten Doppelbindung könnte eine mögliche Ursache für die geringe Ausbeute sein.

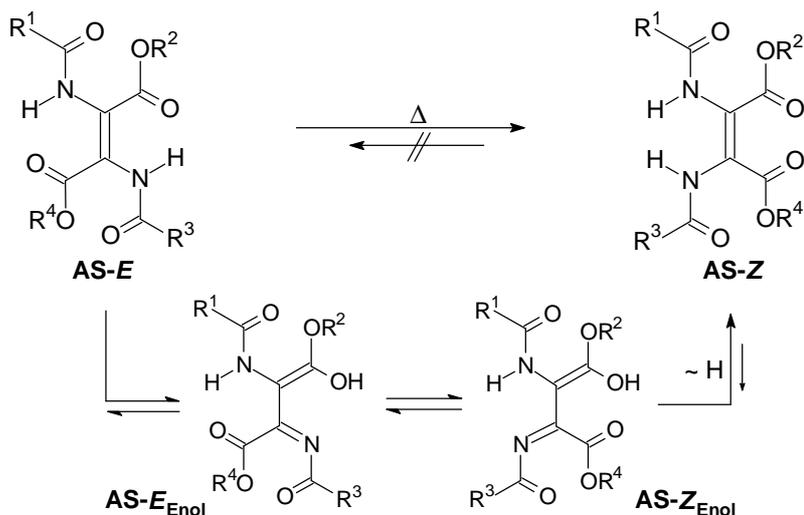
Ein Einfluß der Doppelbindung auf die Reaktivität der Ketodimere kann auch bei anderen Reaktionsbeispielen beobachtet werden.

An dieser Stelle sei auf das folgende Kapitel 6 verwiesen, das sich unter anderem mit der Reaktivität verschiedener dimerer Verbindungen gegenüber Basen beschäftigt; den Reaktionsprodukten der Ketodimere ist ein eigenes Kapitel (Kap. 7) gewidmet.

<sup>94</sup> Nähere Details zu Isomerisierung und Reaktivität der Dimeren gegenüber Basen sind Gegenstand von Kapitel 6 und 7.

## 6 Reaktionen dimerer Verbindungen mit Basen

Wie bereits im Rahmen der NMR-spektroskopischen Untersuchungen erläutert, isomerisieren die *E*-konfigurierten Aminosäuredimere **AS-E**, wie Schumann<sup>[131]</sup> zeigen konnte, bei Temperaturerhöhung oder längerem Stehen in Lösung teilweise zu den entsprechenden *Z*-konfigurierten Derivaten **AS-Z**; für die *cis*-Dimere kann man dagegen eine solche thermische Isomerisierung nicht beobachten.



Schema 9: Postulierter Mechanismus für die thermische Isomerisierung<sup>[131]</sup>

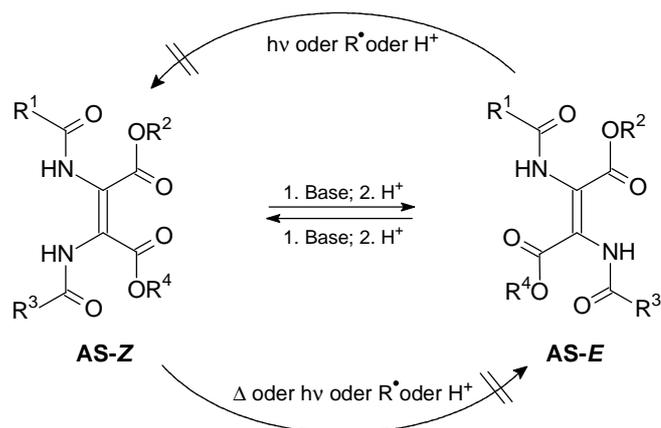
Entscheidend für das unterschiedliche Verhalten scheint dabei die Möglichkeit der Fumaroylderivate **AS-E** zu sein, ausgehend von der im Gleichgewicht vorhandenen Wasserstoffbrücken-stabilisierten Form (vgl. als Beispiel **AS-1E<sub>H-Brücke</sub>**: Kapitel 2.3.2, S. 50) durch einen intramolekularen [1,5]-suprafacialen, sigmatropen H-shift<sup>[288, 289]</sup> eine Struktur mit zentraler Einfachbindung (z. B. **AS-1E<sub>Enol</sub>**: Kapitel 2.3.2, S. 50) als Ausgangspunkt für die Umwandlung durch Rotation bilden zu können, während die Möglichkeit eines solchen intramolekularen Reaktionsverlaufs für die Maleinsäureverbindungen nicht gegeben ist.<sup>95</sup>

Im Bezug auf die thermische Isomerisierung bilden die olefinisch verknüpften Dimere damit eine Ausnahme, da infolge einer Erniedrigung der Rotationsbarriere diese Isomerisierung für push-pull-substituierte Alkene leicht erfolgen sollte.<sup>[172]</sup>

<sup>95</sup> Die entsprechende Rückreaktion kann dementsprechend auch nicht direkt erfolgen. Am Beispiel des Boc-geschützten Dimeren **AS-1** durchgeführte MMFF-Minimierungen ergaben sowohl für die Dimere selbst als auch für die postulierten enolischen Zwischenstufen jeweils eine Bevorzugung der *Z*-konfigurierten Verbindung.<sup>[131]</sup>

## 6.1 Basische Isomerisierung von Aminosäuredimeren

Im Rahmen der Bemühungen dennoch eine Möglichkeit zur Darstellung der, aufgrund der Stereoselektivität der Reaktion (vgl. Kapitel 2.1.2) nur in geringen Mengen entstehenden, *E*-konfigurierten Aminosäuredimere **AS-E** zu finden, konnte Schumann zeigen, daß die gewünschte Umwandlung der Maleoylderivate **AS-Z** weder thermisch, in Gegenwart von Säuren oder freien Radikalen noch photochemisch erfolgt, sondern nur durch Behandlung mit Basen gelingt.<sup>[131]</sup>

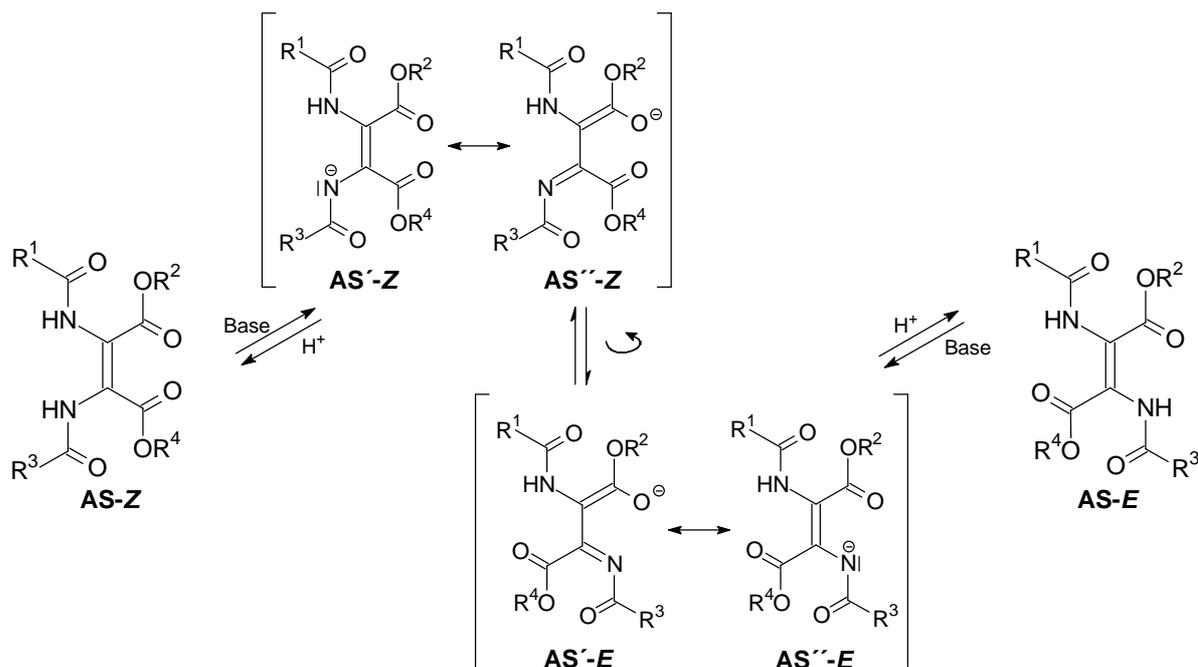


Dabei erhält man beispielsweise durch Erwärmen der Dimere in Methanol bei Gegenwart eines Überschusses an Diethylamin,<sup>[290]</sup> aber auch durch deren Behandlung mit Basen wie DBU, Hünig-Base oder Natriumhydrid in aprotischen Lösungsmitteln stets ein 1:1-Verhältnis der beiden Isomere **AS-E** und **AS-Z**.

### 6.1.1 Mechanismus

Durch mechanistische Untersuchungen in Zusammenarbeit mit Schumann<sup>[131]</sup> konnte ein Additions-Eliminierungs-Verlauf<sup>[291]</sup> für die Reaktion ausgeschlossen werden, da die Isomerisierung auch mit sterisch anspruchsvollen, nicht-nucleophilen Basen (Hünig-Base etc.) oder Natriumhydrid, jedoch nicht in Gegenwart nur katalytischer Mengen an Base gelingt.

Das folgende Schema zeigt vereinfacht den postulierten Mechanismus für die basische Isomerisierung olefinisch verknüpfter Aminosäuredimere, bei dem das Gleichgewicht der durch Deprotonierung entstandenen anionischen Zwischenstufen vermutlich eine zentrale Rolle spielt.



Schema 10: Mechanismus der basischen Isomerisierung

Der postulierte Mechanismus zeigt die grundsätzliche Möglichkeit eines analogen Verlaufes für die Isomerisierung von Peptiddimeren; ihrem Verhalten unter Isomerisierungsbedingungen bzw. allgemein ihrem Verhalten gegenüber Basen gilt das Interesse des folgenden Kapitels.

## 6.2 Isomerisierung von Peptiddimeren

Zunächst kann allgemein festgestellt werden, daß im Falle der *E*- und *Z*-konfigurierten Peptiddimere, die in ihren NMR-Spektren teilweise auch den Aminosäuredimeren ähnliche, wenn auch weniger stark ausgeprägte Koaleszenzeffekte zeigen,<sup>[131]</sup> keine thermische Isomerisierung erfolgt und sie sich in Lösung als konfigurationsstabil erweisen.

Ebensowenig lassen sie sich mit Diethylamin in Methanol basisch isomerisieren; Verlängerung der Reaktionszeit und Steigerung der Reaktionstemperatur führen in zunehmenden Maße zur Zersetzung der dimeren Edukte und zur Bildung komplexer Produktgemische.

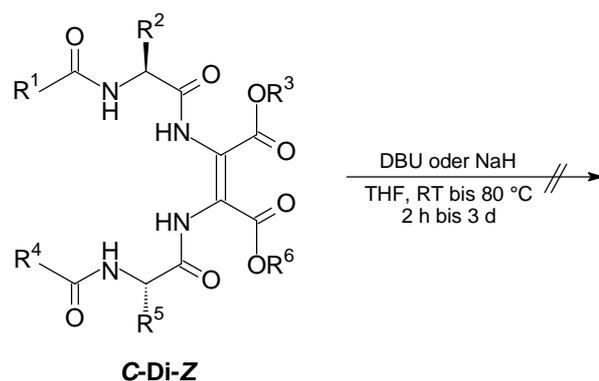
Als mögliche Gründe für die Konfigurationsstabilität der Peptiddimere bzw. für das Ausbleiben der erwarteten Reaktion müssen verschiedene Aspekte in Erwägung gezogen werden: neben elektronischen Effekten ist hier vermutlich der höhere sterische Anspruch der Substituenten (Peptidkette statt Estergruppe) und die dadurch erschwerte Rotation um die partielle Doppelbindung von Bedeutung, die dann eine Erhöhung der Aktivierungsbarrieren für die Isomerisierung zur Folge haben könnte. Zudem gilt es zu beachten, daß im Unterschied zu den Aminosäuredimeren hier nicht nur eine Möglichkeit für die initiale Deprotonierung existiert, sondern daß diese in Konkurrenz dazu auch an anderen Positionen des Moleküls erfolgen kann; dies sollte vor allem dann eine Rolle

spielen, falls sich aus den diversen Protonierungs- und Deprotonierungsgleichgewichten Folgereaktionen ergeben, die die stereoisomeren Dimere dem "Isomerisierungs-Gleichgewicht" entziehen können.<sup>96</sup>

Tatsächlich ist es nötig, für die vielfältigen Reaktionen der verschiedenen Peptiddimere mit starken Basen (DBU, Natriumhydrid etc.) eine differenzierte Betrachtung in Abhängigkeit von der Verknüpfungsposition der Dimere, der Stereochemie ihrer zentralen Doppelbindung sowie der vorhandenen Schutzgruppen vorzunehmen.

### 6.2.1 C-terminal verknüpfte Peptiddimere

Die Z-konfigurierten C-terminal verknüpften Dipeptiddimere **C-Di-Z** lassen sich weder mit DBU noch mit Natriumhydrid in THF zu den entsprechenden *trans*-Dimeren isomerisieren. Bei milden Bedingungen beobachtet man keine Reaktion, erhöht man die Reaktionstemperatur auf ca. 80 °C und die Reaktionszeit auf mehrere Tage, so führt dies zur Zersetzung der Edukte (z. B. Abspaltung von Schutzgruppen und Folgereaktionen etc.); die Bildung definierter Produkte kann dabei jedoch nicht festgestellt werden.



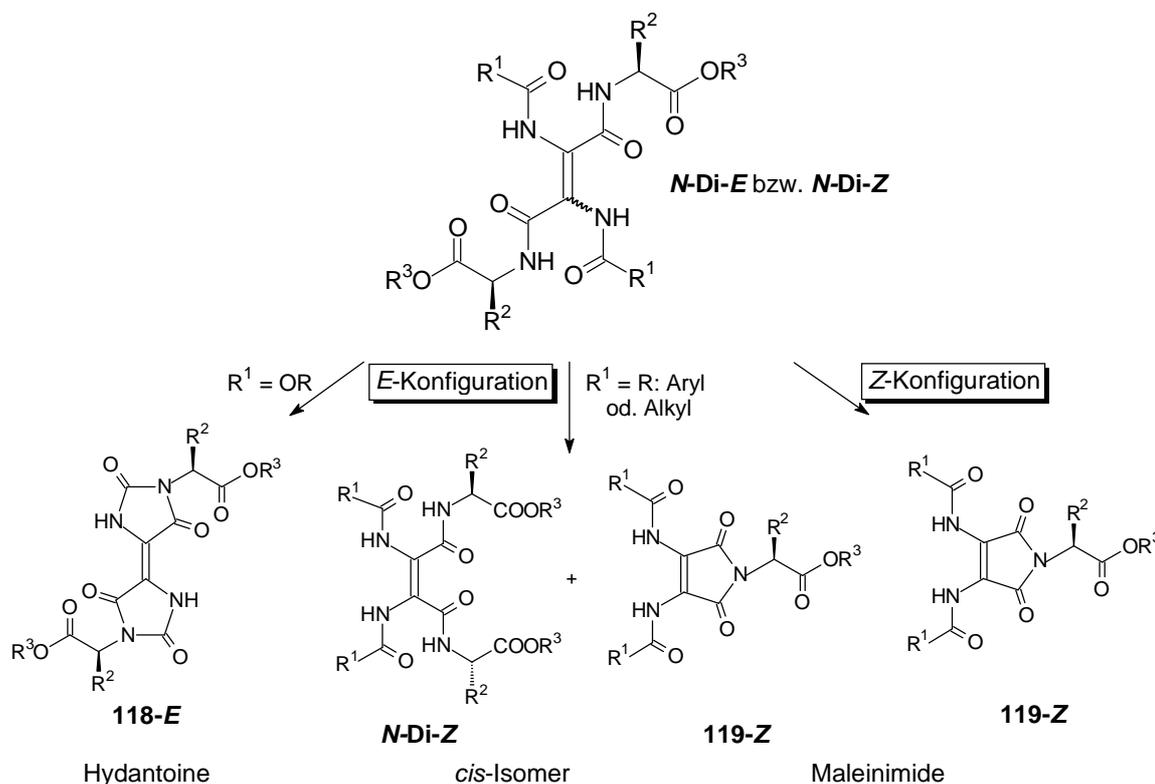
Da die für die Isomerisierungsreaktion nötige Deprotonierung eines der Doppelbindungs-NH-Protonen aber, wie erfolgreiche Mono- oder Dialkylierung von **C-Di-3Z** bzw. **C-Di-4Z** beweisen (Kapitel 3.2, S.67), prinzipiell unter diesen Bedingungen stattfindet, ist das Ausbleiben der Isomerisierung als eine Folge des durch den Einbau von Peptidsträngen gestiegenen sterischen Anspruchs und die so erhöhte Aktivierungsbarriere für die zur Umwandlung nötige Rotation anzusehen.

<sup>96</sup> Die Entfernung des der Doppelbindung benachbarten NH-Protons sollte aufgrund der durch die zusätzliche Stabilisierung des entstehenden Anions (vgl. vinyloges Amid) gegenüber den anderen Amid-Protonen in allen Fällen begünstigt sein (ein Beispiel dafür liefern die Alkylierungsversuche der Dipeptiddimere (siehe Kapitel 3.2)).

## 6.2.2 N-terminal verknüpfte Peptiddimere

Die N-terminal verknüpften Dipeptiddimere **N-Di** zeichnen sich im Vergleich zu den C-terminal verknüpften Vertretern **C-Di-Z** durch eine gesteigerte Reaktivität gegenüber Basen aus; so konnte beispielsweise schon bei der Behandlung des Z-geschützten Alanin-Fumaroylderivats **N-Di-4E** mit Diethylamin (MeOH, 72 h) in Spuren ein dimeres Hydantoin **118-E** aus dem komplexen Produktgemisch isoliert werden.<sup>[131]</sup>

Die Umsetzung mit stärkeren Basen liefert in Abhängigkeit von der Konfiguration der zentralen Doppelbindung der Dimere sowie der Art ihrer N-terminalen Schutzgruppe unterschiedliche Produkte; die erwartete Isomerisierung beobachtet man jedoch nur für amidisch geschützte Fumarsäure-Derivate **N-Di-E** ( $R^1 = R$ : Alkyl oder Aryl). Darüberhinaus sind verschiedene Konkurrenzreaktionen für die Produktbildung von entscheidender Bedeutung. Das folgende Schema gibt einen Überblick über die verschiedenen Reaktionswege.



Schema 11: Reaktionsübersicht der N-terminal verknüpften Dipeptiddimere mit starken Basen<sup>97</sup>

Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Reaktionsprodukte, deren Entstehung und Eigenschaften sind Gegenstand der jeweiligen folgenden Kapitel.

<sup>97</sup> Edukte und Produkte wurden allgemein formuliert, jedoch nur ausgehend von symmetrischen Dipeptiddimeren; mit heteromeren Dimeren wurden keine analogen Versuche durchgeführt.

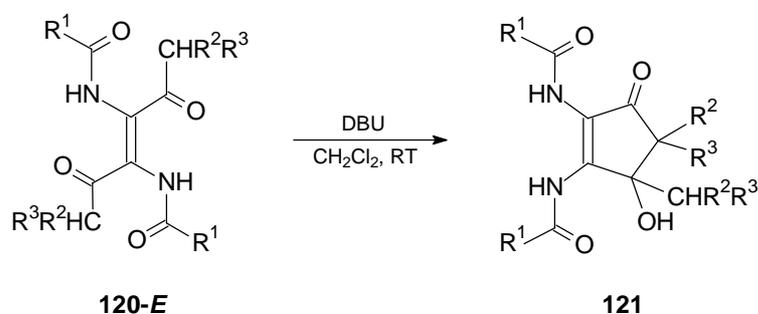
### 6.2.3 Medial verknüpfte Peptiddimere

Die oben für die C- und N-terminal verknüpften Dipeptiddimere gemachten Beobachtungen sollten sich auch auf die entsprechenden Tripeptidderivate übertragen lassen.

Erste Studien des Verhaltens der im Zentrum verknüpften Vertreter **M-Tri** zeigen ähnlich den C-terminalen Dimeren nur geringe Reaktivität gegenüber Basen; verschärfte Reaktionsbedingungen führen auch hier zur Zersetzung der Edukte anstatt zur Bildung definierter Produkte.

### 6.3 Isomerisierung von Ketodimeren

Auch für die *trans*-konfigurierten Ketodimere **120-E** stellt sich die Frage nach Möglichkeiten zur Isomerisierung der Doppelbindung; im Unterschied zu den Peptiddimeren zeigen sie jedoch eine hohe Reaktivität gegenüber verschiedenen Basen.

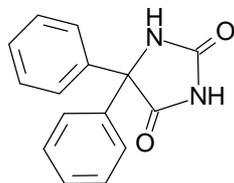


Durch Abfangen der isomerisierten *Z*-Derivate in einer anschließenden intramolekularen Aldolreaktion beobachtet man bei Ketodimeren mit  $\alpha$ -aciden Protonen die Bildung hochfunktionalisierter Diaminocyclopentenone **121**, denen ein eigenes Kapitel (Kapitel 7) gewidmet ist.

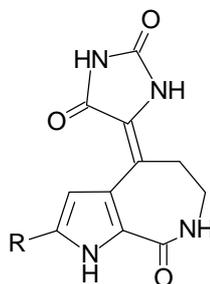
### 6.4 Hydantoine

Hydantoin-Derivate sind nicht zuletzt aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Wirkungen interessante Zielverbindungen für Industrie und Forschung;<sup>[292]</sup> aber auch als Zwischenstufen für die Synthese verzweigter und ungewöhnlicher Aminosäuren kommt den Hydantoin-Verbindungen, für deren Darstellung in der Literatur zahlreiche Methoden beschrieben sind,<sup>[293]</sup> eine tragende Rolle zu. Der wohl bekannteste Wirkstoff mit einem Hydantoin-Pharmakophor ist vermutlich das Antiepileptikum Phenytoin (**122**) (Handelsnamen: Epanutin<sup>®</sup>, Phenhydan<sup>®</sup> oder Zentropil<sup>®</sup>), dessen antikonvulsive und antiarrhythmische Wirkung auf der Blockade neuronaler bzw. kardialer spannungsabhängiger Natrium-Kanäle beruht.<sup>[294]</sup> Aber auch biologisch aktive Naturstoffe enthalten Hydantoin-Elemente, wie beispielsweise das aus Schwämmen isolierte, marine Alkaloid Axinohydantoin (**123-E**),<sup>[295, 296]</sup> das ebenso wie das Debromo-Derivat **124-E** Aktivität gegen

Leukämie-Tumor-Zelllinien zeigt und eine den dimeren Hydantoinen **118-E** ähnliche Yliden-Hydantoin-Gruppierung besitzt.<sup>98</sup>



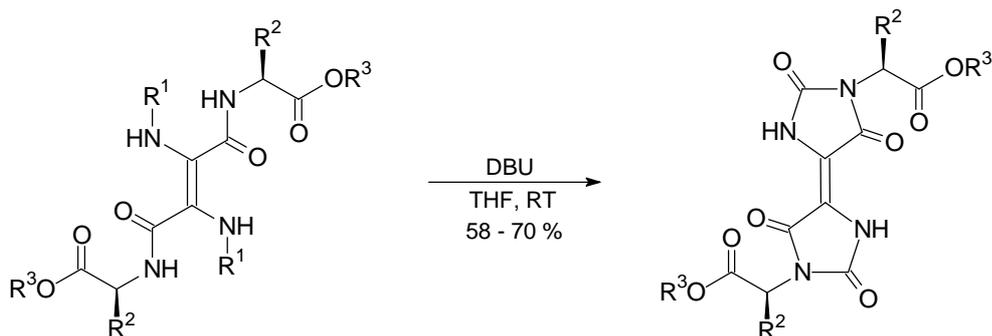
Phenytoin (**122**)



R = Br: Axinohydantoin (**123-E**)

R = H: Debromoaxinohydantoin (**124-E**)

Ausgehend von der durch Schumann<sup>[131]</sup> gemachten Beobachtung (vgl. Kap. 6.2.2) wird in dieser Arbeit eine gezielte Synthese für die dimeren Hydantoinen **118-E** entwickelt. Durch Umsetzung der urethanisch geschützten Dipeptid-Fumaroyldimere *N*-Di-**E** mit einem Überschuß an DBU in Tetrahydrofuran lassen sich die *E*-konfigurierten, doppelbindungsverknüpften Hydantoinen in Ausbeuten bis zu 70 % darstellen; als Base kann dabei auch Natriumhydrid eingesetzt werden.



R<sup>1</sup> = Z, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>     **N-Di-4E**

R<sup>1</sup> = Boc, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>Ph     **N-Di-1E**

R<sup>1</sup> = Z, R<sup>2</sup> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>     **N-Di-5E**

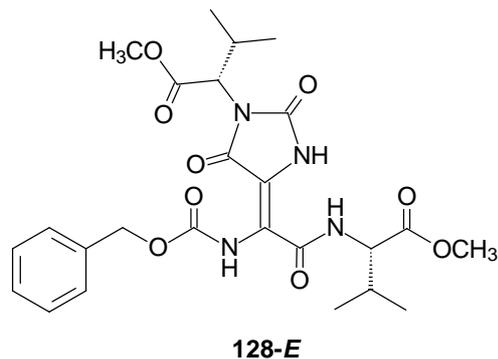
R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>     **125-E** 68 %

R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>Ph     **126-E** 70 %

R<sup>2</sup> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>     **127-E** 67 %

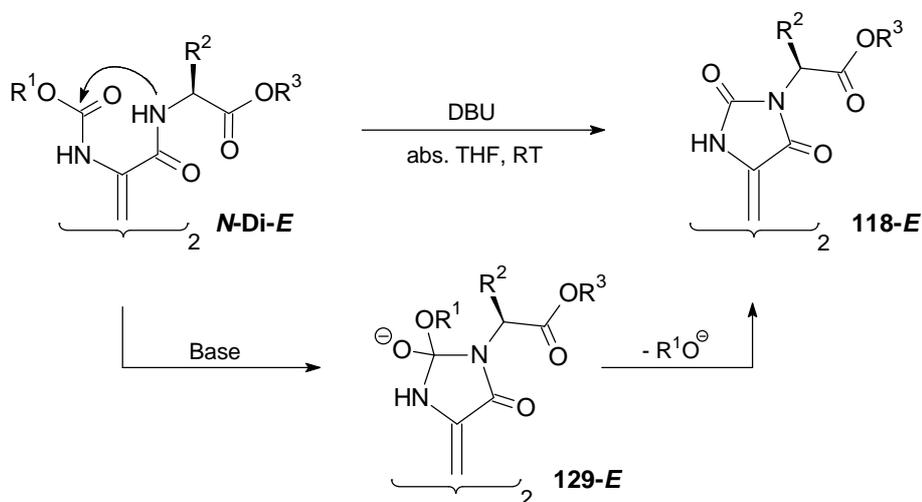
In der Regel beobachtet man die ausschließliche Bildung der doppelten Hydantoinen, im Falle des Valin-Dimeren *N*-Di-**5E** kann neben dem dimeren Hydantoin **127-E** auch die monomere Verbindung **128-E** in einer Ausbeute von 20 % isoliert werden, bei der nur in einer Peptidkette die Cyclisierung zum Hydantoin erfolgt; möglicherweise spielt hierfür der größere sterische Anspruch der Valin-Seitenkette eine Rolle. Für die Monohydantoin-Verbindung **128-E** wird in Analogie zu den dimeren Derivaten eine *trans*-Konfiguration der zentralen Doppelbindung angenommen (siehe dazu auch Kapitel 6.4.2).

<sup>98</sup> Die im Schwamm *Stylotella aurantium* nur geringen Mengen enthaltenen stereoisomeren *Z*-konfigurierten Verbindungen sind Proteinkinase C-Inhibitoren,<sup>[297]</sup> die Isolierung der *Z*-Derivate wurde auch aus *Hymeniacidon* sp. kürzlich unter dem Namen Spongiacidin C und D (R = Br) beschrieben.<sup>[298]</sup>



### 6.4.1 Mechanismus

Die Hydantoin-Bildung ist ein Beispiel für die oben angesprochene Konkurrenzsituation der verschiedenen möglichen Deprotonierungsreaktionen. Mit Basenüberschuß erfolgt im Gleichgewicht auch die Deprotonierung einer der Doppelbindung benachbarten amidischen *NH*-Funktion; durch anschließenden Angriff auf die Carbonylfunktion der urethanischen Schutzgruppe kommt es zum intramolekularen Ringschluß, der dann schließlich nach Eliminierung des entsprechenden Alkoholats (d. h.  $\text{BnO}^\ominus$  bzw.  $t\text{BuO}^\ominus$ ) zur Bildung des Hydantoins **118-E** führt.<sup>99</sup>



Schema 12: Mechanismus der Hydantoin-Bildung

Die unter diesen Bedingungen wohl irreversible Bildung der Hydantoine verschiebt das Gleichgewicht zu deren Gunsten; die prinzipiell mögliche basische Isomerisierung der dimeren Hydantoine scheint aufgrund der zusätzlichen konformativen Fixierung nicht stattzufinden.

<sup>99</sup> Schließt man durch den Einsatz nicht-urethanischer Schutzgruppen die Abspaltung von Alkoholat aus, so bilden sich statt der dimeren Hydantoine nach erfolgter Isomerisierung Maleinimid-Derivate (siehe Kapitel 6.5).

Eine ähnliche Reaktion beschreibt Dressman<sup>[299]</sup> für die basenkatalytische, cyclisierende Abspaltung von Hydantoinen aus am Carbamat-Linker gebundenen Dipeptidderivaten; bei weiteren vergleichbaren Hydantoin-Synthesen erfolgt der intramolekulare Ringschluß stets nach Aktivierung der *N*-terminalen Position.<sup>[300-302]</sup>

### 6.4.2 Struktur

Den Erhalt der *E*-konfigurierten Doppelbindung im Zuge der Hydantoin-Bildung beweist die Röntgenstruktur<sup>[131]</sup> des Alanin-Derivats **125-E** (vgl. Abbildung 33). Dabei zeigt sich nicht nur die aus verschiedenen Untersuchungen bekannte Quasi-Planarität eines einzelnen Hydantoin-Rings,<sup>[303, 304]</sup> vielmehr liegen hier die beiden über die Doppelbindung verknüpften Fünfringe einschließlich der  $\alpha$ -C-Atome der *N,N'*-Substituenten nahezu in einer Ebene. Daneben lassen sich zwischen den beiden intrachenar ausgebildeten Heterocyclen zwei schwache Wasserstoffbrücken-Bindungen ( $d(\text{O}\cdots\text{H}) = 2.47 \text{ \AA}$ ) erkennen.

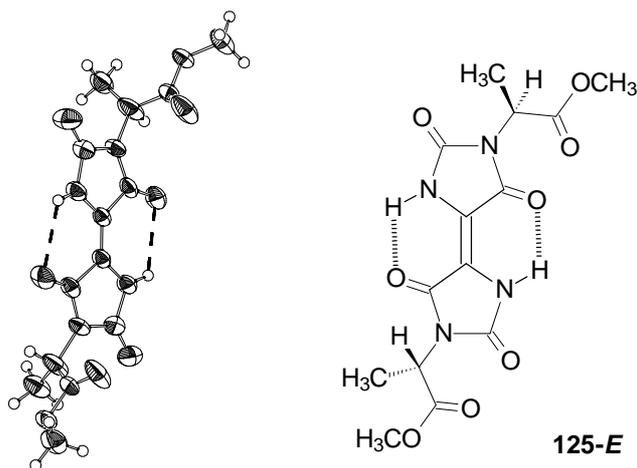
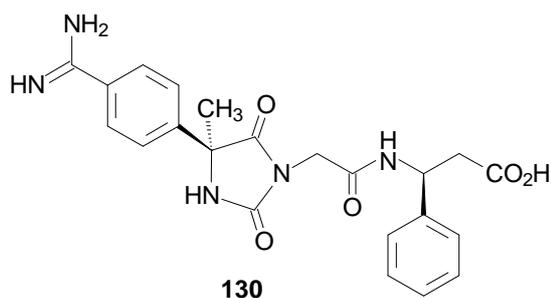


Abbildung 33: Röntgenstrukturanalyse des dimeren Hydantoins **125-E**<sup>[131]</sup>

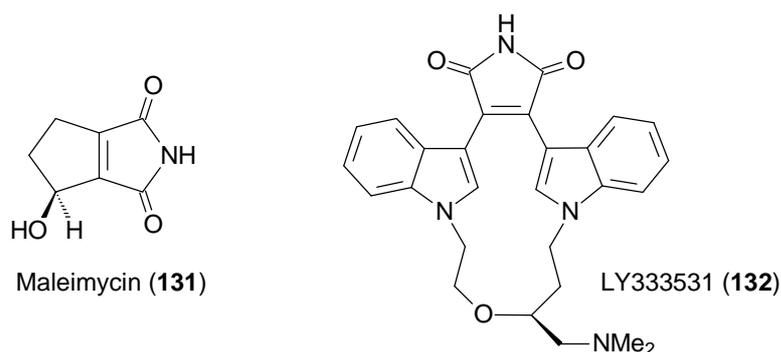
Ähnlich den natürlichen Oxazolin- und Thiazolderivaten (vgl. S. 16ff.) bietet der planare, fünfgliedrige Hydantoin-Ring ebenfalls eine Möglichkeit zur Einschränkung der konformativen Freiheit des Moleküls und damit zur Fixierung der Substituenten. Ein aktuelles Beispiel für die erfolgreiche Anwendung dieses Prinzips in der Pharmaforschung, d. h. Restriktion durch ein Hydantoin-Gerüst,<sup>[305]</sup> ist der auf der RGD-Sequenz-basierende Fibrinogen-Rezeptor-Antagonist **130**.<sup>100</sup>

<sup>100</sup> Eine etwas ausführlichere Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Konformation und Rezeptorselektivität der RGD-Erkennungssequenz kann dem Einleitungskapitel (S.9) entnommen werden.



## 6.5 Maleinimide

Die Fähigkeit des Maleinimids und seiner *N*-substituierten Derivate als reaktives Dienophil in Diels-Alder-Reaktionen zu fungieren<sup>101</sup> sowie deren Polymerisationsfähigkeit sind allgemein bekannt.<sup>[308, 309]</sup> In 3- und 4-Position mono- oder disubstituierter Form finden sich Maleinimide als entscheidende Bausteine auch in hochwirksamen Naturstoffen; beispielhaft sei hier das neben dem Nucleosid-Antibiotikum Showdomycin<sup>[310]</sup> ebenfalls aus *Streptomyces showdoensis* isolierte bicyclische, antitumoraktive, antibiotisch wirksame Maleimycin (**131**) genannt.<sup>[311]</sup>



Maleinimid ist aber auch ein zentrales Strukturelement verschiedener mariner und aus Mikroorganismen isolierter Naturstoffe; bei vielen dieser unter anderem wegen ihrer Proteinkinase C (PKC) inhibitorischen Wirkung interessanten Bisindolylmaleinimiden,<sup>[312]</sup> wie beispielsweise den Arcyria-Alkaloiden<sup>[313]</sup> oder den unsymmetrischen Mono-Imidazol-substituierten Didemnimiden<sup>[314, 315]</sup> und Granulatimiden,<sup>[316]</sup> ist die imidische *NH*-Funktion ebenfalls unsubstituiert;<sup>102</sup> für die

<sup>101</sup> Die Reaktivität der unsubstituierten Doppelbindung läßt sich jedoch auch für Additionsreaktionen nutzen; so können beispielsweise aus *N*-substituierten Maleinimiden als heterobifunktionellen Bausteinen nach Modifikation des Stickstoff-Linkers mit Cytostatika durch selektive Bindung der Doppelbindung an die Sulfhydrylgruppen von Carrier-Proteinen sogenannte Chemoimmunokonjugate erzeugt werden.<sup>[306]</sup> Vielfach können durch analoge Reaktion mit verschiedenen Maleinimid-Derivaten auch Fluoreszenz-Label in Proteine eingebracht werden.<sup>[307]</sup>

<sup>102</sup> Derivate des strukturverwandten Rebeccamycins<sup>[317]</sup> besitzen als Topoisomerase I Inhibitoren ebenfalls interessante Antitumor-Eigenschaften.<sup>[318]</sup>

---

halogenierten Diaryl-Vertreter Polycitrin A und B ist dagegen ein Phenylethylrest am Stickstoff<sup>103</sup> charakteristisch.<sup>[320]</sup> Durch Einbindung der beiden Indolstickstoffe in einen Makrocyclus und die einhergehende zusätzliche konformative Einschränkung (vgl. hierzu auch S.8 ff.), wie z. B. beim Dimethylamino-Derivat LY333531 (**132**),<sup>[321]</sup> gelang die Synthese von hochselektiven, reversiblen PKC $\beta$ -Inhibitoren.<sup>104</sup>

Aufgrund der vielfältigen Wirkungen und Anwendungsbereiche ist es interessant, die bei den Versuchen zur basischen Isomerisierung von Peptiddimeren (siehe oben, Kapitel 6.2.2) beobachtete Maleinimid-Bildung näher zu untersuchen und eine gezielte Synthese für 3,4-Diaminomaleinimid-Derivate zu entwickeln.

### 6.5.1 Synthese der 3,4-Diaminomaleinimide

Im allgemeinen erfolgt die Synthese von Maleinimiden ausgehend von den entsprechenden Maleinsäureanhydriden durch Insertion von Ammoniak oder einer anderen Stickstoffquelle; durch Bestrahlung mit Mikrowellen gelingt so auch die sonst schlecht verlaufende Umsetzung mit funktionalisierten Aminverbindungen, wie z. B. Aminosäureestern in guten Ausbeuten.<sup>[322]</sup> Die gezielte Synthese 3,4-unsymmetrisch substituierter Maleinimide<sup>105</sup> kann durch Kondensation eines Glyoxylatesters mit einem 2-substituierten Acetamid-Derivat erfolgen.<sup>[324]</sup> Für 3,4-Diaminomaleinimide ist jedoch nur die Darstellung des Grundkörpers durch Behandlung von 3,4-Dichlormaleinimid mit Ammoniak bei 17 bar Druck und 40 °C beschrieben.<sup>[325]</sup>

Wie bereits bei den Untersuchungen zum Verhalten der Peptiddimere gegenüber Basen festgestellt wurde, hat neben der Verknüfungsposition auch die Art der *N*-terminalen Schutzgruppe einen entscheidenden Einfluß auf die Produktbildung; die Entstehung der *N*-substituierten 3,4-Diaminomaleinimide **119-Z** ist ähnlich der Hydantoin-Bildung (vgl. Kap. 6.4) eine Folge der Konkurrenz verschiedener Deprotonierungsreaktionen. Ersetzt man bei *N*-terminal verknüpften Fumaroyldipeptiddimeren *N-Di-E* die urethanischen Schutzgruppen gegen Amidschutzgruppen (*N-Di-6E* bzw. *N-Di-7E*), so beobachtet man weder die unter Alkoholat-Elimierung verlaufende intrachenare Cyclisierung zu dimeren Hydantoinen (siehe S. 106) noch eine durch alternative Ringöffnung dieser cyclischen Zwischenstufe denkbare Transposition des Benzoylrestes. Stattdessen findet hier bevorzugt die schon bei den Aminosäuredimeren festgestellte Isomerisierung

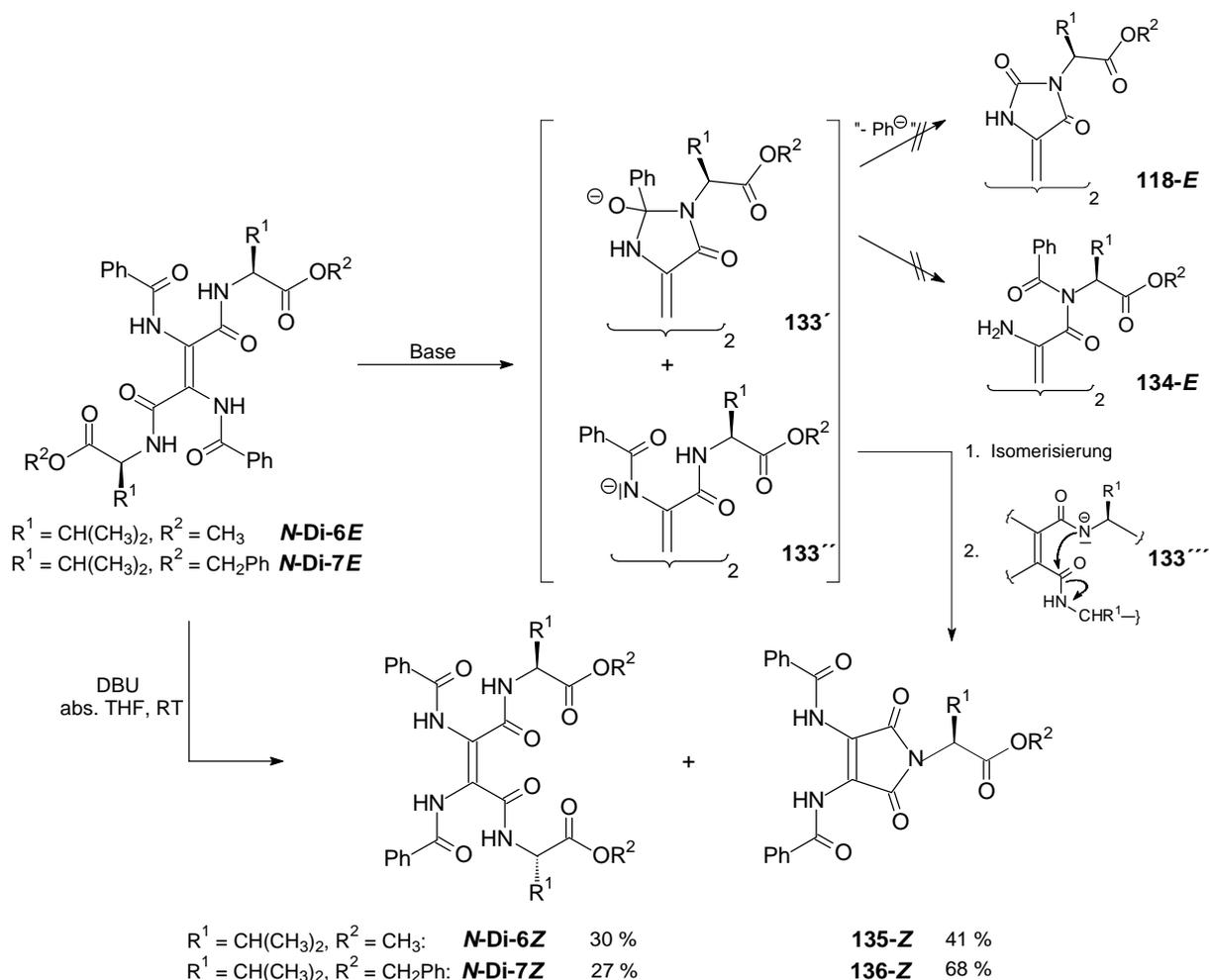
---

<sup>103</sup> Verschiedene *N*-(Carboxyalkyl)maleinimide zeigen in Abhängigkeit von ihrer Struktur schnelle oder zeitabhängige Inhibierung der Prostaglandin-Endoperoxid-Synthase durch kovalente Modifikation des Enzyms.<sup>[319]</sup>

<sup>104</sup> Die Familie der Serin/Threonin-spezifischen Proteinkinasen besteht aus mindestens elf Isozymen; die Isoform-selektiven Inhibitoren der PKC $\beta$  sind unter anderem auch für die Behandlung von Diabetes-Folgeerscheinungen interessant.

<sup>105</sup> Auch durch die geeignete Wahl des Lösungsmittels läßt sich ausgehend von Dibrommaleinimid eine Desymmetrisierung erreichen.<sup>[323]</sup>

der Doppelbindung zu den entsprechenden Maleinsäurederivaten *N-Di-6Z* bzw. *N-Di-7Z* statt, die dann unter den Reaktionsbedingungen zu den entsprechenden Maleinimiden cyclisieren.

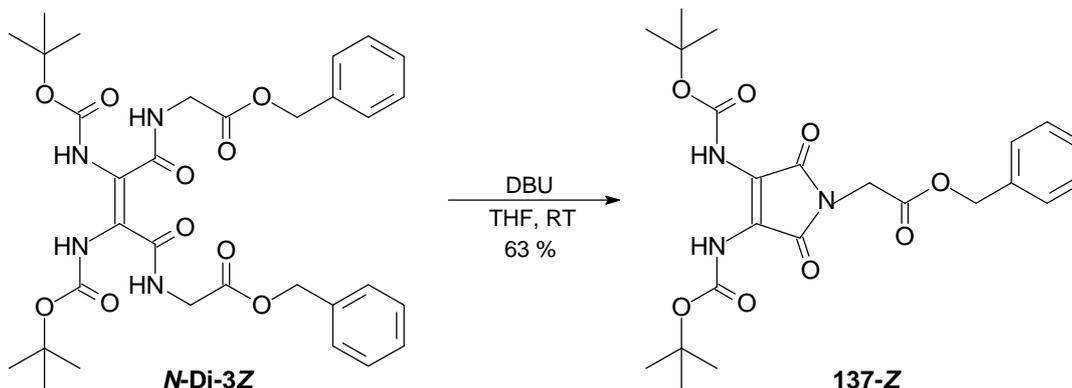


Im Unterschied zu den Aminosäure-Vertretern hat sich bei Abbruch der Reaktion das *E/Z*-Isomerenverhältnis jedoch nicht bei etwa 1:1 eingestellt, sondern liegt noch auf der Seite des *trans*-Edukts, obwohl durch die interchenare 5-*exo*-trig-Cyclisierung unter Abspaltung eines Aminosäureesters und damit der irreversiblen Bildung eines Maleinimidderivats eine Verschiebung des Gleichgewichts möglich wäre; durch längere Reaktionszeiten könnten jedoch größere Anteile der beiden entstehenden *Z*-konfigurierten Produkte zugänglich sein.<sup>106</sup>

Die Konkurrenz der verschiedenen Deprotonierungsmöglichkeiten illustriert auch das Beispiel der Allylierung der *cis*-konfigurierten Verbindung *N-Di-1Z* (siehe Kapitel 3.2, S. 69); neben der gewünschten diallylierten Verbindung *N-Di-3Z* wird auch das entsprechende diallylierte Maleinimid **49-Z** isoliert.

<sup>106</sup> Die Ausbeutenangaben in der Graphik beziehen sich auf den tatsächlichen Eduktumsatz; die entsprechenden absoluten Angaben können dem Experimentellen Teil (Kapitel 12.8.3) entnommen werden.

Eine gezielte Synthese der 3,4-Diaminomaleinimide kann ausgehend von den Maleoylderivaten **N-Di-Z** erfolgen, die, wie bereits in Kapitel 2.1.2 beschrieben, bei der Durchführung der *N*-terminalen Dimerisierung in großen Ansätzen vor allem bei sterisch anspruchsvollen Seitenketten isoliert werden können. Setzt man diese *cis*-konfigurierten Verbindungen - unabhängig von ihren *N*-terminalen Schutzgruppen - mit DBU in absolutem Tetrahydrofuran um, so erhält man die gewünschten diaminosubstituierten Maleinimide, wie z. B. Maleinimid **137-Z**, in guter Ausbeute.



## 6.5.2 Struktur und Eigenschaften

Die doppelte Amino-Substitution bedingt, ähnlich wie bei den nicht-cyclischen Aminosäure- und Peptiddimeren (vgl. dazu auch Fußnote<sup>131</sup> Kapitel 11 sowie<sup>[131]</sup>), eine starke Einschränkung der Reaktivität der Maleinimid-Doppelbindung. Im Gegensatz zu unsubstituierten Pyrrolin-2,5-dionen erweist sich die hochsubstituierte Doppelbindung dieser gelben Verbindungen gegen Substitutionsreaktionen als inert und trägt vermutlich auch zur bemerkenswerten photochemischen Stabilität dieser Substanzklasse bei; eine vergleichende Untersuchung des roten, freien Diaminomaleinimid-Grundkörpers sowie einiger Derivate und entsprechender halogenierter Verbindungen hinsichtlich ihres photochemischen Verhaltens wurde von Scharf durchgeführt.<sup>[325]</sup> Das Auftreten von Fluoreszenz, die aber auch bei den Bisindolylmaleinimid-Naturstoffen beobachtet werden kann, ist für diese 3,4-Diaminomaleinimide charakteristisch.<sup>107</sup>

Das dem Hydantoin-Ring verwandte, planare Maleinimid-Gerüst sollte sich ebenfalls als rigides Templat für die Fixierung von Peptidketten oder anderen pharmakophoren Gruppen eignen; nach

<sup>107</sup> Umfangreiche Untersuchungen zeigen beispielhaft die starke Substituenten- und Solvensabhängigkeit der Fluoreszenz dieser merocyaninartigen Verbindungen.<sup>[325]</sup>

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß es sich bei den nicht-cyclischen Aminosäure- und Peptiddimeren trotz eines dem Indigo verwandten "Chromophors" ausschließlich um farblose Verbindungen handelt. Man kann annehmen, daß hier unter anderem die hohe Beweglichkeit der Substituenten und ihr Einfluß auf die Stabilität des Grundzustandes und des angeregten Zustandes dazu beitragen, daß die erwartete langwellige Absorption im UV-Spektrum nicht beobachtet werden kann.<sup>[131]</sup>

Abspaltung der Aminoschutzgruppen sollten sich sowohl dort als auch an der als eine Art "chiraler Linker" fungierenden, imidgebundenen Aminosäure neue Substituenten einführen lassen.

Auch die Verwendung als planare *N,N*-Chelatliganden für chirale Katalysatorkomplexe wäre denkbar.<sup>108</sup>

Wie die mit MacroModel durchgeführte Kraftfeldrechnung (MM2 Kraftfeld)<sup>[163, 164]</sup> der Verbindung **135-Z** (siehe Abbildung 34) zeigt, liegen hier die beiden Stickstoffe der Aminogruppen noch in der Ebene des Maleinimid-Rings. Man erkennt außerdem eine starke Wasserstoffbrücken-Bindung ( $d(O\cdots H) = 1.81 \text{ \AA}$ ), die die als Akzeptor dienenden Carbonylgruppe in dieser Ebene fixiert, während die folgenden Substituenten, ähnlich wie aus Röntgenstrukturanalysen von Bisindolylmaleinimiden (vgl. **138**)<sup>[327]</sup> oder Pyrroldicarbonsäuren bekannt, deutlich aus dieser Ebene herausgedreht sind.

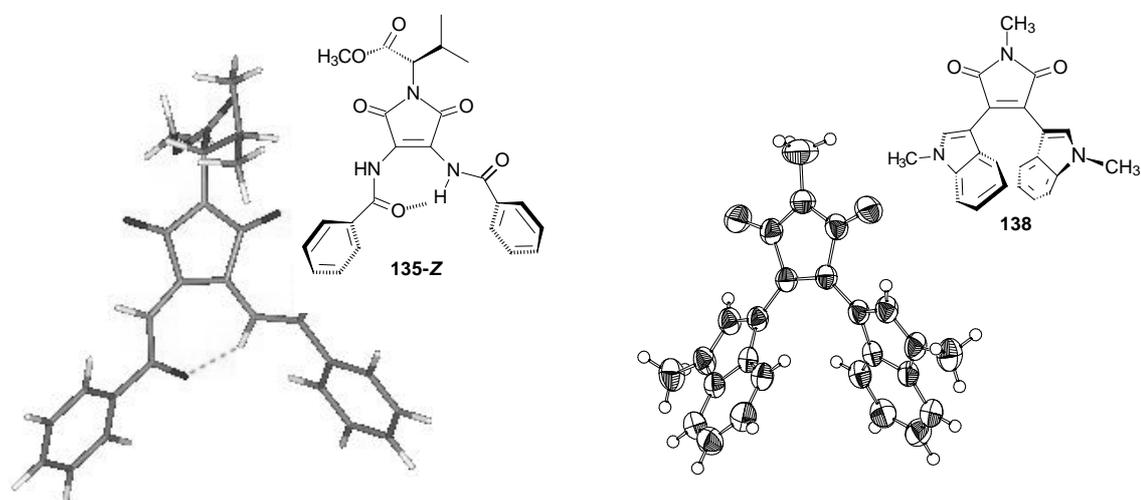


Abbildung 34: Energieoptimierte Struktur des Diaminomaleinimids **135-Z** im Vergleich zur Röntgenstrukturanalyse von Trimethylarcyriarubin A (**138**)<sup>[327]</sup>

Solche Diamino-modifizierte Verbindungen könnten einen Beitrag zur Ermittlung der bioaktiven Konformation der Maleinimid-PKC-Inhibitoren leisten, sowie möglicherweise auch zum Erhalt zusätzlicher Struktur-Informationen über den Protein-Liganden-Komplex dienen.

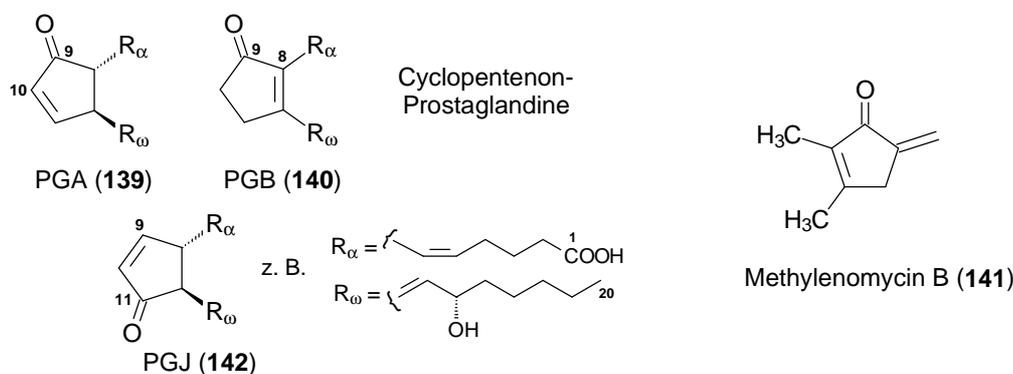
Ein Beispiel für eine zusätzliche Fixierung eines Maleinimid-Derivats in einem Bicyclus (vgl. selektive makrocyclische PKC-Inhibitoren) wird im Rahmen von Kapitel 9.2.2 besprochen.

<sup>108</sup> In der Literatur findet sich der Einsatz durch Reaktion von Dichlormaleinimid mit optisch aktiven Aminen erzeugter chiraler Maleinimide für die Hydrosilylierung von Acetophenon.<sup>[326]</sup>

## 7 Diaminocyclopentenone

Cyclopentenone sind Bestandteil einer Vielzahl biologisch hochwirksamer Naturstoffe. Große Bedeutung für verschiedenste biologische Funktionen besitzen beispielsweise die Prostaglandine (PGs),<sup>[328, 329]</sup> eine Klasse von Eicosapolyensäuren, die wohl zu den bekanntesten Vertretern von Cyclopentan-Naturstoffen zählen. Aufgrund ihrer Antitumor- und entzündungshemmenden Wirkung<sup>[330]</sup> sowie ihrer antiviralen Aktivität<sup>109</sup> gegen verschiedene RNA- und DNA- sowie Retro-Viren,<sup>[333]</sup> sind vor allem die Vertreter der drei Gruppen PGA (**139**), PGB (**140**) und PGJ (**142**), denen allen eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylgruppierung gemeinsam ist, von zunehmenden wissenschaftlichen Interesse.<sup>[332]</sup>

Aber auch einfache Vertreter, wie das antibiotisch wirksame Methyleneumycin B (**141**),<sup>[334]</sup> das sich durch seine *exo*-Methylengruppe auszeichnet, besitzen beachtliche biologische Aktivität.

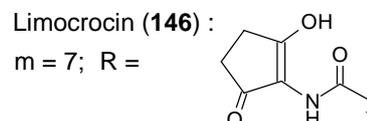
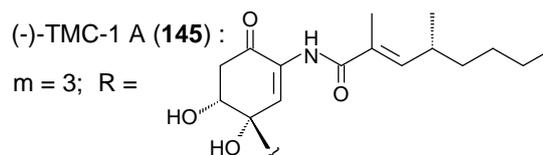
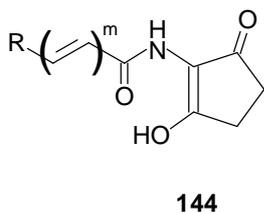
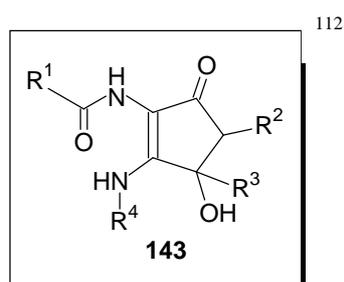


Ein den 2,3-Diaminocyclopentenonen (**143**) vergleichbares Strukturelement<sup>110</sup> mit ebenfalls bis-heterosubstituierter, hochfunktionalisierter Doppelbindung ist charakteristisch für die aus verschiedenen *Streptomyces*-Arten isolierten Manumycin-Antibiotika,<sup>111</sup> die auch anticancerogene sowie enzyminhibitorische Wirkung zeigen.<sup>[337]</sup> Das in Form eines ungesättigten Amids vorliegende 2-Amino-3-hydroxy-cyclopentenon **144** bildet in den meisten Fällen, wie hier am Beispiel des Antibiotikums TMC-1 A (**145**) gezeigt,<sup>[338, 339]</sup> eine Art "Endgruppe".

<sup>109</sup> Die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Struktur dieser Verbindungen ermöglicht die Ausbildung kovalenter Michael-Addukte mit Cystein-Resten von Proteinen; die antivirale Wirkung der PGs steht in Zusammenhang mit der Aktivierung des Heat Shock Transkriptasefaktors 1 (HFS1) und der dadurch erfolgenden Signalauslösung für die Synthese sogenannter Heat Shock Proteine (HSP).<sup>[331, 332]</sup>

<sup>110</sup> Ein 2,3-Bispyrrolidin-Cyclopentenon entsteht durch Reaktion des bei Maillard-Reaktionen als wichtige Zwischenstufe auftretenden Acetylformoin (Hexose-Dehydrationsprodukt) mit Prolin; das Hexose-Redukton besitzt bitteren Geschmack.<sup>[335]</sup>

<sup>111</sup> Zur Manumycin-Familie, die sich weiterhin durch einen hochsubstituierten Chinon-Abkömmling (sogenannte mC<sub>7</sub>N-Einheit) auszeichnen, der entweder als Epoxychinol (Typ I) oder  $\beta$ -Hydroxycyclohexanon (Typ II) vorliegt, zählen auch verwandte Vertreter, wie beispielsweise Asukamycin, Alisamycin, die Antibiotika TMC-1 oder die Colabomycine.<sup>[336]</sup>



Solche ungesättigten Amide treten aber auch sowohl in komplexeren (Moemycine, Bafilomycine etc.) als auch in einfacheren *Streptomyces*-Inhaltsstoffen (z. B. Reducomycin) auf.<sup>[340]</sup> Im antiviral wirksamen Antibiotikum Limocrocine (**146**) findet sich das Fünfring-Motiv in doppelter Form über eine Polyen-Einheit verknüpft.<sup>[341]</sup>

## 7.1 Synthese der Diaminocyclopentenone

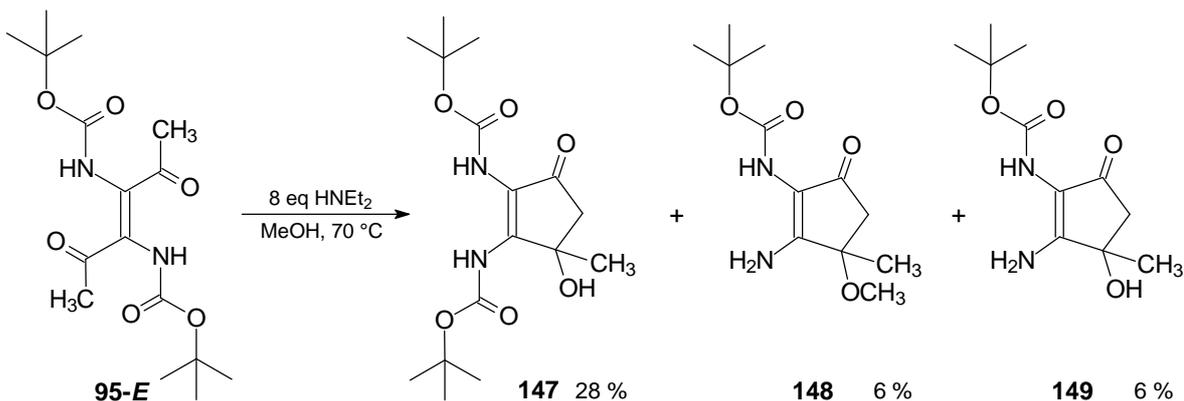
Die Existenz vieler Natur- und Wirkstoffe mit Cyclopentanon- oder Cyclopentenongerüsten spiegelt sich auch in der Entwicklung zahlreicher unterschiedlicher Synthesemethoden für solche Bausteine wider.<sup>[342, 343]</sup> Hier steht vor allem die Darstellung funktionalisierter Verbindungen im Mittelpunkt des Interesses; eine Synthese diamino-substituierter Derivate wurde jedoch bisher nicht beschrieben.

Die Entstehung der Diaminocyclopentenone **143** konnte, wie bereits in Kapitel 6.3 angedeutet, ähnlich der Hydantoin- oder Maleinimidbildung beim Versuch der Isomerisierung der *trans*-konfigurierten Ketodimere beobachtet werden. Auch hier ist die Folge der in Gegenwart von Basen bestehenden Konkurrenzsituation der verschiedenen Deprotonierungsmöglichkeiten eine Cyclisierung und führt im Unterschied zur Reaktion der einfachen Aminosäureester-Dimere (vgl. Kapitel 6.1) zu einer Verschiebung des Gleichgewichts.

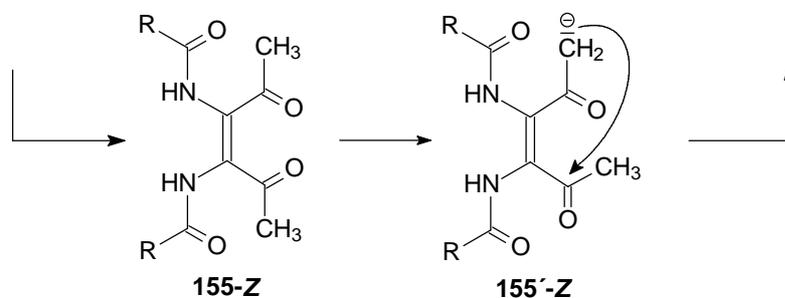
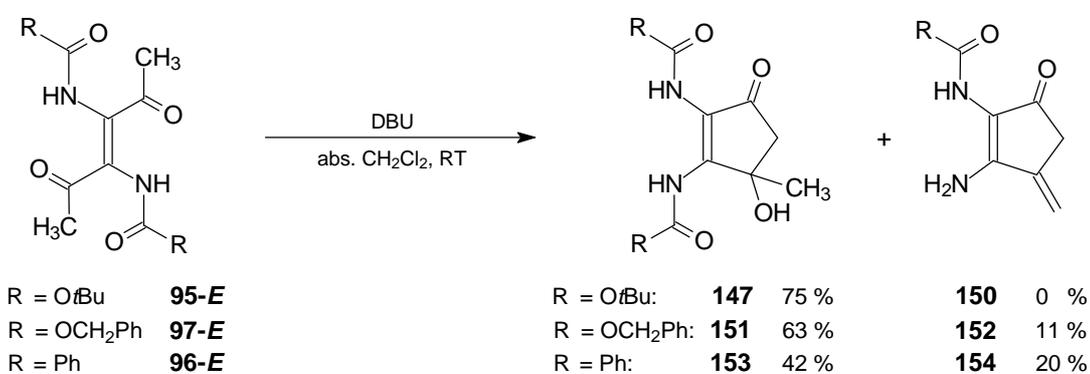
Setzt man das Boc-geschützte Methylketon-Dimer **95-E** mit Diethylamin in Methanol (vgl. Kapitel 6.1) um, so erhält man drei cyclischen Produkte **147**, **148** und **149**.<sup>113</sup>

<sup>112</sup> Die für die Diaminocyclopentenone **143** angegebene Formelzeichnung umfaßt auch die freien Enamino-Derivate ( $R^4 = H$ ) (vgl. dazu Kapitel 7.2.2).

<sup>113</sup> Eine eindeutige Klärung der Konstitution der drei Verbindungen gelang mit Hilfe zweidimensionaler NMR-Experimente sowie durch die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von **148** (siehe Kapitel 7.2.2; S.123); nähere Details zur Entstehung und Struktur dieser Cyclopentenon-Derivate können den folgenden Unterkapiteln entnommen werden.



Die gezielte Darstellung der als Hauptprodukt gefundenen 2,3-Diamino-4-hydroxy-4-methyl-cyclopentenone kann man durch den Einsatz stärkerer Basen in inerten Lösungsmitteln erreichen. Führt man die Reaktion unter Verwendung von DBU durch, so lassen sich die Diaminocyclopentenone in einer Ausbeute von bis zu 75 % darstellen. In Gegenwart eines Überschusses an Base in Dichlormethan isomerisieren die Ketodimere zunächst zu den entsprechenden *Z*-Derivaten **155-Z**,<sup>114</sup> die dann durch eine intramolekulare Aldolreaktion unter Bildung der Cyclopentenone abgefangen werden. Ein ähnlicher, ebenfalls unter Isomerisierung der eingesetzten Akzeptor-substituierten Olefine verlaufender Ringschluß von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten 1,4-Dicarbonylverbindungen wird von Scotton beschrieben.<sup>[344, 345]</sup>



<sup>114</sup> Eine Isomerisierung der Ketodimere wurde auch bei der Bildung des Pyridazin-Derivats **117** (siehe Kapitel 5.6.2, S.98) beobachtet.

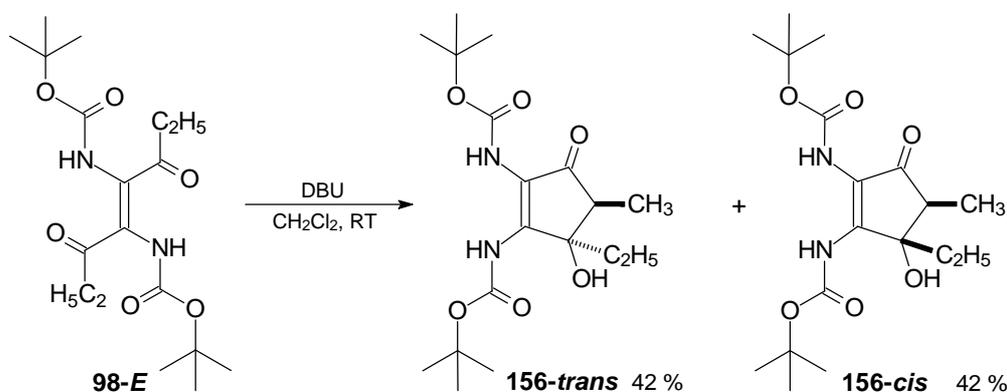
Als Nebenprodukt der Reaktion der Ketodimere können, vor allem bei längeren Reaktionszeiten auch die entsprechenden dehydratisierten, monoacylierten Derivate **152** und **154** isoliert werden. Die Bildung dieser interessanten *exo*-Methylen-Derivate<sup>115</sup> ist ebenso wie die Untersuchung der gezielten Durchführung von Eliminierungsreaktionen Gegenstand des folgenden Reaktivitäts-Kapitels.

Die Isomerisierung und nachfolgende Cyclisierung gelingt nicht nur bei einfachen Methylketon-Derivaten, sondern lässt sich auch auf andere Alkylketon-Dimere übertragen und erlaubt damit die Synthese hochfunktionalisierter Cyclopentenone.

### 7.1.1 Synthese von 2,3-Diamino-4-alkyl-4-hydroxy-5-alkylcyclopentenonen

#### Cyclisierung des Ethylketodimeren

Als Testbeispiel wird zunächst die Cyclisierung des Ethylketon-Dimeren **98-E**, auch in Hinblick auf eine mögliche Selektivität bezüglich der Stereochemie der beiden Substituenten in 4- und 5-Position untersucht. Bei der Reaktion beobachtet man jedoch keine Diastereoselektivität; man isoliert das *trans*-Produkt **156-trans** und die *cis*-Verbindung **156-cis** in einem Verhältnis von 1:1.



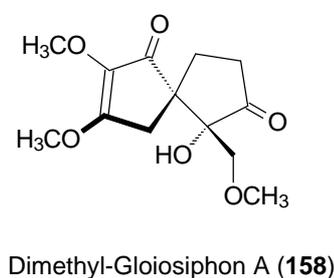
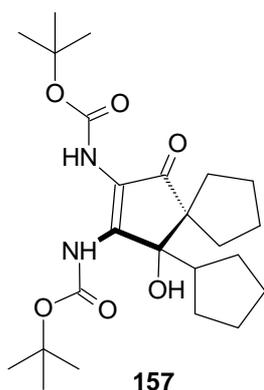
Die Zuordnung der Konfiguration der beiden Diastereomere gelingt durch Aufnahme von NOESY-Spektren; so zeigt nur das Cyclopentenon mit den *cis*-ständigen Alkylresten **156-cis** eine deutliche NOE-Korrelation zwischen dem Dublett der Methylgruppe in 5-Position und den Methylenprotonen der benachbarten Ethylgruppe, während ein entsprechendes Signal beim

<sup>115</sup> Die Struktur wurde mit Hilfe zweidimensionaler Spektren und in Analogie zur bekannten Struktur von **148** bestimmt; die Position der Deacylierung erklärt sich zudem durch den postulierten Bildungsmechanismus (vgl. Kapitel 7.2.2).

*trans*-Derivat fehlt.<sup>116</sup> Dieses Ergebnis konnte mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse für Verbindung **156-*trans*** (siehe Kapitel 7.3) bestätigt werden.

### Spiro-Cyclopentenone

Auch die aldolartige Cyclisierung sterisch gehinderter dimerer Ketone kann, wenngleich in weniger guter Ausbeute, ebenso erfolgreich durchgeführt werden. Aus dem Cyclopentylderivat **100-*E*** erhält man durch Umsetzung mit DBU in Methylenchlorid das Spirocyclopentenon **157** als Diastereomergemisch in einer Ausbeute von 32 %.



Ein vergleichbares, ähnlich hochfunktionalisiertes Spiro[4.4]nonenon-Gerüst mit Bismethoxy-substituierter Doppelbindung besitzt beispielsweise auch das Dimethyl-Gloiosiphon A (**158**),<sup>117</sup> das in racemischer Form aus der marinen Rotalge *Gloiosiphonia verticillaris* isoliert werden konnte.<sup>[347, 348]</sup> Die ungewöhnliche, bisher beispiellose Struktur dieser Verbindung wird in Zusammenhang mit ihrer hohen antimikrobiellen Aktivität gebracht; erstaunlicherweise scheint das racemische Vorliegen des Naturstoffes nicht auf eine denkbare Retro-Aldol-Fragmentierung des Cyclopentanonrings zurückzuführen zu sein.<sup>[349]</sup>

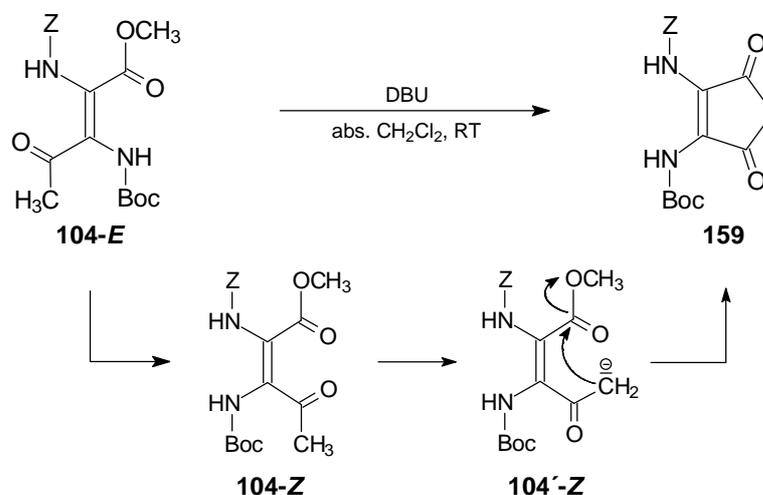
#### 7.1.2 Cyclisierung des gemischten Ester-Ketodimeren

In einer den oben beschriebenen Cyclisierungen vergleichbaren Reaktion läßt sich für das gemischte Ester-Methylketon-Dimer **104-*E*** ebenfalls ein Ringschluß erreichen. Unter nicht optimierten Bedingungen entsteht beim Angriff des in Gegenwart von Basen nach Isomerisierung im Gleichgewicht vorliegenden Enolats **104'** auf die Estergruppe unter Methanolat-Eliminierung in

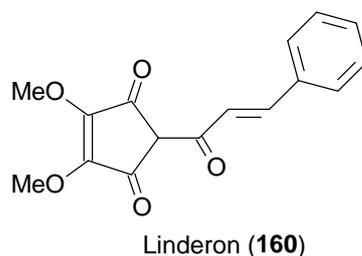
<sup>116</sup> Für die *trans*-Verbindung kann man dagegen eine schwache Korrelation zwischen einem Proton der diastereotop aufgespaltenen CH<sub>2</sub>-Gruppe und dem Proton in 5-Position erkennen.

<sup>117</sup> Hinsichtlich der relativen Stereochemie der beiden Zentren (5*R*,6*R* bzw. 5*S*,6*S*) findet man in der Literatur teilweise falsche Molekülzeichnungen, z. B. in;<sup>[346]</sup> oben dargestellt ist das 5*S*,6*S*-Enantiomer.

einer unsymmetrischen Variante der Dieckmann-Kondensation das als Synthesebaustein interessante, funktionalisierte 4-Cyclopenten-1,3-dion-Derivat **159** in einer Ausbeute von 20 %.



4-Cyclopenten-1,3-dion-Gruppierungen sind Bestandteile zahlreicher Naturstoffe; verschiedene Terpene mit diesem Strukturelement, wie z. B. das Bismethoxy-substituierte Linderon (**160**),<sup>[350]</sup> sind in den Früchten verschiedener Lauraceae-Arten, die in der Volksmedizin Verwendung finden, enthalten.



Hochwirksame Verbindungen, die den Bisindolylmaleinimiden (vg. S. 108) ähneln, jedoch statt dem Stickstoff der Imideinheit an dieser Stelle ein Kohlenstoff-Spirozentrum aufweisen,<sup>118</sup> konnten erst kürzlich aus Kulturen des Hautpilzes *Malassezia furfur* isoliert werden.<sup>[353]</sup> Auch einige synthetische, einfache 2-Acetyl-substituierte Derivate zeigen cytotoxische und antimikrobielle Aktivität.<sup>[354]</sup>

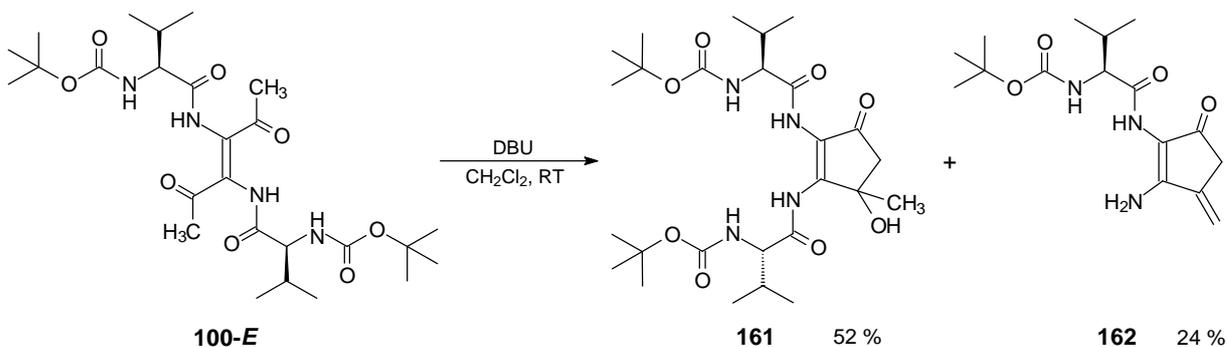
### 7.1.3 Cyclisierung des Dipeptid-Ketodimeren

Während neben dem konformationseinschränkenden Einfluß der  $\alpha,\alpha'$ -substituierten 1-Aminocyclopentancarbonsäuren<sup>[355]</sup> auch die antimikrobielle und antifungische Aktivität verschiedener Cyclopentan- bzw. Cyclopenten- $\beta$ -Aminosäure-haltiger Peptide und Derivate in der

<sup>118</sup> Ungewöhnliche Spirodion-Teilstrukturen finden sich auch in einigen Pilzinhaltsstoffen, wie beispielsweise dem Mutadion A oder dem Ochroleucin A<sub>1</sub>.<sup>[351, 352]</sup>

Literatur beschrieben wird,<sup>[356, 357]</sup> finden Cyclopentan-1,2- bzw. Cyclopenten-1,5-dicarbonsäuren als Prolin-Mimetika beispielsweise für Thrombin-Inhibitoren Verwendung,<sup>[358]</sup> über den Einsatz von 1,2-Diaminocyclopentenonen für ähnliche Anwendungen ist dagegen vergleichsweise wenig bekannt.<sup>119</sup>

Betrachtet man diese Diaminocyclopentenone als Templat zur Fixierung von Peptidketten und damit als Medium zur Einführung konformativer Restriktionen, so ist jedoch nicht nur die oben beschriebene Variation der Keton-Seitenketten, sondern auch der potentielle Einsatz von C-terminalen Ketodimeren für die Cyclisierung von Interesse. Trotz der auch am Dipeptid-Ketodimer **100-E** vorherrschenden verschiedenen Deprotonierungsmöglichkeiten (vgl. Kapitel 6.2) gelingt durch Umsetzung mit DBU in Methylenchlorid der unter Isomerisierung verlaufende Ringschluß zum gewünschten Cyclopentenon **161**; als Nebenprodukt kann auch in diesem Fall das monoacylierte *exo*-Methylen-Derivat **162** isoliert werden.



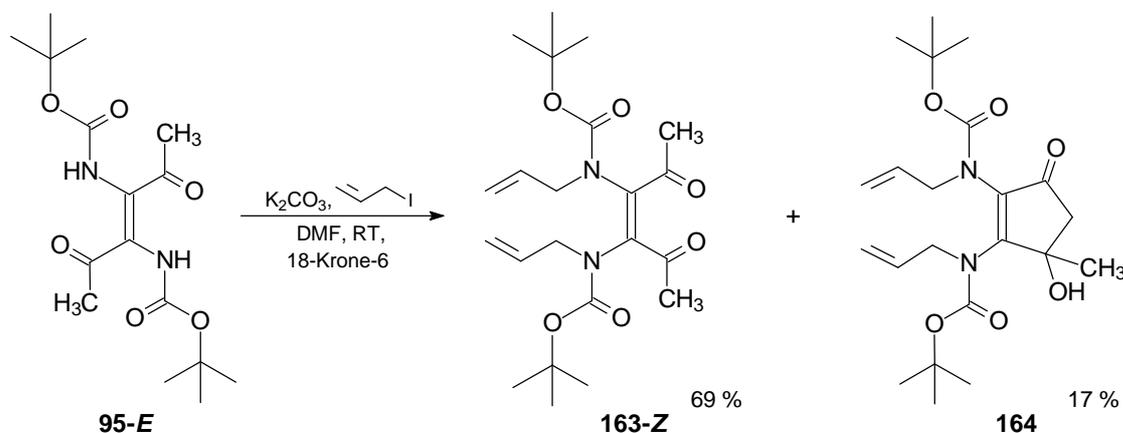
Nähere Betrachtungen zu den strukturellen Gegebenheiten der Bis-Valin-Cyclopentenon-Verbindung **161** sind Gegenstand von Kapitel 7.3.

#### 7.1.4 Cyclisierung weiterer Ketoderivate

Die bereits angesprochene Allylierung des Methylketodimeren **95-E** führt wegen der benötigten basischen Reaktionsbedingungen nicht nur zum diallylierten Produkt (*Methode 2*; vgl. Kapitel 3.1.3). Da hier im Molekül wiederum verschiedene Positionen für eine mögliche Deprotonierung zugänglich sind, können auch entsprechende Folgeprodukte isoliert werden; so erfolgt zwar überwiegend die gewünschte Diallylierung, der jedoch eine Isomerisierung zum

<sup>119</sup> Ein internationales Patent beschreibt den Einsatz von nicht-peptidischen Diaminocyclopentan-dicarbonsäure-Derivaten als Neuramidase-Inhibitor gegen Influenza-Viren.<sup>[359]</sup> Zusätzlich ist neben der Verwendung dieser vicinalen Diamine als Komplexliganden ein kombinatorischer Ansatz für die Synthese von 3,4-Diamino-cyclopentanol bekannt.<sup>[360]</sup>

entsprechenden *cis*-Derivat vorausgeht. Zusätzlich zum *Z*-konfigurierten Diallyl-Ketodimer **163-Z** wird als Nebenprodukt auch das diallylierte Cyclopentenon **164** in einer Ausbeute von 17 % isoliert.



Ein Beweis der *cis*-Konfiguration des Diallylderivats **163-Z** und damit die Bestätigung der unter Alkylierungsbedingungen zunächst stattfindenden Isomerisierung, sowie weitere Folgereaktionen dieser "Beweis-Verbindung" sind Gegenstand von Kapitel 9.4.

## 7.2 Reaktivität

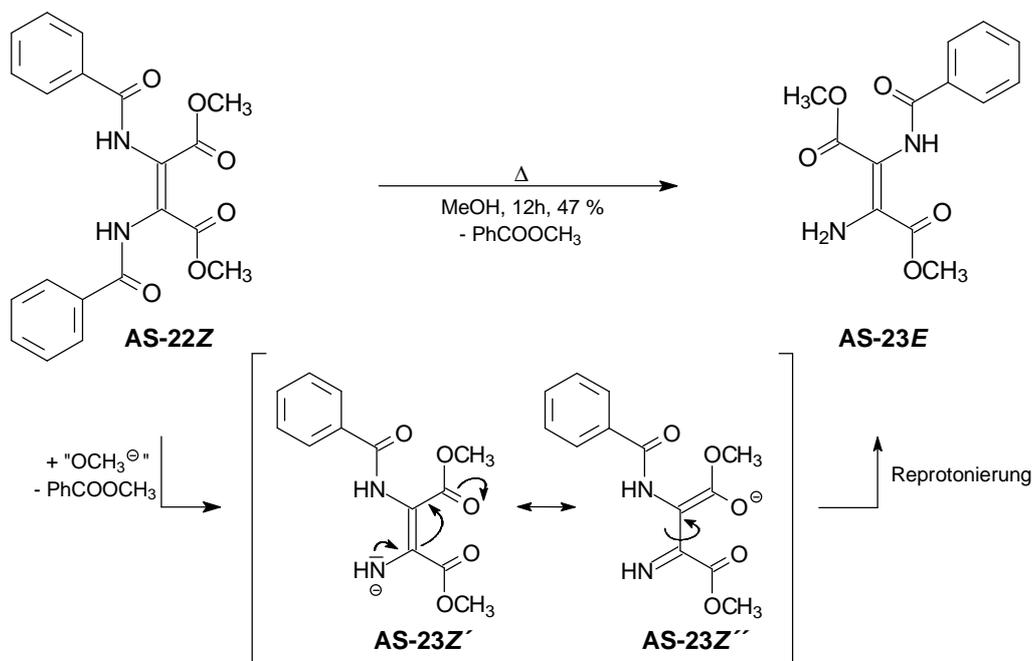
Bei der Darstellung der Diaminocyclopentenone erscheint die zum Hauptprodukt der tertiären Alkohol-Derivate führende Aldoladdition ohne den abschließenden Kondensationschritt zunächst ungewöhnlich. Zwar kann hier nicht die Eliminierung zu den entsprechenden, instabilen Cyclopentadienonen (vgl. dazu auch Kapitel 7.2.3) erwartet werden, die Entstehung von ebenso konjugierten *exo*-Alkylidenverbindungen wäre jedoch plausibel.<sup>120</sup> Tatsächlich beobachtet man deren Bildung aber nur in Kombination mit einer parallel erfolgenden Desacylierung an der Aminogruppe in 3-Position des Rings (z. B. Verbindung **148** und **149**, vgl. Graphik S. 115 sowie Fußnote<sup>115</sup>). Dieses Kapitel beschreibt zunächst einen Erklärungsversuch für dieses Verhalten und beschäftigt sich anschließend mit der Frage der gezielten Eliminierung dieser Alkohol-Gruppierung.

### 7.2.1 Acylgruppenverlust bei einfachen Aminosäuredimeren

Die vinyloge Amidstruktur der Aminosäuredimere führt durch die mögliche Mesomeriestabilisierung des bei einer Acylgruppenübertragung entstehenden Anions zu einer

<sup>120</sup> Ein Ausbleiben der Eliminierung wird ebenso bei der analog verlaufenden Cyclisierungsreaktion von Scotton beobachtet.<sup>[344, 345]</sup> Auch die Synthese ausgehend von 2,5-Dialkoxy-2,5-dihydrofuranen oder verschiedenen anderen Furanderivaten beispielsweise über die durch säurekatalysierte Ringöffnung *in situ* erzeugten 1,4-Dicarbonylverbindungen mit anschließender Cyclisierung liefert stets die 4-Hydroxy-cyclopent-2-enone.<sup>[343]</sup>

Aktivierung der *N*-Acyl- bzw. *N*-Urethan-Gruppierung.<sup>121</sup> Unter vergleichsweise milden Bedingungen läßt sich aus dem Hippursäure-methylesterdimeren **AS-22Z** durch Erhitzen in Methanol das mono-debenzoylierte, *trans*-konfigurierte Produkt **AS-23E** erhalten;<sup>[361]</sup> die dabei gleichzeitig stattfindende Isomerisierung weist zusätzlich auf die oben angesprochene Stabilisierung nach erfolgter Desacylierung unter Beteiligung der Doppelbindung hin.



Eine eindeutige Klärung der Struktur (zur allgemeinen Problematik vgl. Kapitel 2.2.1) und damit der Beweis für die ungewöhnliche Reaktion<sup>122</sup> gelang Schumann durch eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von Verbindung **AS-23E** (siehe Abbildung 35).<sup>[361]</sup>

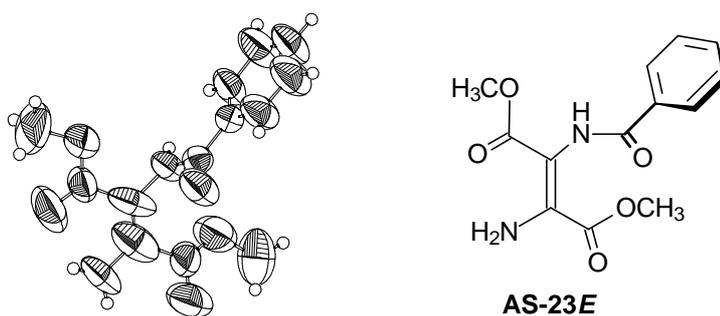


Abbildung 35: Röntgenstrukturanalyse der mono-debenzoylierten Verbindung **AS-23E**

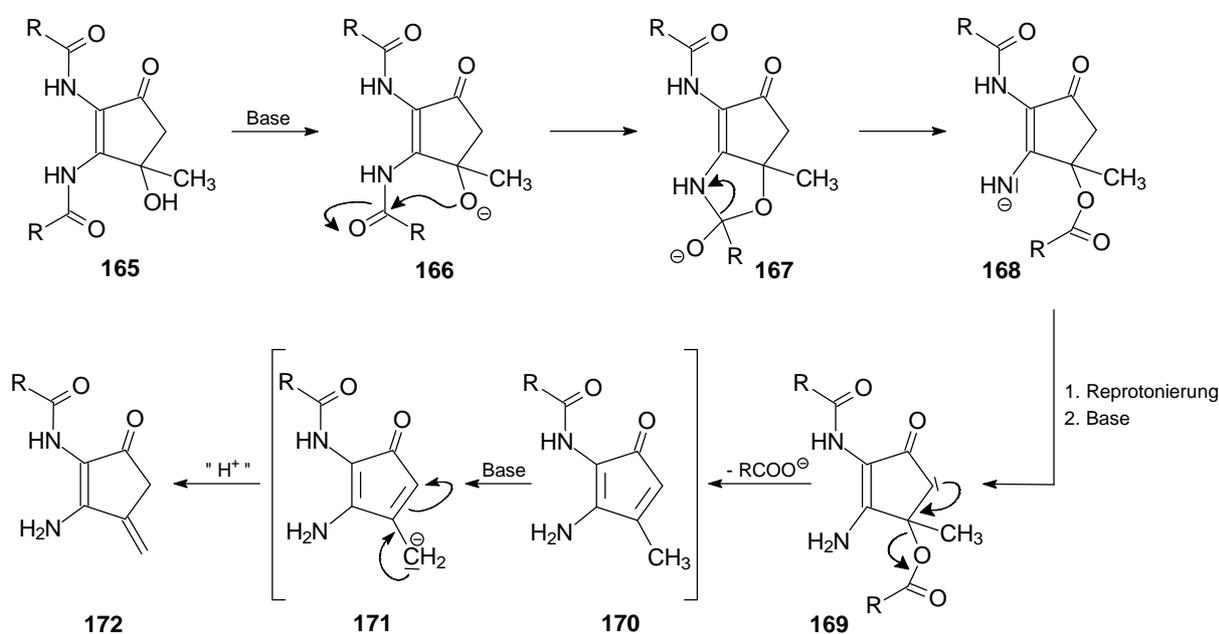
<sup>121</sup> Das Verhalten der *N*-acylierten Amide sowie ihrer vinylogenen Verbindungen nimmt eine Art "Zwischenstellung" zwischen den bei Acylierungen hochaktiven gemischten Anhydriden und den als Acylüberträgern ungeeigneten *N*-Acylharnstoffen ein.

<sup>122</sup> Eine analoge Reaktion wird für die urethanisch geschützten Aminosäuredimere nicht beobachtet; auch sind für die Isomerisierung üblicherweise basische Bedingungen nötig (vgl. Kapitel 6.1).

## 7.2.2 Desacylierung und gleichzeitige Eliminierung bei Diaminocyclopentenonen

Wie im Synthese-Teil (Kapitel 7.1.1) bereits angesprochen, entstehen unter den bei der Cyclisierung der Ketodimere herrschenden basischen Bedingungen gleichzeitig die monoacylierten *exo*-Methylen-Derivate **172** als Nebenprodukte.<sup>123</sup> Der Verlust der Acylgruppe, der aufgrund der in den Cyclopentenonen **165** ebenso enthaltenen vinylogem *N*-acylierten Amidstruktur ähnlich dem obigen Beispiel möglich sein sollte, steht hier jedoch zusätzlich im Zusammenhang mit der Eliminierung.

Das folgende Schema beschreibt eine mögliche Erklärung für die Eliminierungsreaktion als Folge einer durch Nachbargruppenbeteiligung stattfindenden *N*→*O*-Acylwanderung.



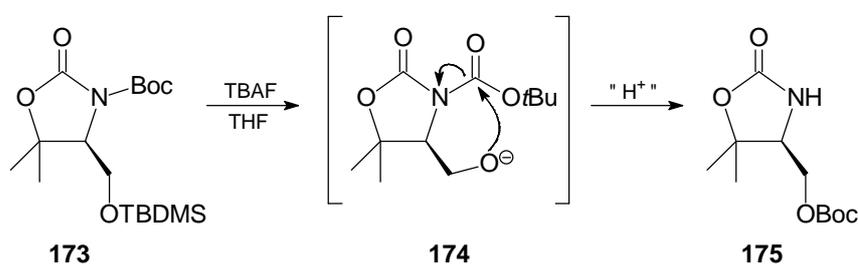
Schema 13: Möglicher Mechanismus für die Bildung der monoacylierten *exo*-Methylen-Derivate **172**

Bei der Durchführung der Reaktion in inerten Lösungsmitteln mit nicht-nucleophilen Basen steht für einen nucleophilen Angriff auf das Carbonylkohlenstoffatom der Schutzgruppe der Aminofunktion in 3-Position lediglich die deprotonierte Alkoholgruppe zur Verfügung. Nach Bildung des cyclischen Intermediats **167** (5-*exo*-trig-Cyclisierung) kann der Transfer der Acylgruppe durch erneute Ringöffnung erfolgen. Der entstandene, veresterte tertiäre Alkohol kann anschließend nach  $\alpha$ -Deprotonierung eliminiert werden;<sup>[362]</sup> allerdings kann hier nicht das instabile Cyclopentadienon-Derivat **170** isoliert werden (siehe dazu auch Eliminierungs-Kapitel 7.2.3),

<sup>123</sup> DC-Versuche legen nahe, daß die Bildung der *exo*-Methylenverbindungen schon im Basischen und nicht erst im Rahmen der Aufarbeitung erfolgt.

sondern man beobachtet die Bildung der entsprechenden *exo*-Methylenverbindung **172**, die vermutlich durch [1,3]-Wasserstoffverschiebung<sup>[363]</sup> aus der instabilen Zwischenstufe<sup>124</sup> entsteht; im Cyclopentadienon-Intermediat **170** sollten sich die Protonen der Methylgruppe vinylog  $\alpha$ -acid verhalten und durch Umlagerung des Allylanions die Entstehung des Cyclopentenons **172** ermöglichen.

Ein vergleichbarer *N*→*O*-Acylgruppentransfer<sup>125</sup> zu einer benachbarten Hydroxylgruppe konnte bei der Entschützung von silylgeschützten Serin-Oxazolidin-2-onen **173** beobachtet werden;<sup>[368, 369]</sup> unter den basischen Entschütungsbedingungen bildet sich durch die Wanderung der Boc-Gruppe das *O*-Boc-oxazolidinon **175**.



Ein Beweis der angenommenen Position des Acylgruppenverlustes gelingt durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse (vgl. Abbildung 36) für die bei der Reaktion mit Diethylamin entstandene Verbindung **148** (siehe S.115); in Gegenwart des Lösungsmittels Methanol erfolgt nach Eliminierung dessen Addition an die instabile Zwischenstufe (siehe auch folgendes Kapitel).

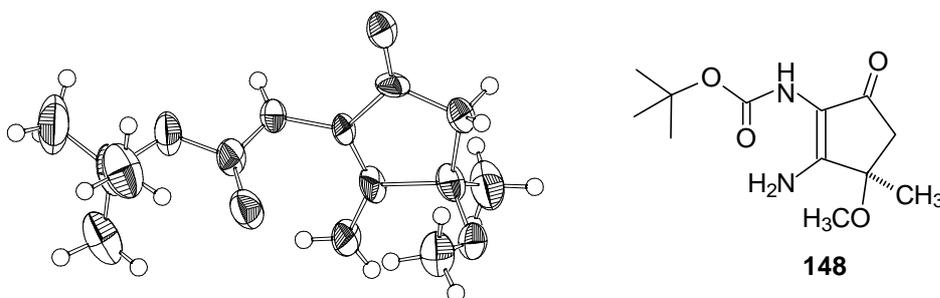


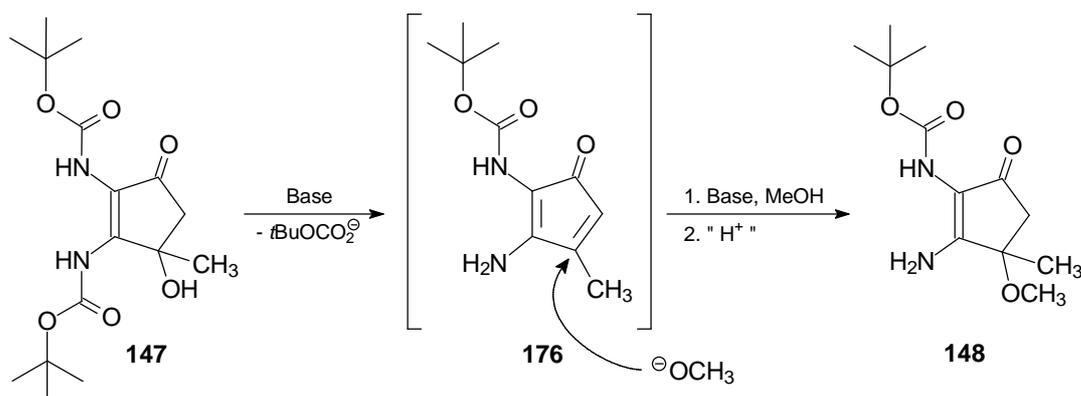
Abbildung 36: Röntgenstrukturanalyse des Mono-Boc-4-methoxy-Derivats **148**

<sup>124</sup> Die Bildung des methoxy-substituierten Derivats **148** legt die Existenz einer solchen Zwischenstufe nahe. In der Literatur wurde erst kürzlich im Rahmen einer Tandem-Ringschluß-Michael-Addition-Eliminierung für die Synthese substituierter Cyclopentenone ein Beispiel für die Reaktion über eine solche Cyclopentadienon-Zwischenstufe beschrieben.<sup>[364]</sup>

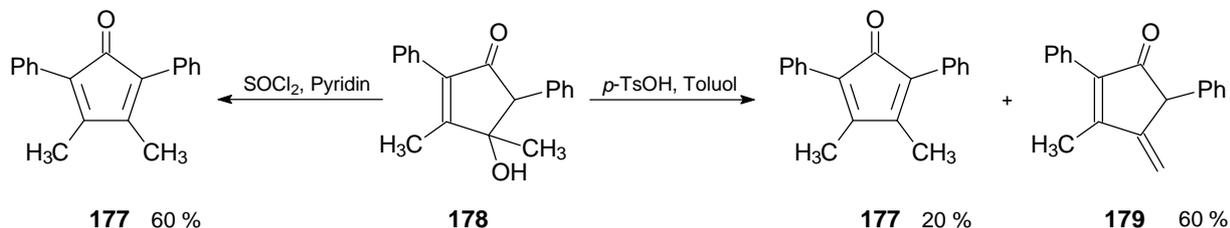
<sup>125</sup> *N*→*O*-Acylgruppentransfer-Reaktionen von sich in räumlicher Nähe befindenden Gruppen spielen auch eine wichtige Rolle beim Wirkungsmechanismus von Serin-Proteasen.<sup>[365]</sup> Synthetischer Nutzen solcher Acylwanderungen kann durch die Einführung von Acylfunktionen-tragenden Hilfsgruppen in der Nachbarschaft vor allem zur Knüpfung sterisch gehinderter Peptidbindungen gezogen werden;<sup>[366]</sup> solche Nachbargruppen-Aktivierungseffekte durch Vororientierung der Reaktionspartner haben ihr Vorbild in der Natur, wie z. B. bei der Proteinsynthese oder dem Protein-Splicing.<sup>[367]</sup>

## 7.2.3 Eliminierungsreaktionen

Die durch Röntgenstrukturanalyse belegbare Entstehung des methoxy-substituierten Cyclopentenon-Derivats **148**, die man sich durch den 1,4-Angriff eines Methanolations an das Michael-System des Intermediats **176** vorstellen könnte, legt die Existenz einer Cyclopentadienon-Zwischenstufe nahe (vgl. auch Fußnote<sup>124</sup>).

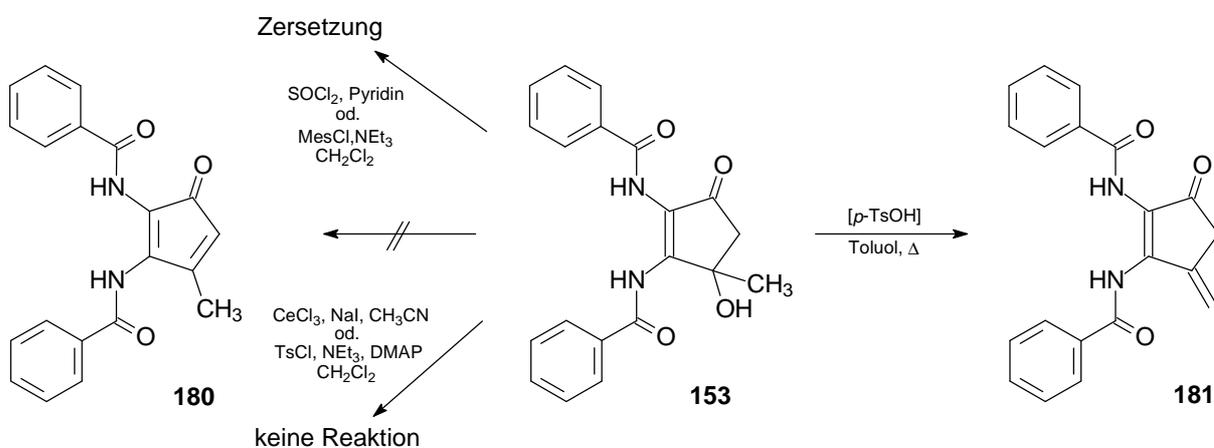


Aufgrund ihres "antiaromatischen" Charakters sind Cyclopentadienone meist instabil und können nur mit sterisch anspruchsvollen Substituenten oder durch Komplexbildung stabilisiert werden; zudem besitzen die oftmals auch als "Cyclone" bezeichneten Verbindungen eine große Dimerisierungstendenz,<sup>[370]</sup> die manchmal durch sperrige Gruppen in 2- und 5-Position unterbunden werden kann. Bei geeigneter Substitution lassen sich die Cyclopentadienone jedoch in guter Ausbeute aus den entsprechenden 4-Hydroxy-cyclopent-2-enonen (beispielsweise **178**) darstellen; das Produktverhältnis zwischen den gewünschten Dienonen (z. B. **177**) und den entsprechenden *exo*-Methylenverbindungen (z. B. **179**) ist dabei nicht nur vom Substitutionsmuster, sondern auch von der gewählten Eliminierungsmethode abhängig, wie das folgende Beispiel verdeutlichen soll.<sup>[371, 372]</sup>



Substituierte Cyclopentadienone sind wegen ihrer Funktionalisierung und des doppelten Michael-Systems interessante synthetische Intermediate,<sup>126</sup> so daß der Versuch einer gezielten Eliminierung auch für die entsprechenden Diaminovorläufer reizvoll erschien. Um auch unter sauren Bedingungen arbeiten zu können, wurden alle Versuche mit dem Bis-*N*-Benzoyl-Derivat **153** durchgeführt.

Während man beim Erhitzen der Verbindung **153** mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol ausschließlich das bis-benzoylierte *exo*-Methylderivat **181** in einer Ausbeute von 66 % erhält, führt die Reaktion mit Thionylchlorid in Pyridin ebenso wie die Umsetzung mit Mesylchlorid und Base<sup>[375]</sup> zur schnellen Zersetzung des Edukts.



Mildere Bedingungen, wie die für  $\beta$ -Hydroxy-ketone beschriebene Dehydratisierung mit Certrichlorid und Natriumiodid<sup>[376]</sup> erlauben nur die Reisolierung des unumgesetzten Edukts. Das gewünschte Diaminocyclopentadienon **180** kann in keinem Fall isoliert werden.

### 7.3 Struktur

Wie bereits in Kapitel 7.1.3 erwähnt, finden sich in der Literatur nur vereinzelt Beispiele für den Einsatz von Cyclopentanderivaten zur konformativen Restriktion von Peptidketten.<sup>[358, 377]</sup>

Die Diaminocyclopentenone **143** sollten sich jedoch prinzipiell als rigifizierendes Element für die schon durch die Doppelbindung vorgegebene *cis*-Fixierung zweier Peptidketten in Form eines künstlichen Wendeknicks eignen (vgl. dazu auch Kapitel 2.2.2). Neben der kovalenten Bindung zum quasi-planaren Cyclus leisten auch hier wiederum Wasserstoffbrücken-Bindungen einen zusätzlichen Beitrag zur Stabilisierung der konformativ eingeschränkten Anordnung.

<sup>126</sup> Eine elegante Möglichkeit zur synthetischen Nutzung dieser hochfunktionalisierten Moleküle durch "Maskierung" der Cyclopentadienone (z. B. in Form der aus Cyclopentadien und 4-Hydroxy-cyclopent-2-en-1-onen nach basischer Eliminierung gewonnenen Tricyclodienon-Diels-Alder-Addukte) wird von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben.<sup>[362, 373, 374]</sup>

Schon das in Deuteriochloroform aufgenommene  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Boc-geschützten Verbindung **147** (siehe Abbildung 37) läßt die Fixierung anhand des stark tieffeldverschobenen Signals für eines der beiden  $\text{NH}$ -Protonen erkennen.<sup>127</sup> Die Verschiebung dieses Protons zeigt nur geringe Konzentrations- und Temperaturabhängigkeit ( $\Delta\delta/T = 1.88 \cdot 10^{-3}$  ppm/K) und weist daher auf eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke hin; nur in stark H-Brücken-brechenden Lösungsmitteln, wie z. B.  $[\text{D}_6]$ Aceton oder  $[\text{D}_6]$ DMSO erscheint das Signal bei höherem Feld (10.17 bzw. 9.15 ppm).<sup>128</sup>

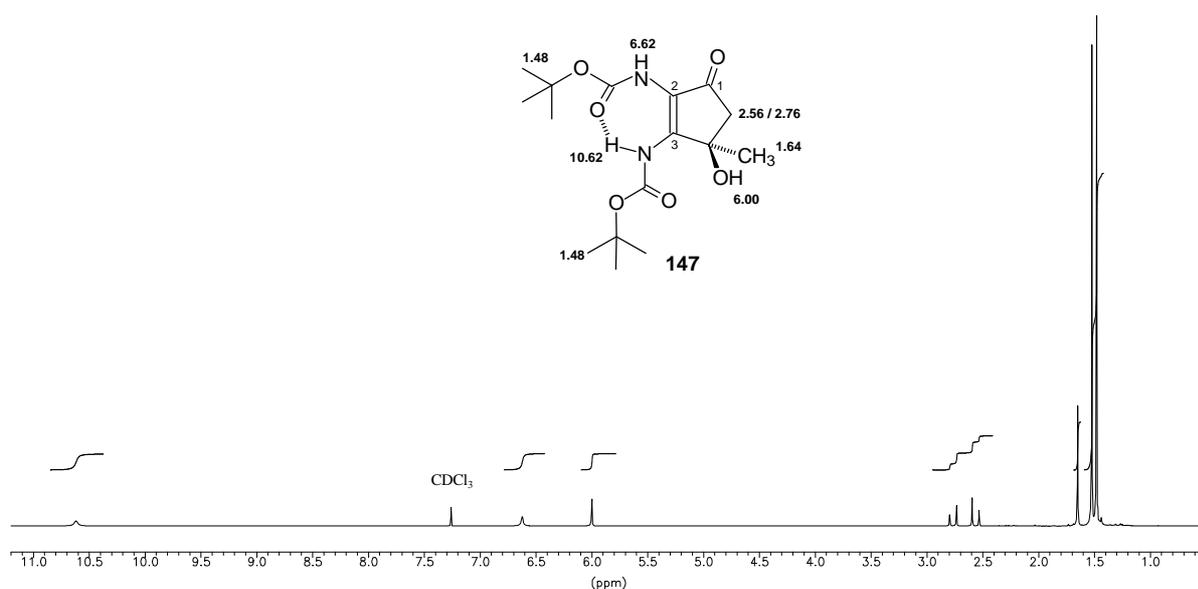


Abbildung 37:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Cyclopentenon **147** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)

Ähnlich zu den entsprechenden monoalkylierten Dimeren (siehe Kapitel 3) oder den Wasserstoffbrücken-stabilisierten Gleichgewichtsstrukturen der Aminosäuredimere (siehe Kapitel 2.3.2) führt diese Rigidifizierung auch hier zu einer starken Polarisierung der Doppelbindung, was sich in den  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen der entsprechenden Kohlenstoffatome manifestiert. Abbildung 38 zeigt beispielhaft das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Diaminocyclopentenons **147** und die für die Zuordnung der Signale entscheidenden HMBC-Korrelationen.

<sup>127</sup> Eine eindeutige Zuordnung der beiden  $\text{NH}$ -Protonen gelingt durch entsprechende HMBC-Korrelationen; so zeigt das nicht-fixierte Proton bei 6.62 ppm zwei  $^3J_{\text{CH}}$ -Korrelationen zur Ketofunktion bei 196.0 ppm sowie zum entfernten Doppelbindungssignal von C-3 bei 150.7 ppm; die leichte Verbreiterung des Signals bei 10.62 ppm verhindert vermutlich die Beobachtung dessen erwarteter Korrelationen.

<sup>128</sup> Eine denkbare, alternative Zuordnung des tieffeldverschobenen Signals zum  $\text{OH}$ -Proton läßt sich durch den Vergleich mit  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren verschiedener analoger Strukturen, denen entweder dieses Proton oder das entsprechende  $\text{NH}$ -Proton fehlt (z. B. Verbindung **164** oder **181**), widerlegen.

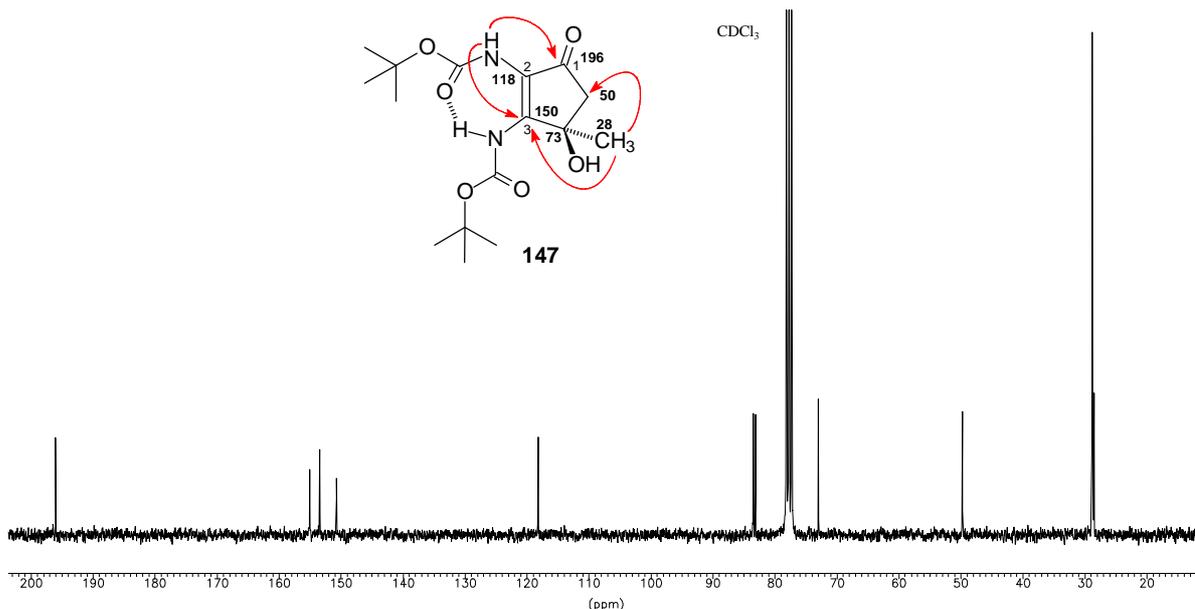


Abbildung 38:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **147** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K)

Nähere Aussagen zur Struktur ermöglicht die Röntgenstrukturanalyse des *trans*-substituierten Cyclopentenons **156**. Neben der starken, schon in Lösung beobachteten H-Brücke ( $d(\text{O}\cdots\text{H})$  1.98 Å) erkennt man eine zusätzliche Stabilisierung der Struktur durch eine weitere starke Wasserstoffbrücke mit Beteiligung der OH-Gruppe in 4-Position des Rings ( $d(\text{O}\cdots\text{H})$  1.78 Å), so daß die *N*-Acyl-geschützte Amidofunktion an C-3 sowohl als Wasserstoffbrücken-Donor als auch als Akzeptor fungiert.

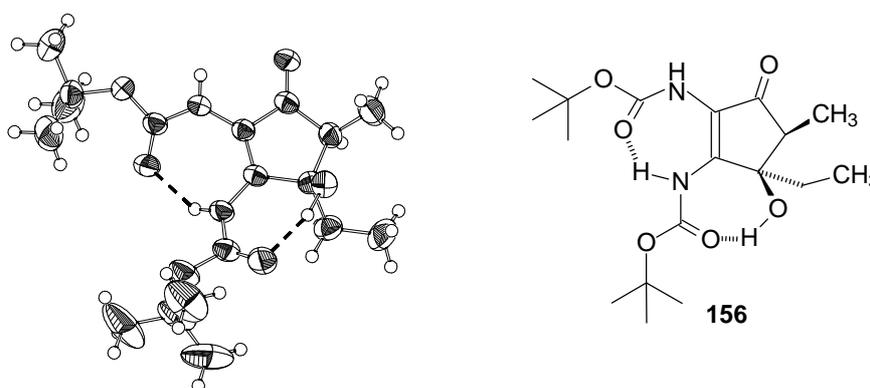


Abbildung 39: Röntgenstrukturanalyse des *trans*-konfigurierten Bis-Boc-aminocyclopentenons **156**

Vergleichbare Stabilisierungen findet man auch für das Boc-Valin-substituierte Cyclopentenon **161** ( $d(\text{O}\cdots\text{HN})$  2.48 Å und  $d(\text{O}\cdots\text{HO})$  1.72 Å). Auch hier spielt die durch die ringsubstituierende Hydroxygruppe erreichte zusätzliche Fixierung eine wichtige Rolle.<sup>129</sup> Während jedoch die

<sup>129</sup> Diese Form der ergänzenden Stabilisierung findet sich auch in weniger energiearmen Konformationen als charakteristisches Merkmal.

Röntgenstruktur von **156** einen siebengliedrigen Wasserstoffbrücken-Ring ("γ-turn"-verwandte Schleife) zeigt, scheint für das Dipeptidderivat **161**, wie die mit MacroModel<sup>[163, 164]</sup> unter Verwendung des Amber-Kraftfelds durchgeführte MonteCarlo-Konformationsanalyse (siehe Abbildung 40) nahelegt, eine Wasserstoffbrücken-Stabilisierung unter Beteiligung der entfernteren urethanischen Carbonylgruppe günstig zu sein ( $d(O\cdots H)$  1.88 Å). Eine solche Anordnung ähnelt dem zehngliedrigen H-Brücken-Ring einer β-turn-Struktur<sup>130</sup> und erlaubt es, das Cyclopentenon-Gerüst trotz der durch die Diamino-Substitution verursachte Laufrichtungsumkehr für die Peptidkette ("Retro-Derivat" - siehe auch Kapitel 2.2.2) als eine Art β-turn-Mimetikum zu betrachten.

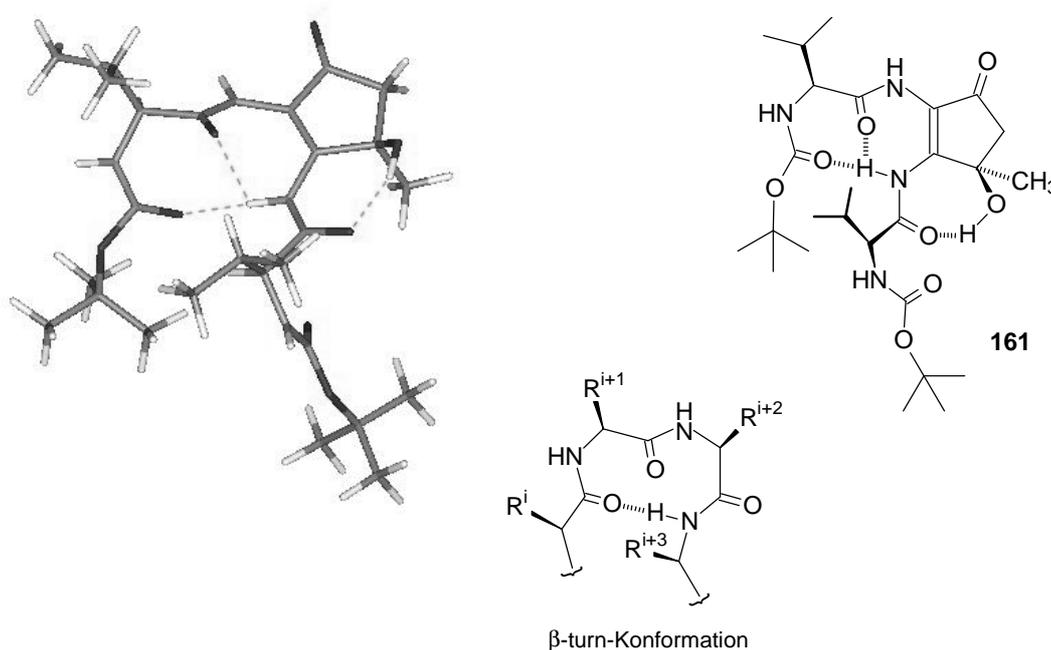


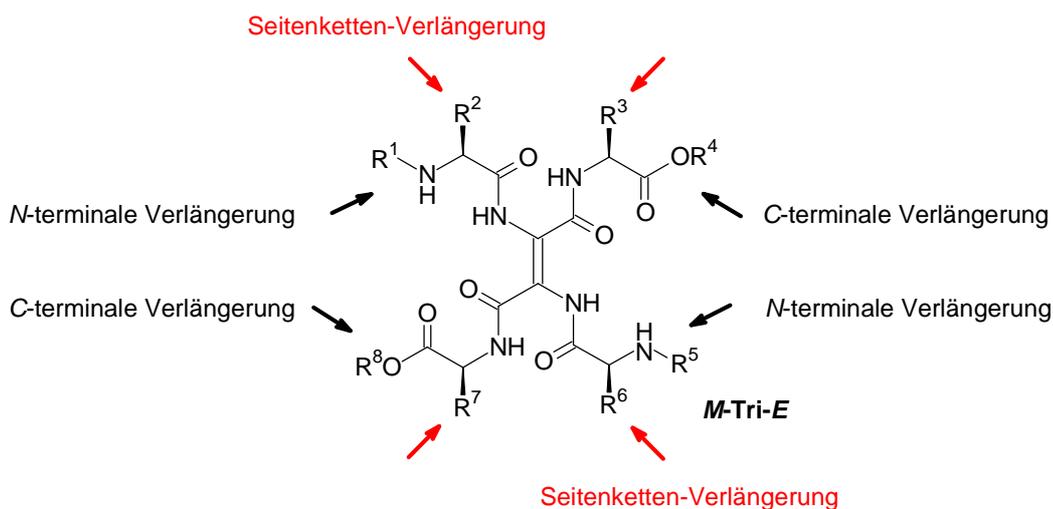
Abbildung 40: Minimumskonformation des Dipeptid-Cyclopentenons **161** im Vergleich mit einer β-turn-Struktur

<sup>130</sup> Statt der in Kapitel 2.2.2 für Z-Derivate postulierten γ-turn-artigen Struktur können auf der Basis der Dimeren-Doppelbindung als rigides Element durch die Einführung kovalenter Restriktionen auch größere Schleifen nachgeahmt werden; eine ausführliche Beschreibung Sekundärstruktur-stabilisierender, intramolekularer Wasserstoffbrücken-Bindungen kann Kapitel 2.2.2 (S.33) entnommen werden.

## 8 Dimere - funktionelle Bausteine für höhermolekulare Strukturen

Olefinisch verknüpfte Dimere eignen sich nicht nur als Edukte für die Darstellung verschiedener, hochfunktionalisierter cyclischer Derivate, sondern können auch als vielseitige Bausteine für die Synthese größerer Strukturen eingesetzt werden; die hohe chemische Stabilität<sup>131</sup> und die unter üblichen Bedingungen (Peptidkupplung etc.) gute Konfigurationsstabilität der Doppelbindung der Peptiddimere ist dafür eine wesentliche Voraussetzung.

So bieten Peptiddimere, die im allgemeinen in sehr guten Ausbeuten zugänglich sind (vgl. Kapitel 2.1), bei Verwendung einfacher Aminosäuren zunächst vier Positionen (je zwei *N*- und *C*-Termini) für mögliche Verlängerungen, die sich im Fall der homomeren Derivate paarweise, jedoch im Fall der Heteromere selektiv einzeln entschützen lassen (Verwendung orthogonaler Schutzgruppen<sup>132</sup>). Das folgende Schema soll die verschiedenen Verknüpfungspositionen am Beispiel eines *trans*-konfigurierten medialen Tripeptiddimeren verdeutlichen.



Schema 14: Mögliche Verknüpfungspositionen am Beispiel eines medialverknüpften Fumaroyldimeren

Durch Einbau bifunktionaler Aminosäuren, wie beispielsweise Glutaminsäure (vgl. Tripeptiddimer **M-Tri-1**<sup>[132]</sup>), Serin oder Lysin etc., läßt sich die Zahl möglicher Verknüpfungspositionen weiter steigern; so könnten bei geeigneter Schutzgruppenwahl (zur

<sup>131</sup> Die eingeschränkte Reaktivität der push-pull-substituierten Doppelbindung ist ein charakteristisches Merkmal der Dimere.<sup>[130, 131]</sup> Ein Beispiel für dieses Verhalten ist nicht nur die nur unter rauen Bedingungen mögliche Hydrierung der Doppelbindung (vgl. Kapitel 11), sondern auch der erfolglose Versuch, Brom an die olefinische Bindung der Dimere zu addieren.<sup>[130]</sup>

<sup>132</sup> Ein Beispiel für die Verwendung von vier "quasi-orthogonalen" Schutzgruppen (d.h. Schutzgruppen mit abgestufter Reaktivität), die unter den für die Dimerisierung benötigten Bedingungen der "Acylimin-Chemie" stabil sind, wird in Kapitel 11.4.3 beschrieben. Vier vollständig orthogonale Schutzgruppen wurden von Heidl für die Synthese eines sauerstoffüberbrückten Pseudoheptapeptids eingesetzt.<sup>[221]</sup>

---

Evaluierung neuer Schutzgruppen für die Dimerisierungsreaktion siehe auch Kapitel 4.1) an einem zentralverknüpften Tripeptiddimeren bis zu acht verschiedene Gruppen an diesem Baustein gebunden werden;<sup>133</sup> zusätzlich kann die Stereochemie der zentralen Doppelbindung variiert werden.

Exemplarisch soll das Potential der Peptiddimere als vielseitige Strukturbausteine im folgenden Kapitel näher beleuchtet werden.

## **8.1 Peptiddimere - potentielle Linker-Systeme für radiomarkierte Tracer in der Nuklearmedizin**

### **8.1.1 Radiomarkierte Peptidliganden für das Targeting tumor-exprimierter Rezeptoren**

Die Entwicklung geeigneter peptidischer, radiomarkierter Rezeptorliganden für die nuklearmedizinische Diagnostik sowie für die Endotherapie hat in den letzten Jahren große Bedeutung in der radiopharmazeutischen Forschung erlangt.

Peptide regulieren nicht nur im normalen Zellgewebe, sondern auch in Tumoren die Wachstums- und Zellfunktionen; die Eigenschaft der meisten Tumore, verschiedene Rezeptoren solcher Peptide in großer Zahl zu exprimieren, dient als Grundlage für den Einsatz bioaktiver Radiopeptide.<sup>[381]</sup>

Prominente Beispiele für solche tumor-exprimierten Rezeptoren sind unter anderem die bereits erwähnten, in Zusammenhang mit der tumorinduzierten Angiogenese stehenden  $\alpha_v\beta_3$ -Integrine<sup>[382, 383]</sup> (vgl. S.9ff.) oder der auf zahlreichen Tumoren auftretende Somatostatin-Rezeptor (SSTR),<sup>134</sup> von dem man bisher fünf verschiedene Subtypen identifizieren konnte.<sup>[384]</sup> Neben dem in zwei Formen vorkommenden nativen aus 14 bzw. 28 Aminosäuren bestehenden Somatostatin (SRIF-14 (**182**) bzw. SRIF-28),<sup>135</sup> das aufgrund seiner geringen *in vivo*-Stabilität für eine therapeutische Nutzung ungeeignet ist, wurden einige abbaustabilere Somatostatin-Rezeptor-spezifische Liganden,<sup>[385]</sup> wie beispielsweise das Octreotid (**183**)

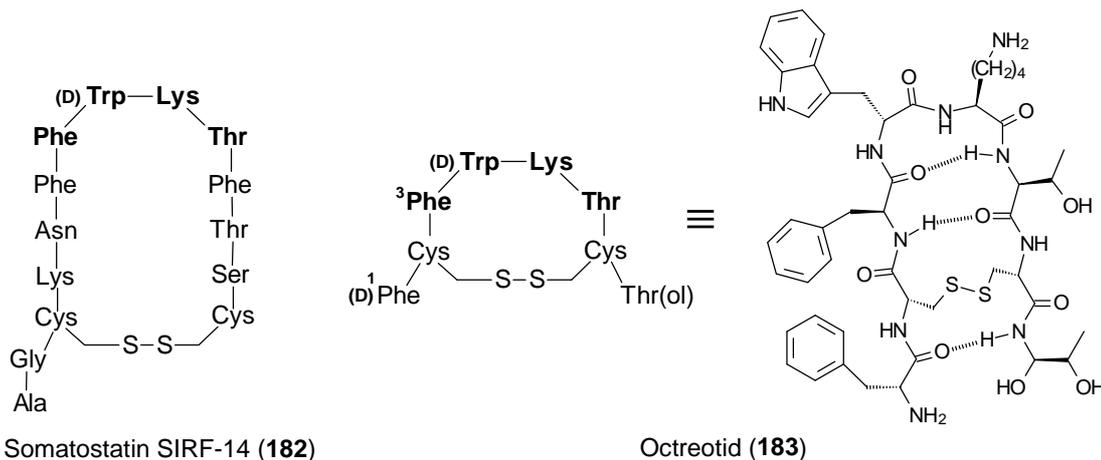
---

<sup>133</sup> An dieser Stelle muß ergänzend (vgl. auch S.28) daraufhingewiesen werden, daß die Verlängerung an direkt der Doppelbindung benachbarten Gruppen problembehaftet ist; so sind die freien Diamino-Olefine nur wenig stabil und zudem erweisen sich die enamidischen Aminogruppen ähnlich der Verhältnisse bei Dehydroaminosäuren aufgrund der verringerten Nucleophilie als nur schwer acylierbar.<sup>[32, 142, 378]</sup> Die Desaktivierung der Carboxyl-Kohlenstoffatome durch die benachbarte Donor-substituierte Doppelbindung erschwert beispielsweise die Verseifung dieser ungesättigten Ester (vgl. dazu auch Kapitel 9.2); im Fall der Z-konfigurierten Verbindungen bilden sich aufgrund der räumlichen Nähe häufig Maleinsäureanhydrid-Derivate. Auch eine für  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäuren charakteristische Decarboxylierung<sup>[379, 380]</sup> könnte zu den beobachteten schlechten Ausbeuten bei solchen Verlängerungsreaktionen beitragen.<sup>[131]</sup>

<sup>134</sup> Man spricht dann von sogenannten SSTR-positiven Tumoren.

<sup>135</sup> SRIF steht für Somatotropin (Wachstumshormon) Release Inhibiting Factor.

entwickelt,<sup>[386]</sup> das unter dem Namen Sandostatin<sup>®</sup> vertrieben wird. Dieser, aufgrund einer cyclisierenden Cystin-Brücke und durch zwei Wasserstoffbrücken in seiner biologisch aktiven Konformation fixierte Somatostatin-Agonist enthält ebenso die aktive Tetrapeptid-Sequenz -Phe-D-Trp-Lys-Thr- als Pharmakophor und kann nach zusätzlicher Modifizierung als radiomarkierter Tracer für die Tumourvisualisierung, aber auch für die Endo-Radiotherapie von Tumoren, sowie für die Visualisierung anderer leukozyten-aktiver Krankheiten (Autoimmunprozesse etc.) eingesetzt werden.<sup>[387, 388]</sup>



Zu den wichtigsten bildgebenden Verfahren zählen in Abhängigkeit von der Strahlungsaktivität der eingesetzten Nuklide<sup>136</sup> die auf  $\gamma$ -Emission beruhende SPECT (Single Photon Emission Computer Tomographie; z. B. <sup>67</sup>Ga, <sup>123</sup>I, <sup>111</sup>In, <sup>99m</sup>Tc) und die Positronen-Strahler benötigende PET (Positron Emission Tomographie; z. B. <sup>18</sup>F, <sup>68</sup>Ga, <sup>124</sup>I, <sup>86</sup>Y).<sup>[389, 390]</sup>

Während für die Einführung radioaktiven Iods meist die direkte Iodierung von Tyrosin-Derivaten zur Anwendung kommt,<sup>137</sup> müssen für die meisten anderen radioaktiven Nuklide kovalente Modifizierungen am Peptidliganden vorgenommen werden. Neben der Einführung von Metallchelatoren, wie z. B. DOTA **184**<sup>138</sup> (siehe Schema 15),<sup>[391]</sup> und einer doppelten Bindung des peptidischen Liganden an bifunktionelle Linker (beispielsweise Maleinimidocapronsäure), um

<sup>136</sup> Günstig ist vor allem der Einsatz von Nukliden, von denen sowohl ein für die Diagnose geeigneter Kern als auch ein für die Endotherapie ausreichend energiereiches, partikelstrahlendes Isotop zugänglich ist (sogenannte komplementäre Paare, wie beispielsweise Diagnose: <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I - Therapie: <sup>131</sup>I oder <sup>111</sup>In/<sup>86</sup>Y - <sup>90</sup>Y oder <sup>99m</sup>Tc/<sup>188</sup>Re)

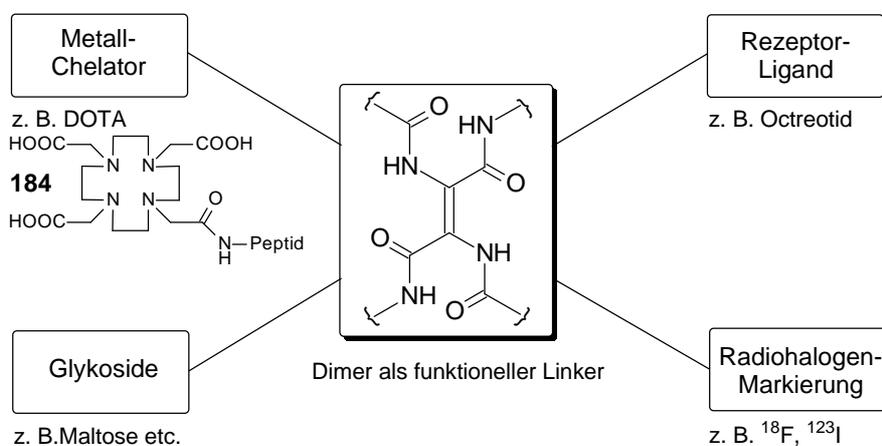
<sup>137</sup> Bei Octreotid (OC) wird dazu das Phenylalanin in Position 3 gegen Tyrosin ausgetauscht: <sup>3</sup>Tyr-Octreotid (TOC). Unter oxidativen Bedingungen wird für die Iodierung mit Chloramin T positives Iod als Elektrophil erzeugt.

<sup>138</sup> DOTA (Tetraazacyclododecanetetraacetic acid) findet beispielweise Anwendung in [<sup>90</sup>Y]-DOTATOC; der Chelator DTPA (Diethylenetriaminepentaacetic acid) wird im klinisch eingesetzten [<sup>111</sup>In]-DTPA-Octreotid (OctreoScan<sup>®</sup>) verwendet.

verbesserte Rezeptoraffinität und -selektivität zu erhalten, werden die Radiopeptide auch glykosyliert, um eine günstigere Biodistribution zu erreichen.<sup>139</sup>

### 8.1.2 Peptiddimere - potentielle Linker-Einheiten

Da Rezeptorpeptide wie das Octreotid meist nur sehr eingeschränkte Möglichkeiten zur Modifizierung bieten, werden oftmals Linker-Systeme zur Einführung der Radiomarkierungen und anderer Veränderungen benutzt.<sup>[390]</sup> Ähnlich der Verknüpfung zweier Rezeptorliganden über einen Linker sollen Peptiddimere gemäß der oben vorgestellten Verknüpfungsmöglichkeiten als variable Gerüste für die verschiedenen funktionellen Untereinheiten eines Radiotracers getestet werden (siehe Schema 15).

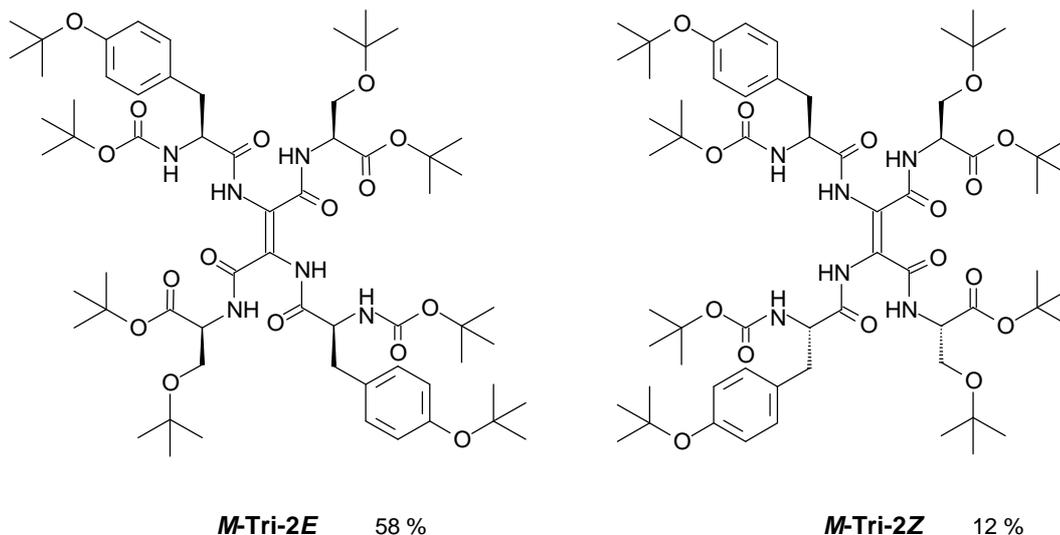


Schema 15: Peptiddimere als Linker-Bausteine für Radiotracer

Dabei sollen in Zusammenarbeit mit Frau Dipl.-Chem. M. Schottelius (Arbeitsgruppe von Dr. H.-J. Wester an der Nuklearmedizinischen Klinik der TU München; Klinikum rechts der Isar) verschiedene Kombinationen und Zusammensetzungen von Octreotid, Zuckereinheiten und Chelatoren an ein Peptiddimer gekuppelt werden, um den Einfluß auf die Verfügbarkeit am Rezeptor (mit dem Ziel die Internalisierung steuern zu können und ein verbessertes Tumor-Uptake zu erreichen) sowie die generelle Verteilung im Körper und den Ausscheidungsweg zu untersuchen. Für erste Untersuchungen zur Markierung mit dem  $\gamma$ -Strahler<sup>140 125</sup>Iod wurden die beiden Isomere des homomeren Tyrosin-Serin-Derivats *M-Tri-2E* und *M-Tri-2Z* in einer Gesamtausbeute von 70 % aus dem entsprechenden ( $\alpha$ -Ethylthio)-Vorläufer synthetisiert; das *E/Z*-Verhältnis betrug 5:1.

<sup>139</sup> Die hohe Lipophilie der Peptide erweist sich meist als problematisch, da die so erfolgende hepatobiliäre Ausscheidung durch eine hohe Verteilung des Tracers im abdominalen Bereich meist zu einer Unschärfe der Diagnose-Aufnahmen führt, so daß Glykosylierungen für eine verbesserte Biodistribution und für eine renale Exkretion (über die Niere) sorgen sollen.

<sup>140</sup> Der relativ energiearme  $\gamma$ -Strahler wird standardmäßig für Biodistributionsuntersuchungen verwendet. Aufgrund der geringen Reaktivität der Doppelbindung der Dimere (vgl. Fußnote<sup>131</sup>) sollte man annehmen dürfen, daß diese auch bei der Iodierung unberührt bleibt.



Die ausschließliche Verwendung von *tert*-Butyl-Schutzgruppen ermöglicht für die Biodistributionsuntersuchungen in Mäusen den Erhalt der benötigten freien Peptide in einem Schritt. Erste Experimente dazu werden derzeit an der Nuklearmedizinischen Klinik der TU München durchgeführt.

## 8.2 Dendrimere Strukturen

Eine besonders reizvolle Variante zur Nutzung der verschiedenen Verlängerungsmöglichkeiten am Dimeren-Gerüst ist der sukzessive Aufbau dendrimerer Strukturen durch Kupplung dimerer Peptidbausteine.

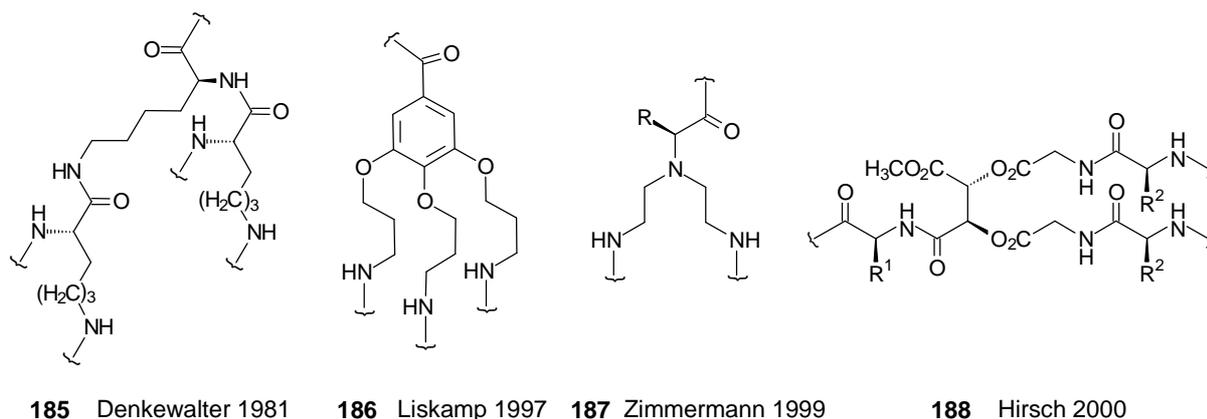
Dendrimere, gelegentlich auch als Arborole, Blumenkohl-, Kaskaden- oder Starburst-Moleküle bezeichnet, können als Brückenglied zwischen traditionellen molekularen Strukturen und Polymeren betrachtet werden.<sup>[392, 393]</sup> Seit der ersten Beschreibung einer iterativen Molekülsynthese durch Vögtle im Jahr 1978 hat sich die gezielte Darstellung und eingehende Untersuchung dendrimerer Strukturen nicht zuletzt wegen ihrer regulären, hochverzweigten, dreidimensionalen Architektur, deren hoher Funktionalisierung auf engem Raum und ihrer einzigartigen Eigenschaften (z. B. Monodispersität<sup>141</sup>) sowie der vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten zu einem attraktiven Forschungsthema in so unterschiedlichen Disziplinen wie der Supramolekularen Chemie, der Bioorganischen Chemie und den Materialwissenschaften entwickelt. Zunehmend ins Zentrum des Interesses rückt hier die Darstellung funktioneller Dendrimere, die ihre Funktionalitäten in unterschiedlichen Regionen des Moleküls (Zentrum, Verzweigungen und/oder Oberfläche)

<sup>141</sup> Im Unterschied zu der in einer "Eintopf-Synthese" verlaufenden Polymerisation verzweigter AB<sub>n</sub>-Monomere lassen sich Dendrimere durch das iterative Verfahren mit einer präzisen Kontrolle der Anzahl der Verzweigungseinheiten ("Generationen") um ein zentrales System oder Moleküllkern synthetisieren; statt der bei den hypervverzweigten Polymeren üblichen Polydispersität erreicht man so eine enge Molekulargewichtsverteilung, d. h. nahezu Monodispersität.

präsentieren können.<sup>[394, 395]</sup> Zu den interessantesten Anwendungen zählt ihr Einsatz als Magnetresonanz-Imaging (MRI)-Kontrastmittel zur Visualisierung von Blutgefäßen<sup>142</sup> in der Medizin,<sup>[393, 396]</sup> aber auch als intrazelluläre Vehikel oder sogenannte Multiple Antigen Peptides (MAPs),<sup>[394]</sup> bei denen mehrere bioaktive Peptide mit einem dendrimeren Lysin-Gerüst verknüpft sind und beispielsweise in der Immunologie zur Generierung spezifischer Antikörper Anwendung finden, haben sie Bedeutung erlangt.

Besonders reizvoll ist jedoch die Synthese chiraler Dendrimere beispielsweise auf Basis von Kohlenhydraten, Nucleinsäuren, optisch aktiver Naturstoffe oder Aminosäuren.<sup>[397]</sup>

Die Verwendung von Aminosäure-Bausteinen für Dendrimere, die nicht nur den Vorteil einer hohen Biokompatibilität, sondern, basierend auf der strukturellen Vielfalt von Aminosäuren, auch hohe Diversität verspricht, wurde erstmals 1981 in einem US-Patent<sup>[398]</sup> beschrieben und später für die Familie der kommerziell produzierten Poly(amidoamin)-Dendrimere (PAMAM) wieder aufgegriffen.<sup>[392]</sup> Seither wurden verschiedene Ansätze zum Einbau von Aminosäuren in Dendrimere-Gerüste untersucht; die folgende Graphik zeigt eine Auswahl einiger Monomere oder größerer Verzweigungseinheiten (sogenannte "Dendrone") solcher amidischer Dendrimere.<sup>[398-401]</sup>



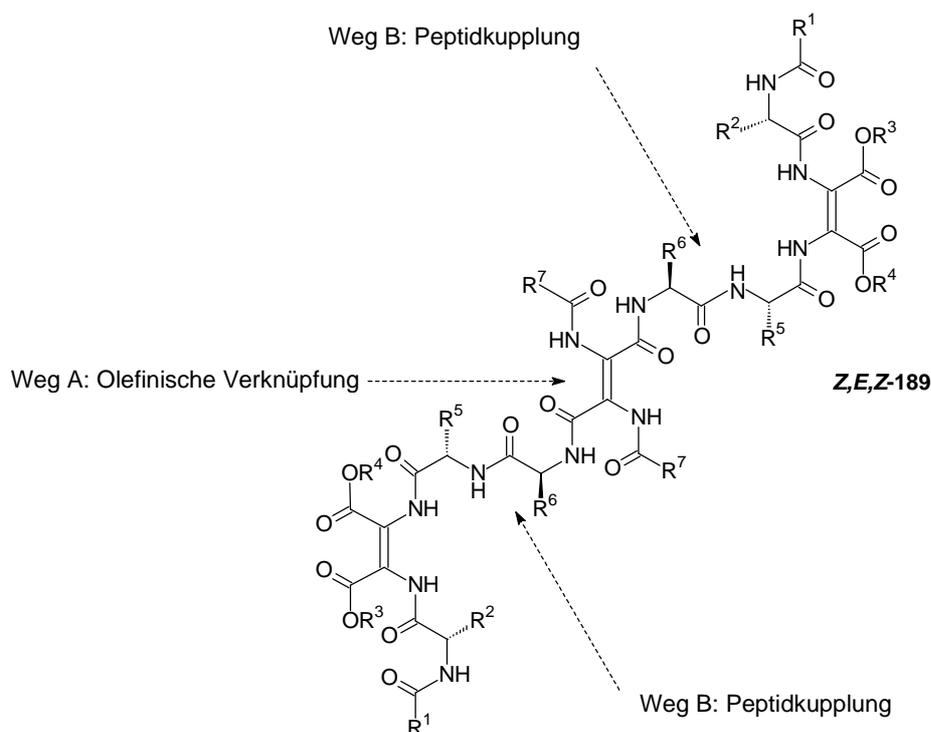
Mit Hilfe dieser chiralen Dendrimere lassen sich Phänomene der Molekularen Erkennung modellhaft untersuchen; die Möglichkeit nach dem Vorbild natürlicher Enzyme ein katalytisches Zentrum in chiraler Umgebung zu schaffen, um so asymmetrische Katalyse zu ermöglichen (Enzymmimetika), ist Gegenstand der aktuellen Forschung.<sup>[395, 397, 402]</sup>

<sup>142</sup> Auch diese Angiographie bietet eine Möglichkeit zur Tumorerkennung; wie bereits angesprochen bilden Tumore zur Sicherstellung ihrer Versorgung vermehrt Blutgefäße, die sich so detektieren lassen. Statt radioaktiver Isotope versucht man paramagnetische Elemente (z. B. Gd<sup>3+</sup>) in Form von Chelaten einzuschließen, um so die Relaxationszeiten (T<sub>1</sub> und/oder T<sub>2</sub>) der betrachteten Wasserprotonen im Gewebe zu verkürzen; die höhermolekulare Struktur erlaubt einerseits die Multiplizierung des Effekts und verhindert andererseits die schnelle Diffusion ins extrazelluläre Gewebe.

## 8.2.1 Synthese

Für die Darstellung von Dendrimeren, die strenggenommen ein verzweigtes Monomer als wiederkehrenden Baustein enthalten, unterscheidet man grundsätzlich zwei Strategien: so kann der Aufbau vom Zentrum des Moleküls iterativ nach außen verlaufen (divergente Synthese) oder umgekehrt von außen nach innen (konvergenter Ansatz), d. h. es werden zunächst größere verzweigte Einheiten (Dendrone) synthetisiert, die abschließend mit dem Kernmolekül zum Dendrimer reagieren. Setzt man verschiedene Monomere mit komplementären Funktionalitäten ein, so spricht man von "orthogonaler Kupplung", die divergent oder konvergent erfolgen kann.<sup>[393]</sup>

Die beiden im folgenden Schema in Form einer Retrosynthese skizzierten prinzipiellen Darstellungsmöglichkeiten eines dimeren-basierenden Dendrimers **Z,E,Z-189** erster Generation<sup>143</sup> wurden von Schumann evaluiert.<sup>[131, 133]</sup>

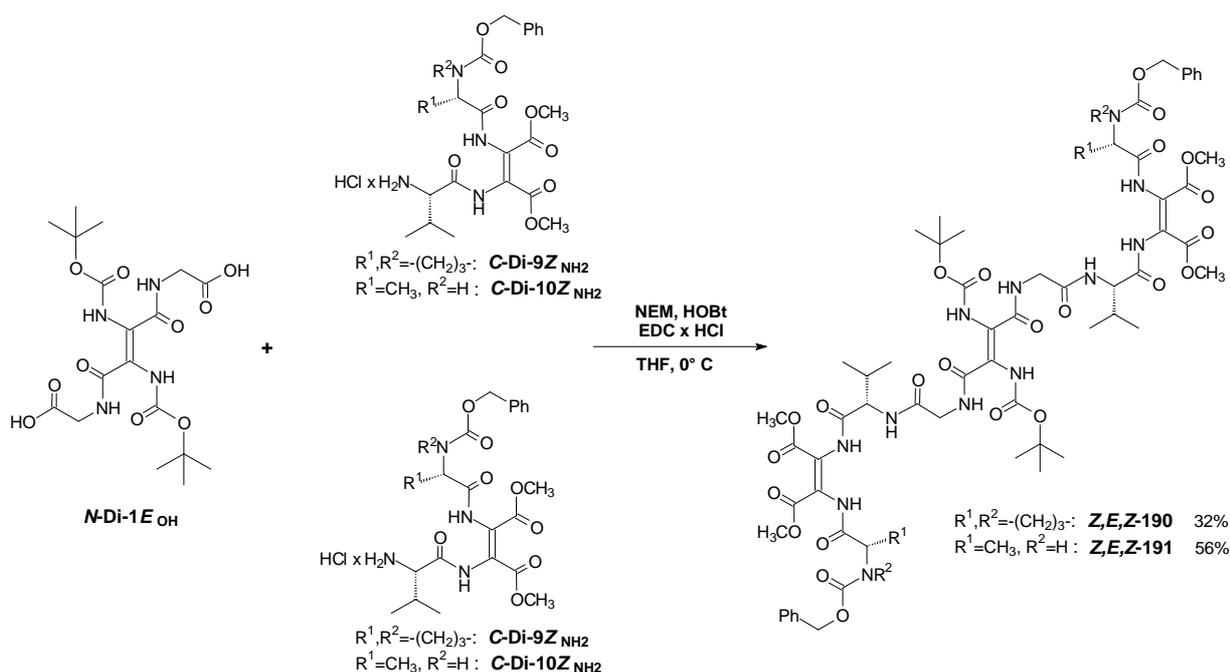


Schema 16: Mögliche Darstellungswege für Dendrimere auf Basis von Peptiddimeren<sup>[131]</sup>

<sup>143</sup> Wie der Vergleich mit Schema 14 (S.129) zeigt, handelt es sich bei der Verwendung symmetrischer Dipeptiddimere als Zentralelement um den einfachsten Fall eines Dimeren-Dendrimers. Da für die dimeren Bausteine jeweils eine eigene Synthese erfolgen muß, könnte man beide Darstellungsmöglichkeiten zu den orthogonal-konvergenten Ansätzen zählen.

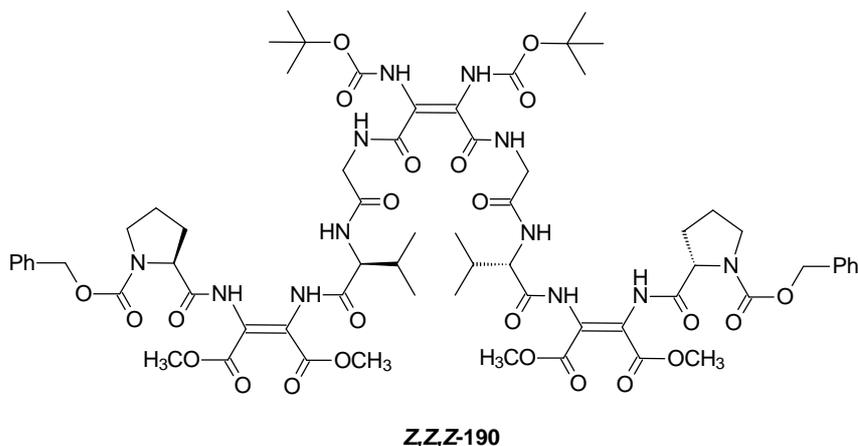
Dabei konnte die olefinische Verknüpfung von Dimeren mit einer nachträglich eingeführten ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-Einheit (Weg A) nicht erfolgreich durchgeführt werden.<sup>144</sup> Dagegen erweist sich der Ansatz, das gewünschte Dendrimer durch Peptidkupplung (Weg B) einer zentralen Säurekomponente mit zwei Aminobausteinen darzustellen, als erfolgreich.

Die benötigte zentrale Disäure **N-Di-1E<sub>OH</sub>** gewinnt man durch hydrogenolytische Abspaltung der beiden Benzylester-Schutzgruppen des homomeren Fumaroyldimeren **N-Di-1E** mit Palladium/Kohle und 1,4-Cyclohexadien als Hydridonor.<sup>[403]</sup> Das Hydrochlorid der jeweiligen *cis*-konfigurierten Aminokomponente **C-Di-9Z<sub>NH<sub>2</sub></sub>** (Prolin-Derivat) bzw. **C-Di-10Z<sub>NH<sub>2</sub></sub>** (Alanin-Derivat) kann durch selektive Boc-Entschützung des entsprechenden orthogonal-geschützten heteromeren Dimeren **C-Di-9Z** bzw. **C-Di-10Z** mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Essigsäure-ethylester erhalten werden. Die abschließende Peptidkupplung mit EDC×HCl und HOBt liefert die Pseudododecapeptide nach säulenchromatographischer Reinigung als farblose Feststoffe; die Gesamtausbeuten über drei Stufen betragen 32 % für das Prolin-Dendrimer **Z,E,Z-190** und sehr gute 56 % für das Alanin-Derivat **Z,E,Z-191**.



<sup>144</sup> Das Mißlingen dieser Reaktion und einer gemäß eines ähnlichen Ansatzes versuchten Cyclisierung<sup>[218]</sup> steht möglicherweise in Zusammenhang mit der Reaktivität des bei der Chlorierungsreaktion der Ethylthio-Verbindungen entstehenden Ethylsulfenylchlorids; nähere Details dazu können Kapitel 10.2.3 entnommen werden.

Auch die Darstellung des isomeren Prolin-Dendrimers **Z,Z,Z-190** mit der Z-konfigurierten Säurekomponente *N*-Di-1Z<sub>OH</sub> kann unter analogen Bedingungen erfolgreich durchgeführt werden; die Ausbeute beträgt hier jedoch vermutlich aufgrund der größeren sterischen Hinderung nur 20 %.



## 8.2.2 Struktur

Chirale Dendrimere können prinzipiell nach Art ihrer Chiralität klassifiziert werden;<sup>[397, 404]</sup> man unterscheidet hierbei Dendrimere mit chiraler Zentraleinheit, solche mit chiralen Verzweigungseinheiten, mit chiralen Endgruppen oder konstitutionell unterschiedlichen Dendronen an einer Verzweigungsposition sowie entsprechende Kombinationen der angesprochenen Möglichkeiten.<sup>145</sup> Die dreifach dimeren Peptide **Z,E,Z-189** bieten neben der Chiralität der beteiligten Aminosäuren als zusätzliche variable stereochemische Größe auch die Möglichkeit zum Einbau dimerer Bausteine mit unterschiedlicher Konfiguration der jeweiligen Doppelbindung. Dies könnte, auch im Hinblick auf höherverzweigte Derivate, von Interesse sein, da neuere Untersuchungen zeigen,<sup>[405]</sup> daß auch die Topologie des Kernbausteins Einfluß auf die Struktur des Dendrimers nimmt,<sup>146</sup> während man allgemein für Dendrimere niederer Generation flache, ellipsoide Strukturen annimmt, die sich mit zunehmender Generationenzahl einer sphärischen Form annähern.

Schon die im Synthesekapitel beschriebenen dendrimere Strukturen erster Generation **Z,E,Z-190** und **Z,E,Z-191** zeigen auffällige Effekte in ihren NMR-Spektren. Für die gut löslichen, vollständig geschützten Verbindungen beobachtet man bei Aufnahme der Spektren in CDCl<sub>3</sub> starke

<sup>145</sup> Die Untersuchung der Frage nach der Beziehung zwischen molekularer Chiralität der dendritischen Bausteine und der makroskopischen Chiralität spielt eine essentielle Rolle für das Verständnis der verschiedenen Eigenschaften chiraler Dendrimere vor allem in Bezug auf deren Anwendungsmöglichkeiten.<sup>[393]</sup> Die chiroptischen Eigenschaften (z. B. molare optische Drehung etc.) dendrimere Strukturen sind von verschiedensten Faktoren abhängig und daher nur schwer vorhersagbar<sup>[394]</sup>

<sup>146</sup> Bei länglichen, stabförmigen Zentren entstehen beispielsweise zylindrische Dendrimere.

---

Signalverbreiterungen (siehe Abbildung 41), die möglicherweise auf die Bildung von Aggregaten zurückzuführen sind.<sup>147</sup>

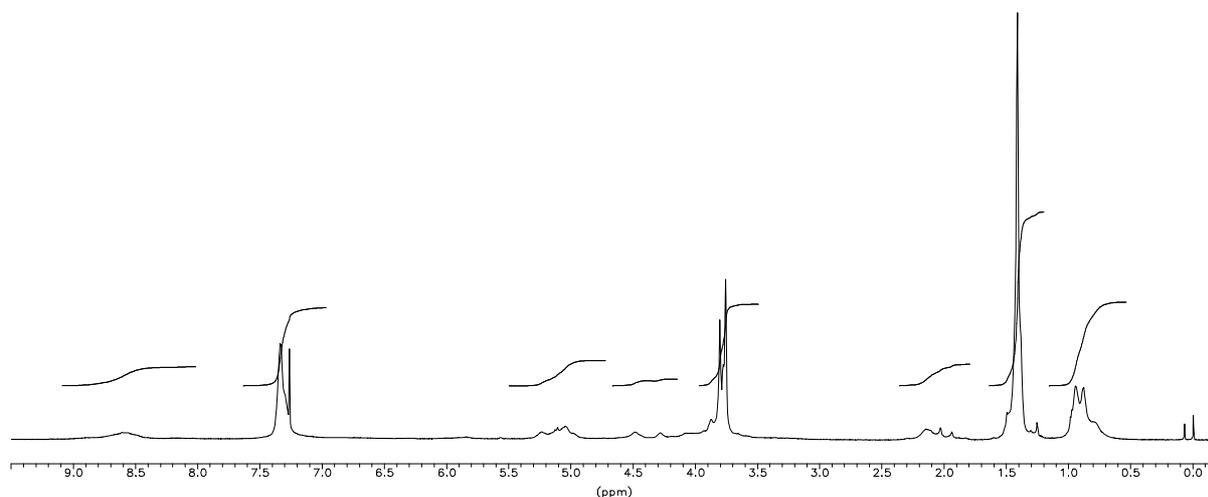


Abbildung 41: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **Z,E,Z-191** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

Bei der Verwendung des stark wasserstoffbrückenbrechenden Lösungsmittels [D<sub>6</sub>]DMSO erhält man dagegen scharfe Spektren, die auf das Vorliegen des Pseudododecapeptids in einer Vorzugskonformation hinweisen (siehe Abbildung 42 und Abbildung 43).

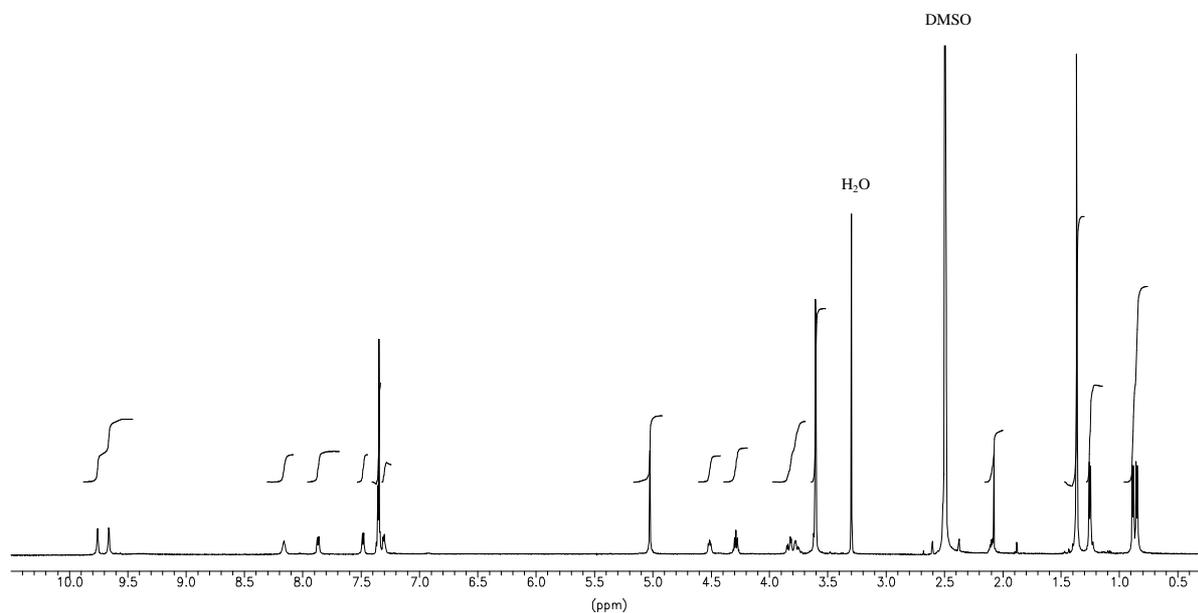


Abbildung 42: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **Z,E,Z-191** (600 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO)

---

<sup>147</sup> Dieser CDCl<sub>3</sub>-Effekt tritt in auch bei Aufnahme der Spektren in grosser Verdünnung auf.

Die Symmetrie des Moleküls wird in der DMSO-Lösung scheinbar nicht gestört, so daß man in beiden Spektren nur jeweils einen halben Signalsatz beobachtet.<sup>148</sup>

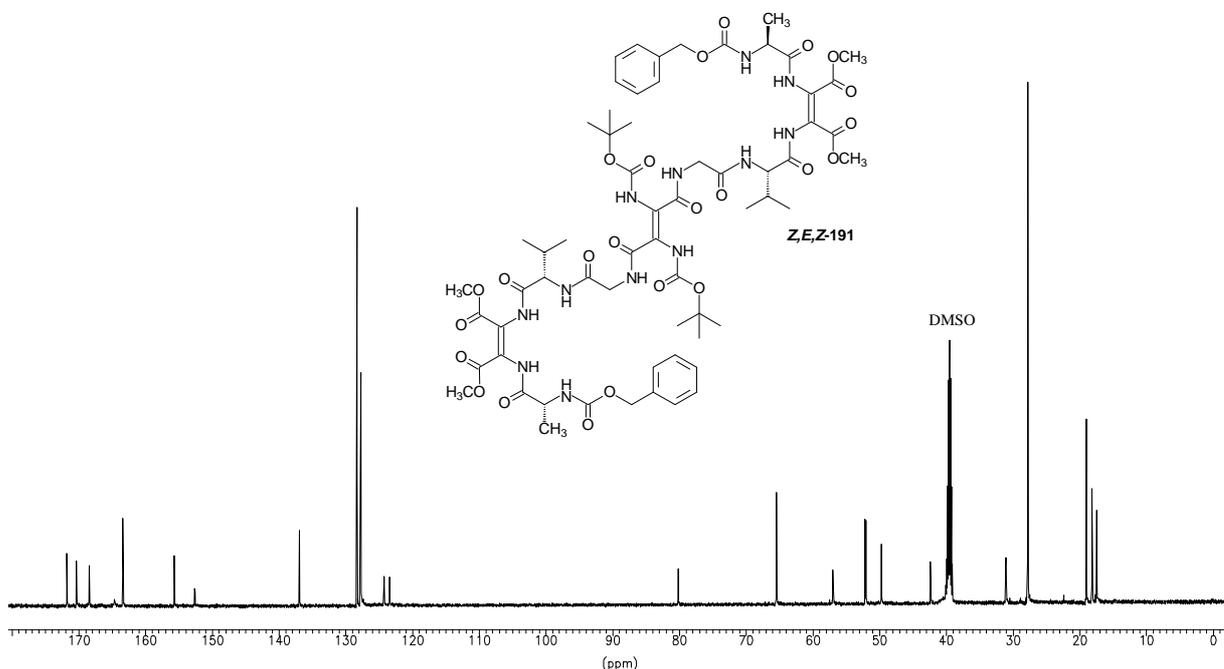


Abbildung 43: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **Z,E,Z-191** (150 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO)

Vergleicht man die in [D<sub>6</sub>]DMSO aufgenommenen NMR-Spektren der beiden stereoisomeren Dendrimere **Z,E,Z-190** und **Z,Z,Z-190**, kann man nur im NH-Bereich kleine Veränderungen in den chemischen Verschiebungen der Protonen erkennen, so daß man annehmen kann, daß die Stereochemie der Doppelbindung des zentralen Bausteins scheinbar nur geringen Einfluß auf die räumliche und stereoelektronische Umgebung der weiter von dieser Bindung entfernten Protonen hat. Auch in den <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der beiden Isomere lassen sich nur geringfügige Unterschiede, erwartungsgemäß vor allem bei den Verschiebungen der olefinischen Kohlenstoffatome und den Atomen in der Nachbarschaft der zentralen Doppelbindung, erkennen.

Die Durchführung einer MonteCarlo-Konformationsanalyse (Amber-Kraftfeld) für das Alanin-Dendrimer **Z,E,Z-191** zeigt bei den Konformationen nahe des globalen Minimums eine Art Faltung des Moleküls zu einer kompakten Struktur, die durch zahlreiche starke intramolekulare Wasserstoffbrücken Stabilisierung erfährt. Die Oberflächengestalt des Dendrimers erscheint dabei jedoch nicht flach, sondern präsentiert sich eiförmig.

<sup>148</sup> Im Fall der beiden Prolin-Dendrimere gestaltet sich die Situation etwas komplizierter; hier können teilweise Signalaufspaltungen beobachtet werden, als deren Ursache jedoch nicht nur der Symmetrieverlust des gesamten Moleküls, sondern auch übliche Effekte der Aminosäure Prolin (*cis/trans*-Amidbindung) in Frage kommen.

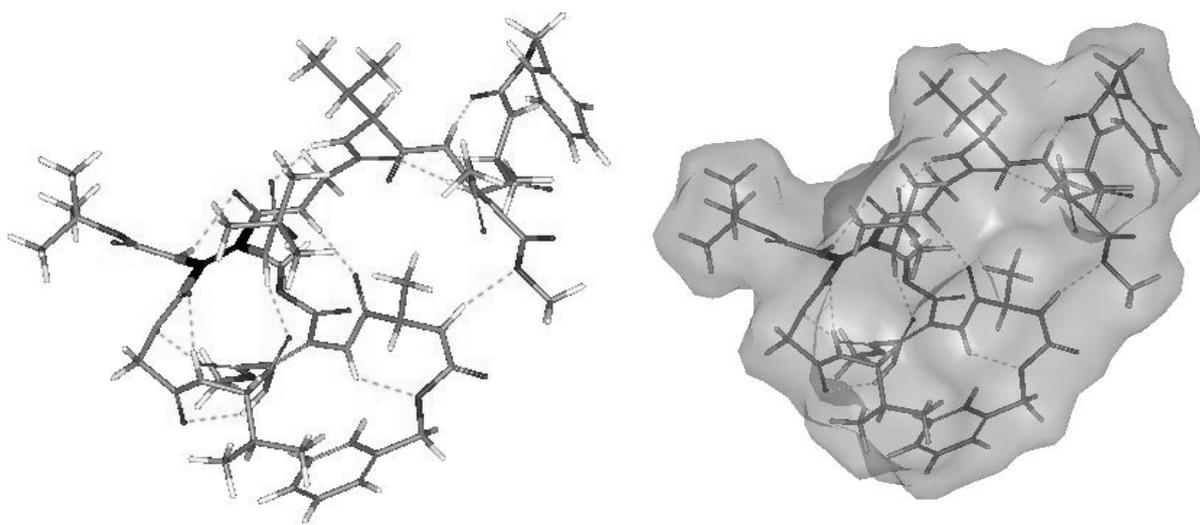


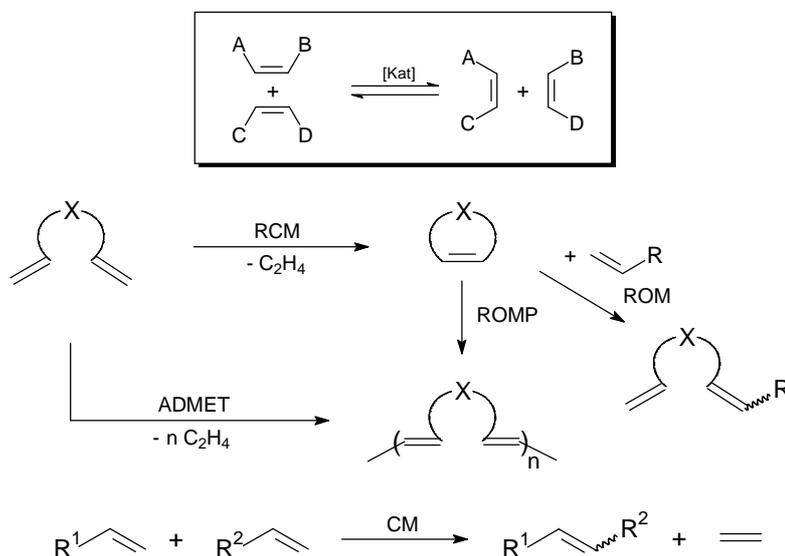
Abbildung 44: Energie-optimierte Struktur des Alanin-Dendrimers **Z,E,Z-191** in Strichdarstellung sowie mit der lösungsmittelzugänglichen Oberfläche<sup>149</sup>

---

<sup>149</sup> Die sich im Modell links oben befindende "zentrale" Doppelbindung ist zur besseren Übersicht hervorgehoben dargestellt.

## 9 Metathese-Reaktionen

Im Zeitraum weniger Jahre hat sich die Olefin-Metathese-Reaktion,<sup>150</sup> d. h. der wechselseitige Austausch der Alkylidengruppen zweier Olefine (vgl. Schema 17), zu einem wichtigen Werkzeug der organischen Synthese entwickelt.<sup>[406-409]</sup>



Schema 17: Prinzip und verschiedene Formen der Olefin-Metathese<sup>151</sup>

Ausgehend von der frühen Erkenntnis, daß einige Katalysatoren des Ziegler-Natta-Typs nicht nur die Additions-Polymerisation von Alkenen fördern, sondern auch die Spaltung und Neubildung von Doppelbindungen katalysieren, war der Einsatz der Metathese-Reaktion zunächst auf technische Prozesse mit wenig funktionalisierten Olefinen begrenzt.<sup>152</sup> Erst die Entdeckung strukturell einheitlicher, definierter Metallalkyliden-Komplexe als Katalysatoren (sog. single-component-Katalysatoren) dieser Austauschreaktion erlaubte nähere Aufschlüsse über den Mechanismus der Reaktion. Dies führte zu einer Verbesserung der Katalysatoren hinsichtlich Stabilität, Aktivität und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und in diesem Zusammenhang zur Entwicklung der Metathese zu einer milden, effizienten Methode zur C-C-Verknüpfung.<sup>153</sup>

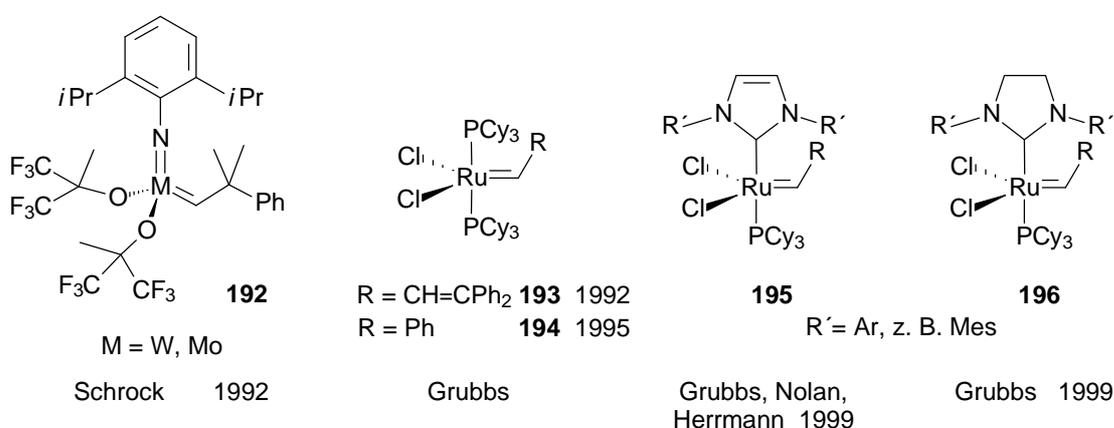
<sup>150</sup> Der Begriff leitet sich vom Griechischen  $\mu\epsilon\tau\acute{\alpha}\theta\epsilon\sigma\iota\varsigma$  (metathesis): Umstellung, Versetzung ab.

<sup>151</sup> Die im Schema verwendeten Abkürzungen haben folgende Bedeutungen: RCM = ring closing metathesis, ROMP = ring opening metathesis polymerisation, ROM = ring opening metathesis, ADMET = acyclic diene metathesis polymerisation, CM = cross metathesis; es handelt sich im allgemeinen um reversible Gleichgewichtsreaktionen.

<sup>152</sup> Beispielhaft seien an dieser Stelle nur der Norsorex-Prozeß (ROMP) und der auf einer Kreuzmetathese beruhende SHOP-Prozeß (Shell-Higher-Olefin-Prozeß) genannt.<sup>[410]</sup>

<sup>153</sup> Ausdruck dieser Entwicklung und des großen Potentials sind nicht zuletzt zahlreiche Anwendungsbeispiele in Schlüsselschritten komplexer Naturstoffsynthesen, wie beispielsweise der Synthese von Ircinal A<sup>[411]</sup> oder verschiedener Etophilon-Synthesen.<sup>[412]</sup>

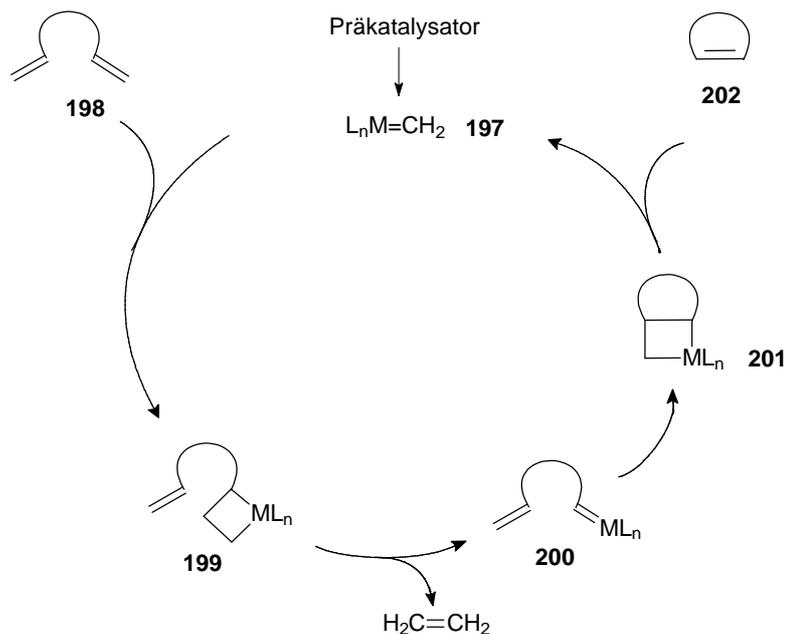
Die folgende Graphik zeigt die derzeit wichtigsten Katalysator-Komplexe, die formal alle Präkatalysatoren darstellen. Sowohl die von Schrock Anfang der 90er Jahre entwickelten Molybdän- und Wolfram-Komplexe **192** als auch die Ruthenium-Komplexe **193**, **194** von Grubbs<sup>[413, 414]</sup> sind kommerziell erhältlich. Die fortschreitende Entwicklung neuer Katalysatoren zielt unter anderem auch auf recyclebare<sup>[415]</sup> oder chirale Derivate für die asymmetrische Synthese.<sup>[416]</sup> Aufgrund der inzwischen annähernd identischen Aktivität im Vergleich zu den Schrock-Katalysatoren bei jedoch viel höherer Stabilität erfreuen sich die heteroleptischen<sup>154</sup> Imidazolin-2-yliden- **195** (Arduengo-Carben-Typ)<sup>[417-419]</sup> bzw. 4,5-Dihydro-imidazolin-2-yliden-Komplexe **196** (Wanzlick-Carben-Typ)<sup>[420]</sup> zunehmender Popularität.<sup>[421]</sup>



Als katalytisch aktive Spezies fungieren die Methyliden-Komplexe **197**, die sich in einer Initiierungsphase aus den oben beschriebenen Präkatalysatoren bilden. Eine zentrale Rolle im Mechanismus spielen die erstmals von Chauvin für den Reaktionsverlauf postulierten Metallacyclobutane **199** bzw. **201**. Schema 18 zeigt eine vereinfachte Darstellung des Katalysezyklus mit der Folge formaler [2+2]-Cycloadditions- und Cycloreversionsschritte am Beispiel einer Ringschlußmetathese.<sup>155</sup>

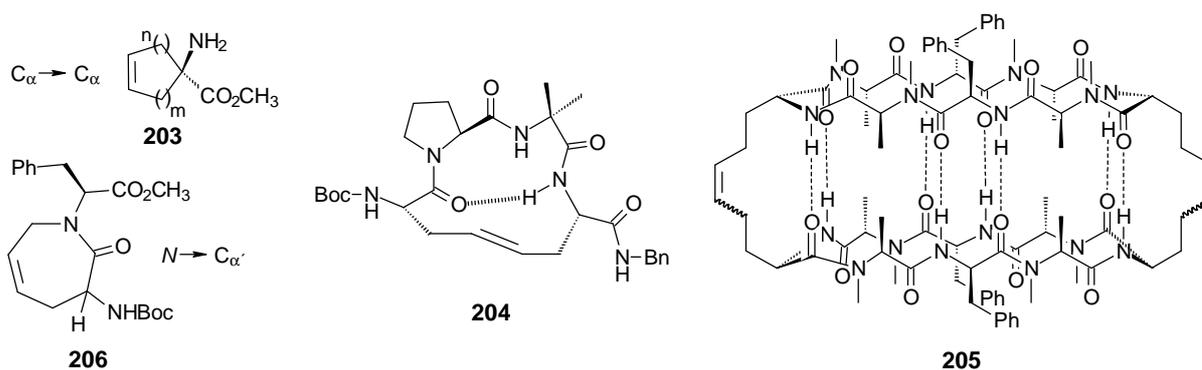
<sup>154</sup> Die Verwendung unsymmetrischer Komplexe mit nur einem *N*-heterocyclischen Carben-Liganden (NHC-Ligand) trägt dem für die Grubbs-Katalysatoren vorgeschlagenen dissoziativen Mechanismus Rechnung; für die katalytische Aktivität ist im Fall der Katalysatoren **193** und **194** die Dissoziation eines der beiden Phosphan-Liganden erforderlich,<sup>[414]</sup> homoleptische Komplexe mit zwei NHC-Liganden dissoziieren weniger leicht und zeigen daher nur geringe Metathese-Aktivität.

<sup>155</sup> Während bei der ROMP die treibende Kraft der Reaktion in der Aufhebung der Ringspannung hochgespannter Cycloolefine liegt, kann die in ihren Einzelschritten reversible Metathese-Reaktion im Fall der RCM aufgrund entropischer Begünstigung und möglicher Entfernung eines flüchtigen Nebenprodukts aus dem Gleichgewicht bei Arbeiten unter hoher Verdünnung (vgl. Schema 17, ADMET als Konkurrenzreaktion zur RCM) erfolgreich eingesetzt werden.



Schema 18: Vereinfachte Darstellung des Katalysezyklus der Ringschlußmetathese

Neben der Synthese verschiedenster carbo- und heterocyclischer Verbindungen<sup>156</sup> findet die Ringschlußmetathese zunehmend auch Anwendung in der Peptidchemie.<sup>[424]</sup> Die durch die Cyclisierung erfolgenden konformativen Einschränkungen werden dabei auf verschiedene Weise erreicht. Einfache cyclische Aminosäuren können nach Einführung von Seitenketten mit terminalen Olefin-Gruppen beispielsweise durch  $C_\alpha \rightarrow C_\alpha$ -Cyclisierung erhalten werden (vgl. Verbindung **203**);<sup>[425]</sup> durch entsprechende Substituenten an den amidischen Stickstoffen erreicht man wie z. B. im unten abgebildeten Lactam **206** den Einbau eines Teils des Aminosäure- bzw. Peptidrückgrats in den Cyclus.<sup>[426]</sup>



<sup>156</sup> Der bei der Cyclisierung zu mittleren und großen Ringen auftretenden Problematik der uneinheitlichen Stereochemie der gebildeten Doppelbindung versucht man mit Alkin-Metathesen und anschließenden Folgereaktionen (partielle Hydrierung etc.) zu begegnen.<sup>[409, 422]</sup> Auch der Einbau von Metathese-Reaktionen in sequentielle Transformationen, wie z. B. Ru-katalysierte Umlagerungen<sup>[423]</sup> oder in die mit  $Cp_2TiCH_2$  möglichen Carbonylierungs-Metathese-Sequenzen, erlaubt neue ungewöhnliche Synthesestrategien.<sup>[412]</sup>

---

Die Fixierung eines  $\beta$ -turns durch ein durch Metathese zweier Allylglycin-Einheiten gewonnenes carba-analoges Cystin beschreibt Grubbs für das Peptid **204**,<sup>[427]</sup> ein analoges Verfahren, jedoch mit metathesefähigen Substituenten an ausgewählten Stickstoffen der Peptidkette, verwendet Liskamp nach selektiver *N*-Alkylierung zur konformativen Einschränkung bestimmter Sequenzteile eines linearen Peptids ("Rolling Loop Scan").<sup>[428]</sup> Das Potential der Metathese zur kovalenten Fixierung vororganisierter Strukturen<sup>157</sup> beweist Ghadiri eindrucksvoll am Beispiel einer durch intermolekulare Wasserstoffbrücken stabilisierten, zylindrischen  $\beta$ -Faltblattanordnung **205**.<sup>[431]</sup>

## 9.1 Metathese dimerer Aminosäure- und Peptidderivate

Wie bereits zu Beginn der Arbeit vorgestellt, ist die Cyclisierung von Peptidderivaten eine geeignete Methode zur Reduktion der Flexibilität und damit eine Möglichkeit die Affinität sowie Selektivität hinsichtlich eines bestimmten Rezeptors zu erhöhen.

Im folgenden Kapitel soll gezeigt werden, wie sich die Olefin-Metathese nutzen läßt, um die schon durch die Doppelbindung und dem sich daraus ergebenden Wasserstoffbrücken-Bindungsmuster latent vorhandene konformative Einschränkung dimerer Aminosäure- und Peptidderivate kovalent zu fixieren.<sup>158</sup> Methoden, die eine Cyclisierung ohne Modifikation der Aminosäureseitenketten erlauben, sind besonders geeignet, da so deren mögliche Beteiligung an der molekularen Erkennung nicht unterbunden wird.

Für die Durchführung der Ringschlußmetathese an Dimeren ist daher zunächst die Einführung metathese-aktiver Alkylsubstituenten erforderlich; Schema 19 zeigt die verschiedenen Ansätze im Überblick. Die zentrale Doppelbindung ist aufgrund ihrer doppelten Donor-/Akzeptorsubstitution inaktiv gegenüber dem Grubbs-Katalysator **194**.<sup>159</sup> Neben der in Kapitel 3.1.3 beschriebenen *N*-Allylierung, die bei *Z*-konfigurierten Dimeren die Synthese von Achtring-Derivaten **209** ermöglicht, ist auch die Cyclisierung unter Beteiligung von speziell zur "Funktionalisierung" eingeführten Schutzgruppen denkbar. Während die Dioxecin-Derivate **208** durch Ringschlußmetathese der Diallylester-maleinsäure-Derivate **AS-18Z** (vgl. Kapitel 4.1) in guten Ausbeuten zugänglich sind, gelingt die Darstellung der zwölfgliedrigen Ringe **207** aus

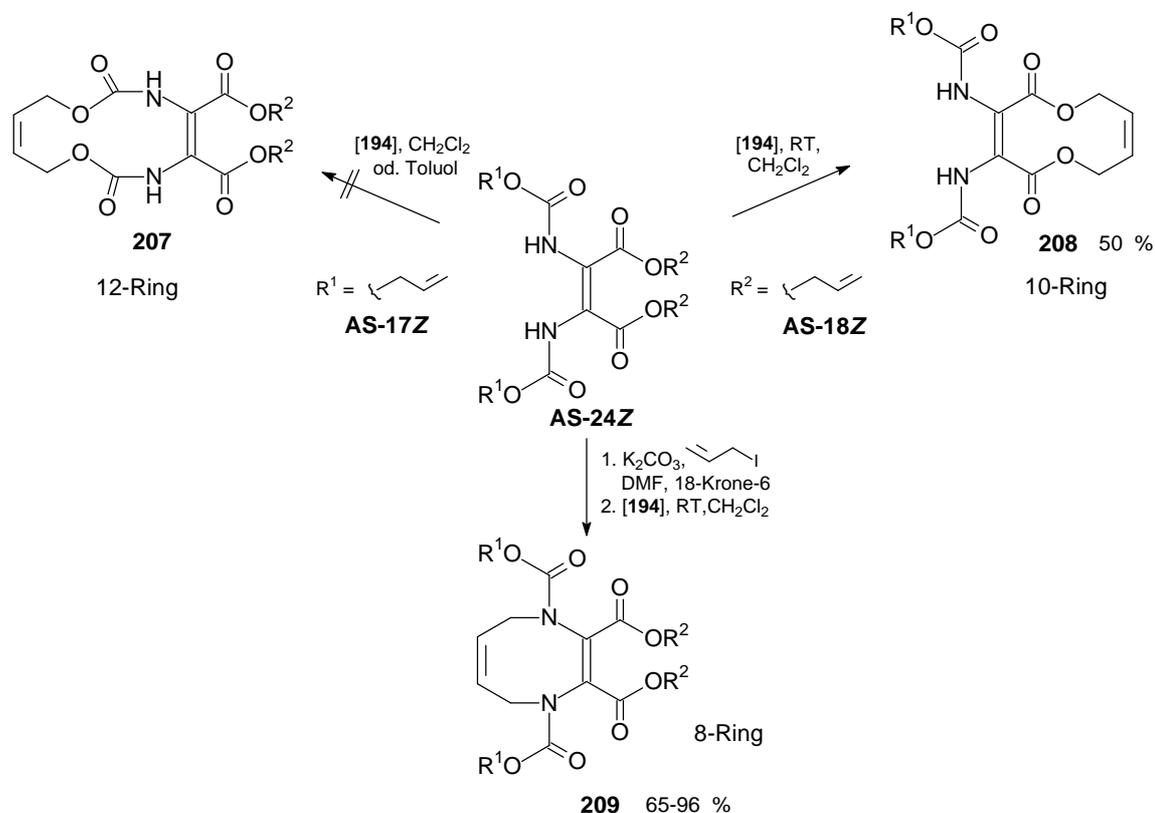
---

<sup>157</sup> Auch helicale Strukturen können durch Makrocyclisierung geeigneter Substituenten stabilisiert werden,<sup>[429]</sup> für Untersuchungen zu ligandeninduzierten Rezeptoraktivierung lassen sich durch Cross-Metathese homo- und heterodimere Peptidstrukturen erzeugen.<sup>[430]</sup>

<sup>158</sup> Eine cyclische Fixierung durch intramolekulare Aldoladdition in Form von Cyclopentenonen wurde bereits in Kapitel 7 vorgestellt.

<sup>159</sup> Für die Beteiligung akzeptorsubstituierter Olefine an Metathese-Reaktionen gibt es nur wenig Beispiele (z. B. Synthese von Castanospermin<sup>[432]</sup>); für den erfolgreichen Ringschluß durch Metathese einer enamidischen Doppelbindung findet sich in der Literatur nur ein Beispiel.<sup>[433]</sup> Aufgrund der schon beschriebenen geringen Reaktivität der zentralen Dimerendoppelbindung (vgl. Fußnote<sup>131</sup>) kann man diese Bindung gegenüber Metathesereaktionen als "geschützt" betrachten.

Alloc-geschützten Maleoyldimeren **AS-17Z** (vgl. Kapitel 4.1) nicht. Auch Versuche, durch höhere Verdünnung und Temperaturerhöhung unter portionsweiser Zugabe des Katalysators eine Umsetzung zu erreichen, blieben erfolglos.<sup>160</sup>



Schema 19: Verschiedene Möglichkeiten der Ringschlußmetathese bei Dimeren **AS-24Z**

Möglicherweise ist die durch die beiden Urethan-Gruppen rotationseingeschränkte Konformation des Alloc-geschützten Moleküls **AS-17Z** für die Cyclisierung ungeeignet.<sup>161</sup>

## 9.2 Diazocine

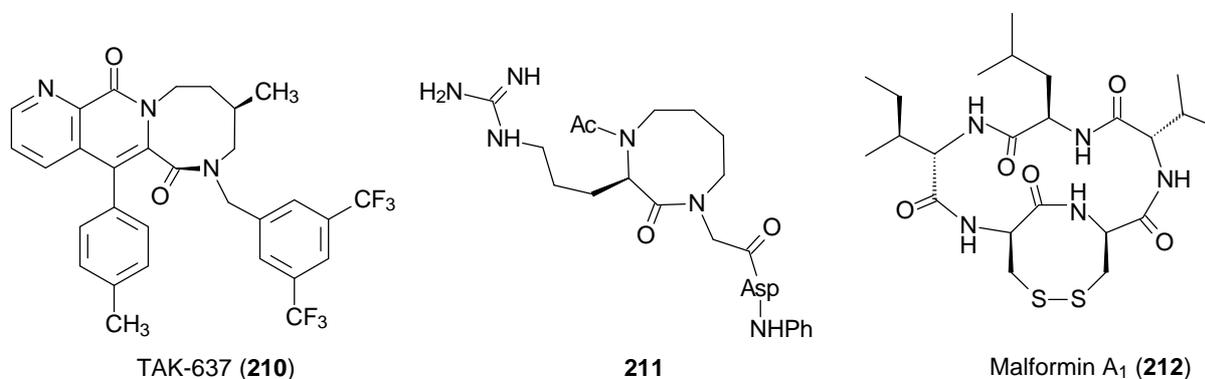
Während [1,5]-Diazocine meist in ihrer methylenüberbrückten Form (Bispidin-System) Bestandteil zahlreicher Vertreter der Lupinen-Alkaloide<sup>162</sup> sind, ist das entsprechende [1,4]-Diazocin-Gerüst in der Natur unbekannt. Dieses interessante Strukturelement findet man jedoch in Wirkstoffen, wie

<sup>160</sup> Ohne Erfolg bleibt auch der Einsatz eines als etwas aktiver beschriebenen, durch Licht in Gegenwart von PCy<sub>3</sub> und [(*p*-Cymol)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> *in situ* generierbaren Ru-Katalysators.<sup>[434]</sup>

<sup>161</sup> In der Literatur finden sich nur wenige Beispiele für die Synthese 12-gliedriger Ringe mittels RCM, jedoch konnten auf diesem Wege beispielsweise das marine Makrolacton Salicylihalamid<sup>[435]</sup> oder das ebenfalls bicyclische Orsellinsäurelacton Lasiodiplodin<sup>[436]</sup> dargestellt werden.

<sup>162</sup> Die in verschiedenen Pflanzenfamilien vorkommenden Lupinen-Alkaloide, die oftmals auch als Chinolizidin-Alkaloide bezeichnet werden, lassen sich sechs Strukturtypen zuordnen; die angesprochene [1,5]-Diazocin-Struktur findet sich beispielsweise in Verbindungen des Spartein-Typs, aber auch im Nicotin-Rezeptor-Agonisten (-)-Cytisin.<sup>[47]</sup>

dem oral aktiven Tachykinin NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten<sup>163</sup> TAK-637 (**210**)<sup>[438]</sup> oder einem als Inhibitor der Blutplättchen-Aggregation fungierenden Fibrinogen-Antagonisten **211**,<sup>[439]</sup> dessen RGD-Sequenz sich cyclisch fixiert präsentiert.<sup>164</sup>



Eine natürliche Rigidifizierung in Form eines heterocyclischen, achthgliedrigen Rings durch Cystin-Bildung zweier benachbarter Cystein-Reste<sup>165</sup> zeigt die Gruppe der antibiotischen und phytotoxischen, bicyclischen Malformine (z. B. Malformin A<sub>1</sub> (**212**)),<sup>[443]</sup> die auch das Pflanzenwachstum aktiv regulieren können.

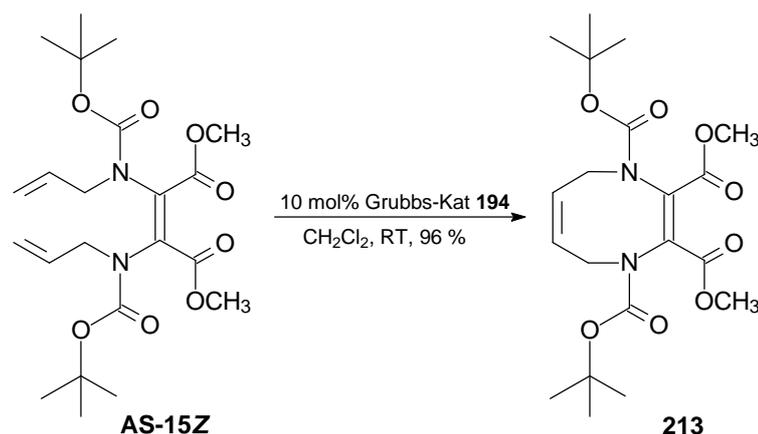
### 9.2.1 Synthese

Die als Edukt benötigte *N,N'*-Diallylverbindung **AS-15Z** für das zu Testzwecken dargestellte Achtring-Derivat eines Aminosäureesterdimeren läßt sich wie in Kapitel 3.1.3 beschrieben in sehr guten Ausbeuten erhalten. Die anschließende Ringschlußmetathese zum Diazocin **213** verläuft unproblematisch und mit unerwartet hoher Ausbeute.

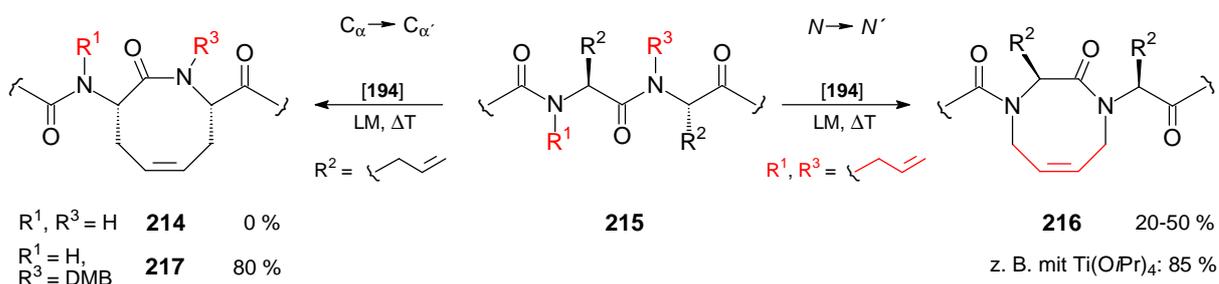
<sup>163</sup> Die Tachykinine, zu deren drei bekanntesten Vertretern Substanz P, Neurokinin A sowie Neurokinin B zählen, sind eine Gruppe strukturverwandter peptidischer Neurotransmitter, denen allen folgende C-terminale Aminosäuresequenz gemeinsam ist: -Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>. Diese Neuropeptide sind in eine Vielzahl biologischer Aktivitäten, wie z. B. Schmerzübertragung, Kontraktion der glatten Muskulatur, neurogene Entzündungen etc. involviert; ihre Bindung erfolgt an den drei Tachykininrezeptor-Subtypen NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> und NK<sub>3</sub>.<sup>[437]</sup>

<sup>164</sup> Für nähere Details zu den RGD-Peptiden vergleiche S.9ff; ein weiteres RGD-Templat **130** wurde auf S.107 vorgestellt. Ebenso durch konventionelle Peptidkupplung kann ein vereinfachtes Analogon des Peptidhormons TRH (**1**) (vgl. auch S.11) als 1,4-Diazocin in seiner bioaktiven Konformation fixiert werden (kovalente Fixierung des Wasserstoffbrückenrings zwischen dem α-Carbonyl der Pyroglutaminsäure und eines Protons des Prolinamids).<sup>[440]</sup>

<sup>165</sup> Die Mimetisierung einer solchen Gruppierung konnte im Peptidverband in Form eines ζ-Lactams (8-Ring)<sup>[441]</sup> bzw. eines 1,4-Diazocins<sup>[427, 442]</sup> mit Hilfe von Ringschlußmetathese geeigneter Vorläufer realisiert werden; nähere Details siehe Kapitel 9.2.1.



Dies ist umso bemerkenswerter, da die Synthese mittlerer Ringe auch mittels Ringschlußmetathese<sup>166</sup> oftmals nur mit geringen Ausbeuten gelingt oder gänzlich erfolglos bleibt.<sup>[407]</sup> Auch für die beiden bereits angesprochenen Möglichkeiten zur Erzeugung rigifizierender Achtringe im Peptidverband **215** (vgl. Mimetika der Malformin-Typ-Disulfidbrücke) werden zunächst trotz hoher Verdünnung und hohen Reaktionstemperaturen (> 100 °C) Ausbeuten unter 50 % beschrieben, die sich erst durch aufwendige Optimierung steigern ließen.<sup>[442, 445]</sup>

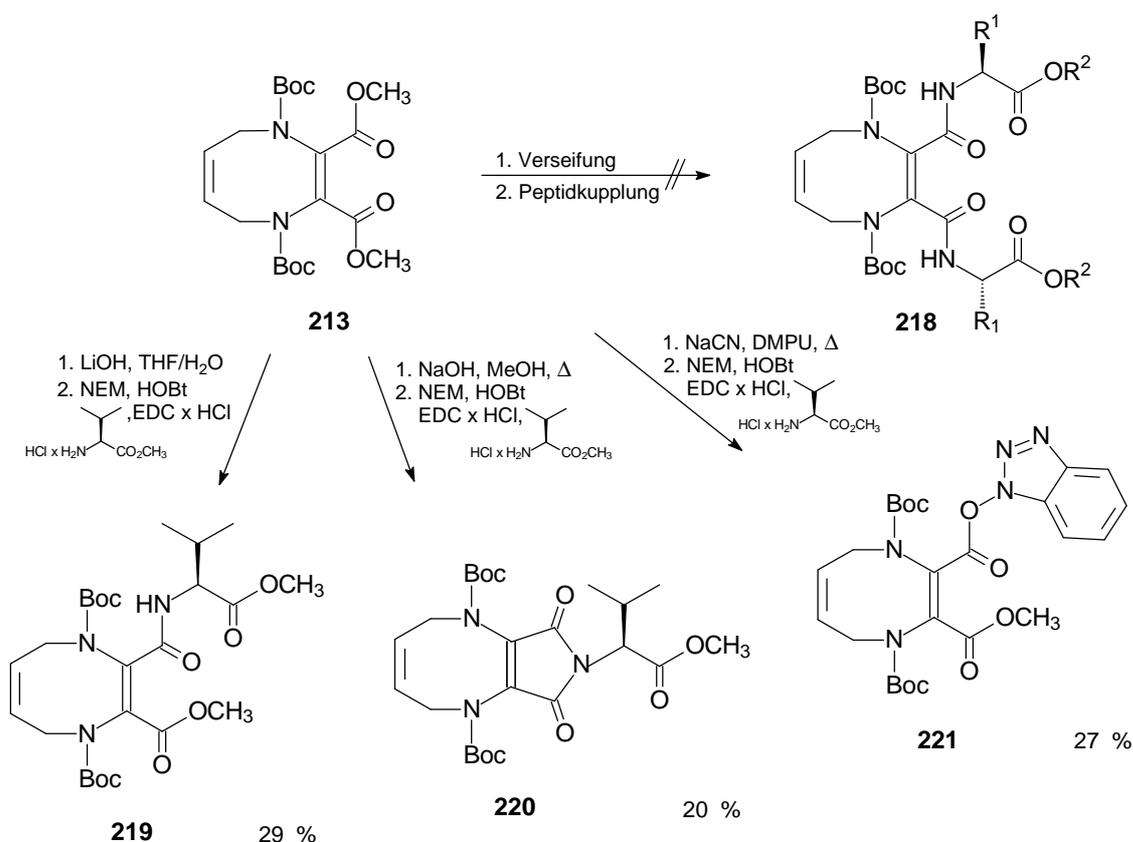


Problematisch scheint hier die für den Ringschluß nötige Isomerisierung zum *cis*-Amid zu sein, die im Fall der Allylglycin-Cyclisierung mit Hilfe einer temporären Schutzgruppe (DMB = 2,4-Dimethoxybenzyl) am entsprechenden Amidstickstoff erleichtert werden kann (vgl. Cyclus **217**);<sup>[441]</sup> durch die Verwendung stöchiometrischer Mengen an Lewisäuren zum Aufbrechen unreaktiver Carbonyl-Chelat-Carbenkomplexe können auch für die *N,N'*-cyclisierten Peptide **216** Ausbeuten im Bereich von 85 % erzielt werden.<sup>[442]</sup>

<sup>166</sup> Im Vergleich zu klassischen Methoden wie beispielsweise Makrolactonisierungen oder Ringerweiterungsreaktionen gewinnt die Metathese hier immer mehr an Bedeutung; vor allem bei schon bestehender konformativer Einschränkung können häufig sehr gute Ausbeuten erzielt werden.<sup>[444]</sup>

Im Fall des diallylierten *cis*-Dimeren **AS-15Z** scheint dagegen die durch die *Z*-konfigurierte Doppelbindung bereits vorgegebene konformative Präorganisation eine mögliche Ursache für die Begünstigung der Cyclisierung zu sein.<sup>167</sup>

Da die *N*-Allylierung der enamidischen Stickstoffatome *C*-terminaler Dipeptiddimere aus sterischen Gründen nicht möglich ist (vgl. Kapitel 3.2), wird versucht ausgehend vom Cyclus **213** Diazocin-Peptidderivate **218** nach Methylesterentschützung durch konventionelle Verlängerung unter Peptidkuppelungsbedingungen zu erhalten. Dabei erweist sich jedoch die Verseifung der beiden doppelbindungsbenachbarten Esterfunktionen als schwierig (siehe Schema 20).<sup>168</sup>



Schema 20: Überblick über die Syntheseversuche zu Diazocin-Peptidderivaten

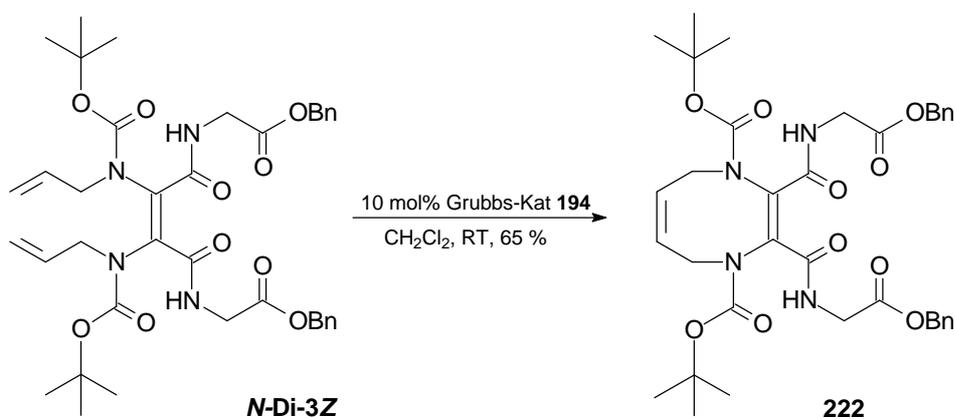
Nach Verseifung mit Lithiumhydroxid erhält man trotz des vollständigen Eduktverbrauchs und nachfolgender Peptidkupplung des erhaltenen Rohprodukts mit Valin-methylester aufgrund der nur unvollständig verlaufenden basischen Verseifung das Mono-Valin-Diazocin **219**. Führt man die Methylesterverseifung bei ständiger DC-Kontrolle dagegen über mehrere Tage mit Natriumhydroxid in siedendem Methanol durch, so kann man nach der Peptidkupplung vermutlich

<sup>167</sup> Wie in Kapitel 2.2.2 (S.32) beschrieben, läßt sich die Doppelbindung vereinfacht als isosteres Mimetikum für ein  $\alpha$ -C-Atom und die nachfolgende Carbonylgruppe der Peptidbindung betrachten, die durch ihre vorgegebene *cis*-Konfiguration das Auftreten der oben beschriebenen Probleme beim Ringschluß verhindert.

<sup>168</sup> Der Einfluß der hochsubstituierten Doppelbindung auf die Reaktivität ihrer Substituenten zeigt sich bei einer Vielzahl von Reaktionen; siehe auch Fußnote<sup>133</sup> (S.130).

als Folge einer vorausgegangenen Maleinsäureanhydridbildung<sup>169</sup> als Hauptprodukt nur das bicyclische Maleinimid **220** isolieren. Auch der Versuch, die doppelte Methylesterabspaltung unter nucleophilen Bedingungen durch Erwärmen mit Natriumcyanid in DMPU zu erreichen, hat nur die Desymmetrisierung<sup>170</sup> der Verbindung zur Folge. Neben Spuren des Mono-Valin-Derivats **219** isoliert man den unumgesetzten Mono-benzotriazol-Aktivester **221**.

Nach *N,N'*-Diallylierung eines *cis*-konfigurierten *N*-terminal verknüpften Dipeptiddimeren *N*-**Di-Z** (vgl. Kapitel 3.2) läßt sich die beabsichtigte Synthese von Diazocin-Peptidderivaten, wie z. B. des Cyclus **222**, erfolgreich durch Metathese der entsprechenden Diallylverbindung *N*-**Di-3Z** durchführen.



## 9.2.2 Struktur

Die NMR-Spektren des Diazocin-Peptidderivats **222** zeigen aufgrund der Molekülsymmetrie nur einen halben Signalsatz; die leichte Verbreiterung der Signale der NCH<sub>2</sub>-Gruppe in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren deutet auf einen in Lösung erfolgenden schnellen Wechsel zwischen verschiedenen Konformationen des Diazocin-Rings hin.

<sup>169</sup> Die erhöhte Temperatur begünstigt die Bildung des cyclischen Anhydrids, das dann mit der freien Aminosäure über die Zwischenstufe eines Maleamidsäurederivats ähnlich einer in der Literatur beschriebenen Synthese<sup>[446]</sup> zum isolierten Diazocin-maleinimid **220** reagieren kann.

<sup>170</sup> Die sowohl mit Lithiumhydroxid als auch mit der Cyanid-Methode mögliche Desymmetrisierung der Verbindung eröffnet auch einen Weg für die Synthese unsymmetrischer Diazocin-Derivate.

---

Die Durchführung einer MonteCarlo-Konformationsanalyse (MM2-Kraftfeld) ergibt für die energieärmsten Strukturen das Vorliegen eines Achtrings in sesselartiger Konformation (siehe Abbildung 45), die durch zwei stabile sechsgliedrige Wasserstoffbrücken-Ringe ( $d(O\cdots H)$  1.84 Å) zwischen der Carbonylgruppe der Urethanschutzgruppe der Ringstickstoffatome und den amidischen NH-Protonen der Peptidkette fixiert wird.

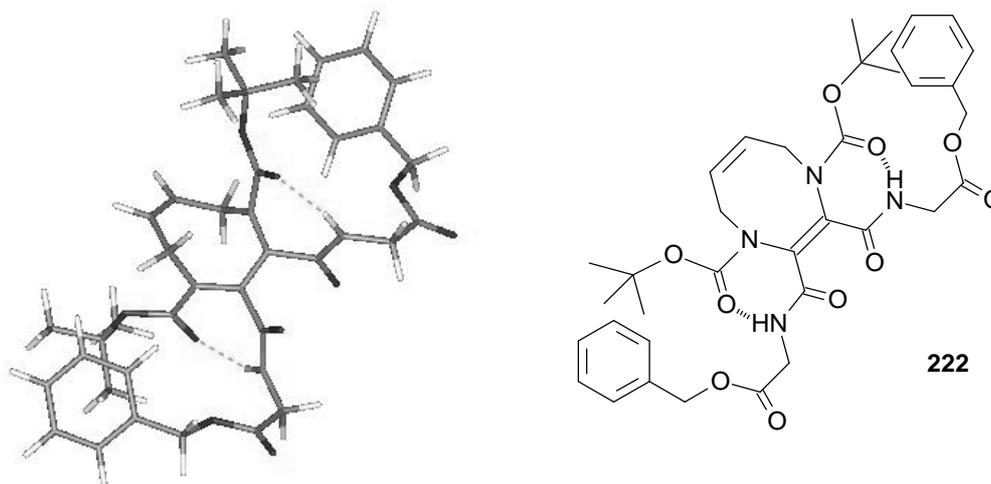


Abbildung 45: Minimumskonformation des Peptido-Diazocins **222**

Die Peptidketten erhalten durch diese ergänzende cyclische Stabilisierung im Unterschied zu den Derivaten des planaren Cyclopentangerüsts (vgl. Kapitel 7.3, S.128) maximale Entfernung.

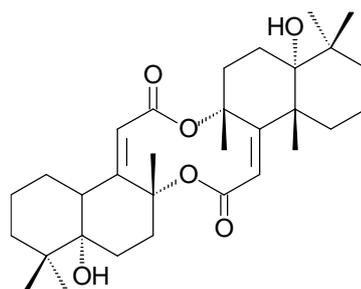
Die durch die Ringschlußmetathese mögliche zusätzliche konformative Einschränkung, wie sie das beim oben beschriebenen Syntheseversuch (vgl. Schema 20) als Nebenprodukt<sup>171</sup> entstehende bicyclische Maleinimid **220** zeigt, könnte auch für die Untersuchungen der Maleinimid-Derivate (vgl. Kapitel 6.5.2, S.112) in Bezug auf deren bioaktive Konformation interessant sein.

### 9.3 Dioxecine

Zehngliedrige Lactone sind als Ringe mittlerer Größe eher selten; dennoch besitzt das Scapaundulin A (**223**) im Zentrum ein solches Dioxecin-Gerüst. Die symmetrische Struktur der aus dem japanischen Leberblümchen isolierten terpenoiden Verbindung geht auf die Dimerisierung entsprechender Vorläufer zurück.<sup>[447]</sup>

---

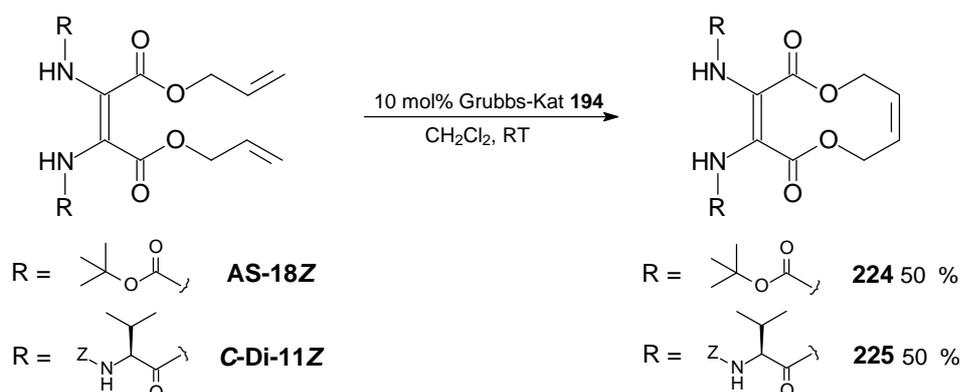
<sup>171</sup> Eine gezielte Synthese dieser Derivate ist durch Ringschlußmetathese der bei der Allylierung *cis*-konfigurierter *N*-terminaler Dipeptiddimere entstehenden *N,N'*-Diallylmalainimide (vgl. z. B. Verbindung **49-Z**, S.69) denkbar; die Ausbeute dieser Nebenprodukte sollte sich durch der Allylierung vorausgehende basische Cyclisierung auf Gesamtausbeuten (zwei Stufen) über 60 % steigern lassen.



Scapaundulin A (**223**)

### 9.3.1 Synthese

An dieser Stelle soll die Durchführbarkeit der Metathese-Reaktion zur Bildung des Dioxecin-Rings zunächst an einem einfachen Aminosäurediallylester-Derivat **AS-18Z** getestet werden. Hierbei zeigt sich, daß auch das entsprechende Valin-substituierte Allylesterderivat **C-Di-11Z**<sup>172</sup> in guter Ausbeute als ungesättigtes Bislacton **225** cyclisch fixiert werden kann.



Die für den Ringschluß benötigten Reaktionszeiten sind wohl aufgrund der höheren Flexibilität der Ketten und der allgemein geringen Bildungstendenz dieser Ringgröße im Vergleich zu den Diazocin-Derivaten deutlich höher.

### 9.3.2 Struktur

Die symmetrische Struktur der Valin-Dioxecin-Verbindung **225** spiegelt sich in dem in den NMR-Spektren beobachteten halben Signalsatz wider; leichte Signalverbreiterungen sind Hinweis auf den durch die Cyclisierung konformativ eingeschränkten, jedoch nicht vollständig starren Charakter des Dioxecin-Rings und seiner Substituenten.

<sup>172</sup> Die Synthese der entsprechenden Ausgangsverbindungen erfolgt wie in Kapitel 4.1 allgemein beschrieben durch Dimerisierung entsprechender ( $\alpha$ -Ethylthio)-Derivate in Gegenwart von Cyclohexen als Scavenger für das beim Sulfurylchlorid-Abbau entstehende Ethylsulfenylchlorid (zur Rolle des Ethylsulfenylchlorids vgl. auch Kapitel 10.2.3; S.162).

Wie erwartet, präsentiert sich der Zehnring gemäß einer Konformationsanalyse mit dem MM2-Kraftfeld als nicht planar. Den vielen, energieähnlichen Konformationen nahe des globalen Minimums (siehe Abbildung 46) ist das Vorliegen zweier intrachenarer Wasserstoffbrücken-Bindungen gemeinsam; so scheint der Ring in beiden Peptidsträngen jeweils im Bereich der Aminosäure Valin einen  $\gamma$ -turn induzieren zu können.

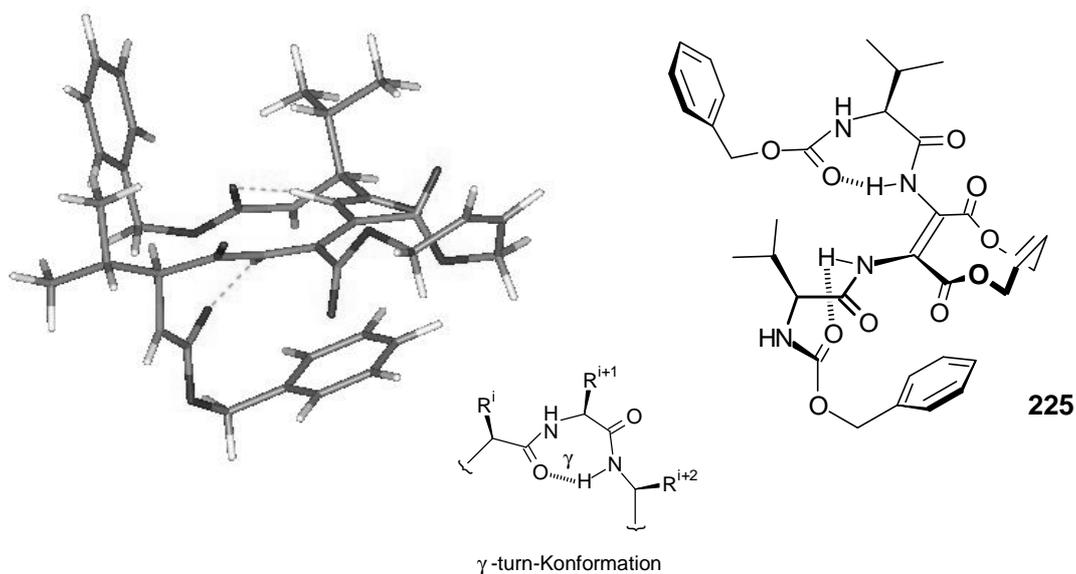
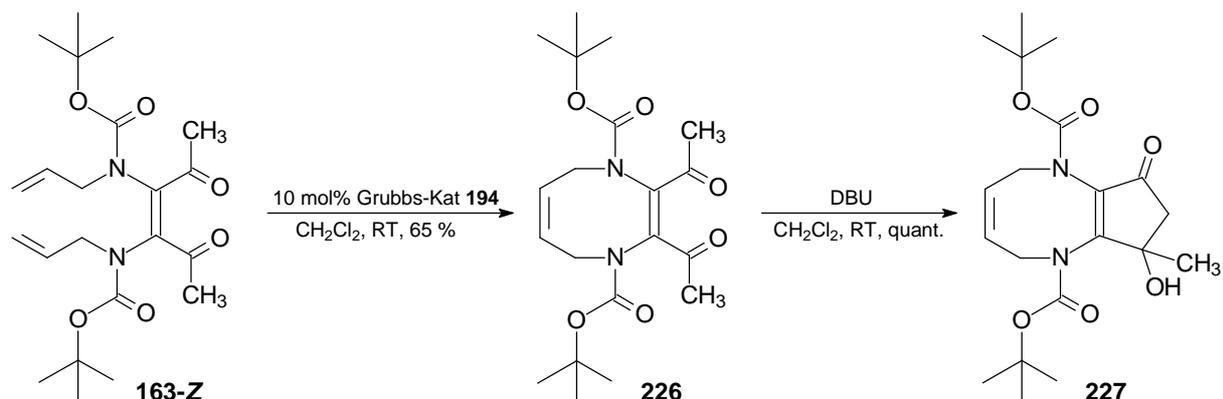


Abbildung 46: Energieoptimierte Struktur des Peptido-Dioxecins **225** im Vergleich mit einer  $\gamma$ -turn-Struktur<sup>173</sup>

## 9.4 Bicyclische Systeme

Dimere Derivate mit mehreren reaktiven Gruppen erlauben in Kombination mit der Ringschlußmetathese auch die Synthese hochfunktionalisierter, bicyclischer Verbindungen.



<sup>173</sup> Neben der in der Abbildung gezeigten *anti*-Anordnung der beiden Carbonylgruppen des Rings werden auch nur wenig energiereichere Konformationen mit entsprechender *syn*-Anordnung gefunden.

---

Nach Metathese-Ringschluß des diallylierten Methylketondimeren **163-Z** (siehe Kapitel 7.1.4, S.120) kann so durch nachfolgende Aldolreaktion (vgl. Kapitel 7.1) mit DBU der Bicyclus **227** in quantitativer Ausbeute erhalten werden.<sup>174</sup>

Die erfolgte Metathese beinhaltet für das diallylierte Ketondimer **163-Z** zugleich den Beweis der *cis*-Konfiguration, für deren Vorliegen ansonsten nur zahlreiche Hinweise<sup>175</sup> vorlagen, und eröffnet damit neue Ansätze für die chemische Konfigurationsbestimmung dimerer Verbindungen, was im folgenden Kapitel näher behandelt wird.

## 9.5 Metathese-Reaktionen zur chemischen Konfigurationsbestimmung

Auf die Problematik der Bestimmung der Doppelbindungskonfiguration olefinischer Dimere wurde im Rahmen dieser Arbeit bereits mehrfach hingewiesen (vgl. auch Kapitel 2.2.1); die geringe bzw. besondere Reaktivität von der Doppelbindung benachbarten Gruppen zieht dabei eine große Einschränkung denkbarer Reaktionen zur chemischen Konfigurationsbestimmung nach sich.<sup>176</sup>

Dagegen bietet die in guten bis sehr guten Ausbeuten verlaufende Ringschlußmetathese *Z*-konfigurierter *N,N'*-diallylierter Verbindungen zur Diazocinbildung ebenso wie die entsprechende Umsetzung von Maleinsäurediallylester-Derivaten zu Dioxecinen einen neuen Ansatz für einen derartigen Konfigurationsbeweis unter sehr milden Bedingungen. Auch die im Fall der Diazocine vorausgehend nötige Diallylierung kann mit Kaliumcarbonat in DMF meist selektiv und unproblematisch durchgeführt werden (*Methode 2*; vgl. Kapitel 3.1.3; S.66); dabei ist jedoch zu beachten, daß die Konfigurationsstabilität der Doppelbindung im Einzelfall auch unter diesen milden basischen Bedingungen nicht mehr gewährleistet sein kann,<sup>177</sup> so daß für eine endgültige Festlegung der Konfiguration auch hier eine Kombination verschiedener Methoden ratsam ist.

Die ergänzende Konfigurationsbestimmung für die in Kapitel 4.4 beschriebenen Cyanodimere illustriert beispielhaft die erfolgreiche Anwendung dieses Prinzips. Dazu wurde das gemäß UV-Spektren und Vergleichssubstanz als *cis*-konfiguriert bestimmte Derivat **71-Z** zunächst

---

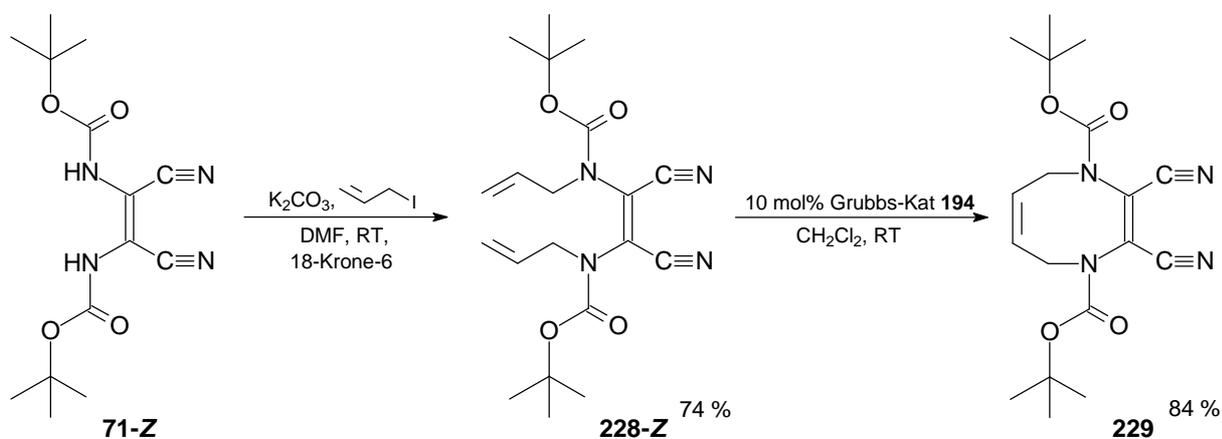
<sup>174</sup> Eine ähnliche Sequenz ist wie bereits angesprochen auch für bicyclische Maleinimide denkbar (vgl. dazu Fußnote<sup>171</sup>). Die Synthese eines weiteren bicyclischen Derivat wird in Kapitel 10.2.2 beschrieben.

<sup>175</sup> Beispielsweise deutet die bei der Allylierung gleichzeitige Entstehung des diallylierten Cyclopentenonderivats **164** (Isomerisierungsprodukt, vgl. S.120 ff.) auf das Vorliegen der entsprechenden *Z*-konfigurierten Verbindung hin.

<sup>176</sup> Als Beispiel sei hier das Mißlingen der Synthese von Pyrazin-Derivaten durch Kondensation *N*-terminal entschützter Aminosäuredimere **AS-Z** mit 1,2-Dicarbonylverbindungen erwähnt;<sup>[131]</sup> auf die Problematik der *C*-terminalen Entschützung wurde bereits in Kapitel 9.2.1 hingewiesen.

<sup>177</sup> Problematisch ist vor allem der Fall vollständiger Isomerisierung, wie er jedoch bisher nur für die Allylierung der Methylketondimere beobachtet wurde (siehe Kapitel 7.1.4, S.120ff.: Begünstigung durch Möglichkeit zum intramolekularen Ringschluß); kleine Mengen an isomerisierten Nebenprodukt können chromatographisch abgetrennt werden und erlauben zudem auch das vergleichende Ringschlußexperiment mit der *E*-konfigurierten Verbindung.

diallyliert. Das in einer Ausbeute von 74 % einzige erhaltene Produkt **228-Z** konnte anschließend erwartungsgemäß mit dem Grubbs-Katalysator **194** zum Diazocin **229** umgesetzt werden.



Der erfolgreiche Verlauf der Ringschlußmetathese stellt somit einen direkten Nachweis des vorliegenden Maleonitril-Gerüsts der diallylierten Verbindung **228-Z** dar und liefert so indirekt einen starken Hinweis für das Vorherrschen der *Z*-Konfiguration bei Derivat **71-Z**.

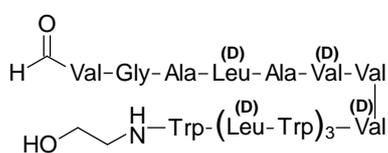
Ein weiteres Beispiel für die Anwendung der Metathese-Reaktion zur Konfigurationsermittlung der betrachteten Doppelbindung ist Gegenstand von Kapitel 10.2.2.

## 10 Kronenether-Makrolide als potentielle Ionenkanäle

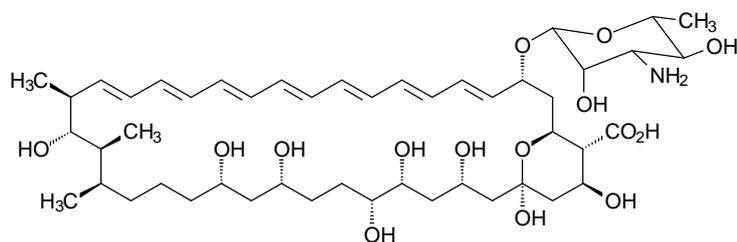
Biologische Ionenkanäle, die als integrale, komplexe Transmembranproteine einen geregelten Ionentransport durch die Lipiddoppelschichten der Zellmembran ermöglichen, spielen eine Schlüsselrolle für die zelluläre Regulation, Kommunikation und Signaltransduktion. Dabei kann das Öffnen und Schließen solcher porenbildender Proteine entweder durch das Membranpotential (spannungsgesteuert: "voltage gating") oder bei Kanälen, die gleichzeitig auch als Rezeptor dienen, durch Ligandenbindung erfolgen ("ligand gating"). Ein Beispiel für einen solchen ligandengesteuerten Kationenkanal ist der auf Neuronen lokalisierte nicotische Acetylcholinrezeptor, der durch die Aufnahme von durch den synaptischen Spalt diffundierendem Acetylcholin geöffnet wird und so seinerseits weitere Signale auslöst.<sup>[448]</sup>

Zahlreiche Krankheiten wie beispielsweise Herz-Kreislaufkrankungen oder Mukoviszidose stehen in Zusammenhang mit Ionenkanalgesteuerten Prozessen, so daß die Blockierung und Aktivierung von Transmembrankanälen wichtige Angriffspunkte für die moderne Pharmaforschung darstellen.<sup>[449, 450]</sup>

Da die Strukturaufklärung dieser membranlokalisierten Proteine noch erhebliche Probleme bereitet, sollen einfache, künstliche Modelle das Verständnis der Mechanismen und der Zusammenhänge zwischen molekularer Struktur und Funktionsweise fördern.<sup>[451, 452]</sup> Als Vorbilder für solche funktionalen Peptidnanostrukturen, die im Idealfall Ionenselektivität und Regulierbarkeit zeigen sollten, dienen niedermolekulare, membranaktive Naturstoffe, die sich hinsichtlich ihrer Wirkung in drei Gruppen einteilen lassen.<sup>[1, 453]</sup> Neben irreversibel membranschädigenden Peptiden, wie den von *Bacillus brevis* produzierten cyclischen Tyrocidinen oder dem Gramicidin S,<sup>[454]</sup> unterscheidet man kanal- oder porenbildende Antibiotika, wie die helicalen Peptide Gramicidin A (**230**) und die bereits in Kapitel 1.2 (vgl. S.14) erwähnten Peptaibole oder cyclischen Polyene<sup>[455]</sup> (vgl. Amphotericin B (**231**)),<sup>178</sup> von sogenannten Ionophoren, die als Transport-Vehikel ("Carrier-Moleküle") gemeinsam mit dem komplexierten Kation durch die Membran diffundieren.<sup>[453, 456]</sup>



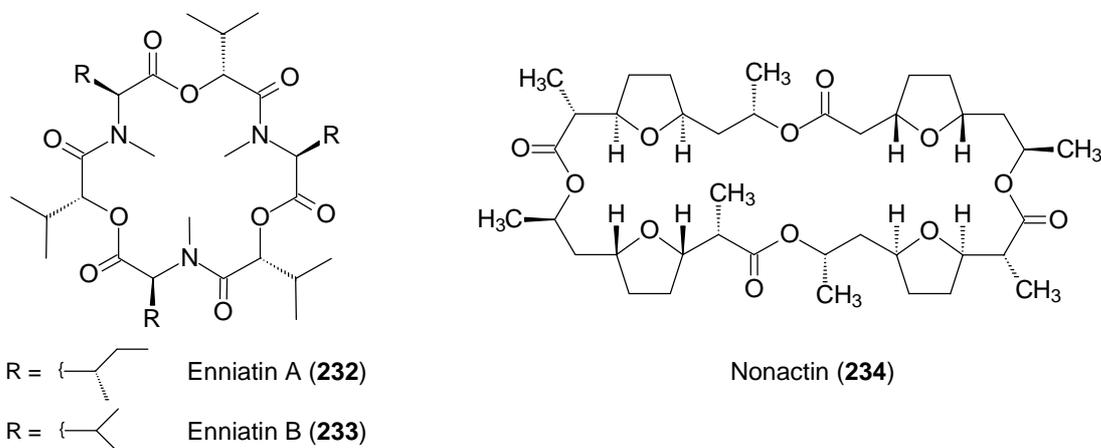
Gramicidin A (**230**)



Amphotericin B (**231**)

<sup>178</sup> Während bei Gramicidin A (**230**) die durch intermolekulare H-Brücken zum Kopf-Kopf-Dimer verknüpfte  $\beta^{6,3}$ -Helix in ihrem Inneren einen hydrophilen Kanal ( $d \leq 4 \text{ \AA}$ ) zum Ionentransport besitzt, lagern sich im Fall des Amphotericin B (**231**) mehrere Moleküle wie Dauben eines Fasses ("barrel-stave"-Modell) so zusammen, daß eine hydrophile Pore entsteht und die lipophile Molekülhälfte mit der Lipiddoppelschicht in Wechselwirkung treten kann.<sup>[453]</sup>

Prominentestes Beispiel eines solchen Carriers ist das Valinomycin,<sup>[457]</sup> aber auch andere Cyclodepsipeptide wie die Enniatine (**232** bzw. **233**)<sup>[458]</sup> und zahlreiche Polyether-Antibiotika,<sup>179</sup> wie das Makrotetrolid Nonactin (**234**),<sup>[460]</sup> zeigen entsprechende Wirkung.

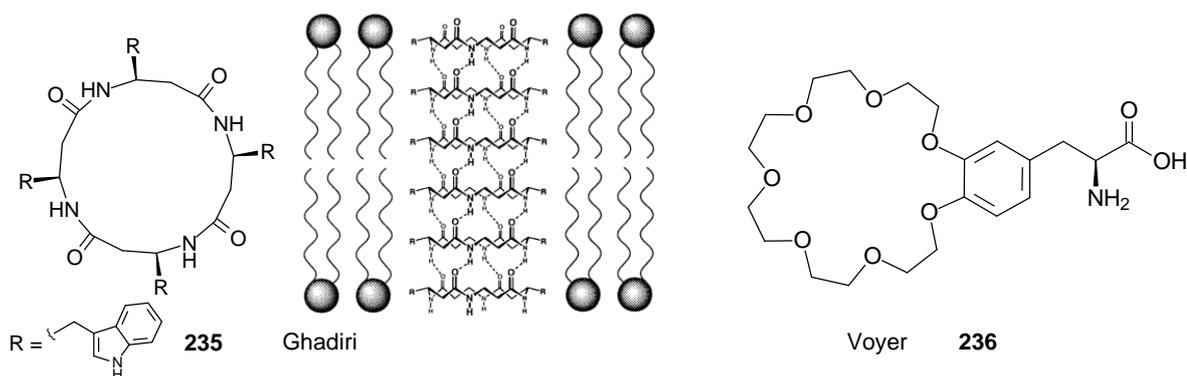


Für die artifiziellen Kanäle<sup>[452]</sup> werden im wesentlichen zwei Ansätze verfolgt:<sup>180</sup> dazu gehören einerseits die Selbstorganisation, was Ghadiri mit seinen "planaren" Peptidringen (z. B. **235**) variabler Größe,<sup>[462, 463]</sup> die sich zu sogenannten Nano-Röhren stapeln können<sup>181</sup> und dabei einen Kanal erzeugen, eindrucksvoll zeigen konnte und andererseits kovalente Fixierung, bei denen die Membran durch Verbindungen mit einem orientierenden Rückgrat überbrückt wird. Neben der Modifizierung natürlicher Kanalbildner wie dem eingangs vorgestellten Gramacidin A (**230**)<sup>[464, 465]</sup> nutzt Voyer bei einem solchen Ansatz eine Peptid- $\alpha$ -Helix als Templat für die parallele Orientierung seiner Kronenether-Aminosäure (vgl. Kronenether-Phenylalanin **236**), um so den Ionentransport zu ermöglichen.<sup>[466]</sup>

<sup>179</sup> Natürliche Polyether mit der für den Transport nötigen Voraussetzung der kationenbindenden Eigenschaften dienen als strukturelles Vorbild für die Entwicklung von Kronenethern und entsprechenden Kationenkanal-Modellen.<sup>[459]</sup>

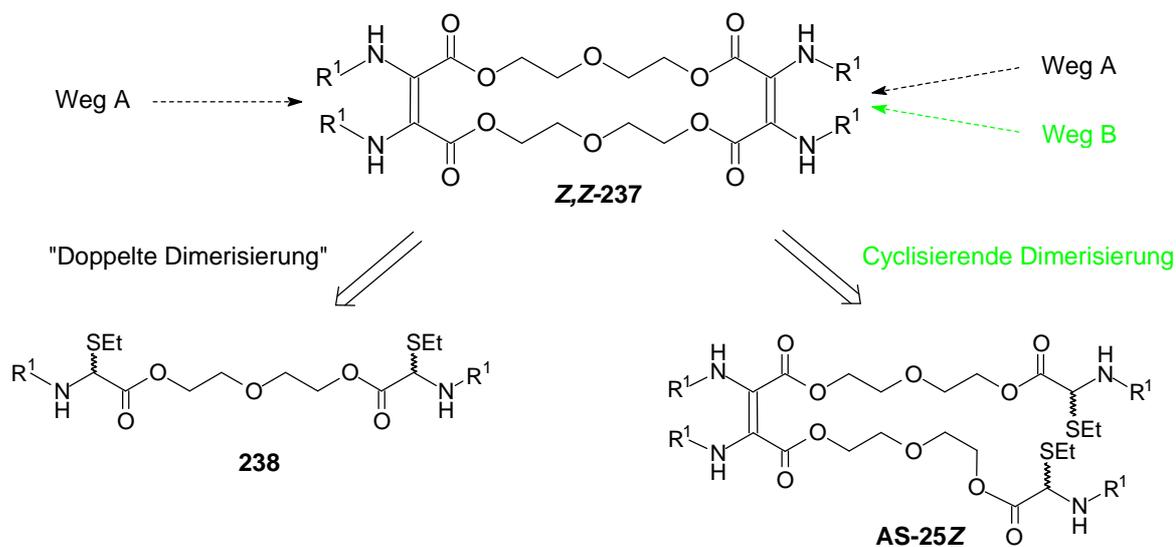
<sup>180</sup> Die meisten Kanal-Strukturmodelle sind peptidischer Natur, jedoch lässt sich beispielsweise auch mit einfachen amphiphilen Ammonium/Carboxylat-Ionenpaaren Leitfähigkeit in Membranen erreichen.<sup>[461]</sup>

<sup>181</sup> Ein für die Stapelung geeignetes Wasserstoffbrücken-Muster lässt sich entweder durch den abwechselnden Einbau von D- und L-Aminosäuren oder durch die ausschließliche Verwendung von  $\beta^3$ -Aminosäuren (vgl. **235**) erzeugen.<sup>[463]</sup>



## 10.1 Maleoyldimere als Basis für Kronenether-Makrolide

Wie schon das erfolgreiche Beispiel der Kronenether-modifizierten Helix von Voyer und die Enniatine (**232**) verdeutlichen, sind auch kleinere Ringe (ca. 20 Glieder) in der Lage Membranaktivität zu zeigen. Als Ionenkanal-Testsystem soll auf Basis von Aminosäuredimeren das kronenetherartige Modellmolekül **237** synthetisiert werden. Das folgende Schema stellt zwei denkbare Darstellungswege retrosynthetisch gegenüber.



Schema 21: Retrosynthetische Betrachtung zum Kronenether-Makrolid **237**

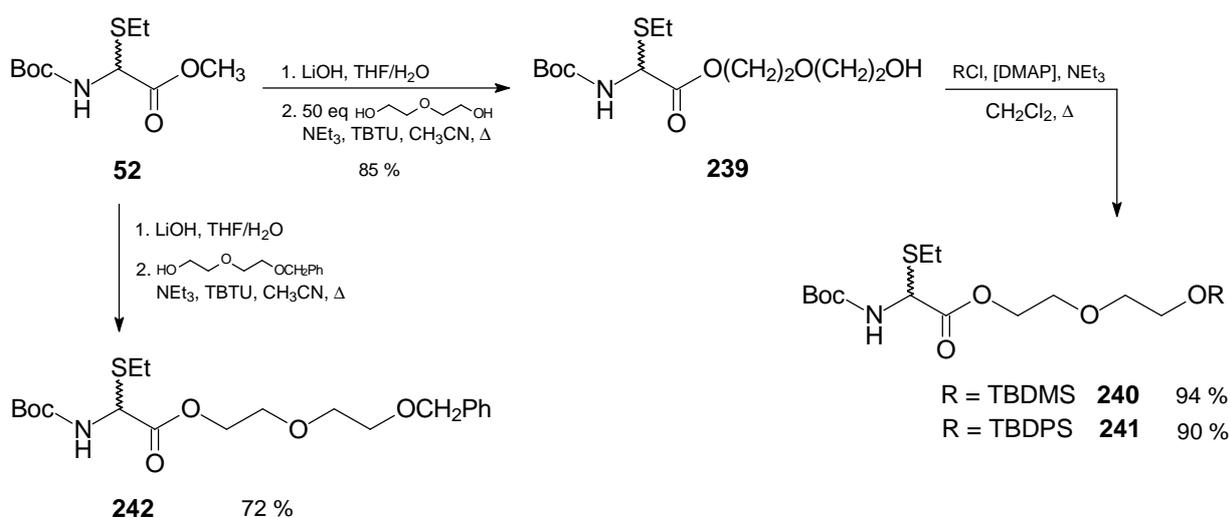
Neben einer kurzen Syntheseroute (Weg A), die der Symmetrie des Zielmoleküls **237** Rechnung trägt, bei der aber als mögliche Probleme die Bildung von Oligomeren oder ein intramolekularer Ringschluß statt der gewünschten doppelten Dimerisierung auftreten können, ist auch eine schrittweise Synthese des Moleküls denkbar (Weg B). Aufgrund der höheren Analogie der Zwischenprodukte zu bekannten Dimeren bietet dieser unsymmetrische, lineare Syntheseweg die

Möglichkeit verlässliche Aussagen über die Stereochemie der Produkte zu treffen.<sup>182</sup> Es muß jedoch erwähnt werden, daß vergleichbare Ansätze mit geplanter Dimerisierung in Gegenwart einer bereits vorhandenen olefinischen Peptidverknüpfung sowohl im inter- als auch im intramolekularen Fall (vgl. Retrosynthese der Peptiddendrimere (S.135ff.) bzw. Cyclisierungsversuche<sup>[218]</sup>) bisher stets scheiterten.

## 10.2 Synthese

### 10.2.1 Schrittweiser Aufbau des Makrolids

Ausgehend vom Grundbaustein Boc-Gly(SEt)-OMe **52** können die beiden Bis-silylgeschützten ( $\alpha$ -Ethylthio)-Verbindungen **240** und **241** nach Verseifung, einfacher Veresterung mit einem Überschuß an Ethylendiglykol<sup>183</sup> und anschließender Einführung der jeweiligen, für die Dimerisierung nötigen Silylschutzgruppe in guten Ausbeuten erhalten werden; eine entsprechende benzylgeschützte Verbindung **242** kann durch analoge Umsetzung mit Monobenzylethylendiglykol dargestellt werden.

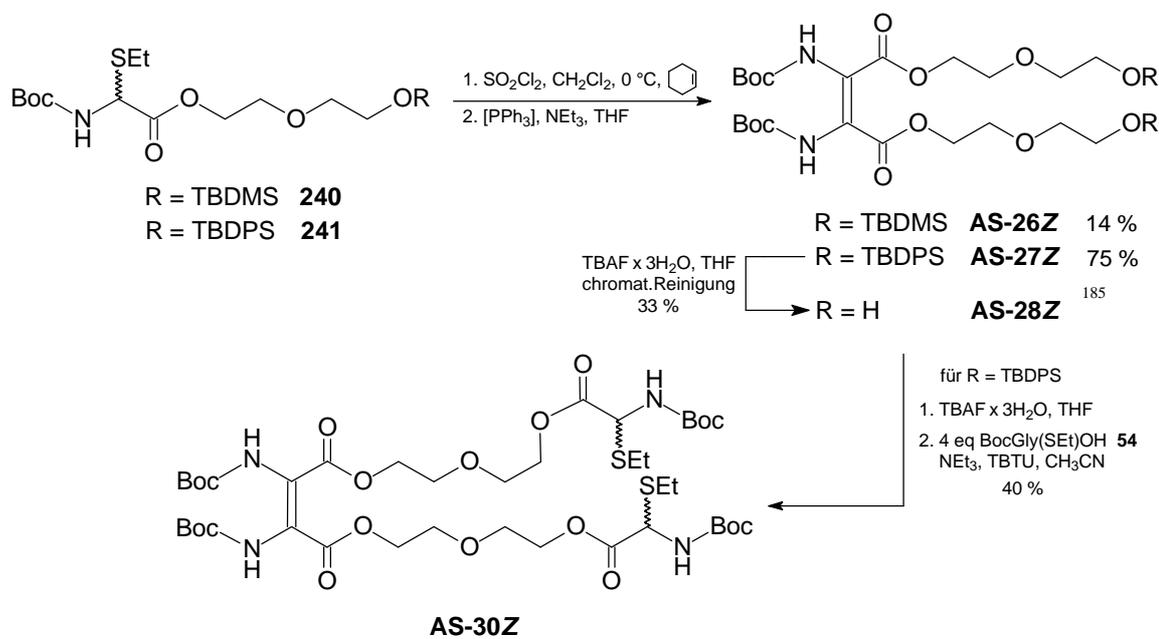


Die nachfolgende Dimerisierung erfolgt in Gegenwart von Cyclohexen und liefert gemäß der in Kapitel 2.1.2 beschriebenen Stereoselektivität für Aminosäuredimere die entsprechenden Maleoylverbindungen. Dabei erweist sich die TBDMS-Schutzgruppe unter den

<sup>182</sup> Für das 22-gliedrige Tetralacton **237** ist die Bildung zweier *cis*-Doppelbindung (*Z,Z*-Cyclus) im Dimerisierungsschritt von Weg A aufgrund geometrischer Überlegungen zwar naheliegend, jedoch kann die potentielle Bildung eines *E,Z*-Cyclus nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden.

<sup>183</sup> Auch in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Ethylendiglykol (0.5 eq) ist dessen doppelte Veresterung mit dem *N*-geschützten Aminosäurebaustein nur schwer zu erreichen (vgl. Kapitel 10.2.2).

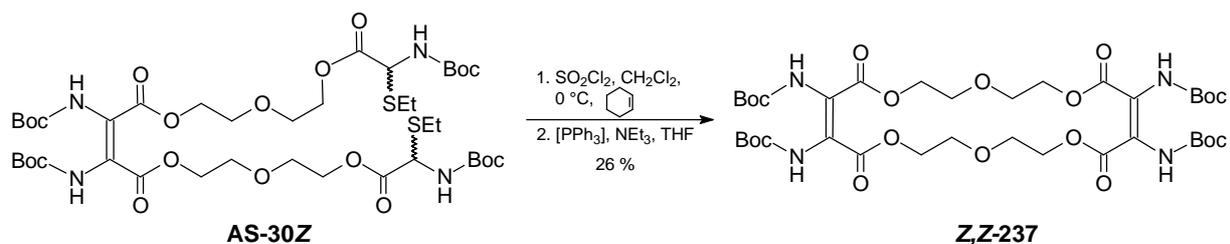
Reaktionsbedingungen als zu instabil; die Ausbeute beträgt hier nur 14 %.<sup>184</sup> Für die folgende doppelte Kupplung mit dem Boc-geschützten ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin **54** werden die Silylschutzgruppen mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF abgespalten und das Rohprodukt<sup>185</sup> unter üblichen Kupplungsbedingungen in die Bis-( $\alpha$ -ethylthio)-Verbindung **AS-30Z** überführt.



Mit der abschließenden Umsetzung zum Cyclodocosadien **Z,Z-237** gelingt erstmals eine cyclisierende Dimerisierung. Für die Durchführung der kritischen, der C-C-Verknüpfung vorausgehenden Chlorierung in Gegenwart einer schon vorhandenen Doppelbindung muß analog zur Umsetzung entsprechender Allylderivate (vgl. Kapitel 4.1) mit Cyclohexen als Abfänger und bei der anschließenden intramolekularen Dimerisierung in hoher Verdünnung ( $c \cong 0.001$  mol/l) gearbeitet werden. Aufgrund der Vororientierung der Substituenten kann man auch für die neugebildete Doppelbindung die Z-Konfiguration annehmen.

<sup>184</sup> Das entsprechende benzylgeschützte Glykoldimer **AS-29Z** (R=CH<sub>2</sub>Ph, siehe Graphik S.159) entsteht in 68 % Ausbeute; die Entschützung der Verbindung zur freien Verbindung **AS-28Z** wurde jedoch nicht weiterverfolgt.

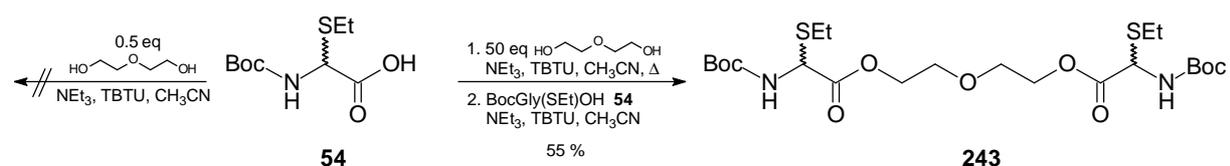
<sup>185</sup> Die Isolierung des analysenreinen, freien Bisglykol-Derivats **AS-28Z** erweist sich wegen der schwierigen Abtrennung des entstehenden Silanols auch bei alternativen Entschützungsmethoden (CeCl<sub>3</sub>/NaI/CH<sub>3</sub>CN<sup>[467]</sup> bzw. NaOH/MeOH<sup>[468]</sup>) als problematisch; durch Verwendung des Rohprodukts kann jedoch die gewünschte doppelt geschwefelte Zielverbindung **AS-30Z** über zwei Stufen in 40 % Ausbeute erhalten werden (d. h. 63 % Ausbeute pro Veresterungsschritt).



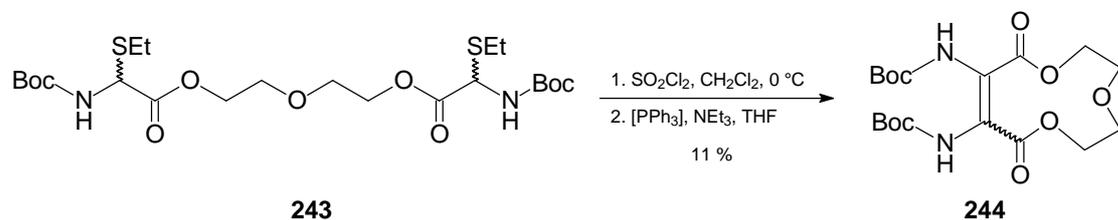
Bezogen auf den Boc-geschützten ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-methylester **52** beträgt die Gesamtausbeute für den siebenstufigen Weg 6 %.

### 10.2.2 Synthese durch doppelte Dimerisierung

Die elegantere, hochkonvergente Syntheseroute (Weg A) soll nun an dieser Stelle auf ihre Durchführbarkeit überprüft werden. Da die doppelte Veresterung von Ethylendiglykol in einem Schritt auf verschiedenen Wegen nur unbefriedigende Ausbeuten liefert, wird die Synthese des Bis-( $\alpha$ -ethylthio)-Edukts **243** in zwei Stufen durchgeführt.



Bei der nachfolgenden Dimerisierung unter Standardbedingungen erhält man nur ein Produkt in einer Ausbeute von 11 %, das in seinen NMR-spektroskopischen Daten denen der gewünschten Verbindung **Z,Z-237** gleicht (vgl. Abbildung 48 und Abbildung 49; S.165ff.); man beobachtet lediglich geringe Verschiebungsunterschiede für die  $\text{CH}_2$ -Gruppen, und das Signal der quartären Doppelbindungskohlenstoffatome erscheint hier im Unterschied zum stark verbreiterten Signal des Cyclus **Z,Z-237** sehr scharf.



Ein Vergleich des ESI-Massenspektrums von **244** mit dem Spektrum des Cyclodocosadiens **Z,Z-237** (siehe Abbildung 47) sowie die zusätzliche Aufnahme negativer ESI-MS-Spektren beweisen das Entstehen eines elfgliedrigen Rings durch intramolekulare Cyclisierung.

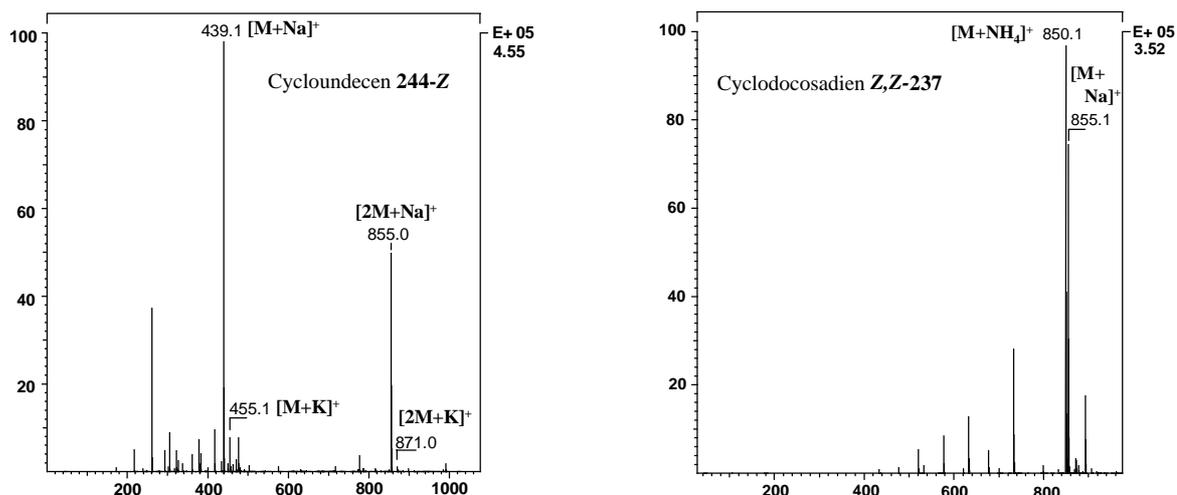
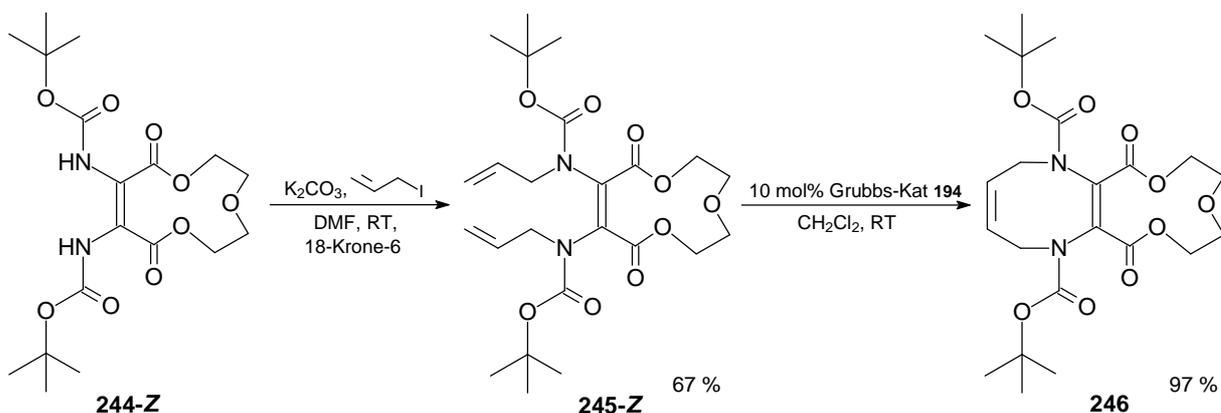


Abbildung 47: Gegenüberstellung der beiden (+)-ESI-Massenspektren der 11- und 22-gliedrigen Ringe **244** und **Z,Z-237**

### Stereochemie des Cycloundecen-Derivats

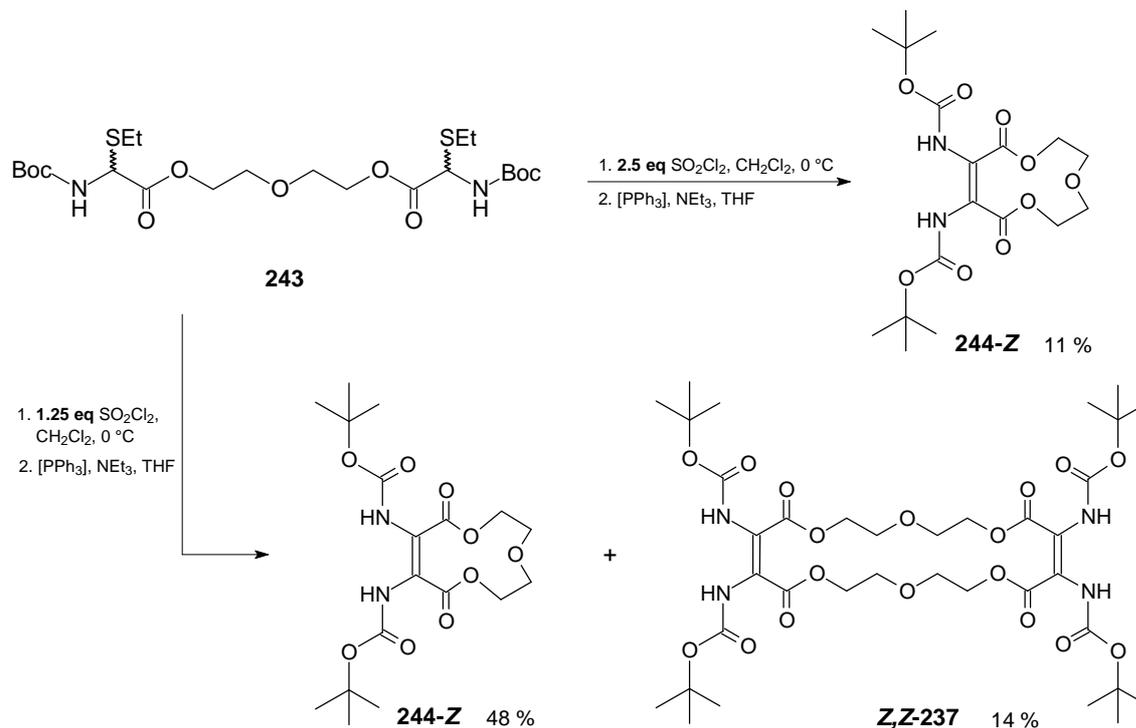
Da für die Konfiguration der Doppelbindung des Cycloundecens **244** grundsätzlich auch eine *trans*-Anordnung nicht ausgeschlossen werden kann, wird, wie in Kapitel 9.5 beschrieben, ein chemischer Konfigurationsbeweis mittels Olefin-Metathese vorgenommen. Nach Diallylierung und anschließender Metathese erhält man das erwartete bicyclische System **246** in hervorragender Ausbeute.



Die durch intramolekulare Dimerisierung geschlossene Doppelbindung besitzt also *Z*-Konfiguration.

Die zur Verbesserung der Ausbeute testweise Durchführung der Dimerisierung der Bis-( $\alpha$ -ethylthio)-Verbindung **243** in Gegenwart eines Unterschusses an Sulfurylchlorid, d. h. 1.25 Äquivalente  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  statt nach Standardbedingungen nötigen 1.25 Äquivalenten pro Ethylthio-Gruppe, liefert ein erstaunliches Ergebnis. Neben dem in hoher Ausbeute entstehenden

intramolekular cyclisierten Cycloundecen-Derivat **244-Z**, kann man das gewünschte 22-gliedrige Tetralacton **Z,Z-237** in einer Ausbeute von 14 % isolieren.



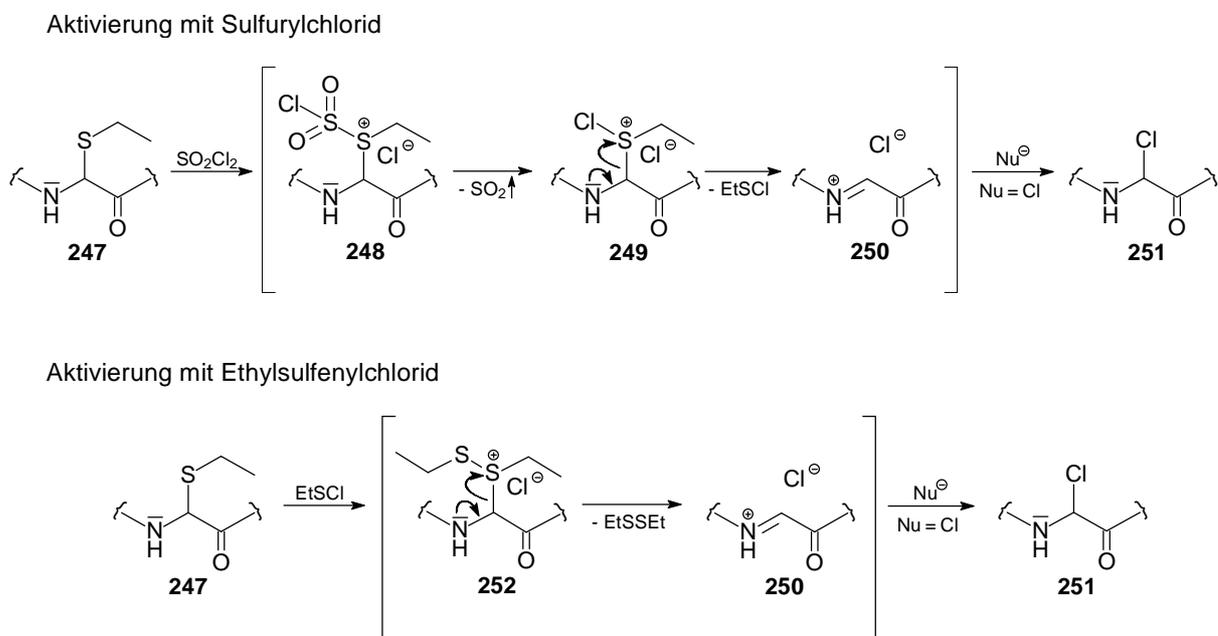
### 10.2.3 Ethylsulfenylchlorid - ein chlorierendes Agens

Der Vergleich der sich in der Menge des zur Chlorierung eingesetzten Sulfurylchlorids unterscheidenden Experimente legt den Schluß nahe, daß im Fall des "stöchiometrischen" Sulfurylchlorid-Einsatzes (1.25 Äquivalente pro Ethylthio-Gruppierung) Zersetzungsreaktionen eintreten, die möglicherweise schon bei der Chlorierung vor der eigentlichen Dimerisierungsreaktion stattfinden, und so zu einer drastischen Verminderung der Ausbeute führen.<sup>186</sup>

Der Stand der bisherigen Untersuchungen<sup>[116, 128, 262]</sup> setzt jedoch für die Überführung jedes ( $\alpha$ -Ethylthio)-Restes in die entsprechende Chlorverbindung je ein Äquivalent Sulfurylchlorid voraus, so daß mit der verringerten Menge die Reaktion gar nicht bzw. nicht vollständig ablaufen dürfte, da die  $\alpha$ -Chlorglycin-Zwischenstufe für die Bildung der zur Dimerisierung benötigten Acylimin-Intermediate essentiell ist (vgl. Mechanismus; Kapitel 2.1.1; S.25). Wie aber bereits in Kapitel 4.1 erwähnt, entsteht bei der Chlorierungsreaktion Ethylsulfenylchlorid, für das man auch

<sup>186</sup> Über Art und Zeitpunkt der Bildung instabiler Zwischenstufen kann jedoch anhand der vorliegenden Daten keine Aussage getroffen werden. Das bisherige Scheitern aller Dimerisierungsversuche (vgl. auch S.158) mit mehreren ( $\alpha$ -Ethylthio)- oder Bromgruppierungen im Molekül<sup>[218]</sup> ist möglicherweise auf diesen Effekt zurückzuführen.

potentielle chlorierende Eigenschaften annehmen kann. Das folgende Schema stellt den Ablauf der Chlorierung mit Sulfurylchlorid einer möglichen Aktivierung der Ethylthio-Gruppe für die nachfolgende Substitution (Eliminierungs-Additions-Sequenz) in Gegenwart von Ethylsulfenylchlorid gegenüber.

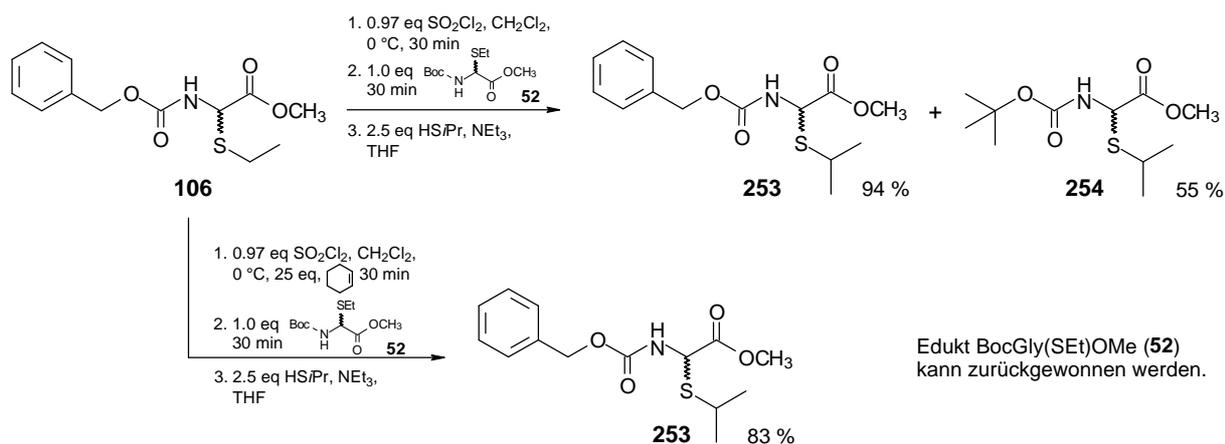


Schema 22: Aktivierung der Thioether-Funktion mit Sulfurylchlorid bzw. Ethylsulfenylchlorid

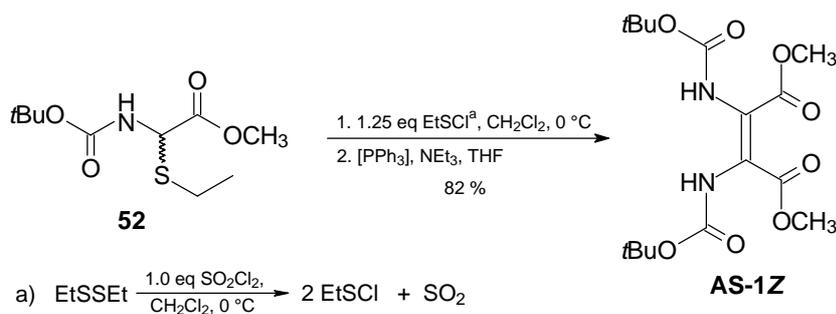
Nach Angriff des elektrophilen Schwefels des Ethylsulfenylchlorids unter Bildung der trivalenten Zwischenstufe **252** ist statt der im Fall des Einsatzes von Sulfurylchlorid erfolgenden Abspaltung von Ethylsulfenylchlorid hier die Eliminierung von Diethyldisulfid denkbar;<sup>187</sup> die Bildung der Chlorverbindung **251** erfolgt dann ebenso wie bei der Sulfurylchlorid-Aktivierung durch Addition von Chlorid an das Iminiumion **250**.

Um diese Vermutung zu bestätigen, werden verschiedene Versuche durchgeführt; als Testsystem für eine Reaktion über eine Acylimin-Zwischenstufe wird die meist quantitativ verlaufende Schwefelung mit *iso*-Propylthiol genutzt. Im ersten Experiment wird der *Z*-geschützte ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-methylester **106** mit 0.97 Äquivalenten Sulfurylchlorid versetzt, anschließend gibt man zusätzlich ein Äquivalent Boc-Gly(SET)-OMe **52** zur Reaktionslösung und versetzt nach weiteren 30 Minuten Reaktionszeit mit Base und *iso*-Propylthiol; im Kontrollversuch wird die Chlorierung zum Abfangen des Ethylsulfenylchlorids in Gegenwart eines großen Überschusses Cyclohexen durchgeführt und ansonsten analog verfahren.

<sup>187</sup> Möglicherweise zeigen diese Intermediate **252** höhere Stabilität, also geringere Eliminierungstendenz und werden vor der Bildung des Acylimins gar nicht in das Chlorid überführt, sondern reagieren erst in Gegenwart von Base zum Acylimin bzw. mit Triphenylphosphan zum entsprechenden Phosphoniumsalz.



Zusätzlich wird Ethylsulfenylchlorid<sup>188</sup> auf separatem Weg aus Diethyldisulfid und Sulfurylchlorid hergestellt und für die Dimerisierung von Boc-geschützten ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-methylester **52** eingesetzt.



Die Isolierung einer zweiten über ein Acylimin-Intermediat entstandenen *iso*Propylthio-Verbindung **254** und das in Gegenwart von Cyclohexen negative Kontrollexperiment zeigen ebenso die erfolgreiche und in vergleichbaren Ausbeuten verlaufende Dimerisierung mit Ethylsulfenylchlorid dessen Fähigkeit, analog zum Sulfurylchlorid Thioether-Gruppen in entsprechende Chloride überführen zu können. Möglicherweise sind diese Bedingungen milder und führen daher zu einer verbesserten Ausbeute für die in Kapitel 10.2.2 beschriebene cyclisierende Dimerisierung.<sup>189</sup>

<sup>188</sup> Eine Unterscheidung von Diethyldisulfid und Ethylsulfenylchlorid ist NMR-spektroskopisch über die unterschiedliche Verschiebung der Methylenprotonen möglich.<sup>[220]</sup>

<sup>189</sup> Für die bevorzugte Bildung des Cycloundecen-Rings durch intramolekulare Reaktion könnten neben einer gewissen Vororganisation der beiden Enden durch Wasserstoffbrücken auch kooperative Effekte eine Rolle spielen. So ist denkbar, daß in Gegenwart eines Unterschusses an Sulfurylchlorid die Sulfonium-Spezies **252** intramolekular die zweite Ethylthio-Funktion angreift und so die Bildung der chlorierten Zwischenstufe vermeidet; in Gegenwart von Base und Triphenylphosphan könnten dann die beiden benötigten reaktiven Intermediate (vgl. Mechanismus der Dimerisierung; S.25) direkt in räumlicher Nähe entstehen.

## 10.3 Struktur und Eigenschaften

### 10.3.1 Struktur

Wie bereits kurz erwähnt, unterscheiden sich intramolekulares und intermolekulares Cyclisierungsprodukt **244-Z** und **Z,Z-237** nur geringfügig in ihren NMR-spektroskopischen Daten (vgl. Abbildung 48 und Abbildung 49); beide zeigen infolge der hohen Symmetrie der Verbindungen im Fall des Cycloundecen-Derivats **244-Z** nur einen halben bzw. für den 22-gliedrigen Ring **Z,Z-237** einen viertel Signalsatz.

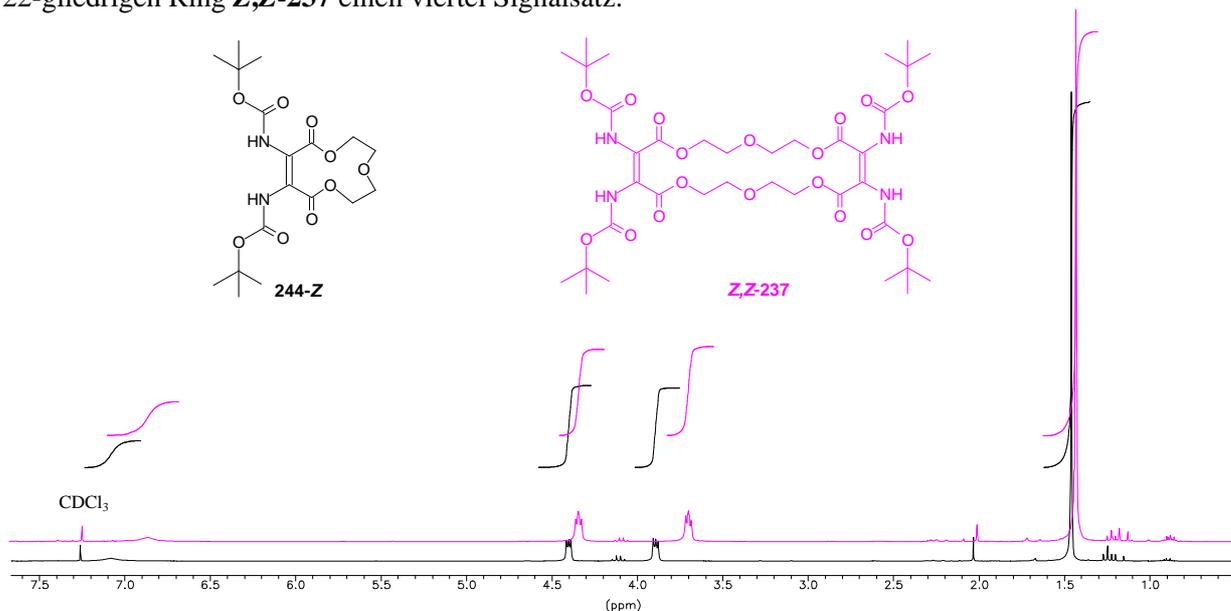


Abbildung 48: Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **244-Z** und **Z,Z-237** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>190</sup>

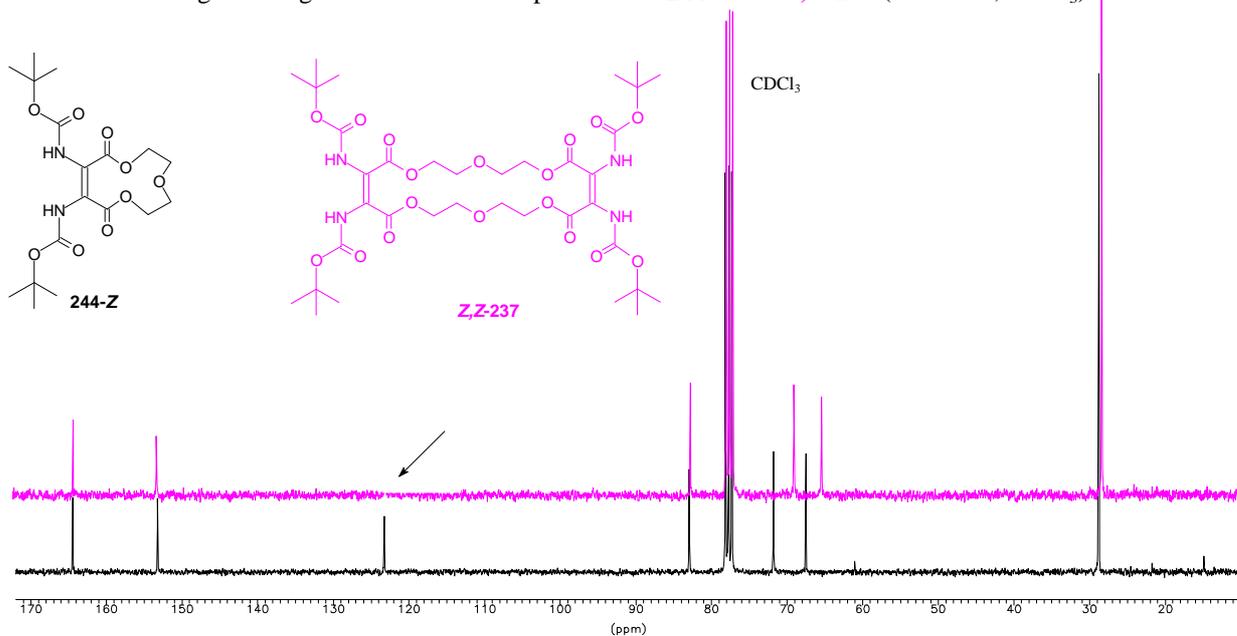


Abbildung 49: Vergleich der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von **244-Z** und **Z,Z-237** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>190</sup>

<sup>190</sup> In beiden Abbildungen gehört das jeweils obere Spektrum (zur besseren Unterscheidung in Hellgrau dargestellt) zum Cyclodocosadien **Z,Z-237**.

Für eine Abschätzung des Potentials beider Kronenether-Verbindungen als Ionencarrier bzw. Kanalbildner fungieren zu können, wird zunächst eine Monte Carlo-Konformationsanalyse (MM2-Kraftfeld) zur Bestimmung der jeweiligen Minimumskonformation vorgenommen. Anhand dieser kann dann die ungefähre Größe des Rings und damit der zur Verfügung stehende Platz für eventuell in Wechselwirkung tretende Ionen in den Ringen ermittelt werden.<sup>191</sup>

Abbildung 50 zeigt den kleinen, ellipsoiden Ring, der mit einer kurzen Halbachse von etwa 1.4 Å und damit einem minimalen Innendurchmesser von 2.8 Å näherungsweise schon eine geeignete Größe für den Ionentransport besitzt.

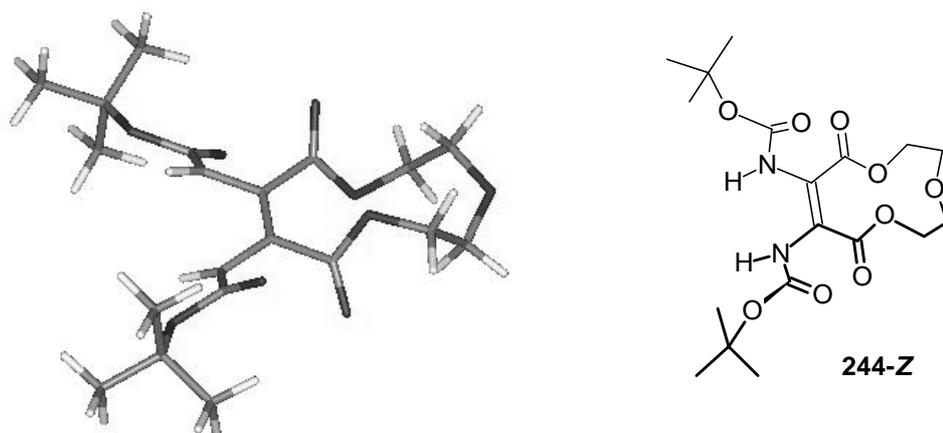


Abbildung 50: Minimumskonformation des Cycloundecen-Derivats **244-Z**

Während die Berechnung des Cyclodocosadiens **Z,Z-237** in unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform durch die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken-Bindungen ein Zusammenfallen des Rings nahelegt, präsentiert sich das Makrolid-Tetralacton in dem membranähnlicheren Lösungsmittel Wasser in einer leicht verdrehten, jedoch im Bereich des zentralen Rings relativ flachen Konformation (vgl. Abbildung 51); in der Membran sollte durch Einlagerung mit Hilfe der unpolaren *tert*-Butylgruppen eine solche Auffaltung ebenfalls möglich sein. Die Aufsicht im Kalottenmodell zeigt eine ellipsoide, kanalähnliche Öffnung. Der abgeschätzte, minimale Abstand zwischen den beiden Carbonylsauerstoffatomen beträgt hier 3.7 Å.

<sup>191</sup> Der Platzbedarf der zu transportierenden Kationen ist sowohl von deren Ionenradius (z. B.  $K^+ = 1.33 \text{ \AA}$ ) als auch von der umgebenden Hydrathülle abhängig und daher nur ungefähr angebar; teilweise ist für den Transport auch Dehydratisierung unter Energieaufwand nötig.<sup>[448]</sup> Für Gramacidin A (**230**) wird der minimale effektive Durchmesser des Kanals mit 2.56 Å angegeben;<sup>[469]</sup> Ghadiris  $\beta$ -Aminosäure-Ringe **235** besitzen eine Porengröße von 2.6-2.7 Å (für die entsprechenden D,L-AS-Ringe ist der Durchmesser 7 Å).<sup>[463]</sup>

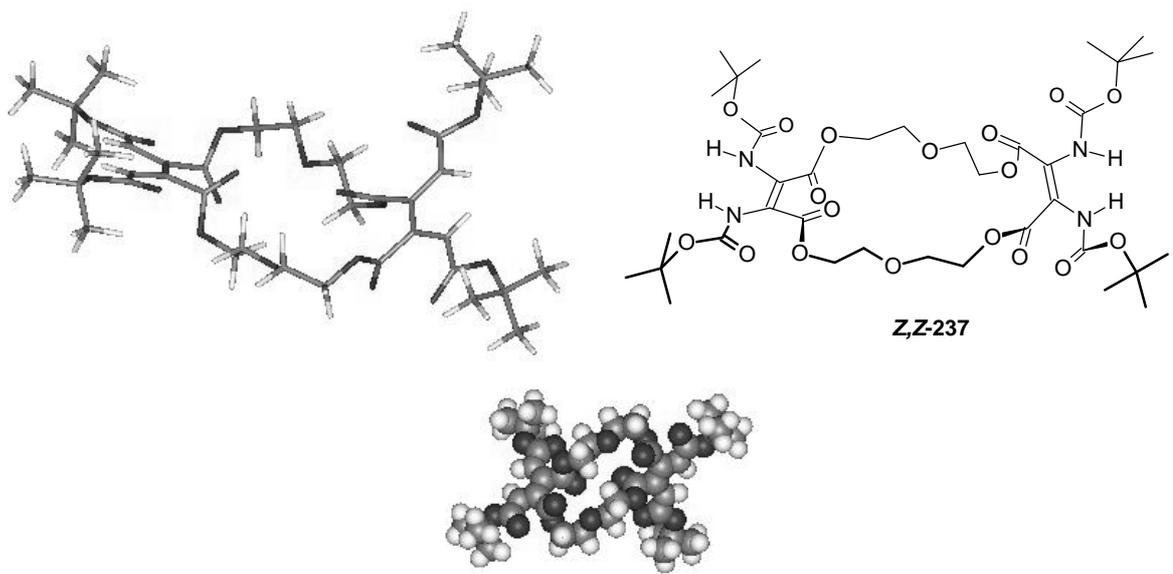


Abbildung 51: Energieoptimierte Struktur des Kronenether-Makrolids **Z,Z-237** mit Kalottenmodell-Darstellung

### 10.3.2 Ionenkanal-Eigenschaften

Die Membran-Aktivität des Kronenether-Makrolids **Z,Z-237** wurde von Frau Dr. A. Knoll<sup>[470]</sup> (Arbeitskreis Prof. Dr. U. Koert, HU Berlin) durch Leitfähigkeitsmessungen an synthetischen, planaren Lipiddoppelschichten für unterschiedliche Ionen und Membranen untersucht.<sup>192</sup> Während sich im Fall des unphosphorylierten Glycerinmonooleat-Lipids (GMO) keinerlei Aktivität feststellen läßt, zeigt das Cyclodocosadien **Z,Z-237** in Sojabohnenlecithin-Membranen (Asolectin) für verschiedene Kationen teilweise kanalähnliche Zustände.<sup>193</sup> Lithium-Ionen erweisen sich als zu groß (vgl. Hydrathülle<sup>[448]</sup>) und zeigen kein entsprechendes Verhalten; für Cäsium-Ionen wird lediglich eine erhöhte Leitfähigkeit der Membran gemessen. Im Fall von Kalium-Ionen (vgl. Abbildung 52) lassen sich jedoch zeitweilig offene und geschlossene Kanalzustände beobachten.<sup>194</sup>

<sup>192</sup> Eine genauere Beschreibung der Meßmethode kann dem Experimentellen Teil entnommen werden (siehe auch Lit.<sup>[464]</sup>).

<sup>193</sup> Entsprechende Ergebnisse konnten nur erhalten werden, wenn Lipid und Verbindung **Z,Z-237** vor der Membranbildung miteinander vermischt wurden (Massenverhältnis etwa 200:1); eine aktive Einlagerung des Kronenethers in das Lipid wird nicht beobachtet. Wie vielfach beschrieben, läßt sich der Einbau in Membranen durch Anbringen von Tryptophan-Resten signifikant erhöhen.<sup>[471, 472]</sup>

<sup>194</sup> Diese Beobachtung ist nur bedingt repräsentativ; weitaus häufiger konnten auch für Kalium nur Ströme mit unterschiedlichen Amplituden beobachtet werden, die sich zeitlich nicht auflösen ließen und nur von erhöhter Leitfähigkeit zeugen.

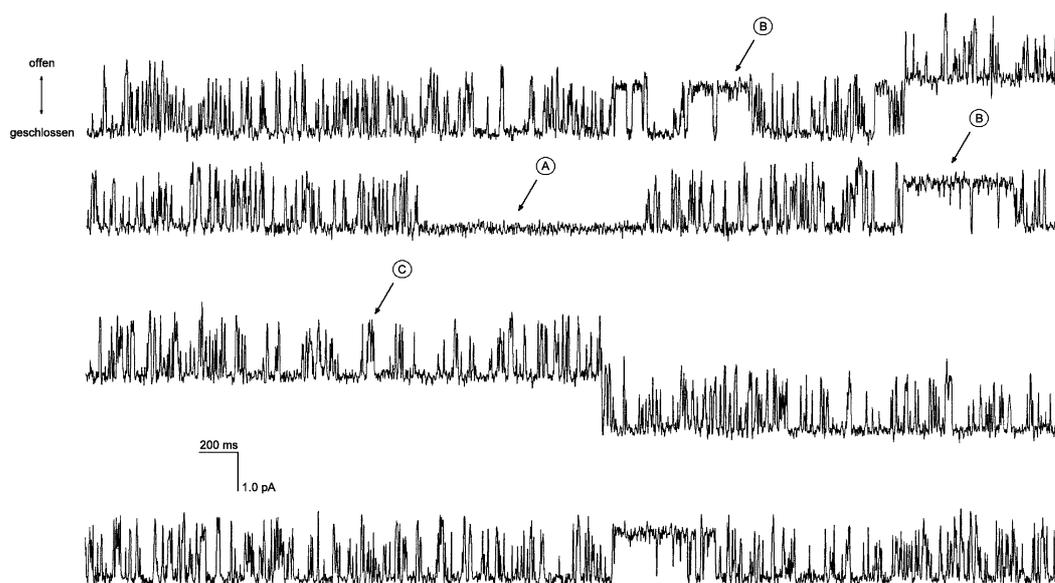


Abbildung 52: Stromspuren der Verbindung **Z,Z-237** in planarer Sojabohnenlipidmembran in 1N KCl-Lösung bei  $U = 150$  mV

Dabei bedeuten die nach oben erfolgenden Auslenkungen von der Grundlinie (A; geschlossener Kanal) die Ausbildung einer "offenen Konformation" (B); man erkennt zusätzlich ein weiteres Leitfähigkeitsniveau (C), das vermutlich die Folge mehrerer gleichzeitiger Kanalöffnungen ist.<sup>195</sup>

Die Öffnungsdauer und Signalhöhe sind charakteristische Größen von Ionenkanälen; so bedeuten die überwiegend auftretenden "Spikes" eine kurze Lebensdauer<sup>196</sup> und damit geringe Stabilität der künstlichen Kanäle, was einem schnellen Konformationswechsel oder Organisations-/Deorganisationsprozeß der Moleküle entspricht. Für die geöffneten Kanäle beträgt die Leitfähigkeit für Kalium-Ionen etwa 10 pS und bewegt sich in der gleichen Größenordnung wie der entsprechende Wert für Gramicidin A (**230**) (26 pS). Eine interessante Größe, um zwischen reinen Ionen-Carrier und echten Kanälen, also Poren, unterscheiden zu können, ist die Ionen-Transportleistung, d. h. die pro Sekunde transportierten Ionen; man nimmt an, daß bei einem Transport von mehr als  $10^7$  Ionen pro Sekunde<sup>197</sup> die Leitfähigkeit durch Kanalbildung

<sup>195</sup> Auch die Bildung einer anderen kanalaktiven Konformation ist denkbar.

<sup>196</sup> Einige artifizielle Ionenkanäle zeigen Kanalöffnungen von mehreren Sekunden, dagegen sind auch natürliche Kanäle mit kurzer Lebensdauer bekannt (z. B. nicotinischer Acetylcholin-Rezeptor: 10 ms); mit einer maximalen Öffnungsdauer  $\tau \cong 0.4$  ms-2.4 s liegen die Werte für die Kanal-Konformation des Kronenether-Makrolids **237** also im üblichen Bereich.

<sup>197</sup> Der entsprechende Maximalwert für Carrier beträgt  $10^4$  Ionen/s; eine neuere Interpretation des Carrier-Modells (vgl. S.155) bietet eine Erklärung für die verringerte Transportleistung: statt des Transports durch Diffusion eines Carrier-Ionen-Komplexes nimmt man an, daß sich auch ein solches Molekül durch die Membran erstreckt und seine Kationenbindungsstelle je nach Konformation dem intra- oder extrazellulären Medium präsentiert. Die Geschwindigkeit dieser Konformationswechsel limitiert den Ionendurchsatz.<sup>[452]</sup>

---

verursacht wird.<sup>[448, 462]</sup> Mit einem Wert von  $9 \cdot 10^9$  Ionen/s scheint dies auch für das Kronenether-Makrolid **237** zuzutreffen;<sup>198</sup> die Kanalsteuerung könnte man sich ähnlich wie bei Ghadiris Nanoröhren<sup>[462, 463]</sup> (siehe S.156) als Selbstorganisations-/Deorganisationsprozeß innerhalb der Röhren sowie durch Ringöffnung und -kollaps durch deren eintretende "Faltung" vorstellen.

---

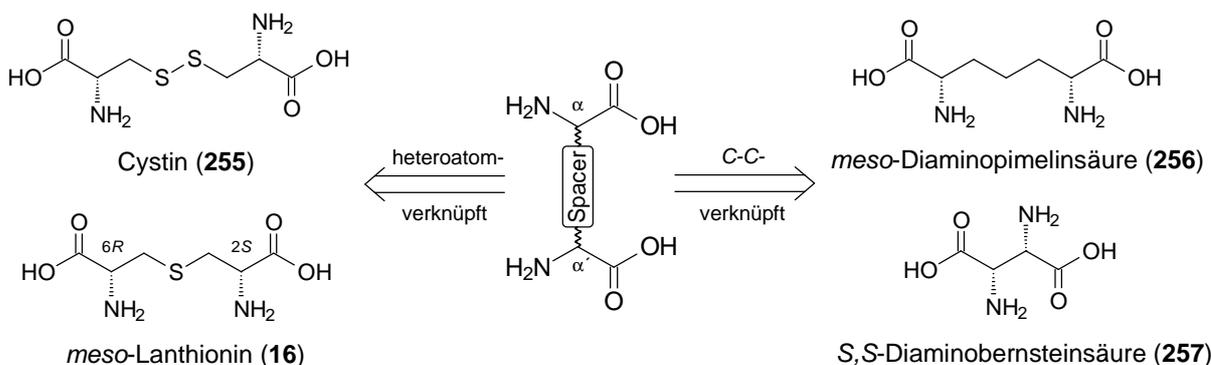
<sup>198</sup> Die Dicke der Lipiddoppelschicht beträgt 50-60 Å (lipophiler Membrankern sowie zwei hydrophile Grenzbereiche von je 10-15 Å); künstlichen Kanäle müssen daher zur Durchquerung des Membrankerns für den Ionentransport mindestens 30 Å Länge besitzen.



# 11 Hydrierung

## 11.1 Diaminodicarbonsäuren

Neben den im Rahmen des einleitenden Kapitels besprochenen  $\alpha,\beta$ -Diaminocarbonsäuren, die man in verschiedenen Varianten beispielsweise in marinen Peptiden wie dem Keramamid F (**23**) (siehe S.20) oder Theonellamid F (**27**) (vgl. S.21), aber auch in terrestrischen Vertretern wie den Capreomycinen (z. B. **13**, S.17) findet,<sup>199</sup> spielen auch Diaminodicarbonsäuren als tetrafunktionelle Bausteine eine wichtige Rolle zur Kettenverknüpfung und damit zur konformativen Fixierung von Peptiden und Proteinen. Bereits erwähnt wurden die proteinogenen  $\alpha,\alpha'$ -Diaminodicarbonsäuren Cystin (**255**) und die verschiedenen Thioether-Aminosäuren der Lantibiotika (siehe S.18ff), bei denen ein cross-link der  $\alpha$ -Kohlenstoffatome über eine heteroatomhaltige Brücke erfolgt. Aber auch reine C-C-verknüpfte Vertreter wie die *meso*-Diaminopimelinsäure (DAP) (**256**),<sup>[47, 477, 478]</sup> die sowohl als verbrückendes Element in den Peptidoglycan-Zellwänden Gram-negativer Bakterien als auch als biosynthetischer Vorläufer von L-Lysin im bakteriellen Stoffwechsel interessante Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Antibiotika bietet,<sup>200</sup> oder die direkt verknüpfte (*S,S*)-(+)-Diaminobornsteinsäure (*S,S*-**257**), die aus *Streptomyces rimosus* isoliert werden konnte,<sup>[480]</sup> zeigen die Vielfalt dieser Strukturelemente in der Natur.



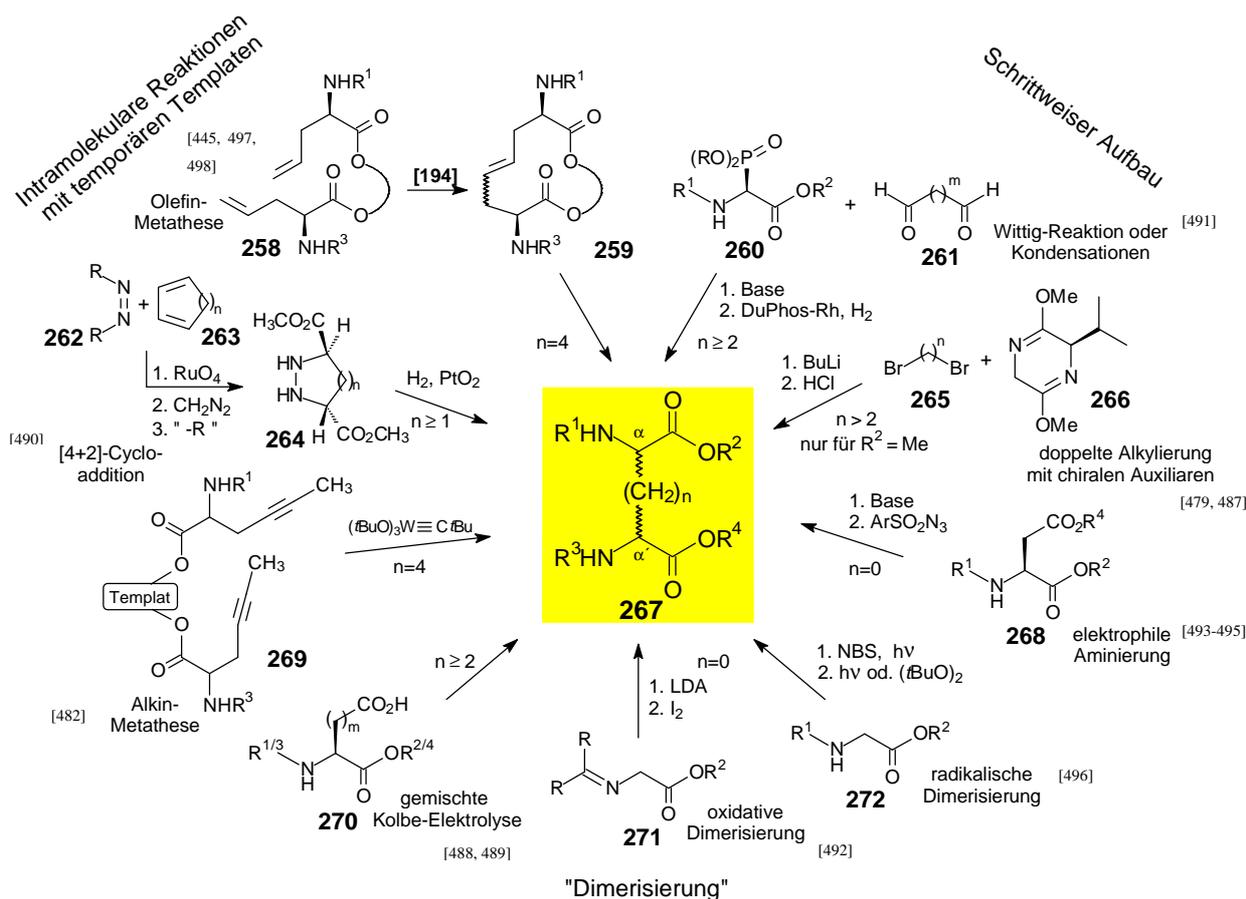
Schema 23: Bauprinzipien natürlicher Diaminodicarbonsäuren anhand ausgewählter Beispiele

<sup>199</sup> Eine ausführliche Übersicht zu natürlichen Diaminocarbonsäuren und verschiedenen Synthesemethoden bieten zahlreiche aktuelle Artikel.<sup>[473-476]</sup>

<sup>200</sup> Ausgehend von L,L-DAP wird die *meso*-Form **256** mit Hilfe der L,L-DAP-Epimerase gebildet und anschließend durch stereoselektive Decarboxylierung in die für das Wachstum von Bakterien und Pflanzen essentielle Aminosäure L-Lysin überführt. Da Säugetieren dieser Biosyntheseweg fehlt, könnten spezifische Inhibitoren der an der von Pyruvat und Aspartat ausgehenden Umwandlung beteiligten Enzyme möglicherweise antibiotische Aktivität in Kombination mit geringer Säugetiertoxizität zeigen.<sup>[479]</sup>

Diesem natürlichen Restriktionsprinzip versuchen auch zahlreiche synthetische Konzepte Rechnung zu tragen; so wird in Peptidomimetika nicht nur Cystin durch das stabilere Lanthionin (**16**) ersetzt,<sup>[481]</sup> sondern man findet auch den Einsatz verschiedener nicht-natürlicher Diaminodicarbonsäuren.<sup>201</sup>

Das folgende Schema gibt einen grundsätzlichen Überblick über die verschiedenen Synthesemöglichkeiten C-C-verknüpfter Diaminodicarbonsäuren **267**.

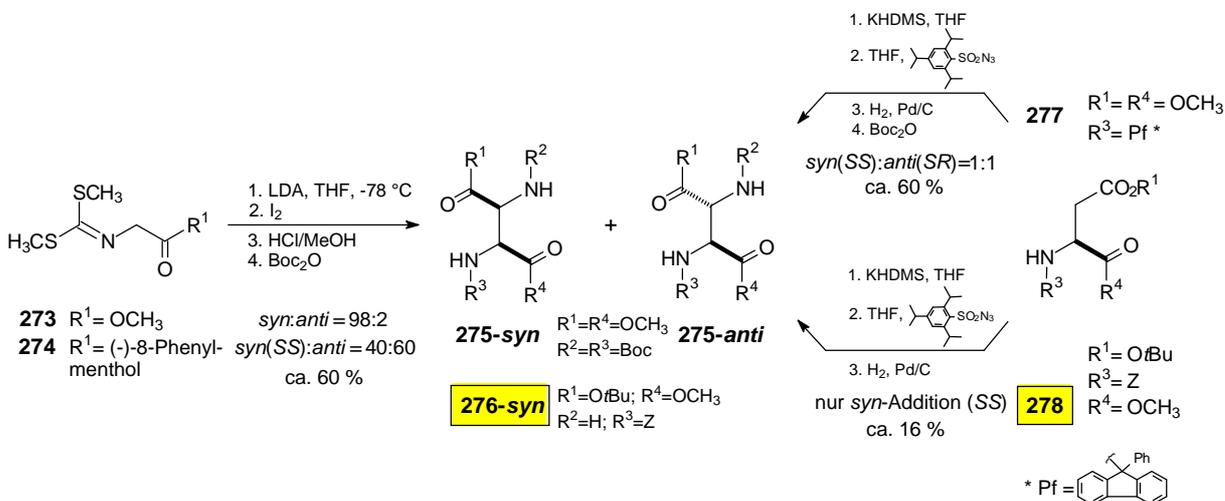


Schema 24: Synthesemöglichkeiten für Diaminodicarbonsäuren **267** im Überblick

Vor allem die diastereomeren- bzw. enantiomerenreine Darstellung orthogonal geschützter Bausteine stellt eine Herausforderung für die organische Synthese dar. Neben Chiral Pool-Synthesen (ausgehend von natürlichen Aminosäuren) werden hierfür auch Cycloadditionen<sup>[490]</sup> oder - im Rahmen des schrittweisen Aufbaus - stereoselektive Reaktionen, wie asymmetrische Hydrierung<sup>[491]</sup> oder Alkylierung mit Hilfe chiraler Auxiliare (Schöllkopf-Verfahren)<sup>[479, 487]</sup> eingesetzt.

<sup>201</sup> Die meisten Synthesen konzentrieren sich auf Derivate der als Dicarba-Analogon des Cystins bekannten Diaminosuberinsäure ( $n = 4$ ; auch: Diaminokorksäure), für deren enantiomerenreine Synthese inzwischen diverse Beispiele veröffentlicht wurden;<sup>[482, 483]</sup> aber auch Alkenyl-, Alkinyl- oder Cyclopropyl-Verbrückungen sind beispielsweise bekannt.<sup>[484-486]</sup> Neben "doppelten"  $\alpha$ -Aminosäuren ist auch der Einsatz einer doppelten, gekreuzten  $\gamma$ -Aminosäure für die konformative Fixierung denkbar.<sup>[277]</sup>

Oftmals sind für bioaktive Peptidomimetika gerade die kürzeren Verbrückungen interessant,<sup>202</sup> jedoch stehen für die Synthese vielseitiger Derivate der direktverknüpften Diaminobornsteinsäure<sup>203</sup> nur wenige Möglichkeiten zur Verfügung.<sup>204</sup>



Schema 25: Diastereomerenreine bzw. enantiomerenreine Synthese von Diaminobornsteinsäure-Derivaten **275** bzw. **276**<sup>205</sup>

Neben einer oxidativen Dimerisierung zu symmetrischen Bornsteinsäurederivaten **275**,<sup>[492]</sup> bei der durch Verwendung chiraler Estergruppen asymmetrische Induktion für das *syn*-Derivat erreicht werden kann, läßt sich in zwei ähnlichen Varianten durch Chiral Pool-Synthese ausgehend von Asparaginsäure **277** bzw. **278** mit Hilfe einer elektrophilen Aminierung des Dienolats als Schlüsselschritt in Abhängigkeit von den eingesetzten Schutzgruppen ein symmetrischer oder

<sup>202</sup> Beispielhaft sei hier die Entwicklung hematoregulatorisch wirksamer Peptide auf der Basis des aus menschlichen Leukozyten isolierten, cystinverbrückten Peptids HP5b genannt, für die gezeigt werden konnte, daß nicht nur der Cystin-Ersatz durch die dicarba-analoge Suberinensäure, sondern vor allem die Verkürzung der C-C-Brücke um zwei C-Atome (Diaminoadipinsäure) zur deutlichen Verbesserung der Wirksamkeit führt.<sup>[499]</sup>

<sup>203</sup> Verschiedene Untersuchungen belegen, daß Diaminobornsteinsäure (DAB) auch als potentieller Ligand für Aspartat- bzw. Asparagin umsetzende Enzyme dienen kann.<sup>[500]</sup> L-Asparaginase bindet beispielsweise *erythro*-Diaminobornsteinsäure-monoamid (*erythro*-β-Aminoasparagin), behandelt jedoch nur das L-Isomer als Substrat; aufgrund des Asparagin-Bedarfs einiger Tumore macht diese Beobachtung die Diaminosäuren zu potentiellen Leitstrukturen für eine alternative Therapie Asparagin-benötigender Tumore.<sup>[501]</sup> Zudem eignen sich Derivate der DAB als vicinales Diamine auch als Liganden, wie das Beispiel eines antitumoraktiven *cis*-Palladium-Komplexes zeigt.<sup>[502]</sup>

<sup>204</sup> Die Grundkörper der *meso*-Form bzw. des mit Hilfe von Brucin-Salzen trennbaren D,L-Racemats der Diaminobornsteinsäure können zwar durch Substitutionsreaktion aus den entsprechenden Bromderivaten gewonnen werden, sind aber aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit und dem daraus resultierenden Verhalten nur schwer derivatisierbar und für die Peptidsynthese wenig geeignet; so zeigen sie beispielsweise auch keine Reaktion mit Ninhydrin.<sup>[503, 504]</sup>

<sup>205</sup> Falls Chiralitätsdeskriptoren angegeben sind, handelt es sich um die Bildung reiner Enantiomere; in allen anderen Fällen entstehen diastereoselektiv entsprechende racemische Gemische von **275-syn** und/oder **275-anti**.

---

selektiv differenzierbarer Baustein **276-syn** erhalten.<sup>[493-495]</sup> Nachteil dieser Methoden<sup>206</sup> sind jedoch die vergleichsweise große Stufenzahl der linearen Synthese und die Notwendigkeit einer eigenständigen Synthese für die einzelnen Stereoisomere.

Die Möglichkeit der stereospezifischen Hydrierung ungesättigter Diaminodicarbonsäuren (vgl. Kapitel 2), d. h. heteromerer Aminosäure- und Peptiddimere, verspricht dagegen einen schnellen Zugang zu orthogonal geschützten Derivaten der Diaminobornsteinsäure **257** und soll im folgenden näher beleuchtet werden.

## 11.2 Hydrierung von Dehydroaminosäuren

Neben der stereospezifisch verlaufenden klassischen Reduktion von ungesättigten Verbindungen mit Wasserstoff an Edelmetalloberflächen<sup>[505]</sup> hat sich die homogene asymmetrische Hydrierung mit Rhodium-Verbindungen in Folge der Entdeckung des ersten praktisch anwendbaren Katalysators (PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>RhCl durch Wilkinson zu einem wichtigen Werkzeug der asymmetrischen Synthese entwickelt.<sup>[506]</sup> Die katalytische Hydrierung von Dehydroaminosäuren mit chiralen Rhodium(I)-Komplexen, deren bekanntestes Beispiel wohl der zur kommerziellen Synthese von L-DOPA eingesetzte Monsanto-Prozeß ist,<sup>[507]</sup> zählt zu den effektivsten Methoden für die Synthese von meist nicht-natürlichen D- oder L-Aminosäuren.<sup>[508, 509]</sup> Detailliert untersucht ist im Zusammenhang mit der Frage des bisher nicht eindeutig geklärten enantioselektiven Schritts der Reaktion nicht nur der Mechanismus der Hydrierung, sondern auch die stete Entwicklung neuartiger Phosphan-Liganden, deren Leistungsfähigkeit standardmäßig an *N*-Acylacrylsäurederivaten getestet wird.<sup>[506, 510]</sup>

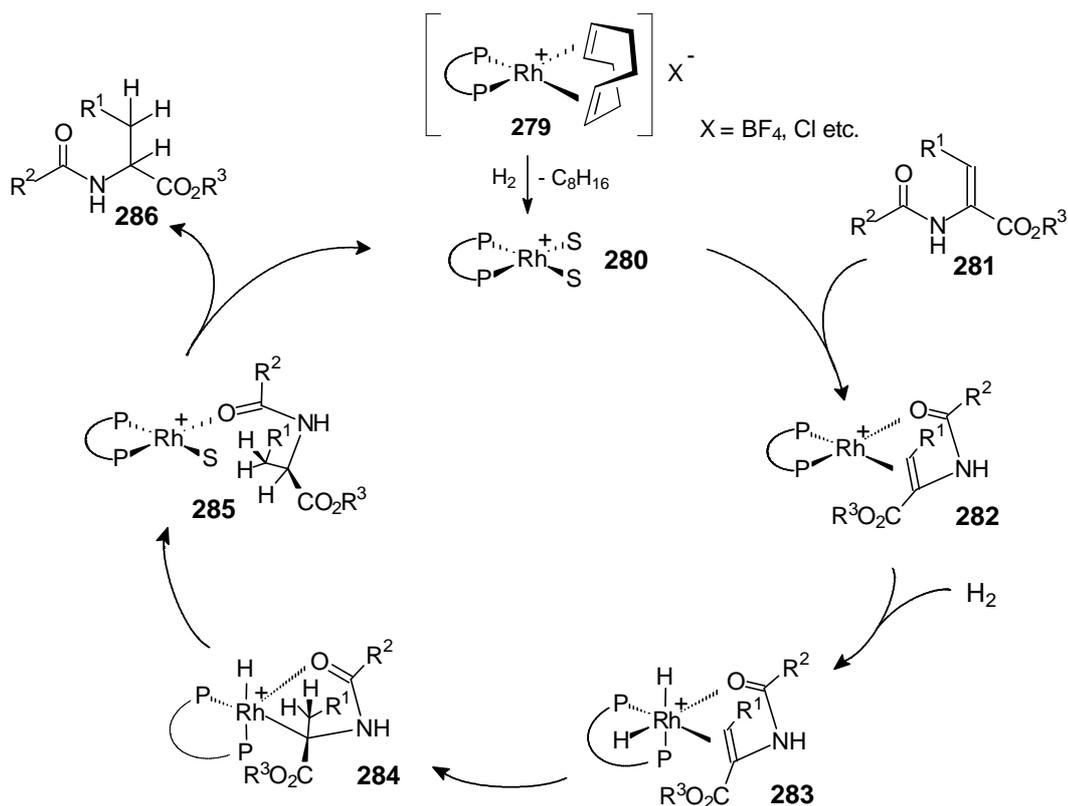
Das folgende Schema zeigt einen vereinfachten Überblick über den postulierten Mechanismus der Reaktion;<sup>207</sup> dabei spielt die Koordination der Dehydroaminosäure über das *N*-Acyl-Carbonylsauerstoffatom eine wichtige Rolle.<sup>208</sup>

---

<sup>206</sup> Die in Schema 24 beschriebene, zu symmetrischen Derivaten führende radikalische Dimerisierung<sup>[496]</sup> kann aufgrund fehlender Diastereoselektivität und der vergleichsweise geringen chemischen Ausbeuten ( $\leq 37\%$ ) nicht als geeignete Synthesemethode betrachtet werden.

<sup>207</sup> Für die Enantioselektivität der Reaktion nimmt man die parallele Bildung zweier diastereomerer Substratkomplexe an, in deren Folge sich sowohl als geschwindigkeitsbestimmender als auch als die Chiralität des Produkts entscheidender Schritt die oxidative Addition von Wasserstoff an diese Substratkomplexe in zwei unabhängigen Katalysezyklen anschließt. Dabei reagiert das weniger bevorzugt entstehende Diastereomer in seinem Cyclus ("minor manifold") schneller mit Wasserstoff und sorgt so für die bevorzugte Bildung eines Enantiomeren.<sup>[511]</sup>

<sup>208</sup> Erst kürzlich wurde auch die enantioselektive Hydrierung von Olefinen ohne zweite Metall-Koordinationsmöglichkeit beschrieben.<sup>[512]</sup>

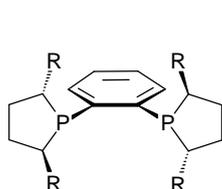
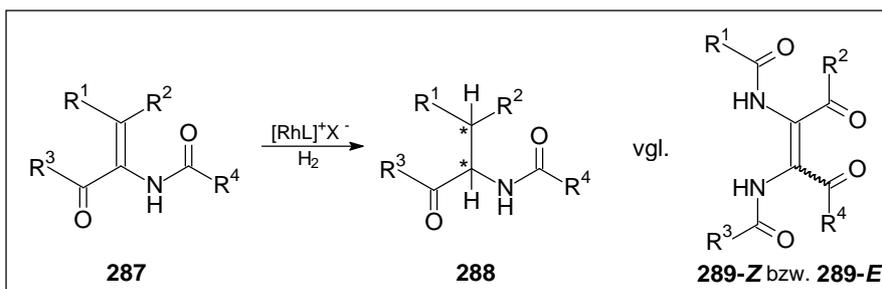


Schema 26: Vereinfachte Darstellung des grundsätzlichen Verlaufes der homogenen Hydrierung<sup>209</sup>

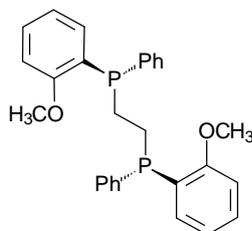
War die Anwendung der Reaktion bis vor kurzem auf *Z*-konfigurierte trisubstituierte  $\beta$ -Aryl-*N*-Acyl-Systeme **287** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Ar}$ ) mit für Folgereaktionen nur wenig geeigneten *N*-Acetyl- bzw. *N*-Benzoyl-Schutzgruppen ( $\text{R}^4 = \text{CH}_3, \text{Ph}$ ) beschränkt, so lassen sich mit Hilfe einiger chelatisierender Diphosphane, wie beispielsweise mit den verschiedenen Duphos-Liganden **290**<sup>[508, 516]</sup> oder einigen sich durch besondere Stabilität auszeichnenden Ferrocenyl-Phosphanen, wie vom FERRIPHOS-Typ **291**<sup>[517, 518]</sup> oder den *trans*-chelatisierenden Trap-Liganden **292**,<sup>[519]</sup> auch für die Umsetzung *N*-Carbamat-geschützter ( $\text{R}^3 = \text{OR}$ ) sowie  $\beta, \beta$ -verzweigter Dehydroaminosäure-ester **287** ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 \neq \text{H}$ ) gute chemische Ausbeuten und hohe Enantioselektivitäten erzielen.<sup>[520]</sup>

<sup>209</sup> Der Mechanismus der Reaktion scheint stark von Substrat, Katalysator und Reaktionsbedingungen abzuhängen; so gibt es in einigen Fällen neben dem oben beschriebenen "ungesättigten Weg" auch Hinweise auf einen hinsichtlich des Zeitpunktes der Substratbindung anderen Mechanismus ("Dihydrid-Route"). Neuere Arbeiten konnten auch die Reversibilität verschiedener Schritte im Mechanismus zeigen, so daß man für die dort untersuchten Systeme im Gegensatz zur ursprünglichen Beschreibung (vgl. Fußnote<sup>207</sup>) annimmt, daß der erste irreversible und gleichzeitig geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion die Insertion von Wasserstoff in die Rh-C-Bindung ist.<sup>[513-515]</sup>

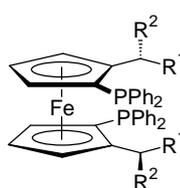
"klassisch":  
 $R^1 = H; R^2 = Ar$   
 $R^4 = CH_3, Ph$   
 seltener auch:  
 $R^1, R^2 = Alk, Ar, H$   
 $R^4 = OR$



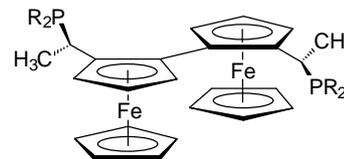
Diphos (**290**)



Dipamp (**291**)



FERRIPHOS (**292**)



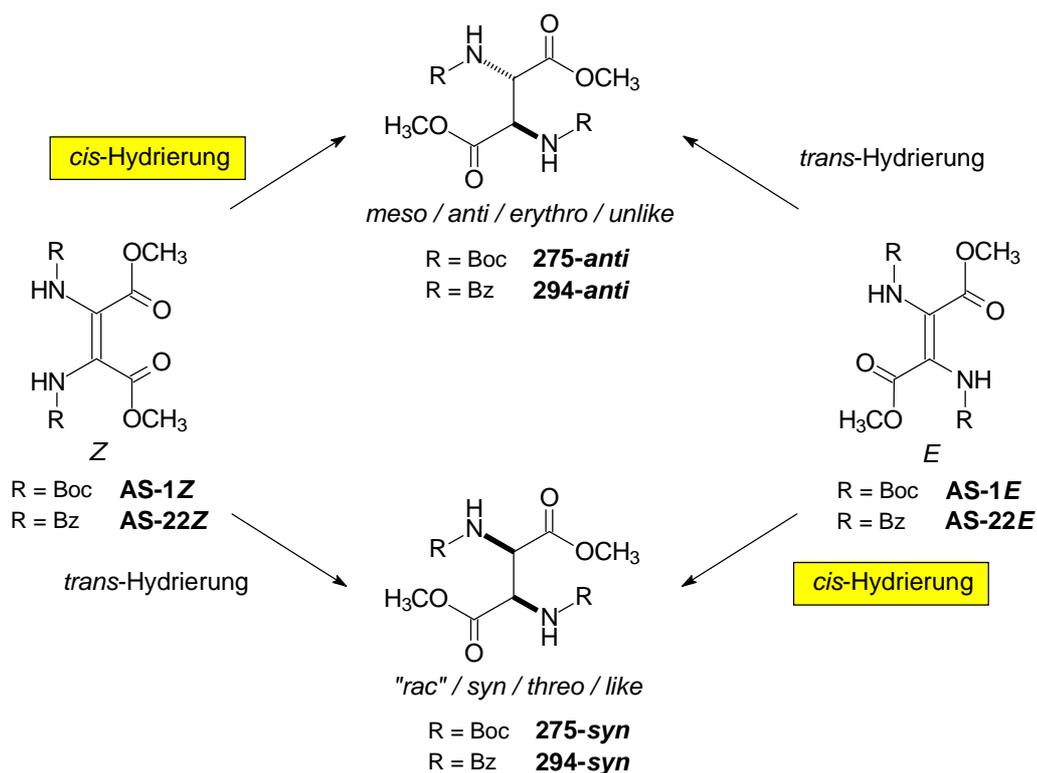
(*R,R*)-(*S,S*)-TRAP (**293**)

Die Hydrierung der dimeren Aminosäuren und Peptide **289** beinhaltet jedoch nicht nur die Herausforderung des Einsatzes leicht entfernbare, möglichst orthogonale Schutzgruppen und der doppelten  $\beta$ -Verzweigung, sondern zugleich die Reduktion der stark desaktivierten Doppelbindung.<sup>210</sup>

### 11.3 Hydrierung von Aminosäuredimeren

Basierend auf ersten Untersuchungen von Jäger<sup>[130]</sup> soll eine allgemein anwendbare Methode für die Reduktion dimerer Aminosäure- und Peptidderivate zu den korrespondierenden Diaminobornsteinsäure-Verbindungen entwickelt werden; dabei soll auch die bisher nicht berücksichtigte Frage der bei der Hydrierung erhaltenen Stereochemie der Produkte geklärt werden. Als Testsystem werden dazu zunächst die beiden Isomerenpaare der homomeren Aminosäuredimere **AS-1** und **AS-22** herangezogen. Das Schema zeigt den Zusammenhang der möglichen stereoisomeren Produkte der beiden Doppelbindungsisomere in Abhängigkeit vom Verlauf der Hydrierung.

<sup>210</sup> Über die katalytische Hydrierung vergleichbarer Systeme mit doppelter Heteroatomsubstitution sowie zusätzlichen elektronenziehenden Gruppen ist in der Literatur nur wenig bekannt;<sup>[521]</sup> erst kürzlich wurde jedoch von Robinson<sup>[476, 522]</sup> erstmals die asymmetrische Hydrierung von geschützten  $\alpha,\beta$ -Diaminopropensäureestern beschrieben. Zur geringen Reaktivität der Dimeren-Doppelbindung vergleiche auch: Fußnote<sup>131</sup>; S.129, sowie deren fehlende Neigung zu Metathesereaktionen (vgl. Kapitel 9.1 ff.).



Schema 27: Stereochemische Betrachtungen zur Hydrierung doppelbindungsisomerer Edukte

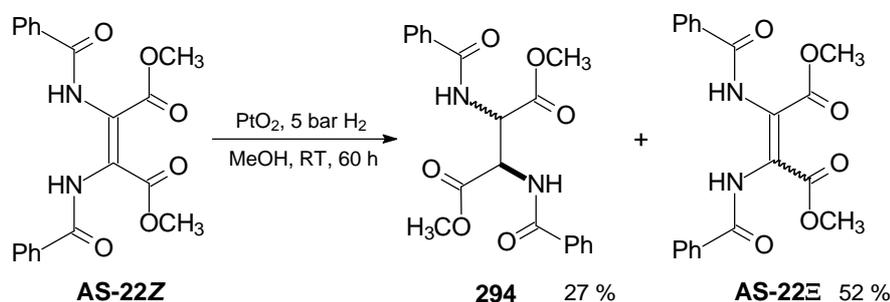
Neben der einfachen Zugänglichkeit beider Doppelbindungsisomere (vgl. Kapitel 2.1 und 6.1) ist die Möglichkeit der chromatographischen Kontrolle des Erfolges der Reaktion für beide Testdimere von großen Vorteil. Während das Benzoylderivat **AS-22** auch die Verwendung drastischerer Reaktionsbedingungen (Säurezusatz, hohe Temperatur etc.) erlaubt, kann im Fall des Boc-geschützten Systems die Stereochemie der Produkte durch einfachen Vergleich mit Literaturdaten bestimmt werden.<sup>[493]</sup>

### 11.3.1 Heterogene Hydrierung und weitere Methoden

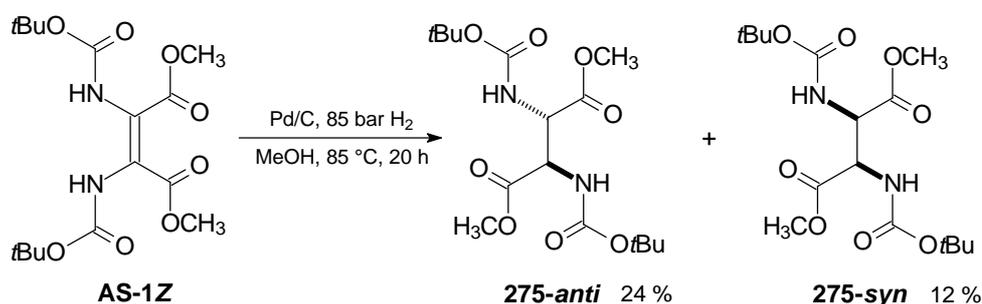
Zunächst wird versucht, die von Jäger<sup>[130]</sup> erfolgreich beschriebene heterogene Hydrierung an Edelmetallkatalysatoren auf das oben vorgestellte Testsystem zu übertragen und gleichzeitig eventuelle Stereopräferenzen der Reaktion zu klären.

Unter vergleichsweise milden Bedingungen (PtO<sub>2</sub>/5 bar H<sub>2</sub>/MeOH) erhält man ausgehend vom Benzoyldimer **AS-22Z** neben unumgesetzten, teilweise isomerisierten Edukt das hydrierte

Produkt **294** in einer Ausbeute von 27 %, <sup>211</sup> das jedoch in Form eines chromatographisch nur schwer trennbaren Stereoisomeren-Gemisches vorliegt. <sup>212</sup>



Alle folgenden Versuche werden daher zur Vermeidung dieser Problematik mit dem Boc-geschützten Aminosäuredimeren **AS-1Z** durchgeführt. Statt der erwarteten, ausschließlichen Bildung der *meso*-Verbindung durch *cis*-Addition findet man auch hier ein Gemisch beider Stereoisomere. Die Steigerung der Reaktionstemperatur und des Wasserstoffdrucks führt schließlich mit Palladium/Kohle zu einem nicht befriedigenden, maximalen Umsatz von 36 %, bei dem zudem die beiden Diastereomere **275-anti** und **275-syn** im Verhältnis von 2:1 entstehen. <sup>213</sup>



Die geringe Selektivität der Hydrierungsreaktion ist vermutlich eine Folge der bei langen Reaktionszeiten an der Katalysatoroberfläche stattfindenden Isomerisierungsprozesse <sup>214</sup> der chemisorbierten Olefine. <sup>[523]</sup>

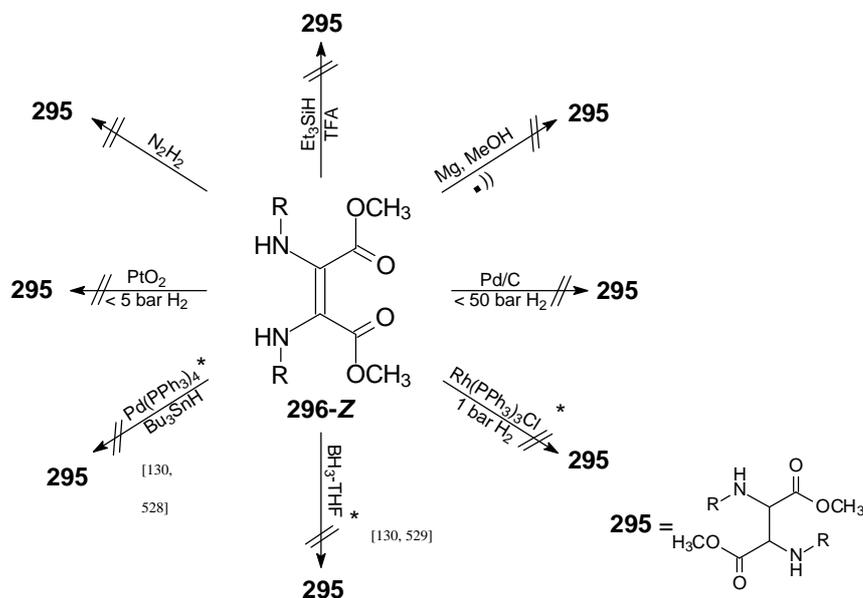
<sup>211</sup> Aufgrund der für heterogen katalysierte Hydrierungen bekannten *cis*-Selektivität nimmt man an, daß es sich beim Hauptprodukt der Reaktion um das *meso*-Produkt **294-anti** handelt (vgl. Schema 27). Ein zusätzliches Argument für diese Annahme ist das Polaritätsverhältnis der beiden Diastereomere, das im Trend (d.h. höhere Polarität für die *meso*-Verbindung) mit dem der eindeutig zuzuordnenden Boc-Derivate **275** übereinstimmt.

<sup>212</sup> Auch die Erhöhung von Temperatur und Druck, sowie Säurezusatz oder die Verwendung von Pd/C führen nur zu einer geringfügigen Verbesserung der Ausbeute, bewirken jedoch keine Verbesserung der Stereoselektivität der Reaktion.

<sup>213</sup> Schon bei leicht abgemilderten Reaktionsbedingungen (80 bar, 60 °C) kann kein Produkt mehr isoliert werden. Die erhöhte Temperatur scheint daher für den Erfolg der Hydrierung dieses Doppelbindungssystems von großer Bedeutung zu sein.

<sup>214</sup> Gestärkt wird diese Vermutung durch die parallel zum unumgesetzten Edukt **AS-22Z** mögliche Detektion des isomerisierten Edukts **AS-22E**.

Ebenfalls erfolglos blieben die für ähnliche Systeme beschriebene Transferhydrierung mit  $\text{Et}_3\text{SiH/TFA}$ ,<sup>[524]</sup> die Reduktion mit Magnesium in Methanol und Ultraschall<sup>[525]</sup> sowie die Diimin-Reduktion.<sup>[526, 527]</sup> Die folgende Graphik faßt die erfolglosen Versuche zur Hydrierung der Dimerendoppelbindung unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Jäger<sup>[130]</sup> (mit \* gekennzeichnet) zusammen.<sup>215</sup>



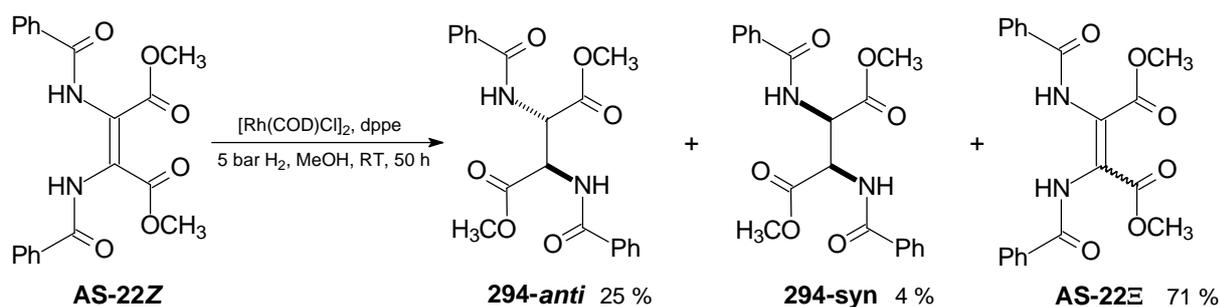
## 11.4 Homogene Hydrierung von Aminosäure- und Peptiddimeren

Auch erste Untersuchungen zur homogenen Hydrierung am Benzoyldimeren **AS-22Z** und mit 1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan (dpe) als chelatisierendem Phosphan zeigen, daß unter üblichen Bedingungen ( $\leq 5$  bar  $\text{H}_2$ , RT, MeOH) keine vollständige Hydrierung der Doppelbindung erreicht werden kann (Umsatz  $< 30\%$ );<sup>216</sup> die langen Reaktionszeiten bedingen wiederum teilweise Isomerisierung des Edukts sowie die Bildung eines Gemisches der beiden möglichen stereoisomeren Produkte.<sup>217</sup>

<sup>215</sup> Aufgrund der Erfahrung der mit  $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$  selektiv erfolgenden Reduktion der Carbonylfunktion bei den Ketodimeren (vgl. Kapitel 5.6.1; S.95ff.) wird für die Esterderivate **AS-E** und **AS-Z** auf entsprechende Versuche zur hydridischen Doppelbindungsreduktion verzichtet.

<sup>216</sup> Wegen der Oxidationsempfindlichkeit der Phosphanliganden ist stets darauf zu achten in entgasten, d. h. desoxygenierten Lösungsmitteln zu arbeiten; nähere Details zur Durchführung der Hydrierungen können dem Experimentellen Teil (Kapitel 12.13) entnommen werden.

<sup>217</sup> Die teilweise Substratisomerisierung während homogener Hydrierungen ist in der Literatur vor allem für die schwer hydrierbaren *E*-Dehydroaminosäureester beschrieben.<sup>[530, 531]</sup> Ob die Isomerisierung im Fall der Dimere in Analogie zur oben beschriebenen Ursache durch Komplexierung/Dekomplexierung des Olefins erfolgt, ist ungeklärt.



Auch Variation des Katalysatorssystems (Gegenion  $\text{BF}_4^-$ , andere Phosphanliganden etc.) sowie des Solvens führen bei sonst analogen Bedingungen nicht zu einer Verbesserung des Umsatzes bzw. der Stereoselektivität.

### 11.4.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen

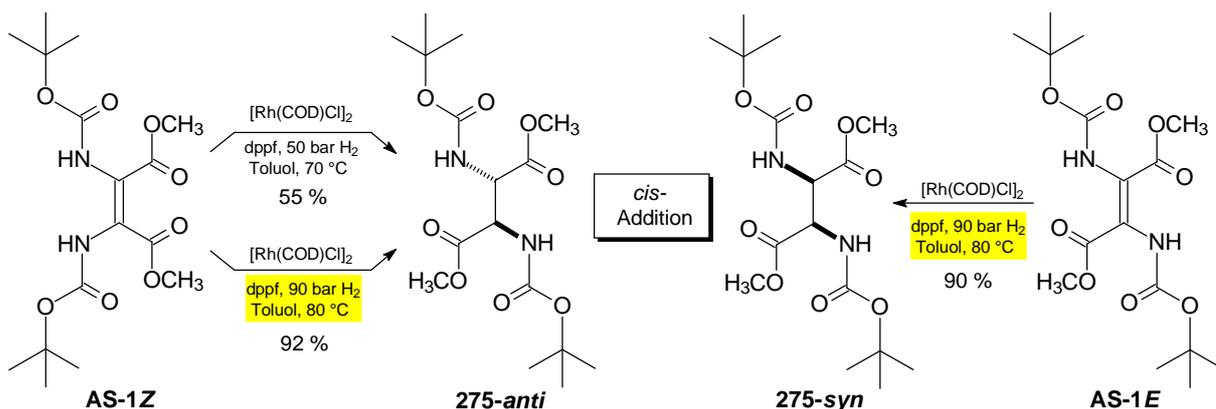
Aufgrund der problematischen Trennbarkeit der stereoisomeren Produkte des Di-*N,N'*-Benzoylbernsteinsäurederivats **294** wird die Optimierung der Methode am Boc-System **AS-1Z** untersucht; als Phosphanligand dient das auch bei höheren Temperaturen stabile 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf).<sup>[532, 533]</sup> Zudem wird abs. Toluol<sup>218</sup> als höhersiedendes Lösungsmittel eingesetzt;<sup>[521]</sup> um Oxidation der Liganden zu vermeiden, wird das Solvens zusätzlich entgast.

Bei Erhöhung von Temperatur und Druck auf 70 °C und 50 bar kann in 55 % Ausbeute nur ein einziges Diastereomer isoliert werden, das durch Vergleich mit Literaturdaten als das erwartete *meso*-Produkt **275-anti** identifiziert werden kann.<sup>219</sup> Weitere Optimierung und Verschärfung der Reaktionsbedingungen erlaubt schließlich bei 90 bar Wasserstoffdruck<sup>220</sup> und 80 °C die Isolierung des gewünschten Produkts **275-anti** in einer sehr hohen Ausbeute von 92 %.

<sup>218</sup> Die Rolle  $\pi$ -koordinationsfähiger Lösungsmittel, wie beispielsweise Toluol, wird in der Literatur allerdings kontrovers diskutiert; so wird neben erfolgreichen Beispielen<sup>[522]</sup> auch berichtet, daß durch Koordination des Solvens an den Katalysatorkomplex dessen Aktivität stark vermindert werden kann.

<sup>219</sup> Der in Kapitel 11.2 (S.175) vorgestellte Reaktionsmechanismus beinhaltet eine mögliche Erklärung für die gut belegte *cis*-selektive  $\text{H}_2$ -Addition bei Hydrierungen mit Rhodium-Komplexen.<sup>[534, 535]</sup>

<sup>220</sup> Die Notwendigkeit eines ähnlich hohen Drucks wird in der Literatur (z. B. Hydrierung eines tetrasubstituierten Enamids mit chiralen Ruthenium-Katalysator)<sup>[536]</sup> nur selten beschrieben; in der Regel bleiben die Drücke unter 30 bar.



Die Durchführung der Hydrierung mit dem entsprechenden *E*-konfigurierten Edukt **AS-1E** unter analogen Bedingungen ergibt in 90 % Ausbeute das racemische Gemisch des doppelt Boc-geschützten Diaminobornsteinsäuredimethylesters **275-syn** und beweist damit die postulierte strenge Stereospezifität der Reaktion.<sup>221</sup>

Im folgenden sollen die optimierten Reaktionsbedingungen auch an komplexeren Systemen getestet werden und die Methode für die Synthese eines orthogonal geschützten Bausteins eingesetzt werden.

### 11.4.2 Homogene Hydrierung von Dipeptiddimeren

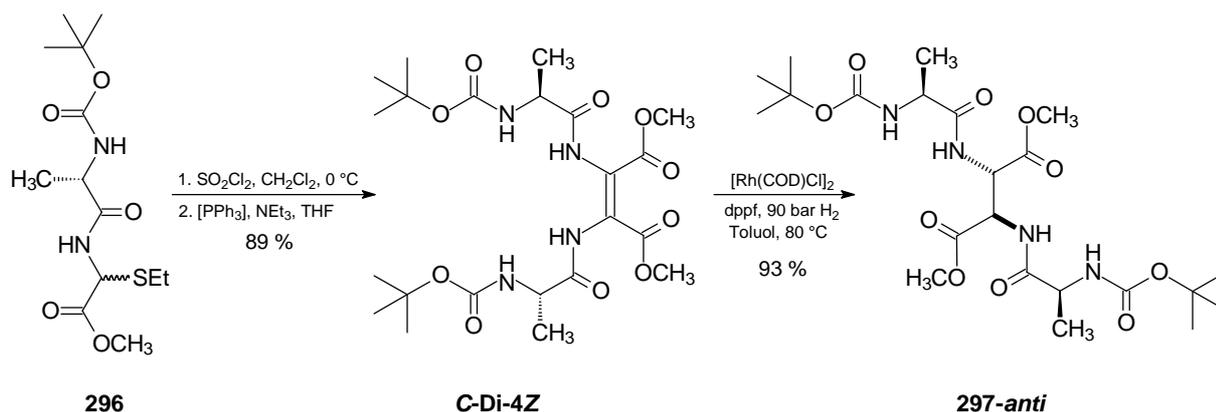
Zur Untersuchung des Einflusses benachbarter Stereozentren wird ein symmetrisches, C-terminal verknüpftes Dipeptiddimer benötigt; das entsprechende Alanin-Derivat **C-Di-4Z** läßt sich unter Standardbedingungen in 89 % Ausbeute darstellen.

Bei der Hydrierung erhält man gemäß der *cis*-Addition von Wasserstoff nur das *anti*-Diastereomer **297-anti**;<sup>222</sup> die benachbarten Stereozentren scheinen also keinen Einfluß auf die Hydrierung der Doppelbindung zu haben.<sup>223</sup>

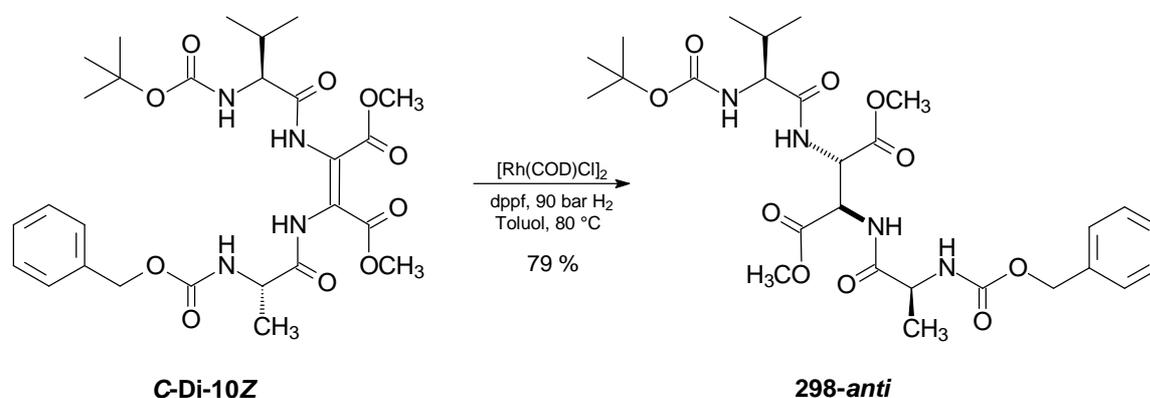
<sup>221</sup> Trotz der vergleichsweise hohen Reaktionstemperaturen kann hier auch für das *trans*-Dimer **AS-1E** keine thermische Isomerisierung (vgl. Kapitel 2.3.1 bzw. 6; S.36 bzw. S.99) beobachtet werden; möglicherweise verhindert eine schnell erfolgende Komplexierung des Olefins diese Reaktion.

<sup>222</sup> Andere Produkte können nicht detektiert werden, so daß man in Analogie zu den bisherigen Ergebnissen die Bildung der *anti*-Verbindung als einziges Produkt annehmen darf. Aufgrund der Symmetrie des Edukts sind beide möglichen Produkte identisch.

<sup>223</sup> Der fehlende Einfluß von im Molekül vorhandenen Chiralitätszentren auf die neugebildeten Zentren ist für Rh-katalysierte Hydrierungen beschrieben;<sup>[537]</sup> jedoch ist auch ein Beispiel für eine 1,4-asymmetrische Induktion bei der Hydrierung von Dehydropeptiden bekannt.<sup>[538]</sup>



Als Produkt der Hydrierung des C-terminal verknüpften Heteromers **C-Di-10Z** entsteht ein nicht trennbares Gemisch der beiden Diastereomeren **298-anti** in einer Ausbeute von 79 %.



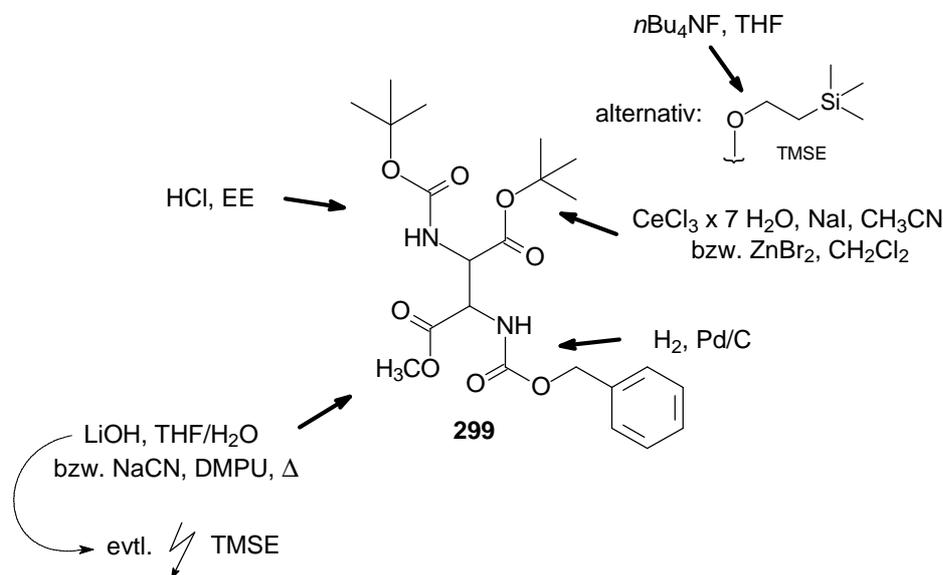
### 11.4.3 Synthese eines orthogonal geschützten Diaminobornsteinsäure-Bausteins

#### Schutzgruppenauswahl und Synthese der Edukte

Die benötigten vier orthogonalen Schutzgruppen müssen sich nicht nur unter den Bedingungen der homogenen Hydrierung, sondern auch beim Sulfurylchloridabbau als stabil erweisen; günstigerweise sollten mit Hilfe der Schutzgruppen auch deutlich unterschiedliche Polaritäten der bei der Synthese von unsymmetrischen Dimeren in geringen Mengen entstehenden homomeren Dimere eingestellt werden können (vgl. S.24), so daß diese chromatographisch leicht zu trennen sind. Für die beiden N-Termini eignen sich die leicht abspaltbaren urethanischen Schutzgruppen *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc) und Benzyloxycarbonyl (Z).<sup>224</sup> Neben der Methylesterfunktion, die

<sup>224</sup> Aufgrund des abweichenden Mechanismus erweist sich die Z-Schutzgruppe unter den Bedingungen der homogenen Hydrierung als stabil (siehe auch Hydrierung von **C-Di-10Z**).<sup>[539]</sup>

unter milden basischen Bedingungen entfernbar ist,<sup>225</sup> bieten sich für den zweiten C-Terminus der (Trimethylsilyl)ethyl-Ester (TMSE-Ester) oder der *tert*-Butylester an.<sup>[542]</sup> Das folgende Schema gibt einen Überblick über denkbare Abspaltungsmöglichkeiten der verschiedenen Schutzgruppen.



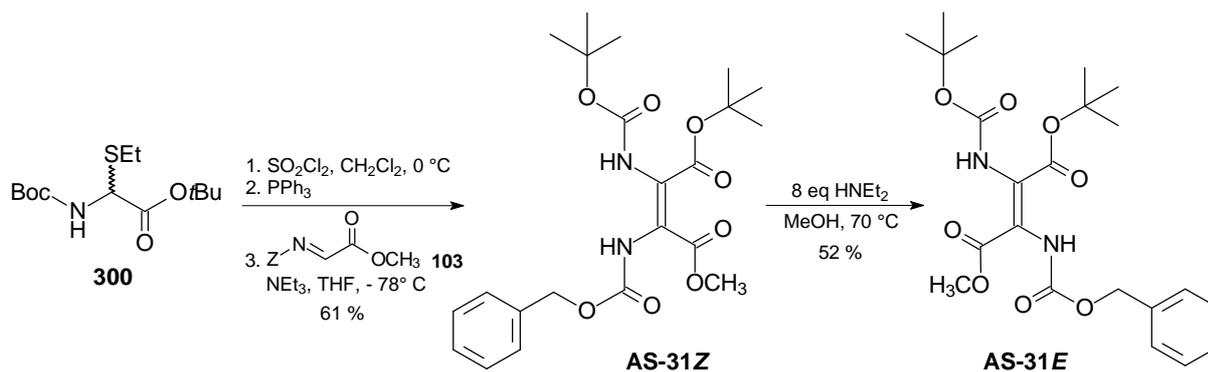
Schema 28: Denkbare, orthogonale Abspaltungsbedingungen für ein unsymmetrisch geschütztes Diaminobornsteinsäure-Derivat

Während im Fall der TMSE-Schutzgruppe keine vollständige Orthogonalität zu erwarten ist, da deren Stabilität bei einer basischen Verseifung nicht gewährleistet ist, sollte sich der *tert*-Butylester sowohl hinsichtlich der Methyl esterverseifung als auch bei Entfernung der Boc-Schutzgruppe mit HCl in Essigsäure-ethylester als stabil erweisen. Umgekehrt sollte mit Hilfe von ZnBr<sub>2</sub> in Methylenchlorid<sup>[543]</sup> oder CeCl<sub>3</sub>/NaI in Acetonitril<sup>[544]</sup> eine vorausgehende *tert*-Butylesterabspaltung auch in Gegenwart der Boc-Schutzgruppe möglich sein; ebenso darf man die Stabilität dieses Esters unter den Bedingungen der Isomerisierung erwarten.

Die Synthese des unsymmetrisch geschützten Aminosäuredimeren erfolgt bei -78 °C unter Standardbedingungen und liefert das gewünschte Maleoyldimer **AS-31Z** in einer Ausbeute von 61 %. Das für die Darstellung der *like*-Diastereomere des Diaminobornsteinsäure-Bausteins benötigte Fumarsäurederivat **AS-31E** erhält man durch basische Isomerisierung mit Diethylamin in Methanol (vgl. Kapitel 6.1; S.100ff).<sup>226</sup>

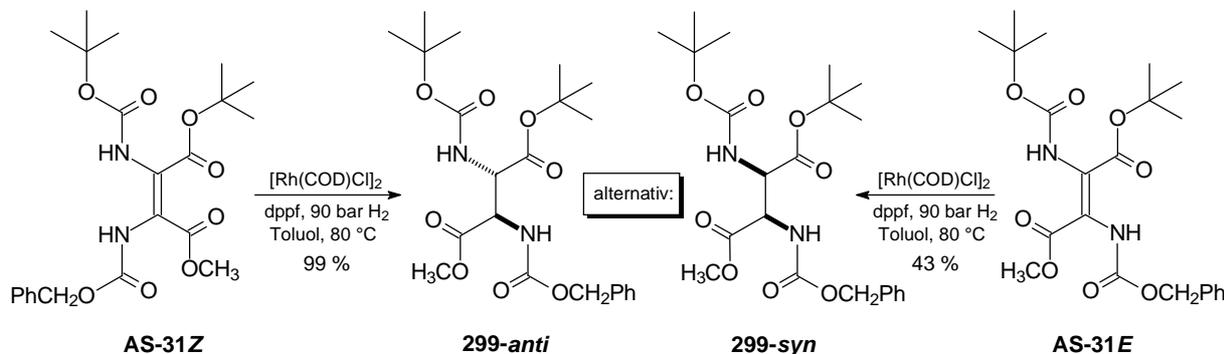
<sup>225</sup> Alternativ kann hier die Esterspaltung auch mit starken Nucleophilen wie Cyanid oder Iodid nach einem S<sub>N</sub>2-Mechanismus erfolgen (siehe auch S.148ff).<sup>[540, 541]</sup>

<sup>226</sup> Das im Gleichgewicht verbleibende, nicht-isomerisierte Edukt kann zurückgewonnen werden; die Ausbeute bezieht sich daher auf die tatsächlich umgesetzte Eduktmenge.



### Hydrierung der orthogonal geschützten Aminosäuredimere

Mit Hilfe der ausgearbeiteten Reaktionsbedingungen (siehe S.180) können beide Diastereomere der Diaminobornsteinsäure **299-anti** und **299-syn** in racemischer Form in guter Ausbeute erhalten werden. Die Gesamtausbeute beträgt ohne Optimierung der Reaktionen 60 % (zwei Stufen) für das *unlike*-Isomer **299-anti** und 14 % für das entsprechende *like*-Diastereomer **299-syn** (drei Stufen) und sollte aufgrund der hohen Konvergenz des Weges eine gute Alternative zu den bisher beschriebenen Synthesewegen (vgl. Schema 25; S.173) bieten.



### 11.4.4 Asymmetrische Hydrierung - ein Ausblick

Die beschriebenen Hydrierungsreaktionen sollten sich grundsätzlich auch mit Hilfe chiraler Ferrocenylphosphane (z. B. **292** oder **293**) oder der für  $\beta$ -Aminodehydroaminosäuren eingesetzten Duphos-Liganden **290** (vgl. S.176) analog durchführen lassen, um so auf direktem Weg enantiomerenreine Diaminobornsteinsäure-Bausteine zu erhalten.

Kritisch anzumerken bleibt allerdings die Frage nach entsprechend selektiver Komplexierung der vergleichsweise symmetrischen Dimere (d. h. eines der beiden *N*-Acylcarbonylsauerstoffatome)

---

und damit die Frage nach der Erreichbarkeit guter Enantiomerenüberschüsse.<sup>227</sup> Für ähnliche, etwas unsymmetrischere Systeme läßt sich dieses Problem lösen,<sup>[476, 522]</sup> und es gibt auch Anhaltspunkte, daß vor allem in Gegenwart sperriger Phosphane die Größe, aber auch die elektronischen Gegebenheiten der *N*-terminalen Schutzgruppe über deren bevorzugte Carbonylgruppen-Komplexierung entscheiden<sup>[506]</sup> und dadurch eine gezielte Beeinflussung der Koordination am Katalysatorkomplex möglich wäre.<sup>228</sup>

---

<sup>227</sup> Problematisch könnten sich in diesem Zusammenhang auch die hohen benötigten Drücke erweisen; jedoch ist beispielsweise durch Änderung von Katalysatorsystem und Solvens eine Erniedrigung im Rahmen einer Optimierung durchaus denkbar.

<sup>228</sup> Die geringe Koordinationsneigung von Carbamat-geschützten Derivaten könnte möglicherweise eine Differenzierung der Carbonylfunktionen der beiden Aminoschutzgruppen erlauben; ein Beispiel für diesen Effekt und die deutlich verringerte Reaktivität von Carbamat-geschützten Substraten gibt ein Vergleich der benötigten Reaktionsbedingungen für die Hydrierung einer *Z*-geschützten (70 bar H<sub>2</sub>, +40 °C) und der entsprechenden Acetyl-geschützten (1.5 bar H<sub>2</sub>, -40 °C) Tetrahydropyrazin-Verbindung, eines Vorläufers für den HIV Protease-Inhibitor Indinavir.<sup>[545, 546]</sup>



---

## 12 Experimenteller Teil

### 12.1 Analytik

#### *<sup>1</sup>H-NMR-Spektren:*

ARX 300 (300.13 MHz) und AMX 600 (600.19 MHz) der Firma Bruker und VXR 400S (399.98 MHz) der Firma Varian. Die Angabe der chemischen Verschiebung  $\delta$  erfolgt in ppm, die der Kopplungskonstanten  $J$  in Hz. Das angegebene Lösungsmittel wurde als interner Standard verwendet, wenn kein Tetramethylsilan zugesetzt wurde (CDCl<sub>3</sub>: 7.26 ppm; [D<sub>6</sub>]DMSO: 2.49 ppm; [D<sub>6</sub>]Aceton: 2.04 ppm). Die Signalmultiplizität wird wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, ps-t = Pseudo-Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, ps-q = Pseudo-Quartett, ps-quint = Pseudo-Quintett, ps-sext = Pseudo-Sextett, sept = Septett, m = Multiplett. Verbreiterte Signale sind mit br. gekennzeichnet.

#### *<sup>13</sup>C-NMR-Spektren:*

ARX 300 (75.47 MHz) und AMX 600 (150.92 MHz) der Firma Bruker und VXR 400S (100.58 MHz) der Firma Varian. Das angegebene Lösungsmittel wurde als interner Standard verwendet, wenn kein Tetramethylsilan zugesetzt wurde (CDCl<sub>3</sub>: 77.7 ppm; [D<sub>6</sub>]DMSO: 39.5 ppm; [D<sub>6</sub>]Aceton: 30.5 ppm). Die Angabe der chemischen Verschiebung  $\delta$  erfolgt in ppm.

#### *<sup>15</sup>N-NMR-Spektren:*

AMX 600 (60.83 MHz) der Firma Bruker. Als externer Standard wurde Dimethylformamid verwendet (84 ppm). Die Angabe der chemischen Verschiebung  $\delta$  erfolgt in ppm gemäß der <sup>15</sup>NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>-Skala.<sup>[192, 194]</sup>

#### *Massenspektren:*

MAT 90 und MAT 95 Q der Firma Finnigan. Angegeben werden die Ionisierungsmethode, die Massenzahl  $m/z$  und die relativen Intensitäten in %. Bei hochaufgelösten Massen wird zusätzlich die berechnete Masse des Molekülions angegeben.

Im EI-Modus betrug die Quellentemperatur 200° C und die Elektronenenergie 70 eV.

FAB-Proben wurden auf einem Stahl-Target in *m*-Nitrobenzylalkohol-, Glycerin- oder Thioglycerin-Matrix gelöst und mit einem Cs<sup>+</sup> Ionenstrahl von 20 kV (MAT 95 Q) oder mit einer 8 kV Ar-Kanone (MAT 90) ionisiert.

ESI-MS wurde mit einem quellengekoppelten API-Interface II der Firma Finnigan mit ESI und APCI Kopf durchgeführt. Die Spraykapillarenspannung betrug 3 kV und die Heizkapillarens-temperatur 250° C. Als Lösungsmittel wurden Methanol, Acetonitril/Wasser = 9:1 und Methanol/Wasser = 9:1 mit einem Fluß von 10 µl/min und einem Sheathgasdruck von 5 psi Stickstoff verwendet.

#### *IR-Spektren:*

FT 1000 Fourier-Spektrometer und 1420 Infrared Spektrometer der Firma Perkin-Elmer. Die Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  sind in cm<sup>-1</sup> angegeben, und die Bandenintensitäten werden wie folgt abgekürzt: s = stark,

---

m = mittel, w = schwach, sh = Schulter, br. = breit. Die Substanzen wurden als KBr-Preßling oder als Film auf KBr vermessen.

*Schmelzpunkte:*

Büchi Schmelzpunktapparat SMP 535 und Reichert Thermovar Mikroheiztisch. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

*UV/VIS-Spektren:*

Perkin Elmer Lambda 16 Spektrophotometer; quantitative Messungen. Die Proben wurden in Quarzglasküvetten bei Raumtemperatur gemessen. Angegeben wird die Wellenlänge  $\lambda$  der Absorptionsmaxima in nm, der Extinktionskoeffizient  $\epsilon$  und das verwendete Lösungsmittel.

*Elementaranalysen:*

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Organische Chemie der LMU München durchgeführt. Kohlenstoff und Wasserstoff wurden mit einem Analysenautomaten der Firma Heraeus bzw. mit dem Gerät Vario EL der Firma Elementar bestimmt.

*Röntgenstrukturanalysen:*

Die Einkristall-Röntgenstrukturanalysen wurden in der strukturchemischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der LMU München angefertigt

*Analytische Dünnschichtchromatographie:*

DC-Aluminiumfolien (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) der Firma Merck. Zur Detektion der Banden dienen je nach Erfordernis UV-Licht ( $\lambda = 254$  bzw. 366 nm) sowie Sprüh- und Tauchreagenzien von Cer/Molybdat-Lösung, 2,4-Dinitrophenylhydrazin, Kaliumpermanganat und Ninhydrin (ggf. nach Behandlung mit HCl-Dampf).

*Präparative Dünnschichtchromatographie:*

DC-Fertigplatten (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) der Schichtdicken 0.25 mm, 0.5 mm und 1.0 mm der Firma Merck.

*Säulenchromatographie:*

Kieselgel 60 (Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$ ) der Firma Merck. Die Chromatographie wurde meist unter Druck durchgeführt (Flash-Chromatographie). Angegeben werden die Eluenten.

*Analytische Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie:*

Anlage der Firma Waters, ausgerüstet mit einer 510 HPLC Pumpe, einem Waters 996 Photodiode Array Detector, ein Waters 717 plus Autosampler (10°C) und ein Säulenofen K5 (Fa. Techlab, Erkerode; 20°C) verwendet.

Es wurden bei einem Fluß von 1.00 ml/min folgende Säulen eingesetzt:

Nucleosil RP 18, 5  $\mu\text{m}$  (Fa. Machery-Nagel), 4×250 mm,

Nucleosil 100 RP 18, 5  $\mu\text{m}$  (Fa. Knauer), 4×250 mm,

Nucleosil C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 5  $\mu\text{m}$  (Fa. Bischoff), 4×250 mm.

---

Als Laufmittel dienten Gradientensysteme von H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>OH, und H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN.

*Gaschromatographie:*

Direkt gekoppelter Varian 3400 Gaschromatograph mit Split-splitlos-Injektor, gekoppelt mit einem Finnigan MAT MAGNUM<sup>TM</sup> (mit Ionenfalle) oder Finnigan MAT 90 Q Massenspektrometer. Das Trägergas war Helium mit einer Flußrate von 1 ml/min; als Säule wurde eine Fused Silica Kapillarsäule DB-5ms (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm, Fa. Macherey-Nagel) eingesetzt. Angegeben werden die Retentionszeiten. Die Injektortemperatur betrug 210° C.

Temperaturprogramm: 2 min isotherm bei 80° C, mit 10 K/min auf 250° C, 5 min isotherm bei 250° C.

*Leitfähigkeitsmessungen:*<sup>[464]</sup>

Planare Lipidmembranen wurden hergestellt, indem eine Lösung von Sojabohnenlecithin (45 %, Avanti Polar Lipids) in *n*-Decan (25 mg·ml<sup>-1</sup>) über die in einer Messküvette befindliche Apertur mit einem Durchmesser von 0.15 mm gestrichen wurde. Die Membranfläche betrug 0.01 bis 0.02 mm<sup>2</sup>, wenn man eine spezifische Membrankapazität von 0.4 µFcm<sup>-2</sup> annimmt. Alle Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die verwendeten Elektrolytlösungen in Konzentrationen von jeweils 1M waren ungepuffert. Die in Methanol gelösten Testsubstanzen wurden mit Endkonzentrationen von 0.01 ± 0.03 µM *trans*-seitig appliziert. Die Stromregistrierung und -aufzeichnung erfolgte mit einem Patch-clamp-Verstärker Axopatch 200, einem DigiData-A/D-Wandler und dem Programm pClamp 6 (Axon Instruments). Dabei betrug die Aufnahme Frequenz 5 kHz. Für die weitere Analyse wurden die Daten analog bei 100 Hz gefiltert. Alle Untersuchungen wurden im AK Prof. Dr. Koert an HU Berlin durchgeführt.

*Molecular Modeling:*

Die Berechnungen (Monte-Carlo-Konformationssuche) wurden mit Hilfe des von Still entwickelten Programms *MacroModel* (Version 5.5)<sup>[163, 164]</sup> auf einer Silicon Graphics Octane durchgeführt; angegeben wird das jeweils verwendete Kraftfeld. Die Berücksichtigung des Lösungsmiteleinflusses erfolgt mit der GB/SA-Methode,<sup>[547]</sup> an die Konformationssuche schließt sich für die gefundenen Minima eine Moleküldynamik-Simulation ("Simulated Annealing") an.

## 12.2 Allgemeine Arbeitsmethoden

Auf die Beschreibung von Standardapparaturen wird verzichtet. Auf spezielle Erfordernisse wird bei den jeweiligen Versuchsbeschreibungen hingewiesen.

Der Fortgang einer Reaktion konnte in der Regel dünnschichtchromatographisch verfolgt werden.

Alle feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen, insbesondere Versuche mit Acyliminzwischenstufen und metallorganischen Reagenzien, wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argonatmosphäre durchgeführt.

Absolute Lösungsmittel wurden wie folgt erhalten: Tetrahydrofuran wurde über Kalium/Benzophenon und Methylenechlorid über Sicapent<sup>®</sup> (Firma Merck) destilliert. Acetonitril,

---

Dimethylformamid, Essigester, Tetrachlormethan und Toluol wurden über Molekularsieb 4 Å getrocknet.

Lösungsmittel für die Chromatographie wurden durch Destillation gereinigt.

Hydrierungen mit Überdruck wurden in einer Hydrierapparatur nach Parr der Firma Hüscho (max. 6 bar Überdruck, 500 ml Druckgefäß, Schüttelgefäß) oder in einem Autoklaven der Firma Roth (max. 150 bar Überdruck, 100 ml Druckgefäß, Rühren) durchgeführt.

Der Schutz der Amino- bzw. Carboxylfunktion von Aminosäuren erfolgte nach literaturbekannten Vorschriften.<sup>[548-550]</sup>

Die Darstellung von Di- und Tripeptiden, von  $\alpha$ -Acetoxglycylpeptiden, von ( $\alpha$ -Ethylthio)glycylpeptiden sowie von  $\alpha$ -Chlor- und  $\alpha$ -Bromglycylpeptiden erfolgte ebenfalls nach literaturbekannten Vorschriften.<sup>[115, 116, 134, 216, 551-555]</sup> Eine allgemeine Vorschrift für die Umsetzung von  $\alpha$ -Halogenglycylderivaten mit Nucleophilen findet sich im Kapitel "Allgemeine Arbeitsvorschriften" (Kap. 12.3, AAV 27); eine allgemeine Arbeitsvorschrift für die Photobromierung *N*-terminal-geschützter Glycinester (AAV 31) kann man demselben Kapitel entnehmen.

Die Darstellung spezieller ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-Derivate, wie die der *N*-Acylamino-( $\alpha$ -ethylthio)-ketone, der ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-allylester sowie die direkte Einführung *N*-terminaler Schutzgruppen<sup>229</sup> an ( $\alpha$ -Ethylthio)glycylderivaten erfolgt wie allgemein im Kapitel "Allgemeine Arbeitsvorschriften" (Kap. 12.3) beschrieben.

Die im folgenden Kapitel (Kap. 12.3) oft speziell für ( $\alpha$ -Ethylthio)glycylverbindungen beschriebenen allgemeinen Arbeitsvorschriften zur Einführung und Entfernung diverser Schutzgruppen eignen sich in vielen Fällen nicht nur für diesen Spezialfall der Substitution, sondern können analog auch zur Darstellung anderer Derivate herangezogen werden.

---

<sup>229</sup> Die Darstellung von ( $\alpha$ -Ethylthio)glycylpeptiden über Bleitetraacetat-Abbau von Serylpeptiden<sup>[116]</sup> bzw. durch  $\alpha$ -Bromierung von Glycin<sup>[129, 218]</sup> ermöglicht zunächst nur die Verwendung von Boc-, Bz- und Z-Schutzgruppen in direkter Nachbarschaft zur ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-Einheit.

---

## 12.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### *AAV 1: Synthese von $\alpha$ -Chlorglycylpeptid-Derivaten*<sup>[134]</sup>

1.0 mmol eines ( $\alpha$ -Ethylthio)glycylpeptids bzw. ( $\alpha$ -Ethylthio)ketons werden in 30 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und bei  $0^\circ\text{C}$  mit 1.1 ml einer 1 M  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ -Lösung in Dichlormethan versetzt. Nach 30 min Rühren werden die flüchtigen Bestandteile i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet und sofort ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Enthält das eingesetzte ( $\alpha$ -Ethylthio)glycylpeptid Doppelbindungen oder Silylschutzgruppen so wird der Sulfurylchloridabbau in Gegenwart von 15 Äquivalenten Cyclohexen als Abfänger für das entstehende Sulfenylchlorid durchgeführt.<sup>[221]</sup>

### *AAV 2: Synthese von symmetrisch substituierten Aminosäure- und Peptiddimeren (Homomeren) bei Raumtemperatur*<sup>[130, 131, 556]</sup>

1.0 mmol eines nach AAV 1 erhaltenen  $\alpha$ -Chlorglycylpeptids oder eines nach AAV 31 erhaltenen  $\alpha$ -Bromglycylderivats und 0.25 mmol Triphenylphosphan werden in 50 ml abs. THF gelöst und innerhalb von 5 Stunden mit 1.12 mmol Triethylamin in 30 ml abs. THF versetzt.<sup>230</sup> Nach mehrstündigem Rühren bei Raumtemperatur gibt man 200 ml Petrolether hinzu, filtriert über Celite<sup>®</sup>, engt das Filtrat i. Vak. ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel.

### *AAV 3: Synthese von symmetrisch substituierten Aminosäure- und Peptiddimeren (Homomeren) bei Tieftemperatur ( $-78^\circ\text{C}$ )*<sup>[132]</sup>

1.0 mmol eines nach AAV 1 erhaltenen  $\alpha$ -Chlorglycylpeptids und 0.25 mmol Triphenylphosphan werden in 100 ml abs. THF aufgenommen.<sup>230</sup> Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf  $-78^\circ\text{C}$ , wird diese innerhalb von 5 Stunden mit 1.12 mmol Triethylamin in 30 ml abs. THF versetzt. Nach Auftauen über Nacht gibt man 200 ml Petrolether hinzu, filtriert über Celite<sup>®</sup>, engt die Reaktionslösung i. Vak. ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel.

### *AAV 4: Synthese von symmetrisch substituierten Ketodimeren bei Tieftemperatur ( $-78^\circ\text{C}$ )*

1.0 mmol eines nach AAV 1 erhaltenen *N*-Acylamino- $\alpha$ -Chlorketons und 0.25 mmol Triphenylphosphan werden in 100 ml abs. THF aufgenommen.<sup>230</sup> Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf  $-78^\circ\text{C}$ , wird diese innerhalb von 5 Stunden mit 2.2 mmol Triethylamin in 30 ml abs. THF versetzt. Nach Auftauen über Nacht gibt man 200 ml Petrolether hinzu, filtriert über Celite<sup>®</sup>, engt die Reaktionslösung i. Vak. ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel.

---

<sup>230</sup> Handelt es sich um schwerlösliche  $\alpha$ -Chlorglycylpeptide, so kann die Reaktion auch in abs. Dichlormethan bzw. einer Mischung aus abs. THF/Dichlormethan durchgeführt werden; bei der Aufarbeitung wird dann auf die Zugabe von Petrolether verzichtet.

---

*AAV 5: Synthese von unsymmetrisch substituierten Aminosäure- und Peptiddimeren (Heteromeren)*

- 1.0 mmol eines nach AAV 1 erhaltenen  $\alpha$ -Chlorglycylpeptids werden erneut in 40 ml abs. Dichlormethan aufgenommen und mit 1.0 mmol Triphenylphosphan bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. erhält man das Phosphoniumsalz in quantitativer Ausbeute. Das Produkt wird in 100 ml abs. THF gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt; Lösung I.
- 1.5 mmol eines zweiten  $\alpha$ -Chlorglycylpeptids werden in 45 ml abs. THF gelöst, in einen mit Trockeneis/Aceton auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlten Tropftrichter überführt und anschließend mit 2.5 mmol Triethylamin versetzt; Lösung II.
- Lösung II wird bei  $-78^\circ\text{C}$  langsam zu Lösung I hinzutropft; anschließend läßt man das Reaktionsgemisch über Nacht auftauen. Man filtriert über Celite<sup>®</sup>, engt das Filtrat i. Vak. ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel.

*AAV 6: N-Alkylierung von Aminosäuredimeren mit NaH/Alkyljodid (Methode 1)*<sup>[557]</sup>

0.5 mmol eines Aminosäuredimeren werden in 10 ml abs. THF gelöst und nach Zugabe von 2.0 mmol (2 Äquivalente pro NH) Alkyljodid bei  $0^\circ\text{C}$  mit 1.25 mmol (1.25 Äquivalente pro NH) Natriumhydrid<sup>231</sup> versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen, wobei sich die zunächst trübe Lösung meist aufklart. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) gibt man etwas Wasser und anschließend 1.1 M  $\text{KHSO}_4$ -Lösung zu und engt das Gemisch i. Vak. ein. Der Rückstand wird in etwa 100 ml Essigsäure-ethylester aufgenommen und anschließend je zweimal mit 1.1 M  $\text{KHSO}_4$ -Lösung und Wasser und einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen i. Vak. wird das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

*AAV 7: N-Alkylierung von Aminosäuredimeren mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$ /Alkyljodid (Methode 2)*<sup>[200, 201]</sup>

0.15 mmol eines Aminosäuredimeren werden in 4 ml abs. Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0.6 mmol (4 Äquivalente pro NH) Alkyljodid bei Raumtemperatur mit 2.3 mmol (7.5 Äquivalente pro NH) Kaliumcarbonat (pulverisiert und zuvor 24 h bei  $200^\circ\text{C}$  getrocknet)<sup>232</sup> und 0.045 mmol 18-Krone-6<sup>233</sup> versetzt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle, je nach Edukt zwischen 3 h und 12 h) wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml Essigsäure-ethylester verdünnt und anschließend je zweimal mit 1.1 M  $\text{KHSO}_4$ -Lösung und Wasser und einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen i. Vak. wird das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

---

<sup>231</sup> Das Natriumhydrid kann auch direkt als 60%ige Suspension in Mineralöl zugegeben werden. Alternativ kann auch Kaliumhydrid verwendet werden.

<sup>232</sup> Im Falle der Dipeptiddimere (0.10 mmol) werden nur 1.2 mmol (d. h. 3 Äquivalente pro NH) Kaliumcarbonat eingesetzt.

<sup>233</sup> In problemlosen Fällen kann auf den Zusatz von 18-Krone-6 auch verzichtet werden.

---

*AAV 8: Alkylierung von Aminosäuredimeren mit Meerwein-Salzen (Methode 3)* <sup>[203, 558]</sup>

0.15 mmol eines Aminosäuredimeren werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und bei -78° C nach Zugabe von 0.03 ml (0.19 mmol, 1.25 Äquivalente pro NH/OH) <sup>234</sup> Hünig-Base mit 0.16 ml (0.16 mol, 1.05 Äquivalente pro NH/OH) <sup>234</sup> einer 1 M Triethyloxonium-Tetrafluorborat-Lösung in Dichlormethan bzw. 24 mg (0.16 mmol, 1.05 Äquivalente pro NH/OH) <sup>234</sup> Trimethyloxonium-Tetrafluorborat versetzt. Man läßt über Nacht auftauen und gibt nach erfolgter Umsetzung (DC-Kontrolle) <sup>235</sup> zur Aufarbeitung etwas Eiswasser zu und engt das Gemisch i. Vak. ein. Anschließend nimmt man den Rückstand in Essigsäure-ethylester auf und wäscht die organische Phase je zweimal mit 1.1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen i. Vak. wird das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

*AAV 9: Basische Isomerisierung mit Diethylamin* <sup>[131, 290]</sup>

1.0 mmol eines Aminosäure-methylesterdimeren <sup>236</sup> werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 0.83 ml (8.0 mmol) Diethylamin versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter Rückfluß erhitzt. Der Fortgang der Isomerisierung wird dünnschichtchromatographisch oder durch HPLC verfolgt. Nach Einstellung eines günstigen Isomerenverhältnisses wird die Reaktion abgebrochen. Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingengt, der Rückstand in 50 ml Essigsäure-ethylester aufgenommen und anschließend je zweimal mit 30 ml 1.1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung, mit 30 ml Wasser sowie mit 30 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Einengen i. Vak. wird das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel bzw. Aluminiumoxid II-III gereinigt.

*AAV 10: Synthese von 2,3-Diaminocyclopentenonen*

0.25 mmol eines Ketodimeren werden in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.11 ml (0.75 mmol) DBU versetzt. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren (DC-Kontrolle) und engt die Reaktionslösung i. Vak. ein. Der Rückstand wird in 50 ml Essigsäure-ethylester aufgenommen und anschließend zweimal mit Wasser und einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

---

<sup>234</sup> In den untersuchten Fällen sollte jeweils nur eine der beiden NH-Funktionen bzw. die enolisierte OH-Funktion alkyliert werden.

<sup>235</sup> Die Reaktion verläuft auch bei sehr langen Reaktionszeiten nur in seltenen Fällen vollständig.

<sup>236</sup> Setzt man heteromere Aminosäuredimere mit sterisch anspruchsvollen Gruppen (*t*-Butyl etc.) als zweiter Estergruppe ein, so gelingt die Isomerisierung in Methanol auch ohne Umesterung dieser Ester.

---

#### AAV 11: Synthese von dimeren Hydantoinen

0.20 mmol eines *E*-konfigurierten *N*-terminalen Peptiddimeren ***N-Di-E*** werden in 25 ml abs. THF gelöst und mit 0.09 ml (0.60 mmol) DBU versetzt.<sup>237</sup> Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren (DC-Kontrolle) und engt dann die Reaktionslösung i. Vak. ein. Der Rückstand wird in 50 ml Essigsäure-ethylester aufgenommen und anschließend je zweimal mit 1.1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung und Wasser und einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel oder durch Umkristallisation gereinigt.

#### AAV 12: Synthese von 3,4-Diaminomaleinimiden<sup>238</sup>

0.20 mmol eines *Z*-konfigurierten *N*-terminalen Peptiddimeren ***N-Di-Z*** werden in 25 ml abs. THF gelöst und mit 0.09 ml (0.60 mmol) DBU versetzt. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren (DC-Kontrolle) und engt dann die Reaktionslösung i. Vak. ein. Der Rückstand wird in 50 ml Essigsäure-ethylester aufgenommen und anschließend je zweimal mit 1.1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung und Wasser und einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel oder durch Umkristallisation gereinigt.

#### AAV 13: Metathese-Reaktion zur Cyclisierung dimerer Peptidderivate

0.10 mmol eines Diallyl-substituierten Peptidderivats werden in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst (*c* = 0.002 M) und nach Zugabe von 8 mg (0.01 mmol, 10 mol%) Benzyliden-bis-(tricyclohexylphosphin)rutheniumdichlorid (**194**) ("Grubbs-Katalysator") bei Raumtemperatur gerührt. Man verfolgt den Verlauf der Reaktion dünn-schichtchromatographisch und erwärmt gegebenenfalls leicht. Zur Aufarbeitung engt man die Reaktionslösung nach Filtration<sup>239</sup> über Celite<sup>®</sup> i. Vak. ein und reingt das Produkt zur Abtrennung der Katalysatorreste säulenchromatographisch an Kieselgel.

#### AAV 14: Abspaltung der Boc-Schutzgruppen<sup>[217, 218]</sup>

1.0 mmol eines Boc-geschützten Aminosäure-Derivats werden mit 20 ml einer 2 molaren Lösung von HCl in Essigsäure-ethylester versetzt und das Reaktionsgemisch unter Argon 15 h bei

---

<sup>237</sup> Statt mit DBU kann die Reaktion unter analogen Bedingungen auch mit Natriumhydrid (19 mg, 0.80 mmol) als Base durchgeführt werden.

<sup>238</sup> Für die (nur in schlechter Ausbeute verlaufende) Synthese entsprechender Maleinimide der *cis*-konfigurierten Aminosäuredimeren müssen zunächst durch Verseifung mit Lithiumhydroxid (siehe AAV 16) und anschließender Behandlung mit Acetanhydrid und DMAP deren Maleinsäureanhydride hergestellt werden, die sich dann durch Erwärmen mit dem gewünschten Amin in abs. Ether und nachfolgender Umsetzung mit Natriumacetat in Acetanhydrid in die Maleinimide überführen lassen.<sup>[130, 446]</sup>

<sup>239</sup> In ungünstigen Fällen (beispielsweise bei der Synthese gespannter Ringsysteme) kann ansonsten bei Aufkonzentration des Lösung mit noch aktivem Katalysator wieder Ringöffnung und anschließend Polymerisation erfolgen (vgl. reversibler Charakter der Metathese-Reaktion); alternativ kann der Katalysator auch durch Einleiten von Luft (also mit O<sub>2</sub>) zerstört werden.

---

Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Diethylether wird die Reaktionslösung i. Vak. eingeeengt und das entschützte Aminosäure-Derivat bleibt in Form seines Hydrochlorids zurück.<sup>240</sup> Erhält man ein kristallines Produkt, so wird es zur Reinigung mit wenig, kaltem Diethylether gewaschen. Das Produkt kann nach Trocknen im Hochvakuum direkt weiter umgesetzt werden.

*AAV 15: Abspaltung der Benzylesterschutzgruppen*<sup>[403]</sup>

0.10 mmol eines Aminosäure-benzylester-Derivats werden in 10 ml abs. Ethanol gelöst und das Reaktionsgefäß wird dreimal evakuiert sowie mit Argon belüftet. Anschließend fügt man der Lösung 0.09 ml (1 mmol, 10 Äquivalente pro Benzylgruppe) 1,4-Cyclohexadien und 25 mg Palladium auf Aktivkohle zu, evakuiert und belüftet wiederum dreimal mit Argon und läßt das Reaktionsgemisch 15 h bei Raumtemperatur rühren. Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktionslösung über Celite<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat i. Vak. eingeeengt. Die freie Säure bleibt als Rückstand zurück und kann nach Trocknen im Hochvakuum in Form ihres Rohprodukts weiter umgesetzt werden.

*AAV 16: Abspaltung der Methylesterschutzgruppen*<sup>[559]</sup>

1.0 mmol eines Aminosäure-methylester-Derivats<sup>241</sup> werden in 9 ml THF und 3 ml Wasser suspendiert und bei 0° C mit 3.0 mmol (72 mg) Lithiumhydroxid Monohydrat in etwas Wasser versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und bricht die Reaktion nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) zur komplementären Säure ab. Das Gemisch wird anschließend mit einer 1.1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung auf einen pH-Wert von 2 eingestellt und dreimal mit 20 ml Essigsäure-ethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 20 ml Wasser und einmal mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen der organischen Phase i. Vak. bleibt die freie Säure als Rückstand zurück und kann nach Trocknen im Hochvakuum in Form ihres Rohprodukts weiter umgesetzt werden.

*AAV 17: Methylesterverseifung mit Natriumhydroxid*<sup>[542]</sup>

1.0 mmol eines Aminosäure-methylester-Derivats werden in 10 ml Methanol gelöst (unter Umständen kann zur Verbesserung der Löslichkeit wenig Wasser zugegeben werden) und mit 2.0 mmol (80 mg, 2 Äquiv. pro Estergruppe) Natriumhydroxid versetzt. Man erhitzt das Reaktionsgemisch bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) auf 60 °C, gibt anschließend zur Aufarbeitung etwas 1.1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung zu und extrahiert dreimal mit 20 ml Essigsäure-ethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 20 ml Wasser und einmal mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen der organischen Phase i. Vak. bleibt die freie Säure als Rückstand zurück und kann nach Trocknen im Hochvakuum in Form ihres Rohprodukts weiter umgesetzt werden.

---

<sup>240</sup> Diese Methode (vgl. dazu auch AAV 28) eignet sich auch zur *N*-terminalen Entschützung in direkter Nachbarschaft zur ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-Einheit.<sup>[218]</sup>

<sup>241</sup> Diese Methode eignet sich auch für andere -sterisch nicht stark gehinderte - Aminosäure-ester-Derivate (Ethyl-, Benzylester etc.); im Einzelfall unterscheiden sich die benötigten Reaktionszeiten je nach Ester oder  $\alpha$ -Substitution jedoch deutlich und lassen bei mehrfach veresterten Derivaten auch eine Abstufung zu. Besonders schnell (< 1 h) lassen sich die ( $\alpha$ -Ethylthio)-Derivate verseifen.

---

*AAV 18: Methylesterspaltung mit Natriumcyanid*<sup>[540, 542]</sup>

0.1 mmol eines *N*-terminalgeschützten Aminosäure-Derivats werden in 10 ml DMPU gelöst und nach Zugabe von 3.0 mmol fein gemörserten Natriumcyanid erwärmt man die Suspension bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) auf 80 °C. Zur Aufarbeitung gibt man nach Abkühlung 50 ml 1M FeSO<sub>4</sub>-Lösung zur Reaktionsmischung und läßt die Mischung im offenen Kolben 15 min rühren, um das überschüssige Cyanid durch Bildung von Berliner Blau abzufangen. Nach erfolgter Blaufärbung säuert man mit 1.1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung an und extrahiert viermal mit Essigsäure-ethylester. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen mehrfach mit Wasser sowie abschließend mit ges. Natriumchlorid-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. bleibt die freie Säure als Rohprodukt zurück,<sup>242</sup> die dann entweder säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wird oder direkt weiter umgesetzt werden kann.<sup>243</sup>

*AAV 19: Peptidkupplung mit TBTU*<sup>[216]</sup>

1.0 mmol eines *N*-terminal geschützten Aminosäure-Derivats, 1.0 mmol eines *C*-terminal geschützten Aminosäure-Derivats und 320 mg (1.0 mmol) TBTU werden in 1 ml abs. Acetonitril suspendiert und bei 0° C mit 0.28 ml (2.0 mmol) Triethylamin versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch unter Rühren auftauen. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung nach 2 Stunden mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung verdünnt und anschließend dreimal mit 30 ml Essigsäure-ethylester extrahiert. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen je zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, 1.1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

*AAV 20: Peptidkupplung mit EDC x HCl*<sup>[552, 553, 560]</sup>

1.0 mmol eines *N*-terminal geschützten Aminosäure-Derivats und 1.0 mmol eines *C*-terminal geschützten Aminosäure-Derivats werden in 50 ml abs. THF suspendiert und das Reaktionsgemisch auf 0° C gekühlt. Man addiert 0.25 ml (2.0 mmol) *N*-Ethylmorpholin, 200 mg (1.5 mmol) HOBt und 191 mg (1.0 mmol) EDC x HCl und läßt das Gemisch über Nacht unter Rühren auftauen. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 50 ml Essigsäure-ethylester verdünnt und die organische Phase je zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, 1.1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

---

<sup>242</sup> Um das hochsiedende DMPU besser entfernen zu können, empfiehlt es sich den Rückstand mehrfach mit Chloroform und Aceton einzuengen.

<sup>243</sup> Eine alternative, nucleophile Methylesterspaltung kann mit wasserfreien Lithiumiodid in Pyridin durchgeführt werden.<sup>[541]</sup>

---

*AAV 21: Synthese von N-Acylamino-( $\alpha$ -ethylthio)-ketonen* <sup>[262, 267, 268]</sup>

Zu einer Lösung von 1.0 mmol eines *N*-terminal geschützten ( $\alpha$ -Ethylthio)glycyl-*N,N*-methoxy(methyl)amids (Weinrebamid) in 20 ml abs. THF wird bei 0° C eine Lösung von 7 Äquivalenten eines Grignard-Reagenz in 5 ml abs. THF getropft. Man läßt dann unter Rühren auftauen und gibt nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) vorsichtig wenig 1.1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung zu und verdünnt dann mit Essigsäure-ethylester. Man extrahiert die wäßrige Lösung noch zweimal mit Essigsäure-ethylester und wäscht dann die vereinigten organischen Phasen je zweimal mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Zur Darstellung von Peptid-( $\alpha$ -ethylthio)-Ketonen synthetisiert man zunächst das Boc-geschützte ( $\alpha$ -Ethylthio)-Keton-Derivat und entschützt dann wie in *AAV 14* beschrieben. Das gewünschte Produkt erhält man durch Umsetzung eines *N*-terminal geschützten Aminosäure-Derivats mit dem so erzeugten Hydrochlorid durch Peptidkupplung nach *AAV 19*.

*AAV 22: Reduktion von ( $\alpha$ -Ethylthio)glycylestern zu ( $\alpha$ -Ethylthio)-aminoaldehyden* <sup>[561, 562]</sup>

1.0 mmol eines *N*-terminal geschützten ( $\alpha$ -Ethylthio)glycylesters werden in 5 ml abs. Toluol gelöst und nach Abkühlen auf -78° C langsam mit 0.83 ml (1.25 mmol) einer 1.5 M Lösung von DIBAL in Toluol versetzt. Man läßt bis zur vollständigen Umsetzung (1-2 Stunden; DC-Kontrolle) bei -78° C rühren und quencht dann vorsichtig bei tiefer Temperatur mit wenig 1.1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung und verdünnt dann mit Essigsäure-ethylester. Man extrahiert die wässrige Phase nach Zusatz von Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung noch dreimal mit Essigsäure-ethylester und wäscht anschließend die vereinigten organischen Phasen je zweimal mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

*AAV 23: Umesterung von ( $\alpha$ -Ethylthio)glycylpeptiden* <sup>[563, 564]</sup>

1.0 mmol eines ( $\alpha$ -Ethylthio)glycyl-methylesters werden in 10 ml abs. THF gelöst und nach Zugabe von 100 mmol eines Alkohols (z. B. Allylalkohol) und 0.1 ml (0.5 mmol) Tetra(*isopropyl*)orthotitanat zusammen mit 1 g Molsieb (4Å) über Nacht refluxiert. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wird mit Essigsäure-ethylester verdünnt, über Celite<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird erneut in Essigsäure-ethylester aufgenommen und je zweimal mit 1.1 M KHSO<sub>4</sub>-Lösung, Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

---

*AAV 24: Direkte Einführung N-terminaler Schutzgruppen am N-Terminus von ( $\alpha$ -Ethylthio)glycylpeptiden*

1.0 mmol des nach AAV 14 aus *N-tert*-Butyloxycarbonyl-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester erzeugten Hydrochlorids oder 1.0 mmol eines nach AAV 28 erhaltenen Hydrobromids werden in einer Mischung aus 10 ml abs. Dichlormethan und 40 ml abs. Chloroform auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit 1.5 mmol eines Säurechlorids (auch: Alkyl/Aryloxycarbonylchloride, Sulfonsäurechloride etc.) versetzt. Nach anschließender Zugabe von 0.29 ml (2.5 mmol) Triethylamin läßt man die Reaktionsmischung über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur kommen und gibt nach vollständiger Umsetzung zur Aufarbeitung etwas Wasser zu. Nach Einengen des Reaktionsgemisches i. Vak. wird der Rückstand in Essigsäure-ethylester aufgenommen und die organische Phase je zweimal mit 1.1 M  $\text{KHSO}_4$ -Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

*AAV 25: Veresterung mit Diglykolen*

1.0 mmol einer nach AAV 16 aus einem *N*-terminal geschützten ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-methylester-Derivat erzeugten Säure werden mit 4.8 ml (50 mmol) Diethylenglykol, 0.28 ml (2.0 mmol) Triethylamin und 320 mg (1.0 mmol) TBTU in 1 ml abs. Acetonitril suspendiert und nach Zugabe von etwas Molsieb  $4\text{ \AA}$  über Nacht auf  $40^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Nach vollständiger Umsetzung zum Monoester (DC-Kontrolle) versetzt man zur Aufarbeitung mit Essigsäure-ethylester und filtriert über Celite<sup>®</sup>. Man wäscht die organische Phasen je zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, 1.1 M  $\text{KHSO}_4$ -Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Soll auch die zweite *OH*-Funktion des Glykols mit der entsprechenden Säure verestert werden, so legt man 1.0 mmol Säure, 320 mg (1.0 mmol) TBTU und 0.14 ml (1.0 mmol) Triethylamin in wenig abs. Acetonitril vor und tropft dazu eine konzentrierte Lösung aus 1.0 mmol des Monoesters und 0.14 ml (1.0 mmol) Triethylamin. Nach Beenden des Zutropfens läßt man weitere 2 Stunden rühren, verdünnt die Reaktionslösung mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung und extrahiert anschließend dreimal mit 30 ml Essigsäure-ethylester. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen je zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, 1.1 M  $\text{KHSO}_4$ -Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

*AAV 26: Einführung der Silylschutzgruppen an Glykol-Derivaten*<sup>[542]</sup>

1.0 mmol des nach AAV 25 erzeugten ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-diethylenglykol-monoesters werden mit 0.32 ml (1.25 mmol) *tert*-Butyl-diphenylchlorsilan (bzw. 0.188 g *tert*-Butyl-dimethylchlorsilan), 0.28 ml (2.0 mmol) Triethylamin und katalytischen Mengen DMAP in 15 ml Dichlormethan über Nacht bei  $40^{\circ}\text{C}$  refluxiert. Zur Aufarbeitung gibt man Wasser zu, trennt die Dichlormethan-Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit Essigsäure-ethylester und wäscht diese einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über

---

Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

*AAV 27: Umsetzung von  $\alpha$ -Halogen-glycylverbindungen mit Nucleophilen* <sup>[116, 128]</sup>

1.0 mmol eines nach AAV 1 erzeugten  $\alpha$ -Chlorglycin-Derivats oder einer durch Photobromierung (vgl. AAV 31) erhaltenen  $\alpha$ -Bromglycin-Verbindung werden in 30 ml abs. THF gelöst und nach Zugabe von 1.0 mmol des gewünschten Nucleophils (Ethanthiol etc.) bei 0° C mit bei 0.15 ml (1.1 mmol) Triethylamin versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und engt die Reaktionslösung i. Vak. ein. Zur Aufarbeitung nimmt man den Rückstand in Essigsäure-ethylester auf und wäscht die organische Phase zur Entfernung des Triethylammoniumhalogenids zweimal mit wenig Wasser und anschließend einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

*AAV 28: Abspaltung von Z-Schutzgruppen an ( $\alpha$ -Ethylthio)glycylpeptiden* <sup>[542, 565]</sup>

1.0 mmol eines Z-geschützten Aminosäure-oder Peptid-Derivats werden unter Argon bei Raumtemperatur ohne zusätzliche Zugabe eines Lösungsmittels vorsichtig unter Rühren mit 0.5 ml (2.8 mmol) einer Lösung von HBr in Eisessig (33 %ig, ca. 5.6 M) versetzt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung i. Vak. eingengt und das entschützte Aminosäure-Derivat bleibt in Form seines Hydrobromids zurück.<sup>244</sup> Das so erhaltene Rohprodukt kann nach Trocknen im Hochvakuum ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

*AAV 29: Heterogene Hydrierung der zentralen Doppelbindung der Dimere*

Je nach gewünschtem Wasserstoffdruck wird die Hydrierung in einer Schüttelapparatur (max. 6 bar Überdruck) bzw. in einem Autoklaven (max. 150 bar Überdruck) durchgeführt. Man löst 0.5 mmol eines Aminosäuredimeren unter Argon in 20 ml des angegebenen abs. Lösungsmittels, überführt die Lösung in die Hydrierapparatur, entgast die Reaktionslösung und belüftet mit Argon. Anschließend gibt man 10 Gewichtsprozent des jeweiligen Katalysators zu und evakuiert und belüftet das Hydriergefäß dreimal mit Wasserstoff. Die Hydrierung wird nach Einstellung des benötigten Wasserstoffdrucks bei der angegebenen Temperatur durchgeführt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) filtriert man die Reaktionslösung über Celite<sup>®</sup>, engt i. Vak. ein und reinigt das Rohprodukt (Stereoisomeren-Gemisch, evtl. Edukt-Verunreinigungen) säulenchromatographisch an Kieselgel.

*AAV 30: Homogene Hydrierung der zentralen Doppelbindung der Dimere*

Je nach gewünschtem Wasserstoffdruck wird die Hydrierung in einer Schüttelapparatur (max. 6 bar Überdruck) bzw. in einem Autoklaven (max. 150 bar Überdruck) durchgeführt.

---

<sup>244</sup> Diese Methode eignet sich ebenso wie die in AAV 14 beschriebene Methode zur N-terminalen Entschützung in direkter Nachbarschaft zur ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-Einheit und anschließender Umschützung (AAV 24) bzw. Peptidkupplung (z. B. AAV 19 und AAV 20) dieser Derivate.

---

Man löst für die Hydrierung von 0.15 mmol eines Aminosäuredimeren 10 mol% des jeweiligen Rhodium-Komplexes in 5 ml des angegebenen abs. und entgasten Lösungsmittels ( $c \leq 0.4$  mmol/ml). Nach Zugabe von 2 Äquivalenten (bezogen auf die Menge des Rhodium-Komplexes) des angegebenen Phosphan-Ligandens läßt man 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren und überführt anschließend die so hergestellte Katalysator-Lösung mit einer Argon-gespülten Kanüle in die ausgeheizte und mit Argon befüllte Hydrierapparatur, in der sich das zu hydrierende Substrat befindet. Man evakuiert und spült dann das Hydriergefäß mit Wasserstoff. Die Hydrierung wird nach Einstellung des benötigten Wasserstoffdrucks bei der angegebenen Temperatur durchgeführt. Nach vollständiger Umsetzung (vgl. auch angegebene Reaktionszeit (DC-Kontrolle)) engt man die Reaktionslösung i. Vak. ein und reinigt das Rohprodukt zur Abtrennung der Katalysatorreste säulenchromatographisch an Kieselgel.

*AAV 31: Photobromierung N-terminal-geschützter Glycinester mit NBS*<sup>[129]</sup>

50.0 mmol eines geschützten Glycin-Derivats werden in 200 ml abs. Tetrachlormethan gelöst und mit 8.90 g (50.0 mmol) NBS versetzt.<sup>245</sup> Gegebenfalls kann man zum Start der Reaktion eine Pipette Bromdampf zugeben. Man belichtet das Reaktionsgefäß unter kräftigem Rühren solange mit einer Halogenlampe (500 W) bis das NBS vollständig verbraucht ist und das entstandene Succinimid zur Oberfläche aufschwimmt (ca. 30 Minuten). Enthält die zu bromierende Verbindung Boc-Schutzgruppen, so kühlt man die Reaktionsmischung mit Hilfe eines Wasserbads mit ständigem Kühlwasserdurchfluß auf ca. 10 °C. Nach Abtrennen des Succinimids über eine ausgeheizte Umkehrfritte wird das Filtrat i. Vak. eingengt. Der feuchtigkeitsempfindliche Rückstand wird sofort ohne weitere Reinigung eingesetzt.

*AAV 32: Einführung von tert-Butylester-Schutzgruppen*<sup>246</sup> *an ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-Verbindungen*<sup>[542, 566]</sup>

1.0 mmol einer nach *AAV 16* aus einem N-terminal geschützten ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-ester-Derivat erzeugten Säure werden zusammen mit 37 mg (0.3 mmol, 30 mol%) DMAP<sup>[567]</sup> und 0.436 g (2.0 mmol, 2 Äquivalente pro Säuregruppe) Di-tert-Butyldicarbonat ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) in ca. 10 ml tert-Butanol gelöst und bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) bei 40 °C gerührt. Zur Aufarbeitung engt man das Reaktionsgemisch i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in Essigsäure-ethylester auf und wäscht die organische Phase je zweimal mit 1.1 M  $\text{KHSO}_4$ -Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

---

<sup>245</sup> Es ist darauf zu achten, daß die Konzentration der Lösung einen Wert von  $c = 0.25$  mol/l nicht überschreitet, um die Bildung unerwünschter, verbrückter Strukturen zu vermeiden.<sup>[221]</sup>

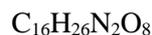
<sup>246</sup> Diese Variante erweist sich als hilfreich, wenn andere Standardmethoden (Titanat-katalysierte Umesterung (vgl. *AAV 23*) oder Veresterung mit Kupplungsreagenzien (z. B. *AAV 19* oder *AAV 20* etc.)) versagen.

## 12.4 Arbeitsvorschriften zu Kapitel 2

### 12.4.1 Synthese der Boc-geschützten Aminosäuredimere AS-1<sup>247</sup>

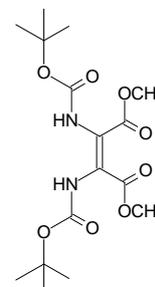
#### 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester (AS-1Z)

Durchführung nach AAV 3:



$$M = 374.39$$

farbloser Schaum



<i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester ( <b>52</b> )	0.500 g (2.00 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	2.20 ml (2.20 mmol)
Triphenylphosphan	131 mg (0.50 mmol)
Triethylamin	0.31 ml (2.24 mmol)

Ausbeute: 360 mg (0.96 mmol, 96 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2.

HPLC:  $R_t = 25.91$  min (RP18, CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 1:9 → CH<sub>3</sub>OH in 40 min).

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 270.03 nm (10816).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3411$  (m, br.), 2981 (m), 1723 (s), 1627 (s), 1494 (m), 1436 (m), 1393 (m), 1369 (s), 1326 (m), 1242 (s), 1154 (s), 1049 (w), 1022 (w), 866 (w), 831 (w), 772 (w), 746 (w), 602 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 6.81$  (br. s, 2H, NH), 3.79 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 164.4$  (COOCH<sub>3</sub>), 153.0 (OCONH), 82.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta = 8.85$  (br. s, 2H, NH), 3.62 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta = 164.3$  (COOCH<sub>3</sub>), 152.5 (OCONH), 123.2 (br., C=C), 79.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.1 (OCH<sub>3</sub>), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz):  $\delta = 8.85$  (br. s, 2H, NH), 3.62 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz):  $\delta = 165.3$  (COOCH<sub>3</sub>), 154.0 (OCONH), 81.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.1 (OCH<sub>3</sub>), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

<sup>247</sup> Ein Großteil dieser Daten ist bereits Bestandteil der Dissertation von Schumann<sup>[131]</sup>; um aber eine Vergleichsmöglichkeit für die zahlreichen Umsetzungen dieser als "Testdimere" dienenden Verbindungen AS-1Z und AS-1E zu ermöglichen, werden die charakteristischen Daten hier nochmals angegeben und um entsprechende zusätzliche Daten ergänzt.

Hochtemperaturmessung bei 340 K:

$^1\text{H-NMR}$ : ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 300 MHz, 340 K):  $\delta = 8.52$  (br. s, 2H, NH), 3.63 (s, 6H,  $\text{COOCH}_3$ ), 1.39 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 75 MHz, 340 K):  $\delta = 163.8$  ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 152.1 ( $\text{OCONH}$ ), 123.0 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 79.6 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 27.6 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).

Tieftemperaturmessung von 290 K bis 240 K:

$^1\text{H-NMR}$ : ( $[\text{D}_6]$ Aceton, 300 MHz, 290 K):  $\delta = 7.93$  (br. s, 2H, NH), 3.69 (s, 6H,  $\text{COOCH}_3$ ), 1.39 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$ : ( $[\text{D}_6]$ Aceton, 300 MHz, 280 K):  $\delta = 8.03$  (br. s, 2H, NH), 3.68 (s, 6H,  $\text{COOCH}_3$ ), 1.38 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$ : ( $[\text{D}_6]$ Aceton, 300 MHz, 270 K):  $\delta = 8.13$  (br. s, 2H, NH), 3.68 (s, 6H,  $\text{COOCH}_3$ ), 1.37 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$ : ( $[\text{D}_6]$ Aceton, 300 MHz, 260 K):  $\delta = 8.68$  und 8.23 und 7.76 (br. s, 2H, NH), 3.68 (br. s, 6H,  $\text{COOCH}_3$ ), 1.36 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$ : ( $[\text{D}_6]$ Aceton, 300 MHz, 250 K):  $\delta = 8.78$  und 8.23 und 7.81 (br. s, 2H, NH), 3.66 (br. s, 6H,  $\text{COOCH}_3$ ), 1.36 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$ : ( $[\text{D}_6]$ Aceton, 300 MHz, 240 K):  $\delta = 8.88$  und 8.41 und 7.91 (br. s, 2H, NH), 3.69 und 3.67 und 3.66 (s, 6H,  $\text{COOCH}_3$ ), 1.35 und 1.32 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $[\text{D}_6]$ Aceton, 75 MHz, 240 K):  $\delta = 165.9$  und 165.2 ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 154.0 und 153.8 und 153.6 ( $\text{OCONH}$ ), 128.4 und 125.2 und 121.4 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 81.4 und 81.2 und 79.7 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.2 und 53.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 28.6 und 28.5 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).

$^{15}\text{N-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 61 MHz, 210 K):  $\delta = 75.5$  und 71.0 und 68.5.

ESI MS:  $m/z$  (%) = 772 (1)  $[2\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$ , 771 (4)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 602 (16), 601 (20), 557 (20), 486 (20), 415 (41), 414 (25), 399 (3)  $[\text{MH}_2+\text{Na}]^+$ , 398 (17)  $[\text{MH}+\text{Na}]^+$ , 397 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 341 (12), 303 (8), 285 (4).

HR ESI MS ber. für  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  397.1587 gef. 397.1599.

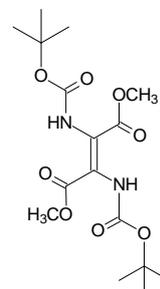
EA: ber. C 51.33; H 7.00; N 7.48.

gef. C 50.93; H 7.01; N 7.39.

## 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)fumarsäure-dimethylester (**AS-1E**)

Durchführung nach AAV 9:

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8$   
M = 374.39  
farbloser Feststoff



2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)malein-  
säure-dimethylester (**AS-1Z**)

Diethylamin

Reaktion über Nacht in 100 ml abs. Methanol

*E/Z*-Isomerenverhältnis

374 mg (1.00 mmol)

0.83 ml (8.00 mmol)

ca. 1:1

Bei Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1 kann neben der gewünschten unpolaren *E*-konfigurierten Verbindung **AS-1E** das verbliebene Edukt **AS-1Z** reisoliert werden:

Ausbeute an **AS-1E**: 161 mg (0.43 mmol, 43 %)

Schmp.: 135° C.

HPLC:  $R_t = 28.95$  min (RP18, CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 1:9 → CH<sub>3</sub>OH in 40 min).

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max} (\epsilon) = 270.56$  nm (12815).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3435$  (s), 2981 (m), 1711 (s), 1627 (m), 1484 (m), 1436 (m), 1370 (m), 1285 (s), 1252 (s), 1152 (s), 1054 (w), 1006 (w), 871 (w), 815 (w), 778 (w), 742 (w), 595 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 7.68$  (br. s, 2H, NH), 3.82 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 165.3$  (COOCH<sub>3</sub>), 152.9 (OCONH), 81.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.5 (OCH<sub>3</sub>), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta = 8.88$  (br. s, 2H, NH), 3.70 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta = 164.6$  (COOCH<sub>3</sub>), 152.7 (OCONH), 80.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 27.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz):  $\delta = 8.88$  (br. s, 2H, NH), 3.70 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz):  $\delta = 166.5$  (COOCH<sub>3</sub>), 154.2 (OCONH), 82.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

Hochtemperaturmessung bei 340 K:

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz, 340 K):  $\delta = 8.66$  (br. s, 2H, NH), 3.71 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz, 340 K):  $\delta = 164.2$  (COOCH<sub>3</sub>), 152.3 (OCONH), 80.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 27.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

In den Spektren sind aufgrund von E/Z-Isomerisierung während der Messung auch die Signale für das entsprechende Maleinsäure-Derivat **AS-1Z** zu finden.

Tiefemperaturmessung von 290 bis 240 K:

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 600 MHz, 290 K):  $\delta = 8.47$  (br. s, 2H, NH), 3.76 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 600 MHz, 280 K):  $\delta = 8.51$  (br. s, 2H, NH), 3.76 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 600 MHz, 270 K):  $\delta = 9.40$  und 8.56 und 7.43 (br. s, 2H, OH und NH), 3.75 (br. s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 600 MHz, 260 K):  $\delta = 9.46$  und 8.63 und 7.49 (br. s, 2H, OH und NH), 3.74 (br. s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 600 MHz, 250 K):  $\delta = 9.50$  und 8.68 und 7.55 (br. s, 2H, OH und NH), 3.74 (br. s, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 1.43 und 1.41 und 1.34 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

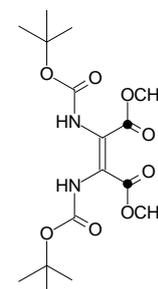
$^1\text{H-NMR}$ :	([D <sub>6</sub> ]Aceton, 600 MHz, 240 K): $\delta = 9.56$ und $8.73$ und $7.62$ (br. s, 2H, OH und NH), $3.78$ und $3.76$ und $3.73$ (br. s, 6H, COOCH <sub>3</sub> ), $1.43$ und $1.40$ und $1.34$ (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).	
$^{13}\text{C-NMR}$ :	([D <sub>6</sub> ]Aceton, 150 MHz, 240 K): $\delta = 168.6$ und $165.2$ und $164.2$ (COOCH <sub>3</sub> ), $155.1$ und $154.1$ und $152.3$ (OCONH), $138.3$ und $125.6$ und $111.5$ (C=C), $83.1$ und $81.2$ und $80.9$ (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), $53.5$ und $53.4$ und $53.3$ (OCH <sub>3</sub> ), $28.5$ und $28.4$ (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).	
$^{15}\text{N-NMR}$ :	(CDCl <sub>3</sub> , 61 MHz, 210 K): $\delta = 78.5$ und $68.0$ und $59.0$ .	
ESI MS:	$m/z$ (%) = 773 (6) [2MH+Na] <sup>+</sup> , 772 (17) [2M+H+Na] <sup>+</sup> , 771 (47) [2M+Na] <sup>+</sup> , 538 (2), 413 (6), 412 (2), 399 (3) [MH <sub>2</sub> +Na] <sup>+</sup> , 398 (11) [MH+Na] <sup>+</sup> , 397 (100) [M+Na] <sup>+</sup> , 285 (5).	
HR ESI MS	ber. für [M+Na] <sup>+</sup> 397.1587	gef. 397.1608
EA:	ber. C 51.33; H 7.00; N 7.48. gef. C 51.07; H 7.11; N 7.40.	

## 12.4.2 Synthese der [1,1'-<sup>13</sup>C]-markierten Verbindungen<sup>248</sup>

### 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)[1,4-<sup>13</sup>C]maleinsäure-dimethylester (AS<sup>#</sup>-1Z)<sup>249</sup>

Darstellung nach AAV 3:

C<sub>14</sub><sup>13</sup>C<sub>2</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>  
M = 376.38  
farbloser Schaum



*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)[1-<sup>13</sup>C]glycin  
methylester (<sup>#</sup>-52)<sup>250</sup>

1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.25 g (5.00 mmol)
Triphenylphosphan	6.25 ml (6.25 mmol)
Triethylamin	328 mg (1.25 mmol)
	0.78 ml (5.60 mmol)

Ausbeute: 752 mg (2.00 mmol, 80 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1.

<sup>248</sup> Dieses Unterkapitel umfaßt alle <sup>13</sup>C-markierten Verbindungen, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden, also auch die verschiedenen alkylierten Derivate, die auch Kapitel 12.5 zugerechnet werden könnten.

<sup>249</sup> In Anbetracht der hohen Symmetrie der dimeren Verbindungen werden sie semisystematisch auch als [1,1'-<sup>13</sup>C]-markierte Dimere bezeichnet.

<sup>250</sup> Die Synthese der geschwefelten Vorstufe erfolgt ausgehend von käuflichem [1-<sup>13</sup>C]Glycin über vier Stufen (Veresterung, Boc-Schützen, Photobromierung (AAV 31)<sup>[129]</sup> und Umsetzung mit Ethanthiol nach AAV 27) in einer Gesamtausbeute von 95 %.

<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): δ = 6.76 (br. s, 2H, NH), 3.79 (d, <sup>3</sup> J <sub>CH</sub> = 3.7 Hz, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 1.45 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): δ = 164.4 (C=O), 153.0 (OCONH), 82.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 53.3 ( <sup>3</sup> J <sub>CC</sub> = 1.9 Hz, OCH <sub>3</sub> ), 28.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). Das Doppelbindungssignal fehlt. <sup>251</sup>
<sup>1</sup> H-NMR:	([D <sub>6</sub> ]Aceton, 600 MHz): δ = 7.80 (br. s, 2H, NH), 3.71 (d, <sup>3</sup> J <sub>CH</sub> = 4.1 Hz, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 1.41 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	([D <sub>6</sub> ]Aceton, 150 MHz): δ = 165.3 (C=O), 154.0 (OCONH), 81.8 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 53.1 (OCH <sub>3</sub> ), 28.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). Das Doppelbindungssignal fehlt. <sup>251</sup>
Tieftemperaturmessung von 290 K bis 240 K:	
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz, 290 K): δ = 7.72 (br. s, 2H, NH), 3.73 (d, <sup>3</sup> J <sub>CH</sub> = 3.9 Hz, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 1.40 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz, 280 K): δ = 8.02 (br. s, 2H, NH), 3.73 (d, <sup>3</sup> J <sub>CH</sub> = 4.1 Hz, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 1.39 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz, 270 K): δ = 8.57 und 8.13 und 7.69 (br. s, 2H, NH), 3.69 (d, <sup>3</sup> J <sub>CH</sub> = 3.1 Hz, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 1.38 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz, 260 K): δ = 8.70 und 8.23 und 7.74 (br. s, 2H, NH), 3.68 (br. s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 1.38 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz, 250 K): δ = 8.66 und 8.34 und 7.84 (br. s, 2H, NH), 3.55 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 1.37 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>1</sup> H-NMR:	([D <sub>6</sub> ]Aceton, 600 MHz, 240 K): δ = 8.90 und 8.43 und 7.94 (br. s, 2H, NH), 3.69 (d, <sup>3</sup> J <sub>CH</sub> = 3.1 Hz, OCH <sub>3</sub> ) und 3.67 (d, <sup>3</sup> J <sub>CH</sub> = 3.6 Hz, OCH <sub>3</sub> ) und 3.55 (d, <sup>3</sup> J <sub>CH</sub> = 3.4 Hz, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 1.35 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	([D <sub>6</sub> ]Aceton, 75 MHz, 240 K): δ = 165.9 und 165.2 und 165.1 (C=O), 153.9 und 153.8 und 153.6 (OCONH), 128.3 (dd, <sup>1</sup> J <sub>CC</sub> = 85.0 Hz und <sup>2</sup> J <sub>CC</sub> = 8.7 Hz, C=C) und 125.1 (dd, <sup>1</sup> J <sub>CC</sub> = 85.0 Hz und <sup>2</sup> J <sub>CC</sub> = 6.5 Hz, C=C) und 121.3 (dd, <sup>1</sup> J <sub>CC</sub> = 85.0 Hz und <sup>2</sup> J <sub>CC</sub> = 6.5 Hz, C=C), 81.8 und 81.4 (d, <sup>3</sup> J <sub>CC</sub> = 4.4 Hz) und 81.1 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 53.2 und 53.1 (OCH <sub>3</sub> ), 28.6 und 28.4 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
ESI MS:	m/z (%) = 775 (11) [2M+Na] <sup>+</sup> , 605 (9), 440 (46), 415 (22) [M+K] <sup>+</sup> , 399 (54) [M+Na] <sup>+</sup> , 394 (13) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 377 (60) [M+H] <sup>+</sup> , 321 (63) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup> , 277 (11) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 265 (100) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup> , 221 (27) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 177 (40) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -2CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 145 (12).
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 377.1834                      gef. 377.1815.

Als unpolares Nebenprodukt entsteht auch das *E*-konfigurierte Dimer **AS<sup>#</sup>-1E**; die charakteristischen Daten befinden sich untenstehend.

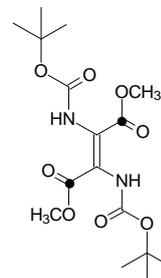
Ausbeute: 15 mg (0.04 mmol, 2 %)

<sup>251</sup> Neben der stets auftretenden starken Verbreiterung der Doppelbindungssignale sorgt die Kopplung mit den benachbarten <sup>13</sup>C-markierten Carboxylkohlenstoffatomen für eine zusätzliche Schwächung der Signalintensität.

**2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)[1,4-<sup>13</sup>C]fumarsäure-  
dimethylester (AS<sup>#</sup>-1E)**

**Darstellung nach AAV 9:**

$C_{14}^{13}C_2H_{26}N_2O_8$   
M = 376.38  
farbloser Feststoff



2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)[1,4-<sup>13</sup>C]maleinsäure-  
dimethylester (AS<sup>#</sup>-1Z)

0.325 g (0.86 mmol)

Diethylamin

0.72 ml (6.90 mmol)

Reaktion (Dauer: 24 Stunden) in 100 ml Methanol

Trennung der beiden Isomere (Gesamtausbeute: 84 %) durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1.

Ausbeute: 136 mg (0.36 mmol, 42 %)

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.68 (br. s, 2H, NH), 3.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 3.7 Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 600 MHz): δ = 8.40 (br. s, 2H, NH), 3.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 3.6 Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 150 MHz): δ = 166.5 (C=O), 154.2 (OCONH), 82.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.<sup>251</sup>

Tieftemperaturmessung von 290 K bis 240 K:

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 290 K): δ = 8.47 (br. s, 2H, NH), 3.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 4.0 Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 280 K): δ = 8.52 (br. s, 2H, NH), 3.76 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 3.5 Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 270 K): δ = 9.41 und 8.57 und 7.42 (br. s, 2H, NH), 3.73 (br. s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 260 K): δ = 9.46 und 8.63 und 7.48 (br. s, 2H, NH), 3.75 (br. s, 6H, COCH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 250 K): δ = 9.51 und 8.84 und 7.54 (br. s, 2H, NH), 3.79 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 600 MHz, 240 K): δ = 9.54 (d, <sup>2</sup>J<sub>CH</sub> = 6.2 Hz) und 8.72 und 7.60 (br. s, 2H, NH), 3.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 3.1 Hz, OCH<sub>3</sub>) und 3.75 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 3.5 Hz, OCH<sub>3</sub>) und 3.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 3.1 Hz, 6H, COOCH<sub>3</sub>), 1.43 und 1.40 und 1.33 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 150 MHz, 240 K): δ = 168.6 (d, <sup>3</sup>J<sub>CC</sub> = 6.5 Hz, C=O) und 166.4 (s, C=O) und 164.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CC</sub> = 4.4 Hz, C=O), 155.0 und 154.1 und 152.3 (OCONH), 138.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>CC</sub> = 85.0 Hz, C=C) und 125.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>CC</sub> = 83.9 Hz,

C=C) und 111.5 (d,  $^1J_{CC} = 87.2$  Hz, C=C), 83.1 und 81.9 und 80.9 ( $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.5 und 53.4 und 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 28.5 und 28.4 ( $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 807 (5), 775 (22) [2M+Na]<sup>+</sup>, 753 (15) [2M+H]<sup>+</sup>, 553 (13), 472 (20), 440 (100), 415 (11) [M+K]<sup>+</sup>, 399 (58) [M+Na]<sup>+</sup>, 394 (8) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 377 (18) [M+H]<sup>+</sup>, 321 (13) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 277 (5) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 265 (58) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 221 (25) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 177 (41) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-2CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 145 (9), 115 (31).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 377.1834 gef. 377.1841.

Ausbeute an **AS<sup>#</sup>-1Z**: 134 mg (0.36 mmol, 41 %)

Die charakteristischen Daten für 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)[1,4-<sup>13</sup>C]maleinsäure-dimethylester (**AS<sup>#</sup>-1Z**) können dem obenstehenden Kapitel entnommen werden.

Eine Auswahl der charakteristischen Daten der entsprechenden unmarkierten Dimere 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester (**AS-1Z**) und 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)fumarsäure-dimethylester (**AS-1E**) befinden sich in Kapitel 12.4.1; die vollständigen Daten sind Bestandteil der Dissertation von Schumann.<sup>[131]</sup>

### Methylierung von 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)[1,4-<sup>13</sup>C]-fumar-säure-dimethylester (**AS<sup>#</sup>-1E**)

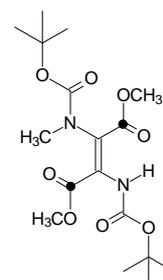
#### Durchführung nach AAV 6:

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)[1,4- <sup>13</sup> C]fumar-säure-dimethylester ( <b>AS<sup>#</sup>-1E</b> )	0.061 g (0.16 mmol)
Natriumhydrid	10 mg (0.40 mmol)
Methyliodid	0.04 ml (0.64 mmol)

Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1 können drei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 81 % isoliert werden. Neben der unpolaren monomethylierten Verbindung **AS<sup>#</sup>-5E** wird auch ein nichttrenbares 1:1-Gemisch beider Stereoisomere des dimethylierten Dimeren **AS<sup>#</sup>-4E** sowie in Spuren als polarste Fraktion eine weitere monomethylierte Verbindung **AS<sup>#</sup>-7Z** isoliert werden.

### 2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)methylamino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-[1,4-<sup>13</sup>C]fumar-säure-dimethylester (**AS<sup>#</sup>-5E**)

$\text{C}_{15}^{13}\text{C}_2\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$   
M = 390.40  
farbloser Feststoff



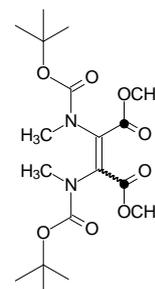
Ausbeute: 17 mg (0.04 mmol, 27 %)

$^1\text{H-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta = 9.73$ (d, $^3J_{\text{CH}} = 7.9$ Hz, 1H, NH), 3.85 (d, $^3J_{\text{CH}} = 4.1$ Hz, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (d, $^3J_{\text{CH}} = 3.8$ Hz, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 2.92 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ), 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).
$^{13}\text{C-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta = 168.3$ (d, $^3J_{\text{CC}} = 5.9$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 163.3 (d, $^3J_{\text{CC}} = 5.9$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 156.3 (OCONH), 151.4 (OCONH), 144.1 (d, $^1J_{\text{CC}} = 87.2$ Hz, $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{-NH}$ ), 111.7 (br., $\underline{\text{C}}=\text{C-NH}$ ), 83.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.0 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 37.5 ( $\text{NCH}_3$ ), 28.9 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 28.7 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 803 (6) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 454 (15), 436 (15), 429 (12) $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 413 (12) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 408 (14) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 391 (21) $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 376 (100), 335 (45) $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ , 291 (12) $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$ , 279 (10) $[\text{M}+\text{H}-2\text{C}_4\text{H}_8]^+$ , 235 (53) $[\text{M}+\text{H}-2\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$ , 191 (31) $[\text{M}+\text{H}-2\text{C}_4\text{H}_8-2\text{CO}_2]^+$ , 159 (14).
HR ESI MS	ber. für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 408.2257                      gef. 408.2266.

Die charakteristischen Daten der entsprechenden unmarkierten Verbindung 2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)methylamino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-fumarsäure-dimethylester (**AS<sup>#</sup>-5E**) können dem Kapitel 12.5.1 entnommen werden.

**( $\Xi$ )-2,3-Bis[*N,N'*-(*tert*-butyloxycarbonyl)methylamino][1,4- $^{13}\text{C}$ ]but-2-en-disäure-dimethylester (**AS<sup>#</sup>-4 $\Xi$** )**

$\text{C}_{16}^{13}\text{C}_2\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$   
 $M = 404.43$   
 farbloser Feststoff<sup>252</sup>



Ausbeute: 30 mg (0.07 mmol, 46 %)

$^1\text{H-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta = 3.80$ (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.75 (d, $^3J_{\text{CH}} = 3.9$ Hz, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.01 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ), 2.97 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ), 1.40 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).
$^{13}\text{C-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta = 165.6$ ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 165.1 ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 153.9 (br., OCONH), 83.0 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 82.3 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 37.4 ( $\text{NCH}_3$ ), 36.1 ( $\text{NCH}_3$ ), 28.8 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ). Die Doppelbindungssignale fehlen. <sup>251</sup>
ESI MS:	$m/z$ (%) = 831 (1) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 468 (3), 443 (10) $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 427 (32) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 422 (3) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 405 (7) $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 349 (11) $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ , 315 (5), 293 (23) $[\text{M}+\text{H}-2\text{C}_4\text{H}_8]^+$ , 258 (16), 249 (100) $[\text{M}+\text{H}-2\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$ , 205 (30) $[\text{M}+\text{H}-2\text{C}_4\text{H}_8-2\text{CO}_2]^+$ , 173 (20).

Die charakteristischen Daten der entsprechenden unmarkierten Verbindung ( $\Xi$ )-2,3-Bis[*N,N'*-(*tert*-butyloxycarbonyl)methylamino]but-2-en-disäure-dimethylester (**AS-4 $\Xi$** ) können dem Kapitel 12.5.1 entnommen werden.

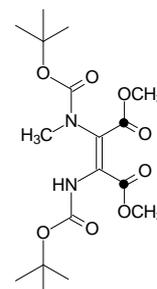
<sup>252</sup> Anhand der NMR-Spektren kann das Vorliegen eines 1:1-Gemisches beider Isomere angenommen werden.

**2-[N-(*tert*-butyloxycarbonyl)methylamino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-[1,4-<sup>13</sup>C]maleinsäure-dimethylester (AS<sup>#</sup>-7Z)<sup>253</sup>**



M = 390.40

farbloser Feststoff



Ausbeute: 5 mg (0.01  $\mu\text{mol}$ , 8 %)

<sup>1</sup>H-NMR: ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 6.59 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{CH}}$  = 6.8 Hz, 1H, NH), 3.90 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{CH}}$  = 4.1 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{CH}}$  = 3.8 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.98 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 612 (10), 429 (7) [M+K]<sup>+</sup>, 413 (11) [M+Na]<sup>+</sup>, 408 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 391 (1) [M+H]<sup>+</sup>, 349 (4), 305 (4), 235 (9) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 103 (6).

HR ESI MS ber. für [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 408.2257 gef. 408.2263.

Die charakteristischen Daten der entsprechenden unmarkierten Verbindung 2-[N-(*tert*-butyloxycarbonyl)methylamino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-maleinsäure-dimethylester (AS-7Z) können dem Kapitel 12.5.1 entnommen werden.

**Ethylierung von 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)[1,4-<sup>13</sup>C]maleinsäure-dimethylester (AS<sup>#</sup>-1Z) mit Triethyloxonium Tetrafluorborat**

**Durchführung nach AAV 8:**

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)[1,4- <sup>13</sup> C]maleinsäure-dimethylester (AS <sup>#</sup> -1Z)	0.134 g (0.36 mmol)
1 M Triethyloxonium Tetrafluorborat-Lösung	0.36 ml (0.36 mmol)
Hünig-Base	0.08 ml (0.45 mmol)

Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1 können zwei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 85 % isoliert werden. Neben großen Mengen an unumgesetzten Edukt AS<sup>#</sup>-1Z kann die polarere monoethylierte Verbindung AS<sup>#</sup>-10Z isoliert werden.

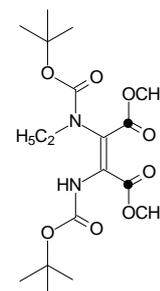
<sup>253</sup> Die Zuordnung der Alkylierungsposition und der Stereochemie der zentralen Doppelbindung erfolgt in Analogie zur strukturähnlichen Verbindung AS-14Z, deren Konstitution durch Röntgenstrukturanalyse gesichert ist.

**2-[N-(*tert*-butyloxycarbonyl)ethylamino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-[1,4-<sup>13</sup>C]maleinsäure-dimethylester (AS<sup>#</sup>-10Z)<sup>253</sup>**



M = 404.43

farbloser Feststoff



Ausbeute: 45 mg (0.11 mmol, 31 %)

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 6.55 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 6.7 Hz, 1H, NH), 3.88 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 4.1 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 3.8 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.42 (br. q, J = 6.6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 165.0 (C=O), 163.8 (C=O), 155.3 (OCONH), 150.9 (OCONH), 137.6 (br. d, <sup>1</sup>J<sub>CC</sub> = 85.7 Hz, C=C-NH), 115.8 (br. dm, <sup>1</sup>J<sub>CC</sub> = 57.8 Hz, <sup>254</sup> C=C-NH), 83.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.7 (OCH<sub>3</sub>), 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 43.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

ESI MS: m/z (%) = 831 (1) [2M+Na]<sup>+</sup>, 468 (10), 443 (22) [M+K]<sup>+</sup>, 427 (26) [M+Na]<sup>+</sup>, 422 (8) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 405 (4) [M+H]<sup>+</sup>, 349 (2) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 305 (51) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 265 (6), 249 (100) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 205 (30) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-2CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 173 (23).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 405.2147 gef. 405.2178.

Die charakteristischen Daten der entsprechenden unmarkierten Verbindung 2-[N-(*tert*-butyloxycarbonyl)ethylamino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-maleinsäure-dimethylester (AS-10Z) können dem Kapitel 12.5.2 entnommen werden.

Ausbeute an AS<sup>#</sup>-1Z: 73 mg (0.19 mmol, 54 %, reisoliertes Edukt)

<sup>254</sup> Die kopplungsbedingte geringe Intensität des Doppelbindungssignals führt zu einer Verfälschung der Größe für die <sup>1</sup>J<sub>CC</sub>-Kopplungskonstante.

### 12.4.3 Synthese der [2,2'-<sup>13</sup>C]-markierten Verbindungen<sup>248</sup>

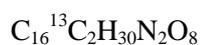
#### Ethylierung von 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)[2,3-<sup>13</sup>C]maleinsäure-dimethylester (AS\*-1Z)<sup>255</sup> mit Triethyloxonium Tetrafluoroborat

##### Durchführung nach AAV 8:

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)[2,3- <sup>13</sup> C]maleinsäure-dimethylester (AS*-1Z) <sup>[131]</sup>	0.057 g (0.15 mmol)
1 M Triethyloxonium Tetrafluoroborat-Lösung	0.15 ml (0.15 mmol)
Hünig-Base	0.02 ml (0.18 mmol)

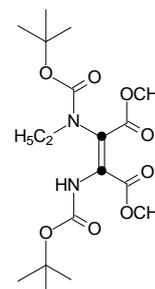
Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1 können zwei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 69 % isoliert werden. Neben großen Mengen an unumgesetzten Edukt AS\*-1Z kann die polarere monoethylierte Verbindung AS\*-10Z isoliert werden.

#### 2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)ethylamino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-[2,3-<sup>13</sup>C]maleinsäure-dimethylester (AS\*-10Z)<sup>256</sup>



$$M = 404.43$$

farbloser Feststoff



Ausbeute:	11 mg (0.03 mmol, 18 %)
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz): δ = 6.55 (br. s, 1H, NH), 3.88 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.70 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.41 (br. s, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.44 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.37 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 150 MHz): δ = 165.0 (d, <sup>1</sup> <i>J</i> <sub>CC</sub> = 86.3 Hz, C=O), 163.9 (d, <sup>1</sup> <i>J</i> <sub>CC</sub> = 81.5 Hz, C=O), 155.2 (OCONH), 150.9 (OCONH), 137.6 (d, <sup>1</sup> <i>J</i> <sub>CC</sub> = 90.6 Hz, C=C-NH), 115.5 (d, <sup>1</sup> <i>J</i> <sub>CC</sub> = 90.6 Hz, C=C-NH), 83.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 82.0 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 53.6 (OCH <sub>3</sub> ), 52.7 (OCH <sub>3</sub> ), 43.4 (NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 28.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 13.9 (NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ).
<sup>1</sup> H-NMR:	([D <sub>6</sub> ]Aceton, 300 MHz): δ = 8.53 (br. s, 1H, NH), 3.75 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.69 (br. s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.40 (br. s, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.41 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.34 (br. s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.11 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ).

<sup>255</sup> In Anbetracht ihrer hohen Symmetrie werden die doppelbindungs-<sup>13</sup>C-markierten Dimere semisystematisch auch als [2,2'-<sup>13</sup>C]-markierte Dimere bezeichnet.

<sup>256</sup> Die Zuordnung der Methylierungsposition und der Stereochemie der zentralen Doppelbindung erfolgt in Analogie zur strukturähnlichen Verbindung AS-14Z, deren Konstitution durch Röntgenstrukturanalyse gesichert ist.

---

Tieftemperaturmessung von 290 K bis 240 K:

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz, 290 K): δ = 8.65 (br. s, 1H, NH), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (br. s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (br. s, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.34 (br. s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz, 280 K): δ = 8.76 (br. s, 1H, NH), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (br. s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (br. s, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 (br. s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz, 270 K): δ = 8.88 (br. s, 1H, NH), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (br. s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.39 und 3.11 (br. 2s, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.32 (br. s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz, 260 K): δ = 9.00 (br. s, 1H, NH), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 und 3.73 (br. s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.38 (br. 2s, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.31 (br. s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz, 250 K): δ = 9.09 (br. s, 1H, NH), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (br. s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.21-2.92 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.31 (br. s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz, 240 K): δ = 9.18 (br. s, 1H, NH), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 und 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.09-2.98 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.29 (br. s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz, 240 K): δ = 154.6 (OCONH), 153.0 (OCONH), 135.6 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CC</sub> = 89.8 Hz, C=C-NH), 119.1 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CC</sub> = 89.8 Hz, C=C-NH), 82.3 und 81.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.0 und 79.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 53.0 (OCH<sub>3</sub>), 42.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Die Signale für die beiden Carboxylkohlenstoffatome der Ester sind nicht sichtbar.<sup>257</sup>

Die charakteristischen Daten der entsprechenden unmarkierten Verbindung 2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)ethylamino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-maleinsäure-dimethylester (**AS-10Z**) können dem Kapitel 12.5.2 entnommen werden.

Ausbeute an **AS\*-1Z**: 29 mg (0.08 mmol, 51 %, reisoliertes Edukt)

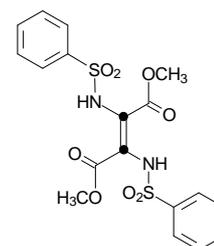
---

<sup>257</sup> Durch die jeweils direkte Nachbarschaft zu den markierten Doppelbindungskohlenstoffatomen sind die Signale kopplungsbedingt intensitätsschwach.

## 2,3-Bis(*N,N'*-benzolsulfonylamino)-[2,3-<sup>13</sup>C]fumarsäure-dimethylester (AS\*-3*E*)

Darstellung nach AAV 3:

$C_{16}^{13}C_2H_{18}N_2O_8S_2$   
M = 456.45  
farbloser Feststoff



<i>N</i> -Benzolsulfonyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)[1- <sup>13</sup> C]glycin-methylester <sup>258</sup>	0.290 g (1.00 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.25 ml (1.25 mmol)
Triphenylphosphan	66 mg (0.25 mmol)
Triethylamin	0.16 ml (1.12 mmol)

Ausbeute: 172 mg (0.38 mmol, 75 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Aceton 10:1  $\rightarrow$  5:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 271.640 nm (5551), 264.947 nm (5816).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3435 (m, br.), 3250 (m), 3073 (m), 2956 (w), 1743 (w), 1733 (s), 1703 (m), 1637 (w), 1590 (w), 1484 (w), 1448 (m), 1437 (s), 1392 (w), 1338 (m), 1271 (s), 1175 (s), 1158 (s), 1120 (s), 1090 (m), 1072 (w), 1006 (w), 912 (w), 853 (w), 786 (m), 756 (m), 723 (s), 692 (s), 635 (w), 590 (m), 542 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz):  $\delta$  = 9.29 (br. s, 2H, NH), 7.83 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 4H, Ph), 7.70-7.59 (m, 6H, Ph), 3.50 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 150 MHz):  $\delta$  = 164.0 (d, <sup>1</sup> $J_{CC}$  = 96.8 Hz, COOCH<sub>3</sub>), 146.1\* (d, <sup>1</sup> $J_{CC}$  = 87.5 Hz, C=C-NH), 134.8 (arom. C<sub>q</sub>), 130.7 (arom. CH), 128.6 (arom. CH), 128.3 (arom. CH), 127.4 (C=C), 108.2\* (d, <sup>1</sup> $J_{CC}$  = 88.6 Hz, C=C-NH), 53.7 (OCH<sub>3</sub>).<sup>259</sup>

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta$  = 10.02 (br. s, 2H, NH), 7.78-7.57 (m, 10H, Ph), 3.37 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta$  = 133.1 (arom. C<sub>q</sub>), 129.9 (arom. CH), 129.6 (arom. CH), 126.2 (arom. CH), 125.2 (C=C), 52.3 (OCH<sub>3</sub>). Die Signale für die beiden Carboxylkohlenstoffatome der Ester sind nicht sichtbar.<sup>257</sup>

Tieftemperaturmessung bei 250 K:

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz, 250 K):  $\delta$  = 9.56 (br. s, 2H, NH), 7.84 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 4H, Ph), 7.76-7.60 (m, 6H, Ph), 3.47 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz, 250 K):  $\delta$  = 145.7 (d, <sup>1</sup> $J_{CC}$  = 88.0 Hz, C=C-NH), 134.8 (arom. C<sub>q</sub>), 130.6 (arom. CH), 128.4 (arom. CH), 128.1 (arom. CH),

<sup>258</sup> Die Synthese der geschwefelte Vorstufe erfolgt ausgehend von [2-<sup>13</sup>C]Glycin über vier Stufen (Veresterung, Benzolsulfonierung, Photobromierung<sup>[129]</sup> (AAV 31) und Umsetzung mit Ethanthiol nach AAV 27) in einer Gesamtausbeute von 80 %.

<sup>259</sup> Die beiden mit \* gekennzeichneten Signale sind die Dubletts für die <sup>13</sup>C-markierten Doppelbindungsatome einer zweiten, schon bei Raumtemperatur detektierbaren, unsymmetrischen Verbindung; vgl. dazu auch das Tieftemperaturspektrum bei 250 K.

126.9 (C=C), 107.6\* (d,  $^1J_{CC} = 88.3$  Hz,  $\underline{C}=\underline{C}-\text{NH}$ ), 53.7 (OCH<sub>3</sub>). Die Signale für die beiden Carboxylkohlenstoffatome der Ester sind nicht sichtbar.<sup>257</sup>

Hochtemperaturmessung bei 340 K:

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz, 340 K):  $\delta = 9.82$  (br. s, 2H, NH), 7.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4H, Ph), 7.65-7.54 (m, 6H, Ph), 3.42 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz, 340 K):  $\delta = 132.7$  (arom. C<sub>q</sub>), 132.6 (arom. C<sub>q</sub>), 128.7 (arom. CH), 128.5 (arom. CH), 126.4 (arom. CH), 126.3 (arom. CH), 125.9 (arom. CH), 125.2 (C=C), 124.0 (C=C), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 51.7 (OCH<sub>3</sub>).<sup>260</sup> Die Signale für die beiden Carboxylkohlenstoffatome der Ester sind nicht sichtbar.<sup>257</sup>

Die charakteristischen Daten der entsprechenden unmarkierten Verbindung 2,3-Bis(*N,N'*-benzolsulfonylamino)-fumarsäure-dimethylester (**AS-3E**) können dem Kapitel 12.6.4 entnommen werden.

## 12.5 Arbeitsvorschriften zu Kapitel 3

### 12.5.1 Methylierungen

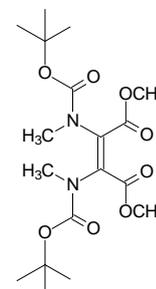
#### 2,3-Bis[*N,N'*-(*tert*-butyloxycarbonyl)methylamino]maleinsäure-dimethylester (**AS-4Z**)

Darstellung nach AAV 6:

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

M = 402.44

farblose Kristalle



2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester (**AS-1Z**)<sup>[131]</sup>

Natriumhydrid

Methyliodid

0.112 g (0.30 mmol)

18 mg (0.75 mmol)

0.08 ml (1.2 mmol)

Ausbeute: 88 mg (0.22 mmol, 73 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1.

<sup>260</sup> Aufgrund der auftretenden thermische *E/Z*-Isomerisierung der Doppelbindung<sup>[131]</sup> sind auch Signale des entsprechenden Maleinsäurederivats zu beobachten.

## Darstellung nach AAV 7:

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)maleinsäure dimethylester ( <b>AS-1Z</b> ) <sup>[131]</sup>	56 mg (0.15 mmol)
Kaliumcarbonat	0.311 g (2.3 mmol)
Methyliodid	0.08 ml (1.2 mmol)

Ausbeute: 46 mg (0.11 mmol, 76 %)

GC/EI-MS:  $R_t = 15.6$  min;  $m/z$  (%) = 302 (10)  $[M-C_4H_8-CO_2]^+$ , 247 (60), 202 (100)  $[M-2C_4H_8-2CO_2]^+$ , 142 (73), 57 (95).

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 283.468 nm (12527).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3443$  (m, br.), 3003 (w), 2980 (m), 2954 (m), 1736 (s), 1724 (s), 1610 (s), 1476 (w), 1438 (m, sh), 1394 (w), 1369 (s), 1343 (s), 1252 (s), 1216 (m), 1148 (s, sh), 1101 (w), 1075 (m), 1032 (w), 993 (w), 912 (w), 898 (w), 857 (w), 780 (w), 766 (w), 687 (w), 647 (w), 552 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 3.73$  (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.95 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 165.5$  (C=O), 153.8 (OCONH), 133.8 (br., C=C), 83.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.1 (OCH<sub>3</sub>), 36.0 (NCH<sub>3</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz):  $\delta = 3.73$  (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.93 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz):  $\delta = 166.2$  (C=O), 154.4 (OCONH), 134.8 (br., C=C), 83.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 36.3 (NCH<sub>3</sub>), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta = 4.18$  (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.85 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta = 166.2$  (C=O), 154.3 (OCONH), 134.8 (br., C=C), 83.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 36.3 (NCH<sub>3</sub>), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Tieftemperaturmessung bei 240 K:

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz, 240 K):  $\delta = 3.74$  und  $3.76$  (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.92 und 2.88 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.42 und 1.34 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz, 240 K):  $\delta = 166.3$  und  $165.5$  (C=O), 154.6 und 154.4 (OCONH), 134.8 und 133.7 und 133.8 (br., C=C), 83.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.6 und 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 37.0 und 36.0 (NCH<sub>3</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

FAB MS:  $m/z$  (%) = 425 (100)  $[M+Na]^+$ , 403 (52)  $[M+H]^+$ , 369 (8), 347 (90)  $[M+H-C_4H_8]^+$ , 340 (12), 313 (18), 302 (43).

HR FAB MS ber. für  $[M+H]^+$  403.2080 gef. 403.2081.

ESI MS:  $m/z$  (%) = 843 (16)  $[2M+K]^+$ , 827 (63)  $[2M+Na]^+$ , 693 (7), 649 (25), 466 (54), 441 (67)  $[M+K]^+$ , 425 (100)  $[M+Na]^+$ , 403 (73)  $[M+H]^+$ , 347 (35)  $[M+H-C_4H_8]^+$ , 303 (10)  $[M+H-C_4H_8-CO_2]^+$ , 247 (21)  $[M+H-2C_4H_8-CO_2]^+$ , 203 (5)  $[M+H-2C_4H_8-2CO_2]^+$ , 115 (6).

HR ESI MS ber. für  $[M+H]^+$  403.2080 gef. 403.2092.

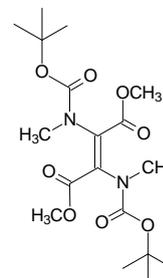
Die Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

## Methylierung von 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)fumarsäuredimethylester (AS-1E)

### 2,3-Bis[*N,N'*-(*tert*-butyloxycarbonyl)methylamino]fumarsäuredimethylester (AS-4E)

Durchführung nach AAV 7:

$C_{18}H_{30}N_2O_8$   
M = 402.44  
farbloses Öl



2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)fumarsäuredimethylester (AS-1E) <sup>[131]</sup>	25 mg (0.067 mmol)
Kaliumcarbonat	0.138 g (1.0 mmol)
Methyliodid	0.03 ml (0.53 mmol)
18-Krone-6	0.012 g (0.05 mmol)

Ausbeute: 20 mg (50  $\mu$ mol, 74 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1.

GC/EI-MS:  $R_t = 18.0$  min;<sup>261</sup>  $m/z$  (%) = 302 (9)  $[M-C_4H_8-CO_2]^+$ , 246 (16)  $[M-2C_4H_8-CO_2]^+$ , 228 (24), 215 (50), 202 (100)  $[M-2C_4H_8-2CO_2]^+$ , 142 (25), 57 (10).

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 3.80$  (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.01 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 165.1$  (COOCH<sub>3</sub>), 154.2 (OCONH), 135.3 (br., C=C), 82.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 37.4 (NCH<sub>3</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta = 3.80$  (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.00 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):  $\delta = 165.1$  (COOCH<sub>3</sub>), 154.2 (OCONH), 135.3 (br., C=C), 82.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 37.5 (NCH<sub>3</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

FAB MS:  $m/z$  (%) = 425 (8)  $[M+Na]^+$ , 403 (4)  $[M+H]^+$ , 347 (8)  $[M+H-C_4H_8]^+$ , 327 (8), 303 (5)  $[M+H-C_4H_8-CO_2]^+$ , 291 (52)  $[M+H-2C_4H_8]^+$ , 247 (46)  $[M+H-2C_4H_8-CO_2]^+$ , 215 (88), 202 (100)  $[M-2C_4H_8-2CO_2]^+$ , 107 (38).

<sup>261</sup> Der Unterschied der Retentionszeiten im Vergleich zu den Werten für das *E/Z*-Gemisch AS-4E erklärt sich trotz identischer Bedingungen durch den späteren Zeitpunkt der Messung. Eine erneute GC/MS-Messung für das Gemisch ergibt folgende Retentionszeiten ( $R_t(E) = 18.0$  min;  $R_t(Z) = 18.6$  min) und erlaubt aufgrund der größeren Retentionszeit für die *Z*-Verbindung AS-4Z dennoch eine eindeutige Zuordnung.

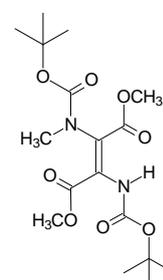
## Durchführung nach AAV 6:

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)fumarsäure-dimethylester ( <b>AS-1E</b> ) <sup>[131]</sup>	0.092 g (0.24 mmol)
Natriumhydrid	15 mg (0.61 mmol)
Methyliodid	0.06 ml (0.96 mmol)

Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1 können drei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 74 % isoliert werden. Neben der unpolaren monomethylierten Verbindung **AS-5E** können auch ein nichttrenbares 1:1-Gemisch beider Stereoisomere des dimethylierten Dimeren **AS-4E** sowie in Spuren als polarste Fraktion eine weitere monomethylierte Verbindung **AS-7** isoliert werden.<sup>262</sup>

## 2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)methylamino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-fumarsäure-dimethylester (**AS-5E**)

C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>  
M = 388.42  
farblose Kristalle



Ausbeute: 23 mg (0.06 mmol, 25 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 266.980 nm (15253).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3442 (m, br.), 3291 (m), 3006 (m), 2985 (m), 2954 (m), 1749 (s), 1706 (s), 1686 (s), 1626 (s), 1466 (s, sh), 1437 (s), 1392 (s), 1368 (s), 1354 (s), 1317 (s), 1248 (s), 1217 (s), 1149 (s), 1058 (m), 1037 (m), 1012 (m), 972 (w), 948 (w), 887 (w), 866 (m), 826 (w), 798 (m), 772 (w), 745 (m), 720 (w), 680 (w), 652 (w), 562 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 9.72 (s, 1H, NH), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.92 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 168.4 (C=O), 163.3 (C=O), 156.3 (OCONH), 151.4 (OCONH), 144.1 (C=C-NH), 111.1 (C=C-NH), 83.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 37.5 (NCH<sub>3</sub>), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).<sup>263</sup>

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz): δ = 9.81 (s, 1H, NH), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.86 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.34 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz): δ = 169.1 (C=O), 163.7 (C=O), 156.4 (OCONH), 152.1 (OCONH), 144.7 (C=C-NH), 112.4 (C=C-NH), 84.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.6 (OCH<sub>3</sub>), 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 37.6 (NCH<sub>3</sub>), 29.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>262</sup> Anhand des Anfärbeverhaltens auf Kieselgel-DCs gegenüber HCl/Ninhydrin können mono- und dialkylierte Verbindungen leicht unterschieden werden: während monoalkylierte Verbindungen ähnlich den nicht-alkylierten Substanzen orange anfärben, ist für dialkylierte Verbindungen eine weinrote Färbung charakteristisch.

<sup>263</sup> Die Zuordnung der beiden Doppelbindungssignale ist durch Aufnahme zweidimensionaler Spektren (HMBC etc.) und ein gekoppeltes <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum gesichert.

---

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 600 MHz): δ = 9.65 (s, 1H, NH), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.79 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.29 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Hochtemperaturmessung von 300 K bis 350 K:

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 600 MHz, 310 K): δ = 9.64 (s, 1H, NH), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.83 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.29 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 600 MHz, 320 K): δ = 9.62 (s, 1H, NH), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.80 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 600 MHz, 330 K): δ = 9.59 (s, 1H, NH), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.80 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 600 MHz, 340 K): δ = 9.57 (s, 1H, NH), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.81 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.31 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 600 MHz, 350 K): δ = 9.55 (s, 1H, NH), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.82 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.32 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).<sup>264</sup>

Tieftemperaturmessung bei 240 K:

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz, 240 K): δ = 9.89 (s, 1H, NH), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.83 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.31 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz, 240 K): δ = 168.9 (COOCH<sub>3</sub>), 163.5 (COOCH<sub>3</sub>), 156.1 (OCONH), 151.7 (OCONH), 144.2 (C=C-NH), 111.6 (C=C-NH), 83.8 und 81.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.7 (OCH<sub>3</sub>), 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 38.6 und 37.4 (NCH<sub>3</sub>), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

FAB MS: *m/z* (%) = 411 (4) [M+Na]<sup>+</sup>, 389 (8) [M+H]<sup>+</sup>, 371 (2) [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 333 (27) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 307 (12), 289 (10) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 277 (35) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 233 (36) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 189 (17) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-2CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 123 (25), 57 (100).

HR FAB MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 389.1924 gef. 389.1911.

ESI MS: *m/z* (%) = 815 (3) [2M+K]<sup>+</sup>, 799 (8) [2M+Na]<sup>+</sup>, 721 (9), 665 (6), 452 (14), 427 (38) [M+K]<sup>+</sup>, 411 (30) [M+Na]<sup>+</sup>, 389 (23) [M+H]<sup>+</sup>, 374 (37), 333 (40) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 318 (100), 289 (22) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 277 (24) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>; 242 (11), 233 (92) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 189 (46) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-2CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 157 (17).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 389.1924 gef. 389.1925.

Die Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

---

<sup>264</sup> Der Temperaturgradient für das NH-Proton beträgt  $\Delta\delta/T = 1.99 \cdot 10^{-3}$  ppm/K.

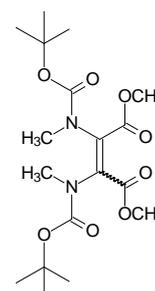
**(E)-2,3-Bis[N,N'-(tert-butyloxycarbonyl)methylamino]but-2-en-disäure-dimethylester (AS-4E)**

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

M = 402.44

farbloser Feststoff

E : Z = 5 : 6<sup>265</sup>



Ausbeute: 48 mg (0.12 mmol, 50 %)

GC/EI-MS: R<sub>t</sub>(E) = 14.6 min; R<sub>t</sub>(Z) = 15.4 min.<sup>266</sup>

*m/z* (E) (%) = 302 (2) [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 247 (43), 202 (65) [M-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-2CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 142 (40), 57 (100).

*m/z* (Z) (%) = 302 (2) [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 247 (51), 202 (68) [M-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-2CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 142 (37), 57 (100).

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 283.039 nm (9100).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3444 (m, br.), 3003 (m), 2979 (m), 2954 (m), 2934 (m), 1963 (w), 1880 (w), 1736 (s), 1724 (s), 1610 (m), 1476 (w), 1433 (m, sh), 1394 (m), 1369 (s), 1343 (s), 1249 (s), 1149 (s, sh), 1100 (w), 1075 (m), 1024 (w), 1002 (w), 912 (w), 897 (w), 858 (w), 779 (w), 766 (w), 687 (w), 647 (w), 552 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.02 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.98 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz): δ = 166.3 (C=O), 165.6 (C=O), 154.1 (OCONH), 153.8 (OCONH), 83.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 37.6 (NCH<sub>3</sub>), 36.3 (NCH<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Die Signale der Doppelbindungskohlenstoffatome fehlen.

Tieftemperaturmessung bei 240 K:

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz, 240 K): δ = 3.79 und 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 und 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.99 und 2.93 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.91 und 2.88 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.43 und 1.34 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz, 240 K): δ = 166.3 (C=O), 165.6 (C=O), 154.1 (OCONH), 153.8 (OCONH), 135.3 (C=C), 133.8 (C=C), 83.0 und 82.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.2 und 81.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.8 (OCH<sub>3</sub>), 53.6 (OCH<sub>3</sub>), 37.7 und 36.0 (NCH<sub>3</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

ESI MS: *m/z* (%) = 466 (3), 441 (26) [M+K]<sup>+</sup>, 425 (20) [M+Na]<sup>+</sup>, 403 (10) [M+H]<sup>+</sup>, 385 (5), 347 (14) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 291 (27), 247 (100) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 203 (37) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-2CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 171 (27), 143 (8).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 403.2080 gef. 403.2087.

<sup>265</sup> Die Bestimmung des Isomerenverhältnisses erfolgt gaschromatographisch durch Integration basisliniengetrennter Peaks.

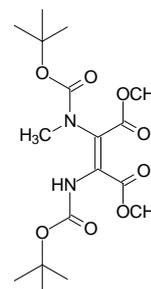
<sup>266</sup> Eine Zuordnung der Retentionszeiten der beiden Stereoisomere gelingt durch Vergleich mit der Z-konfigurierten Verbindung AS-4Z.

**2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)methylamino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-maleinsäure-dimethylester (AS-7Z)<sup>267</sup>**

C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

M = 388.42

farbloser Feststoff



Ausbeute: 3 mg (7.7 μmol, 3 %)

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 6.59 (br. s, 1H, NH), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.98 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

ESI MS: *m/z* (%) = 799 (2) [2M+Na]<sup>+</sup>, 785 (2), 771 (3), 715 (4), 427 (7) [M+K]<sup>+</sup>, 420 (13), 411 (23) [M+Na]<sup>+</sup>, 406 (11) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 389 (15) [M+H]<sup>+</sup>, 332 (57), 291 (29), 289 (69) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 277 (14) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 247 (33), 233 (100) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 189 (9) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-2CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 115 (36).

Die entsprechenden Versuche mit den [1,1']- bzw. [2,2']-<sup>13</sup>C-markierten Aminosäuredimeren und die charakteristischen Daten der markierten Produkte sind in Kapitel 12.4.2 bzw. 12.4.3 beschrieben.

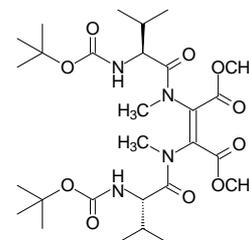
**2,3-Bis[(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-valyl)-*N''*,*N'''*-methylamino]maleinsäure-dimethylester (C-Di-5Z)**

Darstellung nach AAV 7:

C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>

M = 600.71

farbloser Feststoff



2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-valylamino)maleinsäure-dimethylester (C-Di-3Z)<sup>[130, 131]</sup>

Kaliumcarbonat

Allyliodid

18-Krone-6

57 mg (0.10 mmol)

0.166 g (1.2 mmol)

0.05 ml (0.8 mmol)

0.015g (0.06 mmol)

Ausbeute: 51 mg (0.085 mmol, 85 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1.

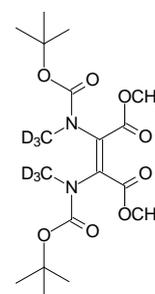
<sup>267</sup> Die Zuordnung der Methylierungsposition und der Stereochemie der zentralen Doppelbindung erfolgt in Analogie zur strukturähnlichen Verbindung AS-14Z, deren Konstitution durch Röntgenstrukturanalyse gesichert ist.

$^1\text{H-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta = 4.99$ (br. d, $J = 8.5$ Hz, 2H, NH), 5.40 (ps-t, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.69 (s, 6H, $\text{OCH}_3$ ), 3.20 (m, 6H, $\text{NCH}_3$ ), 2.07-1.99 (m, 2H, $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.40 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.04 und 0.92 (2d, $J = 6.6$ Hz, 12H, $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ).
$^{13}\text{C-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta = 175.0$ (CONH), 164.4 ( $\text{COOCH}_3$ ), 156.6 (OCONH), 136.2 (C=C), 80.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 56.4 ( $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 53.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 37.4 ( $\text{NCH}_3$ ), 31.2 ( $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.1 und 18.0 ( $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 1239 (14) $[2\text{M}+\text{K}]^+$ , 1224 (73) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 639 (26) $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 623 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 601 (90) $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 501 (14) $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$ .
HR ESI MS	ber. für $[\text{M}+\text{H}]^+$ 601.3449                      gef. 601.3448.

### 2,3-Bis[*N,N'*-(*tert*-butyloxycarbonyl)(trideuteromethyl)amino]maleinsäure-dimethylester ([ $\text{D}_3$ ]-AS-4Z)

Darstellung nach AAV 6:

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{D}_6\text{N}_2\text{O}_8$   
 M = 408.48  
 farbloser Feststoff



2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester (AS-1Z)<sup>[131]</sup>

Natriumhydrid

(Trideuteromethyl)iodid

Ausbeute: 136 mg (0.33 mmol, 74 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1.

0.170 g (0.45 mmol)  
 27 mg (1.14 mmol)  
 0.11 ml (1.8 mmol)

UV: ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 282.891 nm (12753).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3443$  (m, br.), 3003 (w), 2980 (m), 2954 (w), 1737 (s), 1721 (s), 1609 (m), 1456 (w, sh), 1438 (w), 1394 (w), 1380 (m), 1369 (m), 1337 (s), 1245 (s, sh), 1231 (s), 1180 (m), 1154 (s), 1088 (m), 1052 (w), 1018 (w), 940 (w), 879 (w), 849 (w), 801 (w), 777 (w), 746 (w), 670 (w), 645 (w), 544 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 3.69$  (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.35 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 165.5$  ( $\text{COOCH}_3$ ), 153.7 (OCONH), 133.5 (br., C=C), 82.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 35.3 (br.,  $\text{NCD}_3$ ), 28.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 855 (8)  $[2\text{M}+\text{K}]^+$ , 839 (25)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 834 (6)  $[2\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 447 (22)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 431 (59)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 426 (100)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 409 (15)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 353 (6)  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ , 297 (9)  $[\text{M}+\text{H}-2\text{C}_4\text{H}_8]^+$ , 253 (7)  $[\text{M}+\text{H}-2\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$ .

HR ESI MS ber. für  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  426.2723                      gef. 426.2740.

## Trideuteromethylierung von 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-fumarsäure-dimethylester (**AS-1E**)

### Durchführung nach AAV 6:

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)fumarsäure-dimethylester ( <b>AS-1E</b> ) <sup>[131]</sup>	0.105 g (0.28 mmol)
Natriumhydrid	17 mg (0.70 mmol)
Trideuteromethyliodid	0.07 ml (1.12 mmol)

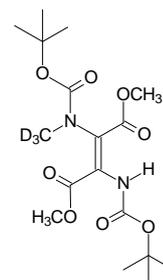
Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1 können drei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 71 % isoliert werden. Neben der unpolaren monotrideromethylierten Verbindung [**D**<sub>3</sub>]-**AS-5E** kann auch hier (vgl. nichtdeuterte Verbindung **AS-5E**) ein nichttrenbares 1:1-Gemisch beider Stereoisomere des dideuteromethylierten Dimeren ([**D**<sub>6</sub>]-**AS-4E**), sowie in Spuren als polarste Fraktion eine zweite monotrideromethylierte Verbindung [**D**<sub>3</sub>]-**AS-7** isoliert werden.

### 2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)(trideuteromethyl)amino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-fumarsäure-dimethylester ([**D**<sub>3</sub>]-**AS-5E**)

C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>D<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

M = 391.44

farbloser Feststoff



Ausbeute:	31 mg (0.08 mmol, 28 %)
UV:	(CH <sub>3</sub> CN): λ <sub>max</sub> (ε) = 266.97 nm (14999).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3437 (m, br.), 3290 (m), 3006 (w), 2985 (m), 2954 (w), 2937 (w), 2077 (w), 1748 (s), 1704 (s), 1687 (s), 1625 (s), 1464 (s), 1437 (s), 1390 (s), 1369 (s), 1358 (s), 1319 (s), 1247 (s), 1218 (s), 1148 (s), 1080 (m), 1063 (m), 1028 (m), 975 (w), 960 (w), 893 (w), 868 (m), 853 (w), 823 (w), 794 (m), 772 (w), 759 (m), 735 (w), 719 (w), 680 (w), 652 (w), 572 (w), 550 (w) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): δ = 9.72 (s, 1H, NH), 3.86 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.78 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 1.48 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.39 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): δ = 168.4 (C=O), 163.3 (C=O), 156.3 (OCONH), 151.4 (OCONH), 144.0 (C=C-NH), 111.0 (C=C-NH), 83.5 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 80.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 53.4 (OCH <sub>3</sub> ), 52.7 (OCH <sub>3</sub> ), 28.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). Das Signal für die NCD <sub>3</sub> -Gruppe ist aufgrund kopplungsbedingter Intensitätsschwäche nicht sichtbar.
ESI MS:	m/z (%) = 821 (1) [2M+K] <sup>+</sup> , 805 (3) [2M+Na] <sup>+</sup> , 671 (3), 455 (6), 437 (18), 430 (18) [M+K] <sup>+</sup> , 414 (100) [M+Na] <sup>+</sup> , 409 (36) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 392 (13) [M+H] <sup>+</sup> , 377 (13), 336 (30) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup> , 321 (35), 292 (5) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 280 (44) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup> ; 236 (29) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .
HR ESI MS	ber. für [M+Na] <sup>+</sup> 414.1932                      gef. 414.1931.

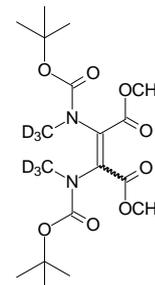
**(E)-2,3-Bis[*N,N'*-(*tert*-butyloxycarbonyl)(trideuteromethyl)amino]but-2-en-  
disäure-dimethylester ([D<sub>6</sub>]-AS-4E)**

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>D<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

M = 408.48

farbloser Feststoff

*E* : *Z* ≅ 1 : 1



Ausbeute: 43 mg (0.11 mmol, 39 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 283.84 nm (9203).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3435 (m, br.), 3291 (m), 3006 (m), 2986 (m), 2955 (w), 2078 (w), 1749 (s), 1704 (s), 1687 (s), 1626 (s), 1465 (s), 1438 (s), 1390 (s), 1369 (s), 1359 (s), 1320 (m), 1247 (s, sh), 1217 (s), 1148 (s), 1079 (m), 1063 (m), 1028 (m), 975 (w), 960 (w), 893 (w), 868 (w), 853 (w), 823 (w), 794 (m), 772 (w), 759 (w), 734 (w), 720 (w), 652 (w), 550 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz): δ = 165.5 (C=O), 165.4 (C=O), 153.9 (OCONH), 153.8 (OCONH), 83.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.2 (OCH<sub>3</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Signal für die NCD<sub>3</sub>-Gruppe ist aufgrund kopplungsbedingter Intensitätsschwäche nicht sichtbar.

ESI MS: *m/z* (%) = 839 (7) [2M+Na]<sup>+</sup>, 447 (22) [M+K]<sup>+</sup>, 431 (69) [M+Na]<sup>+</sup>, 426 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 409 (17) [M+H]<sup>+</sup>, 353 (5) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 297 (12), 253 (6) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 103 (11).

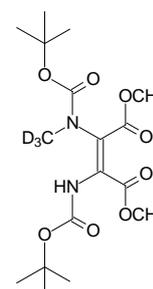
HR ESI MS ber. für [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 426.2723 gef. 426.2738.

**2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)methylamino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-  
maleinsäure-dimethylester ([D<sub>3</sub>]-AS-7Z)<sup>267</sup>**

C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>D<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

M = 391.44

farbloser Feststoff



Ausbeute: 5 mg (13 μmol, 5 %)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3430 (s, br.), 2981 (m, sh), 1722 (s, sh), 1622 (m), 1479 (m), 1437 (m, sh), 1369 (s), 1335 (s), 1239 (s), 1153 (s), 1085 (m), 1016 (w), 986 (w), 850 (w), 827 (w), 781 (w), 743 (w), 597 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 6.59 (br. s, 1H, NH), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

ESI MS:	$m/z$ (%) = 437 (8), 430 (14) $[M+K]^+$ , 426 (26), 414 (15) $[M+Na]^+$ , 409 (100) $[M+NH_4]^+$ , 392 (4) $[M+H]^+$ , 349 (6), 305 (6), 292 (2) $[M+H-C_4H_8-CO_2]^+$ , 261 (4); 236 (11) $[M+H-2C_4H_8-CO_2]^+$ , 103 (9).	
HR ESI MS	ber. für $[M+NH_4]^+$ 409.2378	gef. 409.2339.

## 12.5.2 Ethylierungen mit Ethyliodid

### Ethylierung von 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester (AS-1Z)

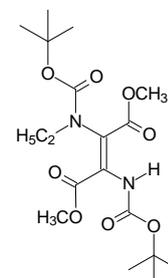
#### Durchführung nach AAV 6:

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester (AS-1Z) <sup>[131]</sup>	0.206 g (0.55 mmol)
Natriumhydrid	33 mg (1.40 mmol)
Ethyliodid	0.18 ml (2.20 mmol)

Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 4:1 → 3:1 können zwei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 49 % isoliert werden. Neben der unpolaren monoethylierten Verbindung AS-9E wird das diethylierte Dimer AS-8<sup>268</sup> isoliert werden.

### 2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)ethylamino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-fumarsäure-dimethylester (AS-9E)<sup>269</sup>

$C_{18}H_{30}N_2O_8$   
 $M = 402.44$   
 farbloses Öl



Ausbeute: 40 mg (0.10 mmol, 18 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 268.044 nm (14611).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3286 (m), 2980 (s), 2955 (m), 1746 (s, sh), 1713 (s), 1689 (s), 1622 (s), 1455 (s, sh), 1435 (s), 1393 (s), 1369 (s), 1283 (s), 1243 (s), 1147 (s, sh), 1060 (s), 1036 (m), 1020 (m), 983 (m), 931 (w), 886 (w), 866 (m), 828 (m), 790 (m), 773 (m), 758 (m), 742 (m), 655 (w), 566 (w), 450 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 9.86 (s, 1H, NH), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.44-3.40 und 3.29-3.25 (2m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.07 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

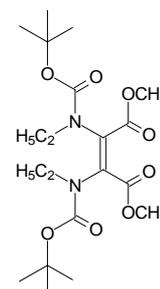
<sup>268</sup> In Analogie zur Methylierung des Z-konfigurierten Dimeren AS-1Z mit Methyliodid wird angenommen, daß hier kein Gemisch der Stereoisomere entsteht.

<sup>269</sup> Die Konstitution der Verbindung wird durch Vergleich der NMR-Daten mit dem entsprechenden monomethylierten Dimeren AS-5E festgelegt.

$^{13}\text{C-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta = 169.0$ ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 163.4 ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 155.9 (OCONH), 151.4 (OCONH), 144.2 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{-NH}$ ), 110.0 ( $\underline{\text{C}}=\text{C-NH}$ ), 83.4 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.7 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.4 (OCH <sub>3</sub> ), 52.6 (OCH <sub>3</sub> ), 45.8 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 28.7 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 13.3 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ). <sup>263</sup>
$^1\text{H-NMR}$ :	( $[\text{D}_6]$ Aceton, 600 MHz): $\delta = 9.94$ (s, 1H, NH), 3.80 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.79 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.41-3.32 und 3.27-3.18 (2m, 2H, $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 1.48 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.35 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).
$^{13}\text{C-NMR}$ :	( $[\text{D}_6]$ Aceton, 150 MHz): $\delta = 169.7$ ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 163.7 ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 156.1 (OCONH), 152.1 (OCONH), 144.7 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{-NH}$ ), 111.5 ( $\underline{\text{C}}=\text{C-NH}$ ), 83.9 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.7 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.5 (OCH <sub>3</sub> ), 53.2 (OCH <sub>3</sub> ), 46.5 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 29.0 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 28.8 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 13.7 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).
Tieftemperaturmessung bei 240 K:	
$^1\text{H-NMR}$ :	( $[\text{D}_6]$ Aceton, 600 MHz, 240 K): $\delta = 10.03$ (s, 1H, NH), 3.80 und 3.76 (2s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.79 und 3.73 (2s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.37-3.32 und 3.25-3.15 (2m, 2H, $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 1.45 und 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.32 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.07 und 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).
$^{13}\text{C-NMR}$ :	( $[\text{D}_6]$ Aceton, 75 MHz, 240 K): $\delta = 169.4$ ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 163.6 und 163.5 ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 156.1 und 155.8 (OCONH), 151.7 und 151.6 (OCONH), 145.2 und 144.2 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{-NH}$ ), 111.5 und 110.7 ( $\underline{\text{C}}=\text{C-NH}$ ), 83.7 und 83.6 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.9 und 80.7 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.6 und 53.5 (OCH <sub>3</sub> ), 53.3 (OCH <sub>3</sub> ), 47.4 und 46.2 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 28.7 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 28.6 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 14.4 und 13.6 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 827 (2) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 466 (5), 441 (9) $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 425 (18) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 420 (2) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 403 (9) $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 388 (6), 347 (11) $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ , 332 (38), 291 (10), 303 (54) $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$ , 256 (13), 247 (100) $[\text{M}+\text{H}-2\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$ ; 203 (39) $[\text{M}+\text{H}-2\text{C}_4\text{H}_8-2\text{CO}_2]^+$ , 171 (21).
HR ESI MS	ber. für $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.2080                      gef. 403.2087.

**2,3-Bis[*N,N'*-(*tert*-butyloxycarbonyl)ethylamino]maleinsäure-dimethylester (AS-8Z)**

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8$   
 M = 430.50  
 farbloses Öl



Ausbeute:	73 mg (0.17 mmol, 31 %)
UV:	( $\text{CH}_3\text{CN}$ ): $\lambda_{\text{max}}$ ( $\epsilon$ ) = 283.995 nm (11286).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu} = 3436$ (m, br.), 2980 (m), 2936 (m), 1728 (s, sh), 1608 (m), 1456 (m), 1439 (m), 1371 (s, sh), 1329 (w), 1271 (s), 1256 (s), 1218 (m), 1180 (m), 1145 (s), 1092 (w), 1046 (w), 931 (w), 853 (w), 808 (m), 777 (w), 749 (m), 688 (m), 650 (m), 559 (w) $\text{cm}^{-1}$ .
$^1\text{H-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta = 3.75$ (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.76-2.90 (br. m, 2H, $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 1.39 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).

<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): δ = 167.1 (C=O), 154.0 (OCONH), 133.0 (C=C), 83.0 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 53.6 (OCH <sub>3</sub> ), 42.6 (NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 29.1 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 13.8 (NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ).
ESI MS:	<i>m/z</i> (%) = 469 (32) [M+K] <sup>+</sup> , 453 (16) [M+Na] <sup>+</sup> , 448 (7) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 431 (12) [M+H] <sup>+</sup> , 375 (17) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup> , 360 (10), 331 (6) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 319 (14), 284 (10), 275 (100) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ; 231 (30) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -2CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 199 (15).
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 431.2393                      gef. 431.2349.

## Ethylierung von 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)fumarsäure-dimethylester (**AS-1E**)

### Durchführung nach AAV 6:

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)fumarsäure-dimethylester ( <b>AS-1E</b> ) <sup>[131]</sup>	0.168 g (0.45 mmol)
Natriumhydrid	27 mg (1.13 mmol)
Ethyljodid	0.15 ml (1.80 mmol)

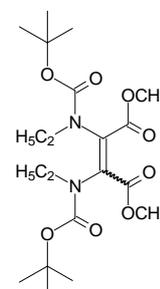
Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 7:2 → 3:1 können drei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 90 % isoliert werden. Neben der unpolaren monoethylierten Verbindung **AS-9E** wird auch ein nichttrennbares 1:1-Gemisch beider Stereoisomere des diethylierten Dimeren **AS-8E** sowie in Spuren als polarste Fraktion eine weitere monoethylierte Verbindung **AS-10** isoliert werden.

Ausbeute an **AS-9E**: 35 mg (0.08 mmol, 19 %)

Die charakteristischen Daten von 2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)ethylamino]3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-fumarsäure-dimethylester (**AS-9E**) können dem obenstehenden Kapitel entnommen werden.

## ( $\Xi$ )-2,3-Bis[*N,N'*-(*tert*-butyloxycarbonyl)ethylamino]but-2-en-disäure-dimethylester (**AS-8E**)

C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>  
M = 430.50  
farbloses Öl<sup>270</sup>



Ausbeute: 109 mg (0.25 mmol, 56 %)

<sup>270</sup> Die Angabe eines Isomerenverhältnisses fehlt, da im Gegensatz zur Methylierung hier die gaschromatographische Separierung der Isomeren mißlingt; die Retentionszeiten aller untersuchten mono- und diethylierten Verbindungen sind im Rahmen der Meßgenauigkeit identisch.

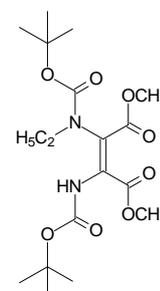
UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\text{max}}$ ( $\epsilon$ ) = 282.983 nm (11719).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3450 (m, br.), 2980 (m), 2936 (m, sh), 1729 (s, sh), 1607 (m), 1456 (m), 1438 (m), 1371 (s, sh), 1330 (m), 1270 (s), 1255 (s), 1219 (s), 1180 (m), 1144 (s), 1092 (m), 1046 (w), 1005 (w), 974 (w), 931 (w), 853 (w), 808 (m), 777 (w), 761 (m), 749 (w), 688 (m), 650 (m), 559 (w) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 3.76 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.75-2.80 (br. m, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.40 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.19 (t, $J$ = 9.0 Hz, 3H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ). <sup>271</sup>
ESI MS:	$m/z$ (%) = 469 (13) [M+K] <sup>+</sup> , 453 (6) [M+Na] <sup>+</sup> , 448 (3) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 431 (3) [M+H] <sup>+</sup> , 375 (6) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup> , 331 (4) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 319 (5), 284 (11), 275 (100) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ; 231 (33) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -2CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 199 (16).
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 431.2393                      gef. 431.2364.

**2-[N-(tert-butyloxycarbonyl)ethylamino]-3-(N'-tert-butyloxycarbonylamino)-maleinsäure-dimethylester (AS-10Z)<sup>267</sup>**

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

M = 402.44

farbloser Feststoff



Ausbeute: 27 mg (0.07 mmol, 15 %)

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\text{max}}$ ( $\epsilon$ ) = 271.951 nm (13833).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3417 (m, br.), 3358 (m), 2980 (m), 2952 (m, sh), 1713 (s, sh), 1623 (m), 1484 (s, sh), 1436 (m), 1394 (m), 1370 (s), 1347 (m), 1282 (s), 1256 (s), 1209 (s), 1151 (s), 1104 (w), 1056 (w), 1036 (w), 1009 (w), 885 (w), 872 (w), 829 (w), 815 (w), 778 (w), 742 (m), 595 (w) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 6.56 (br. s, 1H, NH), 3.87 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.71 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.41 (br. s, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.45 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.38 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.14 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta$ = 165.0 (COOCH <sub>3</sub> ), 163.8 (COOCH <sub>3</sub> ), 155.3 (OCONH), 150.9 (OCONH), 137.7 (C=C-NH), 116.2 (C=C-NH), 83.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 82.0 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 53.7 (OCH <sub>3</sub> ), 52.7 (OCH <sub>3</sub> ), 43.5 (NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 28.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 14.0 (NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ).
<sup>1</sup> H-NMR:	([D <sub>6</sub> ]Aceton, 300 MHz): $\delta$ = 8.54 (br. s, 1H, NH), 3.76 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.69 (br. s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.40 (br. s, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.42 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.35 (br. s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.11 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	([D <sub>6</sub> ]Aceton, 75 MHz): $\delta$ = 166.4 (COOCH <sub>3</sub> ), 164.9 (COOCH <sub>3</sub> ), 155.0 (OCONH), 152.1 (OCONH), 136.1 (C=C-NH), 120.3 (C=C-NH), 82.6 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ),

<sup>271</sup> Anhand der NMR-Spektren kann man das Vorliegen eines 1:1-Gemischs der beiden Isomere annehmen.

	81.4 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.1 ( $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ), 28.8 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 14.0 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).
$^1\text{H-NMR}$ :	( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 600 MHz): $\delta$ = 9.60 (br. s, 1H, NH), 3.65 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.62 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.41-3.22 (br. m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.00 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H, $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).
$^{13}\text{C-NMR}$ :	( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 75 MHz): $\delta$ = 165.2 ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 163.8 ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 152.8 ( $\text{OCONH}$ ), 151.9 ( $\text{OCONH}$ ), 132.6 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{-NH}$ ), 80.8 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.8 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 52.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 27.7 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 12.7 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ). Das zweite Doppelbindungssignal ist nicht sichtbar; das Signal für die $\text{NCH}_2$ -Gruppe ist vom Lösungsmittel überdeckt.
Tiefentemperaturmessung bei 240 K:	
$^1\text{H-NMR}$ :	( $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ , 600 MHz, 240 K): $\delta$ = 9.62 (s, 1H, NH), 3.72 und 3.62 (2s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.68 und 3.61 (2s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.05-3.01 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.38 und 1.37 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.04 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H, $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).
$^{13}\text{C-NMR}$ :	( $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ , 75 MHz, 240 K): $\delta$ = 166.4 ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 166.0 und 165.2 ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 155.8 und 155.1 ( $\text{OCONH}$ ), 153.4 ( $\text{OCONH}$ ), 136.9 und 136.1 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{-NH}$ ), 120.9 und 119.6 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{-NH}$ ), 82.7 und 82.6 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.5 und 80.1 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 56.2 und 53.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 44.7 und 42.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 29.1 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 28.9 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 14.9 und 14.4 ( $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 827 (3) $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , 771 (3), 425 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 397 (17), 369 (14), 313 (9), 225 (2).
HR ESI MS	ber. für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 425.1900                      gef. 425.1931.

### 12.5.3 Ethylierungen mit Triethyloxonium Tetrafluoroborat

#### Ethylierung von 2,3-Bis( $N,N'$ -*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester (AS-1Z)

##### Durchführung nach AAV 8:

2,3-Bis( $N,N'$ - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester (AS-1Z) <sup>[131]</sup>	0.094 g (0.25 mmol)
1 M Triethyloxonium Tetrafluoroborat-Lösung	0.25 ml (0.25 mmol)
Hünig-Base	0.05 ml (0.31 mmol)

Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1 können zwei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 73 % isoliert werden. Neben großen Mengen

---

an unumgesetzten Edukt **AS-1Z** kann die polarere monoethylierte Verbindung **AS-10Z** isoliert werden.<sup>272</sup>

Ausbeute an **AS-10Z**: 25 mg (0.06 mmol, 25 %)

Die charakteristischen Daten von 2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)ethylamino]3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester (**AS-10Z**) können dem obenstehenden Kapitel entnommen werden.

Ausbeute an **AS-1Z**: 45 mg (0.12 mmol, 48 %, reisoliertes Edukt)

Die entsprechenden Versuche mit den [1,1]- bzw. [2,2']-<sup>13</sup>C-markierten Aminosäuredimeren und die charakteristischen Daten der markierten Produkte sind in Kapitel 12.4.2 bzw. 12.4.3 beschrieben.

### **Ethylierung von 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)fumarsäure-dimethylester (**AS-1E**)**

#### **Durchführung nach AAV 8:**

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)fumarsäure-dimethylester ( <b>AS-1E</b> ) <sup>[131]</sup>	0.094 g (0.25 mmol)
1 M Triethylxonium Tetrafluoroborat-Lösung	0.25 ml (0.25 mmol)
Hünig-Base	0.05 ml (0.31 mmol)

Reaktionszeit: > 2 Tage.

Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1 können zwei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 74 % isoliert werden. Neben großen Mengen an unumgesetzten Edukt **AS-1E** kann die unpolarere *E*-konfigurierte monoethylierte Verbindung **AS-9E** isoliert werden.

Ausbeute an **AS-9E**: 7 mg (0.02 mmol, 8 %)<sup>273</sup>

Die charakteristischen Daten von 2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)ethylamino]3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)fumarsäure-dimethylester (**AS-9E**) können dem Kapitel 12.5.2 entnommen werden.

Ausbeute an **AS-1E**: 62 mg (0.17 mmol, 66 %, reisoliertes Edukt)

---

<sup>272</sup> Durch die benötigten langen Reaktionszeiten kommt es als Nebenreaktion in der basischen Reaktionslösung auch zur Isomerisierung des Edukts zur *E*-konfigurierten Form **AS-1E**, die auf Kieselgel identisches Laufverhalten wie die gewünschte Monoethyl-Verbindung **AS-10Z** zeigt. Die so auftretenden Schwierigkeiten bei der Trennung dieser beiden Verbindungen führen zu Ausbeuteverlusten bei **AS-10Z**.

<sup>273</sup> Die Identität mit dem bei der Ethyliodid-Alkylierung entstehenden *E*-konfigurierten Mono-*N*-Ethyl-dimeren **AS-9E** ist dünnschichtchromatographisch und durch Vergleich der NMR-Daten bewiesen.

---

Variante mit *n*-Butyllithium als Base:

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)fumarsäure-dimethylester ( <b>AS-1E</b> ) <sup>[131]</sup>	0.058 g (0.15 mmol)
1 M Triethyloxonium Tetrafluoroborat-Lösung	0.25 ml (0.20 mmol)
2.5 m <i>n</i> -Butyllithium-Lösung in Hexan	0.08 ml (0.20 mmol)

Reaktionszeit: 4 Tage.

Ausbeute an **AS-9E**: 18 mg (0.04 mmol, 30 %)

Ausbeute an **AS-1E**: 28 mg (0.08 mmol, 50 %, reisoliertes Edukt)

Die Durchführung der Reaktion mit Natriumhydrid als Base bzw. die Verwendung von 2 Äquivalenten Triethyloxonium Tetrafluoroborat führt nicht zu einem verbesserten Umsatz bei der Reaktion. Bei Verzicht auf die Zugabe einer Base findet keine Reaktion statt.

### **Ethylierung von 2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)methylamino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-fumarsäure-dimethylester (**AS-5E**)**

**Durchführung nach AAV 8:**

2-[ <i>N</i> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)methylamino]-3-( <i>N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)-fumarsäure-dimethylester ( <b>AS-5E</b> )	0.029 g (0.075 mmol)
1 M Triethyloxonium Tetrafluoroborat-Lösung	0.08 ml (0.075 mmol)
Hünig-Base	0.02 ml (0.09 mmol)

Reaktionszeit: > 2 Tage, keine Umsetzung.

Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1 kann nur das Edukt reisoliert werden.

Ausbeute an **AS-5E**: 23 mg (0.06 mmol, 79 %, reisoliertes Edukt)

### **Ethylierung von 2,3-Bis(*N,N'*-benzyloxycarbonylamino)maleinsäuredibenzylester (**AS-11Z**)**

**Durchführung nach AAV 8:**

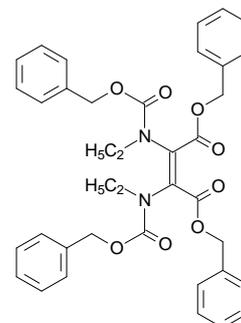
2,3-Bis( <i>N,N'</i> -benzyloxycarbonylamino)maleinsäuredibenzylester ( <b>AS-11Z</b> ) <sup>[131]</sup>	0.105 g (0.18 mmol)
1 M Triethyloxonium Tetrafluoroborat-Lösung	0.18 ml (0.18 mmol)
Hünig-Base	0.04 ml (0.22 mmol)

Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1→2:1 können drei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 90 % isoliert werden. Neben großen

Mengen an unumgesetzten Edukt **AS-11Z** kann als unpolarste Fraktion in geringen Mengen die diethylierte Verbindung **AS-12Z** sowie als Hauptprodukt die gewünschte *Z*-konfigurierte monoethylierte Verbindung **AS-13Z** isoliert werden; die Polarität dieser Verbindung liegt zwischen der des Edukts und der dialkylierten Spezies.

**2,3-Bis[*N,N'*-(benzyloxycarbonyl)ethylamino]maleinsäure-dibenzylester (AS-12Z)**

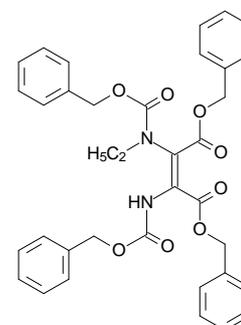
$C_{38}H_{38}N_2O_8$   
 $M = 650.73$   
 farbloses Öl



Ausbeute: 33 mg (0.05 mmol, 28 %)  
 UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 283.959 nm (12772).  
 IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (w, br.), 3091 (w), 3066 (w), 3034 (m), 2979 (m, sh), 2894 (w), 1958 (w), 1732 (s, sh), 1609 (m), 1499 (m), 1456 (s), 1398 (s, sh), 1320 (s), 1257 (s, sh), 1223 (s, sh), 1145 (s), 1112 (m), 1096 (m), 1080 (m), 1040 (m), 1030 (m), 993 (m), 907 (w), 826 (w), 797 (w), 772 (m), 747 (s), 698 (s), 642 (w), 607 (w), 564 (w), 489 (w) cm<sup>-1</sup>.  
<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 7.37-7.26 (m, 20H, Ph), 5.04 (br. s, 4H, COOCH<sub>2</sub>), 4.89 (br. s, 4H, COOCH<sub>2</sub>), 3.52 (br. s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.23 (br. t,  $J$  = 6.8 Hz, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  
<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 164.9 (COOCH<sub>2</sub>), 154.6 (OCONH), 141.6 (br., C=C), 136.1 (arom. C<sub>q</sub>), 135.7 (arom. C<sub>q</sub>), 129.2 (arom. CH), 129.1 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 128.9 (arom. CH), 68.8 (COOCH<sub>2</sub>), 68.1 (COOCH<sub>2</sub>), 43.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 42.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  
 ESI MS:  $m/z$  (%) = 1323 (12) [2M+Na]<sup>+</sup>, 689 (16) [M+K]<sup>+</sup>, 673 (24) [M+Na]<sup>+</sup>, 668 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 651 (12) [M+H]<sup>+</sup>, 607 (7).  
 HR ESI MS ber. für [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 668.2972 gef. 668.3015.

**2-[(*N*-benzyloxycarbonyl)ethylamino]-3-[(*N'*-benzyloxycarbonyl)amino]-maleinsäure-dibenzylester (AS-13Z)<sup>267</sup>**

$C_{36}H_{34}N_2O_8$   
 $M = 622.67$   
 farbloses Öl



Ausbeute: 48 mg (0.08 mmol, 43 %)

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 267.558 \text{ nm} (11512)$ .
IR:	(KBr): $\tilde{\nu} = 3272 \text{ (s, br.)}, 3092 \text{ (w)}, 3067 \text{ (w)}, 3035 \text{ (w)}, 2935 \text{ (m, sh)}, 2853 \text{ (w)}, 1739 \text{ (s, sh)}, 1723 \text{ (s)}, 1705 \text{ (s)}, 1622 \text{ (m)}, 1588 \text{ (w)}, 1499 \text{ (m)}, 1455 \text{ (m)}, 1404 \text{ (m)}, 1383 \text{ (m)}, 1338 \text{ (m)}, 1229 \text{ (s, sh)}, 1153 \text{ (s)}, 1054 \text{ (s)}, 1072 \text{ (m)}, 1031 \text{ (m)}, 909 \text{ (w)}, 804 \text{ (w)}, 776 \text{ (w)}, 749 \text{ (m)}, 697 \text{ (m)}, 616 \text{ (w)}, 580 \text{ (w)} \text{ cm}^{-1}$ .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta = 7.41\text{-}7.27 \text{ (m, 20H, Ph)}, 7.04 \text{ (br. s, 1H, NH)}, 5.19 \text{ (br. s, 4H, COOCH}_2\text{)}, 5.08 \text{ (br. s, 4H, COOCH}_2\text{)}, 3.54 \text{ (q, } J = 7.2 \text{ Hz, 2H, NCH}_2\text{CH}_3\text{)}, 1.20 \text{ (t, } J = 7.2 \text{ Hz, 3H, NCH}_2\text{CH}_3\text{)}$ .
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta = 163.8 \text{ (COOCH}_2\text{)}, 162.7 \text{ (COOCH}_2\text{)}, 156.1 \text{ (OCONH)}, 151.8 \text{ (OCONH)}, 139.0 \text{ (C=C-NH)}, 136.5 \text{ (arom. C}_q\text{)}, 135.9 \text{ (arom. C}_q\text{)}, 135.5 \text{ (arom. C}_q\text{)}, 135.3 \text{ (arom. C}_q\text{)}, 129.5 \text{ (arom. CH)}, 129.4 \text{ (arom. CH)}, 129.3 \text{ (arom. CH)}, 129.1 \text{ (arom. CH)}, 129.0 \text{ (2 arom. CH)}, 128.9 \text{ (arom. CH)}, 128.8 \text{ (arom. CH)}, 69.3 \text{ (COOCH}_2\text{)}, 68.9 \text{ (COOCH}_2\text{)}, 68.3 \text{ (COOCH}_2\text{)}, 67.7 \text{ (COOCH}_2\text{)}, 44.6 \text{ (NCH}_2\text{CH}_3\text{)}, 14.0 \text{ (NCH}_2\text{CH}_3\text{)}$ . Das zweite Doppelbindungssignal ist nicht sichtbar.
ESI MS:	$m/z$ (%) = 1267 (9) [2M+Na] <sup>+</sup> , 1262 (8) [2M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 661 (7) [M+K] <sup>+</sup> , 645 (18) [M+Na] <sup>+</sup> , 640 (100) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 623 (15) [M+H] <sup>+</sup> , 578 (8), 381 (11).
HR ESI MS	ber. für [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> 640.2659                      gef. 640.2690.

Ausbeute an **AS-11Z**: 20 mg (0.03 mmol, 19 %, reisoliertes Edukt)

### Ethylierung von **2,3-Bis(*N,N'*-benzoylamino)maleinsäuredimethylester (AS-22Z)**

#### Durchführung nach AAV 8:

2,3-Bis( <i>N,N'</i> -benzoylamino)maleinsäuredimethylester ( <b>AS-22Z</b> ) <sup>[131]</sup>	0.100 g (0.26 mmol)
1 M Triethyloxonium Tetrafluoroborat-Lösung	0.26 ml (0.26 mmol)
Hünig-Base	0.06 ml (0.33 mmol)

Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan/Aceton 50:1 können zwei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 89 % isoliert werden. Neben großen Mengen an unumgesetzten Edukt **AS-22Z** kann als polarere Fraktion die gewünschte Z-konfigurierte monoethylierte Verbindung **AS-14Z** isoliert werden.

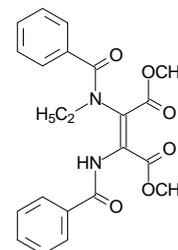
Ausbeute an **AS-22Z**: 56 mg (0.15 mmol, 56 %, reisoliertes Edukt)

## 2-[(*N*-benzoyl)ethylamino]-3-[(*N'*-benzoylamino)-maleinsäure- dimethylester (AS-14Z)

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

M = 410.43

farblose Kristalle



Ausbeute: 35 mg (0.09 mmol, 33 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 278.486 nm (8876).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3435 (s, br.), 2951 (m, sh), 1728 (s, sh), 1644 (s, sh), 1613 (s), 1580 (w), 1505 (m), 1475 (m), 1435 (m), 1402 (m), 1320 (s, sh), 1289 (s), 1259 (s), 1206 (m), 1164 (m, sh), 1111 (m), 1096 (m), 1073 (w), 1029 (w), 975 (w), 930 (w), 779 (w), 705 (m), 657 (w), 556 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 8.87 (br. s, 1H, NH), 7.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, Ph), 7.66-7.17 (m, 6H, Ph), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78-3.30 (br. s, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 165.3 (2COOCH<sub>3</sub>), 164.3 (CONH), 163.7 (CONH), 137.2 (C=C-NH), 135.5 (arom. CH), 133.9 (arom. C<sub>q</sub>), 132.3 (arom. C<sub>q</sub>), 131.4 (arom. CH), 129.6 (arom. CH), 128.7 (arom. CH), 128.6 (arom. CH), 127.7 (arom. CH), 120.6 (br., C=C-NH), 53.7 (OCH<sub>3</sub>), 53.0 (OCH<sub>3</sub>), 44.0 (br., NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

ESI MS: *m/z* (%) = 843 (2) [2M+Na]<sup>+</sup>, 474 (14), 449 (15) [M+K]<sup>+</sup>, 433 (38) [M+Na]<sup>+</sup>, 411 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 379 (22), 289 (42), 275 (11).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 411.1556 gef. 411.1560.

Die Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

### 12.5.4 Allylierungen

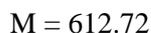
Die Darstellung und charakteristischen Daten der folgenden Verbindungen sind Gegenstand der jeweils angegebenen Kapitel:

- 2,3-Bis[*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]maleinsäure-dimethylester (**AS-15Z**)  
→ siehe Kapitel 12.11.1.
- 2-[*N*-Allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-3-[(*N'*-*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-  
fumarsäure-dimethylester (**AS-16E**) → siehe Kapitel 12.11.1.
- 1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-maleoyl]-bis-glycin-benzylester (***N*-Di-3Z**)  
→ siehe Kapitel 12.11.1.

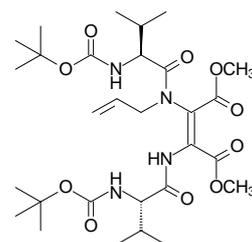
- 2-{3,4-Bis[*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl}-essigsäure-benzylester (**49**) → siehe Kapitel 12.11.1.
- (3*Z*)-3,4-Bis[*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-hexen-2,5-dion (**163**) → siehe Kapitel 12.11.1.
- 2,3-Bis[*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4-methyl-cyclopent-2-en-1-on (**164**) → siehe Kapitel 12.11.1.
- 2,3-Bis[*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]maleonitril (**228-Z**) → siehe Kapitel 12.6.6.
- (9*Z*)-9,10-Bis(*N,N'*-allyl-*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-1,4,7-trioxa-cycloun-9-decen-8,11-dion (**245**) → siehe Kapitel 12.12.3.

## 2-[*N*-allyl(*N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-valyl)amino]-3-(*N''*-*tert*-butyloxy-carbonyl-L-valylamino)maleinsäure-dimethylester (**C-Di-6Z**)<sup>274</sup>

Darstellung nach AAV 7:



farbloser Feststoff



2,3-Bis(*N,N'*- *tert*-butyloxycarbonyl-L-valylamino)maleinsäure-dimethylester (**C-Di-3Z**)<sup>[130, 131]</sup>

Kaliumcarbonat

Allyliodid

18-Krone-6

Ausbeute: 63 mg (0.10 mmol, 82 %)

72 mg (0.125 mmol)

0.207 g (1.50 mmol)

0.09 ml (1.0 mmol)

0.020g (0.08 mmol)

*Alternative Darstellung mit Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base:*

2,3-Bis(*N,N'*- *tert*-butyloxycarbonyl-L-valylamino)maleinsäure-dimethylester (**C-Di-3Z**)<sup>[130, 131]</sup>

Cäsiumcarbonat

Allyliodid

18-Krone-6

Ausbeute: 56 mg (0.09 mmol, 70 %)

75 mg (0.13 mmol)

0.617 g (1.60 mmol)

0.10 ml (1.05 mmol)

0.020g (0.08 mmol)

<sup>274</sup> Die Annahme der angegebene Allylierungsposition für Dimer **C-Di-6Z** beruht auf der Aufnahme von zweidimensionalen NMR-Spektren (HMBC; vgl. auch Abbildung 23).

---

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2.<sup>275</sup>

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 275.61 nm (12657).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3360 (m, br.), 2975 (m), 2936 (m), 2878 (w), 1753 (m), 1733 (s), 1720 (s), 1677 (s), 1606 (m), 1516 (m), 1470 (m), 1434 (m), 1368 (s), 1326 (m), 1266 (m), 1239 (m), 1200 (m), 1165 (s), 1067 (w), 1003 (w), 930 (w), 874 (w), 839 (w), 808 (w), 790 (w), 700 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 9.28 (br. s, 1H, NH), 5.92 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, NH), 5.83-5.74 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.21-5.11 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.96 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, NH), 4.70 (dd,  $J$  = 13.9 Hz und 5.3 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.41 (dd,  $J$  = 8.8 Hz und 4.0 Hz, 1H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87-3.76 (m, 1H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52-3.48 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>),<sup>276</sup> 2.28-2.25 (m, 1H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.81-1.75 (m, 1H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.94 (ps-t,<sup>277</sup>  $J$  = 6.2 Hz, 6H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.84 (ps-t,  $J$  = 7.0 Hz, 6H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 172.2 (CONH), 170.8 (CONH), 164.8 (COOCH<sub>3</sub>), 163.7 (COOCH<sub>3</sub>), 158.1 (OCONH), 156.4 (OCONH), 141.4 (C=C-NH), 132.4 (CH=CH<sub>2</sub>), 120.9 (CH=CH<sub>2</sub>), 113.8 (br., C=C-NH), 81.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.1 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 57.6 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 53.7 (OCH<sub>3</sub>), 53.1 (OCH<sub>3</sub>), 51.8 (NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.0 und 20.0 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.8 und 16.4 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  = 9.28 (br. s, 1H, NH), 5.95 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H, NH), 5.76-5.74 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.18 und 5.12 (2d,  $J$  = 16.0 Hz, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.99 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, NH), 4.74 (dd,  $J$  = 14.4 Hz und 5.4 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.42 (dd,  $J$  = 9.6 Hz und 4.2 Hz, 1H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83-3.78 (m, 1H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.43 (dd,  $J$  = 14.4 Hz und 9.0 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>),<sup>276</sup> 2.28-2.26 (m, 1H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.78-1.75 (m, 1H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.93 (ps-t,<sup>277</sup>  $J$  = 6.2 Hz, 6H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.84 und 0.80 (2d,  $J$  = 6.0 Hz, 6H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 1263 (2) [2M+K]<sup>+</sup>, 1247 (5) [2M+Na]<sup>+</sup>, 795 (3), 666 (8), 651 (37) [M+K]<sup>+</sup>, 635 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 630 (14) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 613 (37) [M+H]<sup>+</sup>, 557 (5) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 513 (74) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 457 (10) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 635.3268 gef. 635.3249.

EA: ber. C 55.22; H 7.99; N 8.88 für C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> × H<sub>2</sub>O.  
gef. C 55.13; H 7.63; N 8.68.

---

<sup>275</sup> Die gewünschte diallylierte Verbindung (vgl. eingesetzte Allyliodid-Menge) kann in beiden Fällen nicht detektiert werden.

<sup>276</sup> Die Zuordnung der Protonen erfolgt mit Hilfe eines COSY-NMR-Spektrums und belegt auch die extreme diastereotope Aufspaltung der beiden Protonen der NCH<sub>2</sub>-Gruppierung des *N*-Allylrestes.

<sup>277</sup> In einigen Fällen erscheinen die beiden Dubletts der Valin-Methylgruppen (d. h. üblicherweise: 2d) durch Überlagerung in Form eines Pseudo-Tripletts (ps-t).

Variation des Lösungsmittels (Acetonitril statt DMF) sowie die Durchführung der Reaktion nach AAV 6 mit Kaliumhydrid als Base führen nicht zur Bildung des diallylierten Dimeren.

Auch Allylierungsversuche in Gegenwart von Palladium(0)-Verbindungen<sup>[210]</sup> sowie der Einsatz von KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>[208, 209]</sup> oder von P4-Phosphazene-Base<sup>[207]</sup> als Base führen nur zur Bildung der monoallylierten Spezies.

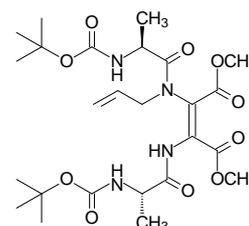
## 2-[*N*-allyl(*N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-alanyl)amino]-3-(*N''*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-alanyl)amino)maleinsäure-dimethylester (C-Di-7Z)<sup>278</sup>

Darstellung nach AAV 7:

C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>

M = 556.61

farbloser Feststoff



2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-alanyl)amino)maleinsäure-dimethylester (C-Di-4Z)

Kaliumcarbonat

Allyliodid

18-Krone-6

77 mg (0.15 mmol)

0.249 g (1.80 mmol)

0.11 ml (1.2 mmol)

0.022g (0.09 mmol)

Ausbeute: 50 mg (0.09 mmol, 60 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2.

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 277.48 nm (36749).

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 9.39 (br. s, 1H, NH), 6.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 5.93-5.74 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.23-5.12 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 4.70 (dd, *J* = 14.2 Hz und 5.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.50 (ps-quint, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.13-4.00 (m, 1H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.53-3.46 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sup>279</sup>, 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38-1.36 (m, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 173.8 (CONH), 171.8 (CONH), 164.4 (COOCH<sub>3</sub>), 163.7 (COOCH<sub>3</sub>), 157.1 (OCONH), 155.7 (OCONH), 141.6 (C=C-NH), 132.4 (CH=CH<sub>2</sub>), 121.1 (CH=CH<sub>2</sub>), 113.7 (br., C=C-NH), 81.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.8 (OCH<sub>3</sub>), 53.2 (OCH<sub>3</sub>), 51.7 (NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 51.1 (CH-CH<sub>3</sub>), 48.3 (CH-CH<sub>3</sub>), 29.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.4 (CH-CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH-CH<sub>3</sub>).

<sup>278</sup> Die Allylierungsposition in direkter Nachbarschaft zur Doppelbindung wird in Analogie zum Valin-Derivat C-Di-6Z angenommen.

<sup>279</sup> Die Zuordnung der beiden diastereotopen NCH<sub>2</sub>-Protonen erfolgt in Analogie zum Valin-Dimeren C-Di-6Z.

ESI MS:	$m/z$ (%) = 1151 (5) [2M+K] <sup>+</sup> , 1135 (7) [2M+Na] <sup>+</sup> , 723 (4), 635 (17), 619 (39), 595 (36) [M+K] <sup>+</sup> , 580 (100) [M+Na] <sup>+</sup> , 575 (53) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 557 (73) [M+H] <sup>+</sup> , 457 (37) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 401 (4) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 100 (15).	
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 557.2823	gef. 557.2834.

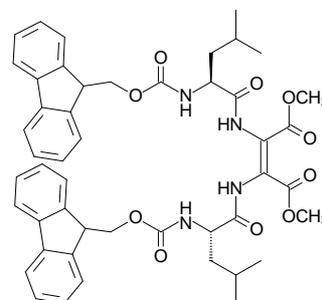
## 12.6 Arbeitsvorschriften zu Kapitel 4

### 12.6.1 Einsatz neuer *N*- und *C*-terminaler Schutzgruppen für die Dimerisierung

#### 2,3-Bis(*N,N'*-fluorenylmethoxycarbonyl-L-leucylamino)maleinsäure-dimethylester (*C*-Di-8Z)

Durchführung nach AAV 3:

C<sub>48</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>  
M = 844.96  
farbloser Schaum



*N*-Fluorenylmethoxycarbonyl-L-leucyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin methylester

1 M Sulfurylchlorid-Lösung

Triphenylphosphan

Triethylamin

0.483 g (1.00 mmol)

1.25 ml (1.25 mmol)

66 mg (0.25 mmol)

0.16 ml (1.12 mmol)

Ausbeute: 343 mg (0.41 mmol, 81 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 226.99 nm (14910), 265.23 nm (45411), 287.34 nm (20082), 299.01 nm (16061).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3411 (s, br.), 3067 (w), 2956 (m), 2872 (w), 1706 (s, sh), 1631 (m), 1514 (m), 1478 (m), 1450 (m), 1436 (m), 1388 (w), 1330 (m), 1224 (m, sh), 1168 (m), 1120 (w), 1046 (w), 977 (w), 843 (w), 814 (w), 760 (m), 741 (m), 622 (w), 545 (w), 427 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 8.59 (br. s, 2H, NH), 7.71 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 4H, arom. CH), 7.51 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 4H, arom. CH), 7.35-7.23 (m, 8H, arom. CH), 5.55 (br. s, 2H, NH), 4.44-4.38 (m, 4H) und 4.35-4.31 (m, 2H) und 4.16-4.09 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.80 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.69-1.52 (m, 6H, CH-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.94-0.88 (m, 12H, CH-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 172.4 (CONH), 164.1 (COOCH<sub>3</sub>), 157.3 (OCONH), 144.4 (arom. C<sub>q</sub>), 142.0 (arom. C<sub>q</sub>), 128.4 (arom. CH), 127.7 (arom. CH),

	125.7 (arom. CH), 124.3 (C=C), 120.6 (arom. CH), 68.0 (OCH <sub>2</sub> CH), 54.4 (NH-CH-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 53.5 (OCH <sub>3</sub> ), 47.7 (OCH <sub>2</sub> CH), 41.7 (-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 25.4 (-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 23.7 und 22.4 (-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>1</sup> H-NMR:	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 300 MHz): δ = 9.65 (br. s, 2H, NH), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 4H, arom. CH), 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 4H, arom. CH), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H, NH), 7.39 (ps-t, J = 7.1 Hz, 4H, arom. CH), 7.30-7.26 (m, 4H, arom. CH), 4.31-4.19 (m, 8H, -CHCH <sub>2</sub> O, -CHCH <sub>2</sub> O, NH-CH-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.61 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 1.75-1.53 (m, 6H, CH-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 0.85 (ps-t, J = 5.6 Hz, 12H, CH-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 75 MHz): δ = 171.9 (CONH), 163.5 (COOCH <sub>3</sub> ), 155.9 (OCONH), 143.7 (arom. C <sub>q</sub> ), 140.7 (arom. C <sub>q</sub> ), 127.6 (arom. CH), 127.0 (arom. CH), 125.2 (arom. CH), 124.1 (C=C), 120.0 (arom. CH), 65.7 (OCH <sub>2</sub> CH), 52.6 (NH-CH-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 52.1 (OCH <sub>3</sub> ), 46.6 (OCH <sub>2</sub> CH), 41.2 (-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sup>280</sup> , 24.1 (-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 23.1 und 21.2 (-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
ESI MS:	<i>m/z</i> (%) = 904 (100), 867 (33) [M+Na] <sup>+</sup> , 862 (60) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 845 (25) [M+H] <sup>+</sup> , 510 (5), 199 (10).
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 845.3762                      gef. 845.3810.
EA:	ber. C 66.81; H 6.31; N 6.49 für C <sub>48</sub> H <sub>52</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> × H <sub>2</sub> O. gef. C 67.24; H 6.29; N 6.36.

## 12.6.2 *N*-Allyloxycarbonyl geschützte Dimere

Die Darstellung und charakteristischen Daten der folgenden Verbindungen sind Gegenstand des angegebenen Kapitels:

- 2,3-Bis(*N,N'*-allyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester                      (**AS-17Z**) → siehe Kapitel 12.11.1.

## 12.6.3 Allylester-geschützte Dimere

Die Darstellung und charakteristischen Daten der folgenden Verbindungen sind Gegenstand der jeweils angegebenen Kapitel:

- (2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-diallylester                      (**AS-18Z**) → siehe Kapitel 12.11.1.
- 2,3-Bis(*N,N'*-benzyloxycarbonyl-L-valylamino)maleinsäure-diallylester                      (**C-Di-11Z**) → siehe Kapitel 12.11.1.

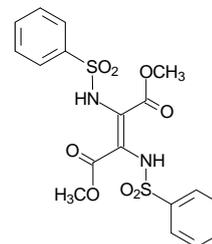
<sup>280</sup> Die Verschiebung für die CH<sub>2</sub>-Gruppe des Leucins wurde dem DEPT135-Spektrum entnommen, da das Signal im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum vom Lösungsmittel überdeckt ist.

## 12.6.4 Synthese der Sulfonamiddimere

### 2,3-Bis(*N,N'*-benzolsulfonylamino)-fumarsäure-dimethylester (**AS-3E**)

Darstellung nach AAV 3I und AAV 3:

$C_{18}H_{18}N_2O_8S_2$   
M = 454.47  
farblose Kristalle



<i>N</i> -Benzolsulfonyl-glycin-methylester	0.573 g (2.50 mmol)
<i>N</i> -Bromsuccinimid (NBS)	0.445 ml (2.50 mmol)
Triphenylphosphan	164 mg (0.63 mmol)
Triethylamin	0.39 ml (2.80 mmol)

Ausbeute: 84 mg (0.18 mmol, 15 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:3.

Als zweites Produkt entsteht bei dieser Darstellung durch nicht vollständig abgetrenntes Succinimid das Succinimid-Addukt *N*-Benzolsulfonyl-D,L-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)glycin-methylester **60**. Die charakteristischen Daten können dem direkt folgenden Kapitel entnommen werden.

Ausbeute an **60**: 99 mg (0.30 mmol, 12 %)

Darstellung nach AAV 3:

<i>N</i> -Benzolsulfonyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester ( <b>59</b> )	0.290 g (1.00 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.25 ml (1.25 mmol)
Triphenylphosphan	66 mg (0.25 mmol)
Triethylamin	0.16 ml (1.12 mmol)

Ausbeute: 139 mg (0.31 mmol, 61 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Aceton 10:1  $\rightarrow$  5:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 217.842 nm (14954), 272.877 nm (9236).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (s, br.), 3248 (m), 2956 (w), 2925 (w), 2854 (w), 1740 (m), 1711 (m), 1624 (m), 1448 (m), 1438 (m), 1346 (m), 1312 (w), 1276 (s), 1205 (w), 1164 (s), 1090 (m), 1018 (w), 896 (w), 849 (w), 789 (m), 757 (m), 726 (m), 688 (m), 593 (m), 562 (m), 534 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 7.90-7.43 (m, 10H, Ph), 7.15 (br. s, 2H, NH), 3.56 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz):  $\delta$  = 8.60 (br. s, 2H, NH), 7.86-7.59 (m, 10H, Ph), 3.46 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 150 MHz): δ = 164.0 (COOCH<sub>3</sub>), 141.4 (arom. C<sub>q</sub>), 134.8 (arom. CH), 130.7 (arom. CH), 128.9 (arom. CH), 126.5 (C=C), 53.3 (OCH<sub>3</sub>).<sup>281</sup>

ESI MS: m/z (%) = 947 (1) [M+K]<sup>+</sup>, 931 (8) [M+Na]<sup>+</sup>, 755 (5), 509 (5), 493 (37) [M+K]<sup>+</sup>, 477 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 472 (2) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 393 (4), 304 (3).

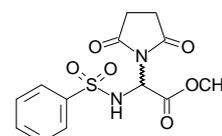
Die Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

### ***N*-Benzolsulfonyl-D,L-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)glycin-methylester (60)**

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S

M = 326.39

farblose Kristalle



Ausbeute: 99 mg (0.30 mmol, 12 %)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3437 (m, br.), 3250 (m), 3100 (m), 3074 (m), 2956 (w), 1773 (m), 1702 (s), 1585 (w), 1448 (w), 1448 (m), 1436 (m), 1395 (m), 1348 (s), 1278 (m), 1197 (s), 1178 (s), 1162 (s), 891 (w), 852 (w), 790 (m), 756 (m), 733 (w), 689 (w), 640 (m), 578 (m), 560 (m), 479 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ph), 7.63-7.48 (m, 3H, Ph), 6.29 (br. d, *J* = 6.9 Hz, 1H, NH), 5.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, NHCHCOO), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.47 (s, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz): δ = 9.49 (br. d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NH), 7.91-7.69 (m, 5H, Ph), 6.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NHCHCOO), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.47 (s, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz): δ = 175.1 (CONH), 164.3 (COOCH<sub>3</sub>), 140.1 (arom. C<sub>q</sub>), 133.1 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 126.3 (arom. CH), 126.5 (C=C), 57.9 (NHCHCOO), 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 27.4 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO).

Die Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

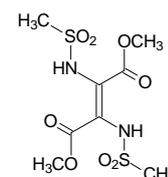
### **2,3-Bis(*N,N'*-methansulfonylamino)-fumarsäure-dimethylester (AS-19E)**

Darstellung nach AAV 3:

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>

M = 330.33

farblose Kristalle



<sup>281</sup> Daten für eine Tieftemperatur-NMR-Messung befinden sich bei der [2,2'-<sup>13</sup>C]-markierten Verbindung AS<sup>#</sup>-3E in Kapitel 12.4.3.

<i>N</i> -Methansulfonyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester	0.227 g (1.00 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.25 ml (1.25 mmol)
Triphenylphosphan	66 mg (0.25 mmol)
Triethylamin	0.16 ml (1.12 mmol)

Ausbeute: 39 mg (0.12 mmol, 25 %) <sup>282</sup>

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Aceton 6:1 → 1:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 264.004 nm (7107).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3430 (m, br.), 3275 (m), 3056 (w), 3022 (w), 2960 (w), 2854 (w), 1698 (s, sh), 1627 (w), 1436 (m), 1423 (m), 1402 (w), 1322 (s), 1279 (s), 1207 (w), 1185 (w), 1024 (m), 984 (m), 966 (m), 898 (w), 837 (w), 789 (m), 758 (w), 685 (w), 623 (w), 528 (m), 516 (m), 422 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz):  $\delta$  = 7.90 (br. s, 2H, NH), 3.74 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.06 (s, 6H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz):  $\delta$  = 166.4 (C=O), 127.2 (C=C), 53.0 (OCH<sub>3</sub>), 43.0 (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Tieftemperaturmessung bei 240 K:

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz, 240 K):  $\delta$  = 8.12 (br. s, 2H, NH), 3.66 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.98 (s, 6H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 150 MHz, 240 K):  $\delta$  = 166.7 (C=O), 130.1 (C=C), 52.8 (OCH<sub>3</sub>), 42.1 (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>283</sup>

Die Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

## 12.6.5 Synthese weiterer dimerer Verbindungen

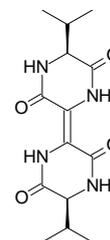
### (5*S*,5'*S*)-Di-*isopropyl*-[2,2']bipiperazinylliden-3,6,3',6'-tetraon (68-*E*)

Darstellung nach AAV 4:

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

M = 308.34

gelber Feststoff



<sup>282</sup> Die Verluste, die bei der Reinigung des Dimeren **AS-19E** durch dessen sehr schlechte Löslichkeit auftreten, sind eine mögliche Erklärung für die vergleichsweise geringe Ausbeute.

<sup>283</sup> Die Menge des Dimeren **AS-19E**, die sich bei 240 K löst, reicht nicht aus, um Tieftemperatureffekte zu beobachten.

(3 <i>R/S</i> ,6 <i>S</i> )-3-Ethylthio-6- <i>isopropyl</i> piperazin-2,5-dion ( <b>67</b> ) <sup>284</sup>	0.055 g (0.25 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	0.37 ml (0.37 mmol)
Triphenylphosphan	16 mg (0.06 mmol)
Triethylamin	0.04 ml (0.28 mmol)

Ausbeute: 11 mg (0.04 mmol, 29 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 7:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 301.96 nm (8873).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3428 (s, sh), 2967 (m, sh), 2932 (m), 1689 (s), 1654 (s), 1511 (w), 1467 (m), 1393 (m), 1334 (m, sh), 1214 (w), 1090 (m), 920 (w), 880 (w), 803 (w), 473 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz): δ = 9.68 (br. s, 2H, NH), 8.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, NH), 3.44 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, NH-CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.95 (ps-sext, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.89 (ps-t, <sup>277</sup>*J* = 7.3 Hz, 12H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz): δ = 167.6 (CONH), 159.2 (C=C-CONH), 118.3 (C=C), 61.0 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 33.0 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.7 und 17.5 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

EI MS: *m/z* (%) = 308 (32) [M]<sup>+</sup>, 266 (12), 237 (11), 166 (12), 151 (19), 114 (28), 100 (100), 84 (34), 72 (90).

ESI MS: *m/z* (%) = 785 (7), 564 (8), 476 (10), 391 (21), 309 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 300 (8), 256 (4), 103 (3).

HR EI MS ber. für [M]<sup>+</sup> 308.1485 gef. 308.1477.

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 309.1563 gef. 309.1571.

## 12.6.6 Synthese der Cyanodimere

### Dimerisierung von *N-tert*-Butyloxycarbonyl-DL-(α-ethylthio)glycino-nitril (**70**)

#### Darstellung nach AAV 3:

<i>N-tert</i> -Butyloxycarbonyl-DL-(α-ethylthio)glycino-nitril ( <b>70</b> ) <sup>285</sup>	0.194 g (0.90 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.12 ml (1.12 mmol)
Triphenylphosphan	59 mg (0.23 mmol)
Triethylamin	0.14 ml (1.01 mmol)

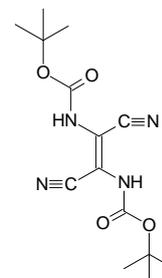
<sup>284</sup> Die Synthese der geschwefelten Vorstufe **67** erfolgt ausgehend von (3*S*)-3-*iso*Propylpiperazin-2,5-dion (**65**) in vier Stufen (Boc-Schützen,<sup>[568]</sup> Bromierung<sup>[237]</sup> (siehe auch AAV 31), Umsetzung mit Ethanthiol nach AAV 27 und Entschützung der Boc-Schutzgruppen nach AAV 14) in einer Gesamtausbeute von 49 %.

<sup>285</sup> Die Darstellung des geschwefelten Edukts **70** erfolgt ausgehend von Glycinonitril Hydrochlorid über drei Stufen (Boc-Schützen<sup>[569]</sup>, Photobromierung<sup>[129, 238]</sup> (AAV 31) und Umsetzung mit Ethanthiol nach AAV 27) in einer Gesamtausbeute von 25 %.

Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1 → 2:1 können zwei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 73 % isoliert werden. Es entstehen sowohl das unpolare *E*-Isomer als auch die *Z*-konfigurierte Verbindung in einem Verhältnis *E*:*Z* = 2:3.<sup>286</sup>

### 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)fumaronitril (**71-E**)<sup>287</sup>

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  
M = 308.33  
farbloser Feststoff



Ausbeute: 42 mg (0.14 mmol, 30 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 292.018 nm (13260).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3421 (m, br.), 3295 (m), 2985 (m, sh), 2229 (w), 1709 (s), 1618 (w), 1500 (s, sh), 1394 (m), 1371 (m), 1326 (m), 1268 (m), 1250 (s), 1151 (s), 1071 (w), 949 (w), 870 (m), 797 (w), 773 (w), 754 (w), 565 (w), 540 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz): δ = 10.05 (br. s, 2H, NH), 1.44 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

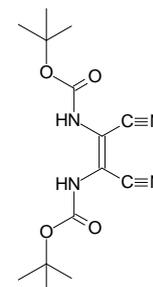
<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz): δ = 152.0 (CONH), 114.3, 112.2 (C≡N und C=C),<sup>288</sup> 81.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

ESI MS: *m/z* (%) = 525 (14), 481 (14), 393 (17), 350 (27), 334 (34), 318 (45), 309 (62) [M+H]<sup>+</sup>, 296 (100), 253 (24) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 228 (6), 121 (32).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 309.1563 gef. 309.1589.

### 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleonitril (**71-Z**)

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  
M = 308.33  
farbloser Feststoff



Ausbeute: 60 mg (0.19 mmol, 43 %)

<sup>286</sup> Die Zuordnung der Konfiguration beider Verbindungen erfolgt einerseits durch Synthese der *Z*-konfigurierten Vergleichsverbindung und andererseits durch chemischen Konfigurationsbeweis mittels Metathese (siehe folgendes Kapitel bzw. Kapitel 9.5, S.153).

<sup>287</sup> Auch die Nomenklatur der Cyanodimere erfolgt semisystematisch, d. h. als Stammverbindung wird das jeweilige Dinitril der jeweiligen Disäure zugrunde gelegt. Zusätzlich wird hier der auf den Trivialnamen der Säure beruhende Name gebildet; alternativ könnte **71-E** auch als (*2E*)-2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-but-2-endinitril bezeichnet werden.<sup>[570]</sup>

<sup>288</sup> Eine konkrete Zuordnung der beiden quartären <sup>13</sup>C-Signale (C=C und C≡N) ist nicht möglich; potentielle Vergleichsverbindungen liefern widersprüchliche Ergebnisse.<sup>[173, 571-573]</sup>

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 288.040 \text{ nm} (18418)$ .
IR:	(KBr): $\tilde{\nu} = 3423 \text{ (s, br., sh)}, 2986 \text{ (m)}, 2932 \text{ (m)}, 2231 \text{ (w)}, 1740 \text{ (s)}, 1703 \text{ (s)}, 1616 \text{ (m)}, 1490 \text{ (m)}, 1372 \text{ (m)}, 1317 \text{ (s)}, 1262 \text{ (m)}, 1154 \text{ (s)}, 1090 \text{ (w)}, 1052 \text{ (w)}, 866 \text{ (w)}, 803 \text{ (w)}, 765 \text{ (w)}, 610 \text{ (w)} \text{ cm}^{-1}$ .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta = 7.36 \text{ (br. s, 2H, NH)}, 1.52 \text{ (s, 18H, C(CH}_3)_3)$ .
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta = 151.8 \text{ (OCONH)}, 113.1, 110.9 \text{ (C}\equiv\text{N und C=C)},^{288} 85.6 \text{ (C(CH}_3)_3), 28.7 \text{ (C(CH}_3)_3)$ .
<sup>1</sup> H-NMR:	([D <sub>6</sub> ]Aceton, 300 MHz): $\delta = 8.54 \text{ (br. s, 2H, NH)}, 1.47 \text{ (s, 18H, C(CH}_3)_3)$ .
<sup>13</sup> C-NMR:	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 75 MHz): $\delta = 152.4 \text{ (OCONH)}, 114.3, 112.4 \text{ (C}\equiv\text{N und C=C)},^{288} 83.8 \text{ (C(CH}_3)_3), 28.8 \text{ (C(CH}_3)_3)$ .
<sup>1</sup> H-NMR:	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 300 MHz): $\delta = 9.55 \text{ (br. s, 2H, NH)}, 1.44 \text{ (s, 18H, C(CH}_3)_3)$ .
<sup>13</sup> C-NMR:	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 75 MHz): $\delta = 150.6 \text{ (OCONH)}, 113.0, 109.6 \text{ (C}\equiv\text{N und C=C)},^{288} 81.8 \text{ (C(CH}_3)_3), 27.7 \text{ (C(CH}_3)_3)$ .
ESI MS:	$m/z (\%) = 627 (33), 309 (100) [\text{M}+\text{H}]^+, 278 (8), 253 (74) [\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+, 209 (2) [\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+, 197 (14), 153 (7) [\text{M}+\text{H}-2\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$ .
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 309.1563                      gef. 309.1560.

## Einführung der *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe an Diaminomaleonitril (**72**)

Diaminomaleonitril (97%) ( <b>72</b> )	1.10 g (10.0 mmol)
Di- <i>tert</i> -Butylcarbonat (Boc <sub>2</sub> O)	4.37 g (20.0 mmol)
DMAP	katalytisch
Triethylamin	5.54 ml (40.0 mmol)

Man löst das Dinitril **72** durch Zugabe von Triethylamin in 50 ml Dichlormethan, gibt dann Di-*tert*-Butylcarbonat und eine Spatelspitze DMAP zu und erhitzt die Lösung über Nacht unter Rückfluß auf 50° C. Zur Aufarbeitung wäscht man die organische Phase je zweimal mit Wasser, 1.1 m KHSO<sub>4</sub>-Lösung, Wasser und abschließend einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Man kann drei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 26 % isolieren. Es entstehen sowohl -als unpolarste Verbindung- eine *E*-konfigurierte Verbindung **73-E** mit drei Boc-Schutzgruppen, das etwas polarere *Z*-Derivat **73-Z** sowie in geringen Mengen die für Vergleichszwecke benötigte *Z*-konfigurierte Di-Boc-Verbindung **71-Z**.<sup>289</sup>

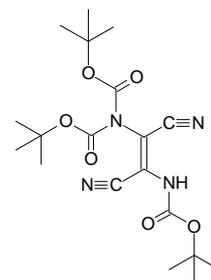
<sup>289</sup> Die Zuordnung der Konfiguration der beiden Tris-Boc-Cyanodimere wird aufgrund der  $\lambda_{\max}$ -Werte (vgl.  $\lambda_{\max}(E) > \lambda_{\max}(Z)$ ) und der Polarität der beiden Verbindungen vorgenommen.<sup>[131]</sup>

**2-[Bis(*N,N*-*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-amino)fumaronitril (73-*E*)**

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

M = 408.45

farbloser Feststoff



Ausbeute: 373 mg (0.91 mmol, 9 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 283.972 nm (13769).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (m, br.), 3283 (m), 2985 (m), 2938 (w), 2222 (w, sh), 1811 (s), 1779 (m), 1742 (s), 1619 (m), 1489 (m), 1461 (m), 1396 (w), 1372 (s), 1314 (m), 1269 (m), 1244 (s), 1149 (s), 1101 (s), 1036 (w), 860 (w), 843 (w), 824 (w), 802 (w), 778 (w), 654 (w), 637 (w), 589 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.05 (br. s, 1H, NH), 1.54 (s, 27H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 149.8 (OCONH), 149.5 (OCONH), 125.7 (C=C-NH), 113.3 (C≡N), 110.6 (C≡N), 105.6 (C=C-NH), 86.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 86.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).<sup>290</sup>

ESI MS: *m/z* (%) = 1247 (5) [3M+Na]<sup>+</sup>, 855 (7) [2M+K]<sup>+</sup>, 839 (94) [2M+Na]<sup>+</sup>, 834 (7) [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 823 (20), 563 (10), 505 (17), 472 (83), 447 (19) [M+K]<sup>+</sup>, 431 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 426 (49) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 409 (8) [M+H]<sup>+</sup>, 365 (21), 309 (33) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 253 (15) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 431.1906 gef. 431.1898.

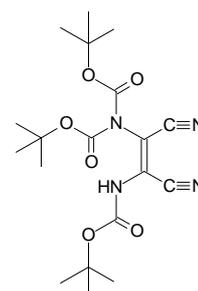
EA: ber. C 55.85; H 6.91; N 13.72.  
gef. C 55.42; H 6.85; N 13.82.

**2-[Bis(*N,N*-*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-amino)maleonitril (73-*Z*)**

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

M = 408.45

farbloser Feststoff



Ausbeute: 568 mg (1.40 mmol, 14 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 281.838 nm (18219).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (m, br., sh), 2983 (m), 2936 (m), 2223 (w, sh), 1796 (m, sh), 1748 (m), 1618 (m), 1481 (m), 1460 (m), 1396 (w), 1372 (m), 1311 (m), 1270 (m), 1247 (m), 1150 (s), 1112 (m), 845 (w), 814 (w), 775 (w), 652 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.09 (br. s, 1H, NH), 1.53 (s, 27H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>290</sup> Eine Zuordnung der Doppelbindungssignale wird analog zu den strukturähnlichen, monoalkylierten Dimeren (vgl. Kapitel 12.5.1) getroffen; deren Zuordnung ist durch Aufnahme von HMBC-Spektren gesichert.

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 149.6 (OCONH), 148.5 (OCONH), 122.2 (C=C-NH), 114.1 (C≡N), 111.0 (C≡N), 106.7 (C=C-NH), 87.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 86.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).<sup>290</sup>

ESI MS: *m/z* (%) = 839 (19) [2M+Na]<sup>+</sup>, 472 (100) [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>, 431 (56) [M+Na]<sup>+</sup>, 426 (15) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 409 (4) [M+H]<sup>+</sup>, 393 (8), 305 (3), 146 (5), 101 (9).

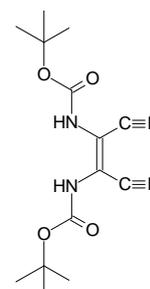
HR ESI MS ber. für [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup> 472.2172 gef. 472.2228.

### 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleonitril (71-Z)

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

M = 308.33

farbloser Feststoff



Ausbeute: 100 mg (0.32 mmol, 3 %)<sup>291</sup>

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 288.332 nm (15767).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3412 (m, br.), 3263 (m), 2985 (m), 2937 (m), 2231 (w), 1741 (s), 1703 (s), 1618 (m), 1490 (m), 1460 (m), 1396 (m), 1372 (s), 1317 (s), 1251 (m), 1153 (s), 1090 (w), 1052 (w), 1025 (w), 866 (w), 802 (w), 766 (w), 613 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.46 (br. s, 2H, NH), 1.52 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 151.8 (OCONH), 113.2, 110.9 (C≡N und C=C),<sup>288</sup> 85.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

ESI MS: *m/z* (%) = 751 (28), 639 (5) [2M+Na]<sup>+</sup>, 482 (43), 372 (21), 350 (32), 309 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 253 (76) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 238 (18).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 309.1563 gef. 309.1570.

## Beweis der Stereochemie des Maleonitrildimeren durch Metathese

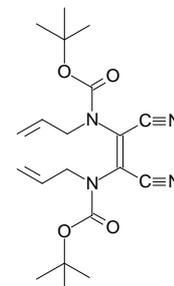
### 2,3-Bis[*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]maleonitril (228-Z)

Darstellung nach AAV 7:

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

M = 388.47

farbloser Feststoff



<sup>291</sup> Um eine Vergleichsmöglichkeit zu bieten, werden die charakteristischen Daten für die auf anderem Wege synthetisierten Verbindung hier nochmals angegeben. Diese Daten spielen für die Konfigurationszuordnung der beiden durch Dimerisierung entstandenen Cyanodimere (vgl. S.243ff.) eine entscheidende Rolle.

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)maleonitril ( <b>71-Z</b> )	56 mg (0.15 mmol)
Kaliumcarbonat	0.311 g (2.3 mmol)
Allyliodid	0.11 ml (1.2 mmol)
18-Krone-6	0.028 g (0.10 mmol)

Ausbeute: 43 mg (0.11 mmol, 74 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 5:2.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 5.95-5.73 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.26 (dd, *J* = 10.2 Hz und *J* = 1.1 Hz) und 5.21 (dd, *J* = 17.0 Hz und *J* = 1.2 Hz, 4H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1.53 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 151.7 (OCONH), 131.7 (CH=CH<sub>2</sub>), 120.6 (CH=CH<sub>2</sub>), 119.5 (C=C), 114.1 (C≡N), 85.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.6 (NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).<sup>292</sup>

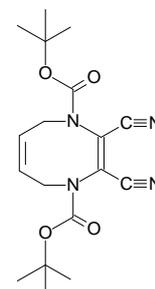
ESI MS: *m/z* (%) = 569 (29), 494 (17), 411 (12) [M+Na]<sup>+</sup>, 406 (48) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 389 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 333 (64) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 296 (37), 277 (8), 228 (3), 145 (8).

HR ESI MS ber. für [M(<sup>13</sup>C<sub>1</sub><sup>12</sup>C<sub>19</sub>)+H]<sup>+</sup> 390.2222 gef. 390.2238.<sup>293</sup>

## 2,3-Dicyano-5,8-dihydro-1,4-diazocin-1,4-dicarbonensäure-di-*tert*-butylester (**229**)

Darstellung nach AAV 13:

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  
 M = 360.41  
 farbloser Feststoff



2,3-Bis[ <i>N,N'</i> -allyl( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)amino]maleonitril ( <b>228-Z</b> )	36 mg (0.09 mmol)
Benzyliden-bis-(tricyclohexylphosphin)rutheniumdichlorid <b>194</b>	8 mg (0.01 mmol)

Ausbeute: 28 mg (0.08 mmol, 84 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 306.06 nm (15069).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3437 (m, br.), 3048 (w), 2986 (m), 2934 (m), 2229 (m), 1724 (s), 1704 (s), 1636 (m), 1589 (m), 1476 (m), 1442 (m), 1387 (s), 1371 (s), 1349 (s), 1327 (m), 1241 (m), 1230 (s), 1158 (s), 1135 (m), 1107 (m), 998 (w), 952 (w), 903 (m), 845 (m), 822 (m), 768 (m), 702 (w), 626 (w), 574 (w), 487 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>292</sup> In diesem Fall ist eine Zuordnung der beiden quartären <sup>13</sup>C-Signale aufgrund der deutlichen Unterschiede in der Signalintensität möglich (vgl. dazu<sup>288</sup>); das Signal mit der geringeren Intensität wird der C=C-Doppelbindung zugeschrieben.

<sup>293</sup> Da die für die Hochauflösung verwendete Referenz bei *m/z* = 388 liegt, wurde zur besseren Unterscheidbarkeit die Hochauflösung für den Peak der Mono-<sup>13</sup>C-Verbindung <sup>13</sup>C<sub>1</sub>C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> gemessen.

$^1\text{H-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta = 5.88$ (t, $J = 2.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.95 (d, $J = 3.1$ Hz, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.52 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).
$^{13}\text{C-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta = 151.4$ (OCONH), 129.1 (CH=CH), 119.4 (C=C), 113.5 (C $\equiv$ N), 85.9 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 46.8 ( $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 28.6 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ). <sup>294</sup>
ESI MS:	$m/z$ (%) = 831 (17), 758 (30), 738 (16) [ $2\text{M}+\text{NH}_4$ ] <sup>+</sup> , 658 (12), 613 (17), 481 (15), 437 (31), 399 (20) [ $\text{M}+\text{K}$ ] <sup>+</sup> , 383 (17) [ $\text{M}+\text{Na}$ ] <sup>+</sup> , 361 (84) [ $\text{M}+\text{H}$ ] <sup>+</sup> , 296 (100), 261 (18) [ $\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2$ ] <sup>+</sup> , 123 (10).
HR ESI MS	ber. für [ $\text{M}+\text{H}$ ] <sup>+</sup> 361.1876                      gef. 361.1876.

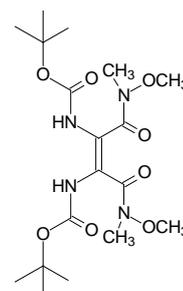
## 12.7 Arbeitsvorschriften zu Kapitel 5

### 12.7.1 Synthese der Weinrebamiddimere

#### 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-bis- (*N,N*-methoxy-methylamid) (AS-20Z)

Darstellung nach AAV 2:

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_8$   
 $M = 432.47$   
 farbloser Feststoff



*N-tert*-Butyloxycarbonylamino-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-  
(*N,N*-methoxy-methylamid) (**76**)

1 M Sulfurylchlorid-Lösung

Triphenylphosphan

Triethylamin

0.262 g (1.0 mmol)

1.25 ml (1.25 mmol)

66 mg (0.25 mmol)

0.16 ml (1.12 mmol)

Ausbeute: 172 mg (0.40 mmol, 80 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 30:1  $\rightarrow$  20:1.

UV: ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 270.468 nm (12074).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3420$  (m, br.), 2980 (m), 2937 (m), 1725 (s), 1660 (m), 1481 (s), 1392 (m), 1369 (s, sh), 1306 (m), 1248 (s, sh), 1159 (s), 1048 (w), 1011 (w), 960 (w), 858 (w), 835 (w), 804 (w), 773 (w), 724 (w), 598 (w), 544 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 6.75$  (br. s, 2H, NH), 3.79 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.21 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.45 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 165.5$  ( $\underline{\text{C}}\text{ONCH}_3(\text{OCH}_3)$ ), 153.1 (OCONH), 124.0 (br., C=C), 82.2 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 62.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 34.1 ( $\text{NCH}_3$ ), 29.1 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).

<sup>294</sup> Die Zuordnung der beiden quartären  $^{13}\text{C}$ -Signale erfolgt in Analogie zu denen der diallylierten Verbindung **228-Z**.

ESI MS:  $m/z$  (%) = 903 (5)  $[2M+K]^+$ , 887 (61)  $[2M+Na]^+$ , 865 (9)  $[2M+H]^+$ , 471 (11)  $[M+K]^+$ , 455 (36)  $[M+Na]^+$ , 433 (8)  $[M+H]^+$ , 372 (72)  $[M-N(CH_3)OCH_3]^+$ , 316 (100)  $[M-N(CH_3)OCH_3-C_4H_8]^+$ , 260 (30), 182 (17).

HR ESI MS ber. für  $[M+H]^+$  433.2298 gef. 433.2287.

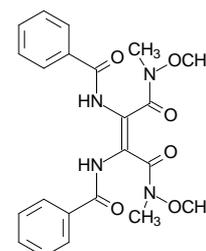
## 2,3-Bis(*N,N'*-benzoylamino)maleinsäure-bis(*N,N*-methoxy-methylamid) (AS-21Z)

### Darstellung nach AAV 2:

$C_{22}H_{24}N_4O_6$

M = 440.46

schwachgelber Feststoff



<i>N</i> -Benzoylamino-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-( <i>N,N</i> -methoxy-methylamid) ( <b>91</b> )	0.198 g (0.70 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	0.88 ml (0.88 mmol)
Triphenylphosphan	46 mg (0.18 mmol)
Triethylamin	0.11 ml (0.78 mmol)

Ausbeute: 109 mg (0.25 mmol, 71 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel zunächst mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 1:3, dann mit Methylenechlorid/Aceton 3:1.

UV:  $(CH_3CN)$ :  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 228.572 nm (22985), 281.107 nm (16212).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (s, br.), 2937 (w), 1645 (s, sh), 1582 (w), 1512 (m), 1472 (s), 1386 (w), 1296 (m), 1272 (m), 1184 (m), 1107 (w), 1075 (w), 1022 (w), 903 (w), 800 (w), 710 (w), 594 (w)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR:  $(CDCl_3, 300 MHz)$ :  $\delta$  = 9.22 (br. s, 2H, NH), 7.88 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 4H, Ph), 7.49-7.37 (m, 6H, Ph), 3.85 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3.28 (s, 6H,  $NCH_3$ ).

$^{13}C$ -NMR:  $(CDCl_3, 75 MHz)$ :  $\delta$  = 165.5 ( $\underline{C}ONCH_3(OCH_3)$  und  $CONH$ ), 133.4 (arom.  $C_q$ ), 132.9 (arom. CH), 129.3 (arom. CH), 128.3 (arom. CH), 125.9 (br.,  $C=C$ ), 62.5 ( $OCH_3$ ), 34.4 ( $NCH_3$ ).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 903 (7)  $[2M+Na]^+$ , 881 (14)  $[2M+H]^+$ , 759 (15), 463 (2)  $[M+Na]^+$ , 441 (13)  $[M+H]^+$ , 380 (100)  $[M-N(CH_3)OCH_3]^+$ , 319 (53)  $[M-2N(CH_3)OCH_3]^+$ , 279 (7), 105 (7).

HR ESI MS ber. für  $[M+H]^+$  441.1774 gef. 441.1765.

EA: ber. C 59.99; H 5.49; N 12.72.  
gef. C 60.10; H 5.44; N 12.35.

Der Versuch Ketodimere auch direkt nach AAV 21 aus den entsprechenden Weinrebamiddimeren zu erzeugen bleibt erfolglos.

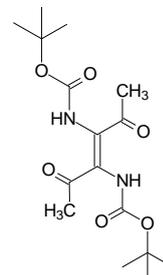
## 12.7.2 Synthese der Ketodimere

### (3E)-3,4-Bis(N,N'-tert-butylloxycarbonylamino)-hexen-2,5-dion (95)<sup>295</sup>

Darstellung nach AAV 4:



farbloser Feststoff



1-(N-tert-Butylloxycarbonylamino)-1-(R/S)-ethylthio-2-propanon ( <b>80</b> ) <sup>296</sup>	0.352 g (1.51 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.9 ml (1.89 mmol)
Triphenylphosphan	100 mg (0.38 mmol)
Triethylamin	0.23 ml (1.69 mmol)

Ausbeute: 183 mg (0.53 mmol, 71 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1 → 3:2.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 289.17 nm (13055).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3327 (s), 2976 (m), 2932 (w), 1737 (s), 1725 (s), 1654 (m), 1587 (s), 1497 (s), 1442 (s), 1393 (w), 1370 (m), 1360 (m), 1265 (s), 1250 (s), 1048 (w), 1033 (w), 991 (w), 875 (w), 784 (w), 762 (w), 581 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 8.38 (br. s, 2H, NH), 2.29 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 200.4 (CO), 154.2 (OCONH), 82.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.2 (COCH<sub>3</sub>), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz):  $\delta$  = 9.10 (br. s, 2H, NH), 2.25 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz):  $\delta$  = 200.5 (CO), 155.0 (OCONH), 82.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.0 (COCH<sub>3</sub>), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta$  = 8.82 (br. s, 2H, NH), 2.09 (s, 6H, COCH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta$  = 196.4 (CO), 153.1 (OCONH), 130.0 (br., C=C), 80.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.7 (COCH<sub>3</sub>).

<sup>295</sup> Für die Ketodimere wird im folgenden eine Art "Trivialnomenklatur" (semisystematische Namen) verwendet, da eine Nomenklatur nach IUPAC<sup>[574]</sup> der hohen Symmetrie dieser Verbindungen durch die Priorität der Carbaminsäuregruppen über die Ketogruppen nicht gerecht wird (vgl. (E)-1-Acetyl-2-[(tert-butylloxycarbonylamino)-3-oxo-but-1-enyl]-carbaminsäure-tert-butylester). In dieser Arbeit findet daher die Bis-Amino-substituierte, ungesättigte Dicarbonylverbindung als Basissystem Verwendung.

<sup>296</sup> Die Synthese erfolgt ausgehend von den entsprechenden ( $\alpha$ -Ethylthio)glycin-Weinrebamiden gemäß AAV 21; eine Zusammenstellung der Ausbeuten für die verschiedenen, dargestellten Keto-Derivate kann Tabelle 3 (siehe Kapitel 5.1) entnommen werden.

Tieftemperaturmessung von 290 K bis 240 K:

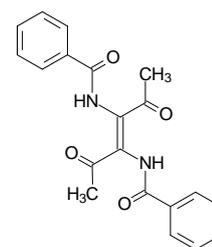
$^1\text{H-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 290 K): $\delta = 8.41$ (br. s, 2H, NH), 2.29 (s, 6H, $\text{COCH}_3$ ), 1.45 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).
$^1\text{H-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 280 K): $\delta = 8.42$ (br. s, 2H, NH), 2.30 (s, 6H, $\text{COCH}_3$ ), 1.44 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).
$^1\text{H-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 270 K): $\delta = 8.41$ (br. s, 2H, NH), 2.30 (s, 6H, $\text{COCH}_3$ ), 1.44 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).
$^1\text{H-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 260 K): $\delta = 8.42$ (br. s, 2H, NH), 2.30 (s, 6H, $\text{COCH}_3$ ), 1.43 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).
$^1\text{H-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 250 K): $\delta = 10.08$ und 8.43 und 6.51 (br. s, 2H, NH), 2.30 (s, 6H, $\text{COCH}_3$ ), 1.43 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).
$^1\text{H-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 240 K): $\delta = 10.13$ und 8.44 und 6.50 (s, 2H, NH), 2.36 und 2.30 und 2.24 (s, 6H, $\text{COCH}_3$ ), 1.42 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).
$^{13}\text{C-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, 240 K): $\delta = 201.1$ (CO), 154.2 (OCONH), 128.6 (C=C), 82.9 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.4 ( $\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 28.5 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).
$^{13}\text{C-NMR}$ :	( $[\text{D}_6]$ Aceton, 75 MHz, 240 K): $\delta = 200.5$ (CO), 154.8 (OCONH), 130.7 (C=C), 82.4 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.3 ( $\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 28.5 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 365 (15) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 333 (11), 297 (12), 265 (44), 197 (50), 165 (100).
HR ESI MS	ber. für $[\text{M}+\text{K}]^+$ 381.1428                      gef. 381.1401.
EA:	ber. C 56.13; H 7.65; N 8.18. gef. C 55.68; H 7.82; N 7.98.

Die Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

### (3E)-3,4-Bis(N,N'-benzoylamino)-hexen-2,5-dion (96)

#### Darstellung nach AAV 4:

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$   
 $M = 350.37$   
farbloser Feststoff



1-(N-Benzoylamino)-1-(R/S)-ethylthio-2-propanon ( <b>81</b> ) <sup>296</sup>	0.270 g (1.10 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.4 ml (1.42 mmol)
Triphenylphosphan	72 mg (0.28 mmol)
Triethylamin	0.34 ml (2.42 mmol)
Ausbeute:	166 mg (0.47 mmol, 86 %)

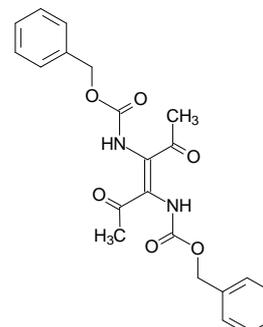
Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2.

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\max}$ ( $\epsilon$ ) = 230.26 nm (16840), 307.00 nm (14294).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 (s, br.), 3331 (s), 2925 (w), 1708 (m), 1684 (s, sh), 1649 (s), 1581 (s), 1508 (m), 1479 (s), 1455 (s), 1437 (m), 1357 (w), 1238 (s), 1195 (w), 1066 (w), 1025 (w), 905 (w), 802 (w), 716 (m), 703 (m) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 10.23 (br. s, 2H, NH), 7.90 (d, $J$ = 7.7 Hz, 4H, Ph), 7.54-7.51 (m, 6H, Ph), 2.36 (s, 6H, COCH <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta$ = 200.8 (CO), 167.6 (CONH), 133.8 (arom. CH), 132.5 (arom. C <sub>q</sub> ), 129.7 (arom. CH), 129.3 (C=C), 128.4 (arom. CH), 29.3 (COCH <sub>3</sub> ).
<sup>1</sup> H-NMR:	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 300 MHz): $\delta$ = 10.21 (br. s, 2H, NH), 7.98 (d, $J$ = 7.0 Hz, 4H, Ph), 7.60-7.48 (m, 6H, Ph), 2.21 (s, 6H, COCH <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 75 MHz): $\delta$ = 196.1 (CO), 166.4 (CONH), 132.8 (C=C), 132.1 (arom. CH), 131.8 (arom. C <sub>q</sub> ), 128.3 (arom. CH), 128.1 (arom. CH), 29.0 (COCH <sub>3</sub> ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 351 (17) [M+H] <sup>+</sup> , 333 (100), 279 (13), 211 (7), 163 (5).
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 351.1345                      gef. 351.1341.

### (3E)-3,4-Bis(N,N'-benzyloxycarbonylamino)-hexen-2,5-dion (97)

#### Darstellung nach AAV 4:

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>  
M = 410.43  
farbloser Feststoff



1-(N-Benzyloxycarbonylamino)-1-(R/S)-ethylthio- propanon ( <b>82</b> ) <sup>296</sup>	0.334 g (1.25 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.6 ml (1.56 mmol)
Triphenylphosphan	82 mg (0.31 mmol)
Triethylamin	0.38 ml (2.75 mmol)
Ausbeute:	183 mg (0.45 mmol, 72 %)
Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2.	

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\max}$ ( $\epsilon$ ) = 285.07 nm (13262).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3429 (m, br.), 3312 (s), 3035 (w), 2954 (w), 1698 (s, sh), 1683 (s), 1585 (m), 1502 (s), 1463 (m), 1454 (m), 1354 (m), 1238 (s), 1215 (s), 1178 (m), 1043 (m), 1028 (w), 973 (m), 914 (w), 852 (w), 776 (m), 745 (m), 696 (m) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 8.74 (br. s, 2H, NH), 7.36-7.33 (m, 10H, Ph), 5.15 (s, 4H, COOCH <sub>2</sub> ), 2.23 (s, 6H, COCH <sub>3</sub> ).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 200.1 (br., CO), 155.0 (OCONH), 135.8 (arom. C<sub>q</sub>), 129.3 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 68.8 (COOCH<sub>2</sub>) 29.2 (COCH<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

ESI MS: *m/z* (%) = 411 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 393 (89), 349 (5), 303 (5), 132 (14).

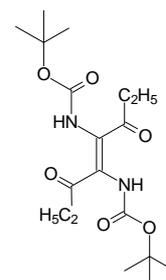
HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 411.1556 gef. 411.1567.

Die Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

### (4E)-4,5-Bis(N,N'-tert-butyloxycarbonylamino)-oct-4-en-3,6-dion (98)

Darstellung nach AAV 4:

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>  
M = 370.45  
farbloser Feststoff



1-(N-tert-Butyloxycarbonylamino)-1-(R/S)-ethylthio-butan-2-on ( <b>83</b> ) <sup>296</sup>	0.250 g (1.01 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.26 ml (1.26 mmol)
Triphenylphosphan	60 mg (0.25 mmol)
Triethylamin	0.32 ml (2.22 mmol)

Ausbeute: 183 mg (0.53 mmol, 53 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 4:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 288.00 nm (10962).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3345 (m, br.), 2980 (m), 2939 (m), 2880 (w), 1742 (s, sh), 1698 (s), 1656 (s), 1586 (s), 1489 (s), 1439 (s), 1411 (w), 1394 (m), 1370 (s), 1354 (m), 1256 (s), 1210 (s), 1146 (s), 1103 (m), 1044 (w), 994 (w), 874 (m), 818 (w), 754 (w), 722 (w), 542 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 8.39 (br. s, 2H, NH), 2.59 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 203.4 (CO), 154.2 (OCONH), 130.1 (br., C=C), 82.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.5 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 8.2 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

ESI MS: *m/z* (%) = 763 (12) [2M+Na]<sup>+</sup>, 585 (8), 409 (8), 406 (16), 388 (30) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 371 (83) [M+H]<sup>+</sup>, 353 (100) [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 271 (36) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 241 (23), 215 (92).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 371.2182 gef. 371.2206.

## Dimerisierung von 2-(*N-tert*-Butyloxycarbonylamino)-1-cyclopentyl-2-(*R/S*)-ethylthio-ethan-1-on (**88**)

### Darstellung nach AAV 4:

2-( <i>N-tert</i> -Butyloxycarbonylamino)-1-cyclopentyl-2-( <i>R/S</i> )-ethylthio-ethan-1-on ( <b>88</b> ) <sup>296</sup>	0.144 g (0.50 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	0.62 ml (0.62 mmol)
Triphenylphosphan	33 mg (0.13 mmol)
Triethylamin	0.15 ml (1.1 mmol)

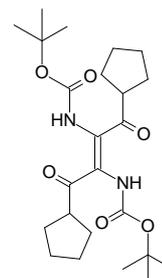
Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 9:2 → 1:1 können zwei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 61 % isoliert werden. Es entstehen sowohl das unpolare *E*-Isomer als auch die polare *Z*-konfigurierte Verbindung in einem Verhältnis *E:Z* = 5:2.<sup>297</sup>

### (**2E**)-2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-1,4-dicyclopentyl-but-2-en-1,4-dion (**99-E**)

C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

M = 450.58

schwachgelber Feststoff



Ausbeute: 49 mg (0.11 mmol, 43 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 295.42 nm (9144).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3437 (m, br.), 3298 (s), 2963 (m), 2870 (m), 1732 (s, sh), 1689 (s), 1647 (m), 1574 (m), 1503 (m), 1451 (m), 1434 (m), 1394 (m), 1369 (m), 1254 (s), 1206 (m), 1149 (s), 1059 (w), 1046 (w), 882 (w), 864 (w), 764 (w), 628 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 8.50 (br. s, 2H, NH), 3.14 (quint, *J* = 7.9 Hz, 2H, COCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 1.83-1.52 (m, 16H, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 1.41 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 200.7 (CO), 154.3 (OCONH), 129.2 (br., C=C), 82.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 49.6 (COCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 30.5 (CH<sub>2</sub> Cyclopentyl), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub> Cyclopentyl).

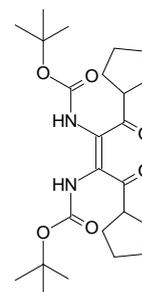
ESI MS: *m/z* (%) = 923 (8) [2M+Na]<sup>+</sup>, 524 (16), 514 (33), 489 (30) [M+K]<sup>+</sup>, 473 (97) [M+Na]<sup>+</sup>, 451 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 433 (36), 395 (26) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 351 (8) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 339 (36), 321 (18), 295 (13), 264 (5).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 451.2808 gef. 451.2811.

<sup>297</sup> Die Zuordnung der Konfiguration der beiden Isomere erfolgt empirisch aufgrund ihrer unterschiedlichen Polarität und des höheren ε-Wertes für die *E*-konfigurierte Verbindung.<sup>[131, 141, 144]</sup>

**(2Z)-2,3-Bis(N,N'-tert-butyloxycarbonylamino)-1,4-dicyclopentyl-but-2-en-1,4-dion (99-Z)**

$C_{24}H_{38}N_2O_6$   
M = 450.58  
gelber Feststoff



Ausbeute: 20 mg (0.04 mmol, 18 %)

UV:  $(CH_3CN)$ :  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 295.48 nm (8694).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (m, br.), 3297 (m), 2962 (s), 2870 (m), 1732 (s, sh), 1689 (s), 1647 (m), 1574 (m), 1505 (m, sh), 1451 (m), 1435 (m), 1394 (m), 1369 (s), 1254 (s, sh), 1206 (m), 1149 (s), 1046 (w, sh), 1013 (w), 883 (w), 865 (w), 764 (w), 544 (w)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR:  $(CDCl_3, 300 MHz)$ :  $\delta$  = 8.51 (br. s, 2H, NH), 3.15 (quint,  $J$  = 7.9 Hz, 2H,  $COCH(CH_2)_2-$ ), 1.81-1.55 (m, 16H,  $-(CH_2CH_2CH_2CH_2)-$ ), 1.42 (s, 18H,  $C(CH_3)_3$ ).

$^{13}C$ -NMR:  $(CDCl_3, 75 MHz)$ :  $\delta$  = 206.2 (CO), 154.3 (CONH), 128.9 (br., C=C), 82.5 ( $C(CH_3)_3$ ), 49.6 ( $COCH(CH_2)_2-$ ), 30.5 ( $CH_2$  Cyclopentyl), 28.7 ( $C(CH_3)_3$ ), 26.8 ( $CH_2$  Cyclopentyl).<sup>298</sup>

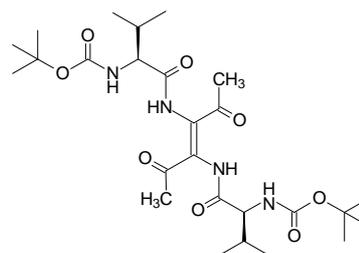
ESI MS:  $m/z$  (%) = 923 (13)  $[2M+Na]^+$ , 595 (16), 514 (24), 489 (19)  $[M+K]^+$ , 473 (73)  $[M+Na]^+$ , 468 (9)  $[M+NH_4]^+$ , 451 (100)  $[M+H]^+$ , 433 (36), 395 (23)  $[M+H-C_4H_8]^+$ , 351 (11)  $[M+H-C_4H_8-CO_2]^+$ , 339 (24), 321 (14), 295 (15).

HR ESI MS ber. für  $[M+H]^+$  451.2808 gef. 451.2798.

**(3E)-3,4-Bis(N,N'-tert-butyloxycarbonyl-L-valylamino)-hexen-2,5-dion (100)**

Darstellung nach AAV 4:

$C_{26}H_{44}N_4O_8$   
M = 540.66  
farbloser  
Feststoff



1-(N-tert-Butyloxycarbonyl-L-valylamino)-1-(R/S)-ethylthio-2-propanon (**89**)<sup>299</sup>

1 M Sulfurylchlorid-Lösung

Triphenylphosphan

Triethylamin

0.240 g (0.72 mmol)

0.9 ml (0.90 mmol)

47 mg (0.18 mmol)

0.22 ml (1.62 mmol)

<sup>298</sup> Die beiden Isomere unterscheiden sich in ihren spektroskopischen Daten nur minimal, umso deutlicher ist der Unterschied in der Polarität der beiden Konfigumere:  $R_f(E) = 0.65$  und  $R_f(Z) = 0.38$  auf Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1 als Eluens.

<sup>299</sup> Die Synthese von 1-(N-tert-Butyloxycarbonyl-L-valylamino)-1-(R/S)-ethylthio-2-propanon (**89**) erfolgt wie in AAV 21 beschrieben ausgehend von Boc-Gly(SEt)-OMe (**52**) über 5 Stufen in einer Gesamtausbeute von 36 %.

Ausbeute: 101 mg (0.19 mmol, 52 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 295.94 nm (12000).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3340 (m, br.), 2975 (m), 2932 (m), 2877 (w), 1716 (s, br.), 1582 (s), 1507 (s), 1456 (s), 1392 (m), 1368 (m), 1248 (s), 1170 (s), 1043 (w), 1018 (w), 974 (w), 876 (w), 780 (w), 518 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 9.87 (br. s, 2H, NH), 5.01 (br. d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H, NH), 4.04 (m, 2H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.22-2.20 (m, 8H, COCH<sub>3</sub> und CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.44 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.98 und 0.91 (2d,  $J$  = 6.9 Hz, 12H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 199.8 (CO), 173.3 (CONH), 156.4 (OCONH), 128.5 (br., C=C), 81.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.8 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 30.9 (COCH<sub>3</sub>), 29.3 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.0 und 18.2 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 1103 (29) [2M+Na]<sup>+</sup>, 600 (23), 595 (17), 579 (20) [M+K]<sup>+</sup>, 563 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 541 (46) [M+H]<sup>+</sup>, 523 (73), 485 (13), 467 (8).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 541.3237 gef. 541.3210.

EA: ber. C 57.76; H 8.20; N 10.36.

gef. C 57.61; H 8.42; N 10.26.

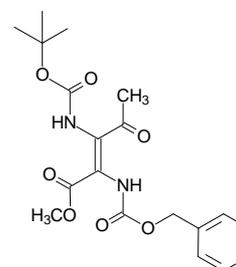
### (E)-2-(N-Benzyloxycarbonylamino)-3-(N-tert-butyloxycarbonylamino)-4-oxo-pent-2-ensäure-methylester (104)

Darstellung nach AAV 5:

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>

M = 392.41

farbloses, zähes Öl



Variante I:

Lösung I

1-(N-tert-Butyloxycarbonylamino)-1-(R/S)-ethylthio-2-propanon (**80**) 0.210 g (0.90 mmol)

1 M Sulfurylchlorid-Lösung 1.1 ml (1.10 mmol)

Triphenylphosphan 236 mg (0.90 mmol)

Lösung II

N-Benzyloxycarbonyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester (**106**) 0.382 g (1.35 mmol)

1 M Sulfurylchlorid-Lösung 1.70 ml (1.69 mmol)

Triethylamin 0.31 ml (2.25 mmol)

Ausbeute: 44 mg (0.11 mmol, 12 %)

Als Nebenprodukt entsteht das symmetrische Dimer 2,3-Bis(N,N-benzyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>; M = 442.43)<sup>[131]</sup>: 181 mg (0.41 mmol, 61 % bezogen auf Lösung II).

---

Variante 2:

Lösung I

<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester ( <b>106</b> )	0.241 g (0.85 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.1 ml (1.10 mmol)
Triphenylphosphan	223 mg (0.85 mmol)

Lösung II

1-( <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino)-1-( <i>R/S</i> )-ethylthio-2-propanon ( <b>80</b> )	0.297 g (1.28 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.6 ml (1.59 mmol)
Triethylamin	0.30 ml (2.13 mmol)

Ausbeute: 145 mg (0.37 mmol, 44 %)

Säulenchromatographie mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 5:2.

Als Nebenprodukt entsteht das symmetrische Dimer 2,3-Bis(*N,N*-benzyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>; M = 442.43)<sup>[131]</sup>: 45 mg (0.10 mmol, 24 % bezogen auf Lösung I).

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 273.02 nm (36303).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3382 (m, br.), 2981 (m), 1735 (s), 1613 (m), 1483 (s), 1457 (s), 1395 (m), 1370 (s), 1356 (m), 1239 (s, sh), 1146 (s), 1048 (m), 1028 (w), 997 (w), 854 (w), 857 (w), 770 (w), 741 (w), 699 (m), 588 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 8.91 (br. s, 1H, NH), 7.37-7.33 (m, 6H, Ph und NH), 5.13 (s, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 3.75 (s, br., 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 198.5 (CO), 168.6 (COOCH<sub>3</sub>), 155.5 (OCONH), 152.7 (OCONH), 138.1 (arom. C<sub>q</sub>), 132.5 (br., C=C), 129.0 (arom. CH), 128.9 (arom. CH), 128.7 (arom. CH), 112.5 (br., C=C), 83.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.5 (COOCH<sub>2</sub>), 53.0 (OCH<sub>3</sub>), 29.5 (COCH<sub>3</sub>), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta$  = 9.53 (br. s, 1H, NH), 9.04 (br. s, 1H, NH), 7.37-7.34 (m, 5H, Ph), 5.07 (s, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 3.66 (br. s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta$  = 195.8 (CO), 164.3 (COOCH<sub>3</sub>), 153.7 (OCONH), 152.8 (OCONH), 136.2 (arom. C<sub>q</sub>), 128.3 (arom. CH), 127.9 (arom. CH), 127.6 (arom. CH), 80.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.2 (COOCH<sub>2</sub>), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 27.8 (COCH<sub>3</sub>), 27.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Die Doppelbindungssignale fehlen.

ESI MS:  $m/z$  (%) = 823 (8) [2M+K]<sup>+</sup>, 807 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 586 (14), 570 (5), 452 (16), 431 (18), 415 (75) [M+Na]<sup>+</sup>, 410 (26) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 351 (16), 337 (16), 293 (12) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 415.1481 gef. 415.1491.

### 12.7.3 Dimerisierungsversuch von 1-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-amino)-1-(*R/S*)-ethylthio-pent-4-en-2-on (86)

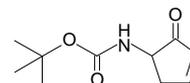
(5*R/S*)-5-(*tert*-butyloxycarbonylamino)-cyclopent-2-en-1-on (107)<sup>300</sup>

Darstellung nach AAV 4:

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

M = 197.12

gelber Feststoff



1-( <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino)-1-( <i>R/S</i> )-ethylthio-pent-4-en-2-on (86) <sup>296</sup>	0.259 g (1.00 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.25 ml (1.25 mmol)
Cyclohexen (in Abweichung von AAV 1: 12.5 Äquiv.)	1.27 ml (12.5 mmol)
Triphenylphosphan	66 mg (0.25 mmol)
Triethylamin	0.33 ml (2.24 mmol)

in Abweichung von AAV 4: bei Raumtemperatur

Ausbeute: 61 mg (0.31 mmol, 31 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 4:1 → 2:1 → 1:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 208.56 nm (14556).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3414 (m, br.), 3329 (m), 3067 (w), 2979 (m), 2932 (m), 1719 (s), 1677 (s), 1586 (w), 1543 (m), 1516 (m), 1457 (w), 1393 (m), 1368 (m), 1353 (m), 1334 (m), 1289 (m, sh), 1164 (s), 1052 (m), 1028 (w), 950 (w), 881 (w), 832 (w), 780 (w), 749 (w), 724 (w), 543 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.64 (ps-quint, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH=CHCO), 6.21 (dt, *J* = 6.1 Hz und *J* = 2.1 Hz, 1H, CH=CHCO), 5.12 (br. s, 1H, NH), 3.94 (br. s, 1H, NH-CHCO), 3.15 (br. d, *J* = 12.8 Hz, 1H) und 2.61 (ddt, *J* = 18.8 Hz und *J* = 3.4 Hz und *J* = 2.3 Hz, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>CH=CHCO), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 206.9 (CO-CH=CH), 163.0 (CO-CH=CH), 156.5 (OCONH), 132.9 (CO-CH=CH), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 55.3 (NH-CHCO), 37.7 (CHCH<sub>2</sub>CH=CH), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz): δ = 7.74 (ps-quint, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH=CHCO), 7.33 (br. d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH), 6.18 (dt, *J* = 6.2 Hz und *J* = 2.1 Hz, 1H, CH=CHCO), 3.82 (ps-sext, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH-CHCO), 2.92 (ddt, *J* = 18.5 Hz und *J* = 7.0 Hz und *J* = 2.0 Hz, 1H) und 2.49-2.44 (m, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>CH=CHCO)<sup>301</sup>, 1.36 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>300</sup> Auch für die obige Verbindung **107** erfolgt die Nomenklatur mit einem semisystematischen Namen; nach IUPAC lautet der Name: 2-Oxocyclopent-3-en-1-yl-carbaminsäure-*tert*-butylester. Eine alternative Darstellungsmethode wird von Taylor beschrieben.<sup>[273]</sup>

<sup>301</sup> Teile der Signale für die diastereotop aufgesplante CH<sub>2</sub>-Gruppe werden vom Lösungsmittelsignal überdeckt.

---

Temperaturabhängige Messung von 323 K bis 338 K:

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 323 K): δ = 7.63 (ps-quint, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH=CHCO), 6.23-6.19 (m, 1H, CH=CHCO), 5.06 (br. s, 1H, NH), 3.94 (br. s, 1H, NH-CH-CO), 3.15 (br. d, *J* = 18.8 Hz, 1H) und 2.61 (d"m", *J* = 18.8 Hz, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>CH=CHCO), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).<sup>302</sup>

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 338 K): δ = 7.64 (ps-quint, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH=CHCO), 6.21 (dt, *J* = 6.1 Hz und *J* = 2.1 Hz, 1H, CH=CHCO), 5.05 (br. s, 1H, NH), 3.94 (ps-sext, *J* = 3.5 Hz, 1H, NH-CH-CO), 3.15 (ddps-q, *J* = 18.8 Hz und *J* = 6.1 Hz und *J* = 1.9 Hz, 1H) und 2.61 (ddt, *J* = 18.8 Hz und *J* = 3.4 Hz und *J* = 2.3 Hz, 1H, NHCHCH<sub>2</sub>CH=CHCO), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

EI MS: *m/z* (%) = 197 (8) [M]<sup>+</sup>, 141 (9) [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 138 (5), 124 (26), 97 (66) [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 69 (20), 57 (100).

HR EI MS ber. für [M]<sup>+</sup> 197.1052 gef. 197.1044.

Die Durchführung der Reaktion bei -78° C führt nicht zu einer Verbesserung der Ausbeute.

## Experimente zur Klärung der Rolle des Mechanismus der intramolekularen Cyclisierung zum Cyclopentenon (107)

### Einsatz starker Base unter Verzicht des katalytischen Zusatzes von Triphenylphosphan

#### Darstellung in Anlehnung an AAV 2:

1-( <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino)-1-( <i>R/S</i> )-ethylthio-pent-4-en-2-on ( <b>86</b> )	0.116 g (0.44 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	0.56 ml (0.56 mmol)
Cyclohexen	0.85 ml (8.4 mmol)
Triethylamin	0.07 ml (0.49 mmol)
DBU (5 Äquiv.; in Abweichung von AAV 2 zusätzlich in den Tropftrichter)	0.33 ml (2.2 mmol)

Die gewünschte cyclisierte Verbindung kann nicht detektiert werden (DC-Vergleich).

### Durchführung der Reaktion mit äquimolarer Triphenylphosphan-Menge

#### Darstellung nach AAV 5/Teil I und AAV 4:

1-( <i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino)-1-( <i>R/S</i> )-ethylthio-pent-4-en-2-on ( <b>86</b> )	0.83 g (0.32 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	0.40 ml (0.40 mmol)

---

<sup>302</sup> Die Bezeichnung "m" steht für ein gut aufgelöstes, jedoch nicht zuordenbares Signal.

---

Cyclohexen	0.47 ml (4.8 mmol)
Triphenylphosphan	66 mg (0.25 mmol)
Triethylamin	0.10 ml (0.72 mmol)

Man erzeugt zunächst das Phosphoniumsalz der Allylketonverbindung und läßt dann zu dessen Lösung das in ebenfalls in abs. THF gelöste Triethylamin zutropfen.

Ausbeute an Cyclopentenon **107**: 22 mg (0.11 mmol, 35 %) <sup>303</sup>

## 12.7.4 Versuche zur Reaktivität der Ketodimere

### Reduktion mit Natriumborhydrid<sup>[282]</sup>

(3 <i>E</i> )-3,4-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)-hexen-2,5-dion ( <b>95-E</b> )	0.055 g (0.16 mmol)
Natriumborhydrid (5 Äquiv. pro C=O-Gruppe)	0.061 g (1.60 mmol)
Methanol, 0° C → 25° C.	

Man löst das Ketodimer **95-E** in 10 ml Methanol und gibt unter starkem Rühren bei 0° C das Natriumborhydrid in drei Portionen zu. Man läßt anschließend auf Raumtemperatur erwärmen und gibt dann nach vollständigem Eduktverbrauch (DC-Kontrolle) zur Aufarbeitung etwas 1.1 m KHSO<sub>4</sub>-Lösung zu und extrahiert die saure Phase viermal mit Essigsäure-ethylester. Man wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser und abschließend einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 1:1 gereinigt.

Man kann drei Fraktionen in einer Gesamtausbeute von 48 % isolieren. Neben geringen Mengen an reisolierem Produkt **95-E** entstehen zwei polarere, reduzierte Stereoisomere im Verhältnis 2:3. In geringeren Mengen entsteht die unpolarere, racemische *E*-konfigurierte Verbindung **rac-115-E**. Die polarere, ebenfalls *E*-konfigurierte Verbindung **meso-115-E** erweist sich bezüglich der beiden entstehenden sekundären Hydroxygruppen als *meso*-Form.

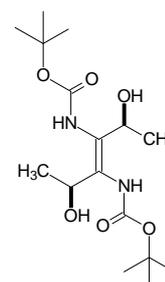
Ausbeute an **95-E**: 5 mg (0.02 mmol, 9 %, reisoliertes Edukt)

---

<sup>303</sup> Die Höhe der Ausbeute hat nur geringe Aussagekraft, da das eingesetzte Edukt schon Zersetzungserscheinungen aufwies.

***Rac*-(2*S*\*,3*E*,5*S*\*)-3,4-bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)hex-3-en-2,5-diol (*rac*-115-*E*)<sup>304</sup>**

C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>  
M = 346.42  
farbloser Feststoff



Ausbeute: 9 mg (0.03 mmol, 16 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 219.25 nm (9342).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3435 (s, br.), 2982 (m), 2934 (w), 1687 (m), 1637 (w), 1541 (w), 1483 (w), 1458 (w), 1394 (w), 1370 (w), 1284 (w), 1247 (w), 1164 (m), 1122 (w), 1081 (w), 1058 (w), 1031 (w), 882 (w), 781 (w), 558 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz): δ = 7.48 (br. s, 2H, 2NH), 4.44-4.41 (m, 4H, CH(OH)CH<sub>3</sub> und CH(OH)CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6H, CH(OH)CH<sub>3</sub>).

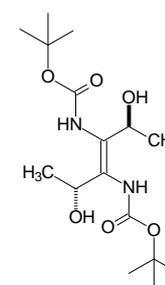
<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz): δ = 154.9 (OCONH), 132.2 (br., C=C), 78.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.3 (CH(OH)CH<sub>3</sub>), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.8 (CH(OH)CH<sub>3</sub>).

ESI MS: m/z (%) = 715 (1) [2M+Na]<sup>+</sup>, 542 (14), 410 (11), 385 (8) [M+K]<sup>+</sup>, 369 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 365 (1) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 229 (2).

HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 369.2002 gef. 369.2004.

***Meso*-(2*S*\*,3*E*,5*R*\*)-3,4-bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)hex-3-en-2,5-diol (*meso*-115-*E*)**

C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>  
M = 346.42  
farblose Kristalle



Ausbeute: 13 mg (0.04 mmol, 23 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 224.99 nm (553).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3344 (s, br., sh), 2982 (s), 2935 (m), 1714 (s), 1684 (s), 1504 (s), 1458 (m), 1394 (s), 1369 (s), 1252 (s, sh), 1161 (s), 1059 (m), 1005 (w), 892 (w), 879 (w), 846 (w), 773 (w), 686 (w), 610 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>304</sup> Um auch in diesem Fall der hohen Symmetrie der Verbindungen Rechnung zu tragen werden für die Nomenklatur der reduzierten Ketodimere wiederum semisystematische Namen gebildet; als Basissystem dient das diaminosubstituierte Diol. Die IUPAC-Bezeichnung für Diol *rac*-115-*E* lautet wie folgt: *Rac*-(1*E*,3*S*\*)-3-hydroxy-1-[(1*S*\*)-hydroxyethyl]-2-(*tert*-butyloxycarbonylamino)but-1-enyl-carbaminsäure-*tert*-butylester.

<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): δ = 6.42 (br. s, 2H, 2NH), 4.61-4.57 (m, 2H, CH(OH)CH <sub>3</sub> ), 3.79 (br. s, 2H, CH(OH)CH <sub>3</sub> ), <sup>305</sup> 1.46 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 6H, CH(OH)CH <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): δ = 156.2 (OCONH), 132.4 (br., C=C), 81.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 66.7 (CH(OH)CH <sub>3</sub> ), 28.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 19.8 (CH(OH)CH <sub>3</sub> ).
<sup>1</sup> H-NMR:	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 300 MHz): δ = 7.25 (br. s, 2H, 2NH), 4.70 (d, J = 4.6 Hz, 2H, CH(OH)CH <sub>3</sub> ), 4.39 (ps-quint, J = 5.7 Hz, 2H, CH(OH)CH <sub>3</sub> ), 1.37 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 6H, CH(OH)CH <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 75 MHz): δ = 154.5 (OCONH), 131.0 (br., C=C), 78.5 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 64.1 (CH(OH)CH <sub>3</sub> ), 28.2 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 20.0 (CH(OH)CH <sub>3</sub> ).
ESI MS:	m/z (%) = 715 (2) [2M+Na] <sup>+</sup> , 558 (10), 542 (78), 410 (7), 385 (13) [M+K] <sup>+</sup> , 369 (100) [M+Na] <sup>+</sup> , 347 (1) [M+H] <sup>+</sup> , 273 (2), 214 (4).
HR ESI MS	ber. für [M+Na] <sup>+</sup> 369.2002                      gef. 369.2005.

Die Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

### Reduktion mit Natriumborhydrid und CeCl<sub>3</sub><sup>[283, 575]</sup>

(3E)-3,4-Bis(N,N'-tert-butyloxycarbonylamino)-hexen-2,5-dion ( <b>95-E</b> )	0.051 g (0.15 mmol)
CeCl <sub>3</sub> × 7 H <sub>2</sub> O (1.0 Äquiv. pro C=O-Gruppe)	0.112 g (0.30 mmol)
Natriumborhydrid (2.5 Äquiv. pro C=O-Gruppe)	0.028 g (0.75 mmol)
Methanol, 0° C .	

Man löst das Ketodimer **95-E** und das Cer(III)chlorid in 3 ml Methanol und gibt unter starkem Rühren bei 0° C das Natriumborhydrid in drei Portionen zu. Nach vollständigem Eduktverbrauch (DC-Kontrolle, ca. 30 min) gibt man zur Aufarbeitung etwas Wasser zu und extrahiert die wäßrige Phase fünfmal mit Essigsäure-ethylester. Man wäscht die organische Phase je zweimal mit 1.1 m KHSO<sub>4</sub>-Lösung und Wasser und abschließend einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Aceton 6:1<sup>306</sup> gereinigt.

Man kann die beiden reduzierten Stereoisomere in einer Gesamtausbeute von 60 % isolieren. Das Verhältnis von racemischer Verbindung **rac-115-E** und meso-Verbindung **meso-115-E** beträgt 6:5.

Ausbeute an **rac-115-E**: 17 mg (49 µmol, 33 %)

Die charakteristischen Daten von *Rac*-(2*S*\*,3*E*,5*S*\*)-3,4-bis(*N,N'*-tert-butyloxycarbonylamino)hex-3-en-2,5-diol (**rac-115-E**) befinden sich obenstehend in diesem Kapitel (Kap. 12.7.4).

Ausbeute an **meso-115-E**: 14 mg (40 µmol, 27 %)

<sup>305</sup> Die Zuordnung des CH bzw. OH-Signals erfolgt gemäß der Daten der zusätzlich aufgenommenen zweidimensionalen NMR-Spektren (COSY, HETCOR).

<sup>306</sup> Die Verwendung dieses Laufmittels verhindert Substanzverluste, die bei Reinigung mit dem Petrolether/Essigsäure-ethylester-System durch die Polarität der Produkte vermutlich eine Rolle spielen.

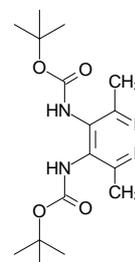
Die charakteristischen Daten von *Meso*-(2*S*\*,3*E*,5*R*\*)-3,4-bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-amino)hex-3-en-2,5-diol (*meso*-**115-E**) befinden sich obenstehend in diesem Kapitel (Kap. 12.7.4).

#### 4,5-*N,N'*-Bis(*tert*-butyloxycarbonylamino)-3,6-dimethylpyridazin (**117**)<sup>307</sup>

C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

M = 338.41

farbloser Feststoff



(3*E*)-3,4-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-hexen-2,5-dion (**95-E**) 0.043 g (0.12 mmol)

Hydrazin Monohydrat (12.5 Äquiv. pro C=O-Gruppe) 0.15 ml (3.10 mmol)

Ausbeute: 6 mg (0.02 mmol, 15 %)

0.12 mmol des Ketodimeren **95-E** werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 3.10 mmol Hydrazin Monohydrat versetzt.<sup>[576]</sup> Man läßt bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Eduktverbrauch (DC-Kontrolle) rühren. Zur Aufarbeitung engt man die Reaktionslösung i. Vak. ein und reinigt das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2.

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 219.06 nm (18656), 251.97 nm (5413).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (s, br.), 2980 (m), 2933 (m), 1731 (s, sh), 1637 (w), 1593 (w), 1547 (w), 1508 (m), 1457 (m), 1395 (m), 1369 (m), 1276 (m), 1253 (s), 1164 (s), 1048 (w), 1015 (w), 886 (w), 769 (w), 543 (w), 474 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 6.87 (br. s, 2H, NH), 2.65 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.51 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz): δ = 153.2 (OCONH), 129.9 (C=C), 82.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.7 (CH<sub>3</sub>).

ESI MS: *m/z* (%) = 699 (4) [2M+Na]<sup>+</sup>, 677 (4) [2M+H]<sup>+</sup>, 377 (1) [M+K]<sup>+</sup>, 361 (1) [M+Na]<sup>+</sup>, 339 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 227 (3).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 339.2032 gef. 339.2062.

<sup>307</sup> In diesem Fall wird der Heterocyclus „Pyridazin“ als Basissystem für die Bildung des semisystematischen Namens verwendet; die Nomenklatur für Verbindung **117** lautet: (5-*Tert*-butyloxycarbonylamino-3,6-dimethyl-pyridazin-4-yl)-carbaminsäure-*tert*-butylester.

## Behandlung der Ketodimere mit Basen

Die Ergebnisse der Umsetzung verschiedener Ketodimere mit Basen zu 2,3-Diaminocyclopentenonen, sowie deren charakteristische Daten können dem entsprechenden Kapitel (Kap. 12.9.1) entnommen werden.

### Allylierung

Die charakteristischen Daten von (3Z)-3,4-Bis[*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)-amino]-hexen-2,5-dion (**163**) und der als Nebenprodukt entstehenden cyclischen Verbindung 2,3-Bis[*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4-methyl-cyclopent-2-en-1-on (**164**) können Kapitel 12.11.1 entnommen werden.

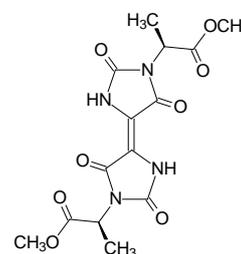
## 12.8 Arbeitsvorschriften zu Kapitel 6

### 12.8.1 Synthese der dimeren Hydantoine

#### (2*S*,2'*S*)-Bis[(*E*)-2,2',5,5'-Tetraoxo-4,4'-biimidazolylden-1,1'-diyl]-propionsäuremethylester (**125-E**)<sup>[131]</sup>

Durchführung nach AAV II:

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>  
M = 368.28  
gelber Feststoff



1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-benzyloxycarbonyl-amino)-fumaroyl]-bis-L-alaninmethylesters (**N-Di-4E**)

117 mg (0.20 mmol)

DBU

0.09 ml (0.60 mmol)

Ausbeute: 50 mg (0.14 mmol, 68 %)

Variante mit Natriumhydrid:

1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-benzyloxycarbonyl-amino)-fumaroyl]-bis-L-alaninmethylesters (**N-Di-4E**)

88 mg (0.15 mmol)

Natriumhydrid

14 mg (0.60 mmol)

Ausbeute: 32 mg (0.08 mmol, 58 %)

Waschen des schwerlöslichen Produkts mit Diethylether und Petrolether.

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 252.52 nm (4128), 347.88 nm (9351).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3434 (m, br.), 3330 (m, br.), 3000 (w), 2953 (w), 2935 (w), 1758 (s), 1741 (s), 1708 (s), 1448 (m), 1420 (s), 1397 (s), 1310 (m), 1272 (m), 1248 (s),

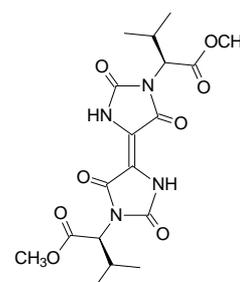


HR EI MS ber. für  $[M]^+$  492.1281 gef. 492.1277.  
EA: ber. C 55.81; H 4.42; N 10.85 für  $C_{24}H_{20}N_4O_8 \times 2/3 H_2O$ .  
gef. C 55.47; H 4.27; N 10.83.

**(2*S*,2'*S*)-Bis(*E*)-2,2',5,5'-Tetraoxo-4,4'-biimidazolyliden-1,1'-diyl]-3-methylbuttersäure-methylester (127-*E*)**

Durchführung nach AAV II:

$C_{18}H_{24}N_4O_8$   
M = 424.41  
gelber Feststoff



1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-benzyloxycarbonylamino)-fumaroyl]-bis-L-valin-methylester (*N*-Di-**5E**) 124 mg (0.19 mmol)  
DBU 0.09 ml (0.60 mmol)

Ausbeute: 54 mg (0.13 mmol, 67 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2, sowie präparative Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel mit Dichlormethan/Aceton 5:1 (zwei Läufe).

UV: ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 255.02 nm (7795), 349.03 nm (21902).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3428 (m, br., sh), 2966 (w), 2932 (w), 2877 (w), 1765 (s), 1707 (s), 1637 (w), 1465 (w), 1388 (s, sh), 1284 (m), 1249 (w), 1254 (m), 1213 (m), 1162 (m), 1107 (w), 1096 (w), 1067 (w), 1032 (w), 1017 (w), 955 (w), 850 (w), 808 (w), 778 (w), 766 (w), 740 (m), 654 (m), 591 (w)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR: ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8.44 (br. s, 2H, NH), 4.50 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H,  $NCH-CH(CH_3)_2$ ), 3.74 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 2.81-2.65 (m, 2H,  $NCH-CH(CH_3)_2$ ), 1.13 und 0.94 (2d,  $J$  = 6.8 Hz, 12H,  $CH-CH(CH_3)_2$ ).

$^{13}C$ -NMR: ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 169.0 ( $\underline{C}OOCH_3$ ), 163.4 (CON), 153.2 (NCONH), 113.7 (C=C), 59.4 ( $\underline{C}H-CH(CH_3)_2$ ), 53.4 ( $OCH_3$ ), 29.1 ( $CH-\underline{C}H(CH_3)_2$ ), 21.3 und 20.1 ( $CH-CH(\underline{C}H_3)_2$ ).

EI MS:  $m/z$  (%) = 424 (95)  $[M]^+$ , 382 (28), 365 (79)  $[M-C_2H_3O_2]^+$ , 350 (30)  $[M-C_2H_3O_2-CH_3]^+$ , 310 (56), 305 (61), 290 (36), 251 (53), 234 (23), 196 (100), 180 (45), 164 (37), 125 (15), 115 (63), 98 (17), 83 (46), 72 (58), 55 (85).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 887 (21)  $[2M+K]^+$ , 871 (100)  $[2M+Na]^+$ , 866 (7), 849 (3)  $[2M+H]^+$ , 529 (4), 488 (54), 466 (31), 463 (18)  $[M+K]^+$ , 447 (21)  $[M+Na]^+$ , 425 (61)  $[M+H]^+$ , 197 (41).

HR ESI MS ber. für  $[M+H]^+$  425.1672 gef. 425.1691.

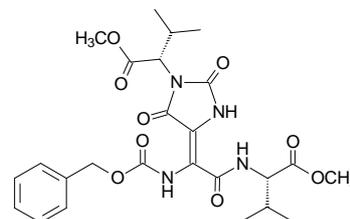
Als Nebenprodukt entsteht bei der Synthese (unpolarere Fraktion):

**(2S)-{2-Benzoyloxycarbonylamino-2-[(E)-1-((2S)-1-methoxycarbonyl-2-methylpropyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yliden]-acetylamino}-3-methyl-buttersäuremethylester (128-E)**

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>

M = 532.55

gelber Feststoff



Ausbeute: 20 mg (0.04 mmol, 20 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 256.36 nm (5930), 309.48 nm (8852).

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 9.30 (br. s, 1H, NH), 7.86 (br. s, 1H, NH), 7.38-7.32 (m, 5H, Ph), 7.20 (br. d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH), 5.23 und 5.17 (2d, *J* = 12.3 Hz, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 4.58 (dd, *J* = 8.6 Hz und *J* = 8.5 Hz, 1H, NHCH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NCH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.75 und 3.72 (2s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.78-2.61 und 2.27-2.20 (2m, 2H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.11 und 1.02 (2d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (ps-t, <sup>277</sup> *J* = 5.9 Hz, 6H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 172.6 (COOCH<sub>3</sub>), 169.0 (COOCH<sub>3</sub>), 164.2 (C=C-CON), 163.8 (C=C-CON), 155.8 (OCONH), 153.2 (NCONH), 136.0 (arom. C<sub>q</sub>), 129.3 (arom. CH), 129.2 (arom. CH), 128.9 (arom. CH), 125.2 (C=C<sub>H<sub>y</sub></sub>), 115.4 (C=C<sub>H<sub>y</sub></sub>), 69.0 (COOCH<sub>2</sub>), 59.0 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 58.3 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 53.1 (OCH<sub>3</sub>), 31.9 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.0 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.4 und 20.0 und 19.6 und 18.3 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

EI MS: *m/z* (%) = 532 (6) [M]<sup>+</sup>, 488 (7), 424 (50) [M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>OH]<sup>+</sup>, 382 (13), 365 (46) [M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>OH-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 350 (15) [M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>OH C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 310 (25), 305 (29), 290 (16), 251 (24), 234 (11), 196 (40), 180 (45), 164 (16), 125 (6), 115 (24), 108 (100) [M<sub>Benzylalkohol</sub>]<sup>+</sup>, 98 (9), 91 (83) [M<sub>Benzylalkohol</sub>-OH]<sup>+</sup>, 83 (15), 72 (23), 79 (73), 55 (26).<sup>308</sup>

HR EI MS ber. für [M]<sup>+</sup> 532.2169 gef. 532.2165.

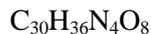
HR EI MS ber. für [M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>OH]<sup>+</sup> 424.1594 gef. 424.1592.

<sup>308</sup> Die Monohydantoin-Verbindung **128-E** erfährt im Massenspektrometer eine teilweise Umwandlung zum entsprechenden dimeren Hydantoin-Derivat **127-E**, was einerseits die geringe Intensität des Moleküliions und andererseits das Auftreten eines ähnlichen Zerfallsmusters wie für Dimer **127-E** erklärt.

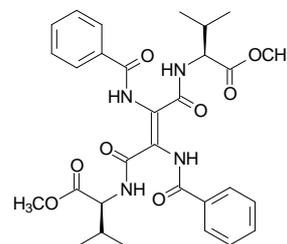
## 12.8.2 Synthese der benzoylgeschützten Dimere

### 1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-benzoylamino)-fumaroyl]-bis-L-valin-methylester (*N*-Di-6*E*)

Durchführung nach AAV 2:



farbloser Feststoff



<i>N</i> -Benzoylamino-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycyl-L-valin-methylester	0.68 g (1.93 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	2.4 ml (2.4 mmol)
Triphenylphosphan	127 mg (0.48 mmol)
Triethylamin	0.30 ml (2.16 mmol)

Ausbeute: 294 mg (0.51 mmol, 52 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 6:5.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 231.47 nm (20190), 295.94 nm (18387).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3428 (m, br., sh), 2964 (m), 1740 (s), 1661 (s, sh), 1582 (w), 1516 (s), 1471 (s, sh), 1436 (s), 1274 (m, sh), 1208 (m), 1148 (w), 1002 (w), 709 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 10.65 (br. s, 2H, NH), 7.92 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 4H, Ph), 7.53-7.39 (m, 6H, Ph), 6.84 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, NH), 4.53 (dd,  $J$  = 8.6 Hz und  $J$  = 8.5 Hz, 2H, NH-CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.54 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.14-2.03 (m, 2H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.85 und 0.80 (2d,  $J$  = 6.8 Hz, 12H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 171.9 (COOCH<sub>3</sub>), 167.1, 165.5 (CONH und C=C-CONH), 133.2 (arom. CH), 129.4 (arom. CH), 128.5 (arom. CH), 126.6 (arom. C<sub>q</sub>), 58.2 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 32.0 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.3 und 18.4 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

ESI MS:  $m/z$  (%) = 1199 (5) [2M+K]<sup>+</sup>, 1183 (55) [2M+Na]<sup>+</sup>, 1161 (82) [2M+H]<sup>+</sup>, 871 (3), 603 (9) [M+Na]<sup>+</sup>, 581 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 279 (4).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 581.2611 gef. 581.2651.

EA: ber. C 62.04; H 6.25; N 9.65.  
gef. C 61.63; H 5.98; N 9.44.

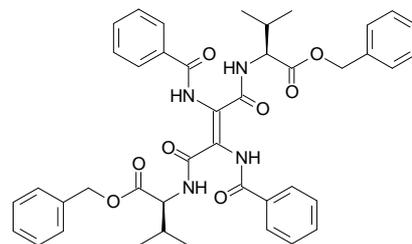
## 1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-benzoylamino)-fumaroyl]-bis-L-valin-benzylester (*N*-Di-7E)

Durchführung nach AAV 2:

$C_{42}H_{44}N_4O_8$

$M = 732.83$

farbloser  
Feststoff



<i>N</i> -Benzoylamino-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycyl-L-valin-benzylester	1.29 g (3.0 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	3.75 ml (3.75 mmol)
Triphenylphosphan	197 mg (0.75 mmol)
Triethylamin	0.47 ml (3.36 mmol)
Ausbeute:	594 mg (0.81 mmol, 54 %)
Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 6:5 $\rightarrow$ 2:3.	

UV:  $(CH_3CN): \lambda_{max} (\epsilon) = 232.7 \text{ nm} (21395), 296.08 \text{ nm} (18613).$

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3371 \text{ (m, br., sh)}, 3065 \text{ (w)}, 3034 \text{ (w)}, 2965 \text{ (m)}, 2876 \text{ (w)}, 1738 \text{ (s)}, 1670 \text{ (s)}, 1644 \text{ (s)}, 1582 \text{ (w)}, 1511 \text{ (s)}, 1455 \text{ (s)}, 1436 \text{ (s, sh)}, 1392 \text{ (m)}, 1352 \text{ (m)}, 1334 \text{ (m)}, 1307 \text{ (s)}, 1260 \text{ (m)}, 1193 \text{ (m)}, 1145 \text{ (m)}, 1071 \text{ (w)}, 1027 \text{ (w)}, 1002 \text{ (w)}, 908 \text{ (w)}, 752 \text{ (w)}, 698 \text{ (m)}, 601 \text{ (w)}, 520 \text{ (w)} \text{ cm}^{-1}.$

$^1H$ -NMR:  $(CDCl_3, 300 \text{ MHz}): \delta = 10.51 \text{ (br. s, 2H, NH)}, 7.90 \text{ (d, } J = 7.1 \text{ Hz, 4H, Ph)}, 7.51\text{-}7.41 \text{ (m, 6H, Ph)}, 7.25\text{-}7.24 \text{ (m, 10H, Ph)}, 6.81 \text{ (d, } J = 8.7 \text{ Hz, 2H, NH)}, 5.06 \text{ und } 4.98 \text{ (2d, } J = 12.2 \text{ Hz, 4H, COOCH}_2\text{)}, 4.61 \text{ (dd, } J = 8.7 \text{ Hz und } 8.6 \text{ Hz, 2H, NHCH-CH(CH}_3\text{)}_2\text{)}, 2.13\text{-}2.07 \text{ (m, 2H, CH-CH(CH}_3\text{)}_2\text{)}, 0.81 \text{ und } 0.74 \text{ (2d, } J = 6.9 \text{ Hz, 12H, CH-CH(CH}_3\text{)}_2\text{)}.$

$^{13}C$ -NMR:  $(CDCl_3, 75 \text{ MHz}): \delta = 171.4 \text{ (COOCH}_2\text{)}, 167.1, 165.4 \text{ (CONH und C=C-CON)}, 135.9 \text{ (arom. C}_q\text{)}, 133.2 \text{ (arom. CH)}, 129.4 \text{ (arom. CH)}, 129.2 \text{ (arom. CH)}, 129.0 \text{ (arom. CH)}, 128.5 \text{ (arom. CH)}, 126.5 \text{ (arom. C}_q\text{)}, 67.7 \text{ (COOCH}_2\text{)}, 58.1 \text{ (CH-CH(CH}_3\text{)}_2\text{)}, 32.2 \text{ (CH-CH(CH}_3\text{)}_2\text{)}, 19.4 \text{ und } 18.3 \text{ (CH-CH(CH}_3\text{)}_2\text{)}.$  Das Doppelbindungssignal fehlt.

ESI MS:  $m/z (\%) = 1503 \text{ (3)} [2M+K]^+, 1487 \text{ (45)} [2M+Na]^+, 1465 \text{ (100)} [2M+H]^+, 1099 \text{ (10)}, 892 \text{ (20)}, 755 \text{ (5)} [M+Na]^+, 733 \text{ (90)} [M+H]^+, 612 \text{ (5)}, 526 \text{ (54)}, 249 \text{ (28)}, 208 \text{ (35)}.$

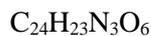
HR ESI MS ber. für  $[M+H]^+ 733.3237$  gef. 733.3290.

EA: ber. C 68.00; H 6.11; N 7.55 für  $C_{42}H_{44}N_4O_8 \times \frac{1}{2} H_2O$ .  
gef. C 67.75; H 5.54; N 7.48.

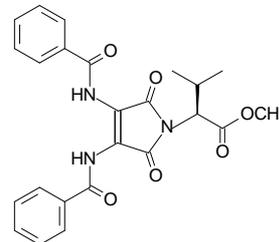
### 12.8.3 Synthese der 3,4-Diaminomaleinimide

#### (2S)-2-(3,4-Bis-benzoylamino-2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-3-methyl-buttersäure-methylester (135-Z)

Durchführung nach AAV 12:



gelber, fluoreszierender  
Feststoff



1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-benzoylamino)-fumaroyl]-bis-L-valin-methylester (***N*-Di-6E**) 87 mg (0.15 mmol)  
DBU 0.07 ml (0.45 mmol)

Ausbeute: 15 mg (0.033 mmol, 22 %; jedoch 41 % bezogen auf die tatsächlich umgesetzten  
0.081 mmol Edukt)<sup>309</sup>

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 1:1.

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3437$  (s, br.), 1717 (m), 1674 (m), 1520 (w), 1489 (w), 1404 (w),  
1272 (w), 705 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR: ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 8.64$  (br. s, 2H, NH), 7.82 (d,  $J = 7.0$  Hz, 4H, Ph),  
7.59-7.46 (m, 6H, Ph), 4.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{NCH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.74 (s, 3H,  
 $\text{OCH}_3$ ), 2.76-2.64 (m, 1H,  $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.11 und 0.97 (2d,  $J = 6.8$  Hz, 6H,  
 $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

<sup>13</sup>C-NMR: ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 169.6$  ( $\underline{\text{COOCH}_3}$ ), 167.1, 165.9 ( $\text{CONH}$  und  $\text{C=C-CON}$ ),  
133.7 (arom.  $\text{C}_q$ ), 133.0 (arom. CH), 129.6 (arom. CH), 128.6 (arom. CH),  
120.4 ( $\text{C=C}$ ), 58.9 ( $\underline{\text{CH-CH}}(\text{CH}_3)_2$ ), 53.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 29.4 ( $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  
21.3 und 20.1 ( $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 921 (2)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 613 (13), 569 (14), 525 (14), 472 (7)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  
450 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 437 (8), 300 (7), 256 (10).

HR ESI MS ber. für  $[\text{M}+\text{H}]^+$  450.1665 gef. 450.1647.

Als Nebenprodukt entsteht als polarere Fraktion das isomerisierte Edukt: 1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-benzoylamino)-maleoyl]-bis-L-valin-methyl-ester (***N*-Di-6Z**) in einer Ausbeute von 14 mg (0.024 mmol, 16 % bzw. 30 %).<sup>309</sup>

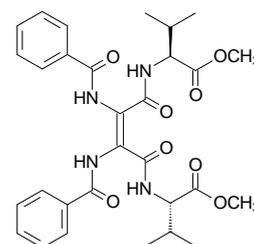
<sup>309</sup> Es werden 40 mg (0.069 mmol, 46 %) des Edukts ***N*-Di-6E** reisoliert.

## 1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-benzoylamino)-maleoyl]-bis-L-valin-methylester (*N*-Di-6Z)

$C_{30}H_{36}N_4O_8$

$M = 580.64$

gelber Feststoff



Ausbeute: 14 mg (0.02 mmol, 16 % bzw. 30 %).<sup>309</sup>

UV: ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 231.07 nm (8910), 278.53 nm (7046).

<sup>1</sup>H-NMR: ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 9.62 (br. s, 2H, NH), 8.62 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, NH), 7.90 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 4H, Ph), 7.56-7.41 (m, 6H, Ph), 4.55 (dd,  $J$  = 8.2 Hz und  $J$  = 8.1 Hz, 2H, NH-CH-CH( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 3.70 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.28-2.21 (m, 2H, CH-CH( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 0.99 und 0.96 (2d,  $J$  = 6.9 Hz, 12H, CH-CH( $CH_3$ )<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 172.0 ( $\underline{C}OOCH_3$ ), 167.0, 165.1 (CONH und C=C- $\underline{C}ONH$ ), 133.5 (arom. C<sub>q</sub>), 129.5 (arom. CH), 129.3 (arom. CH), 128.4 (arom. CH), 127.6 (C=C), 59.4 ( $\underline{C}H-CH(CH_3)_2$ ), 52.8 (OCH<sub>3</sub>), 31.7 (CH- $\underline{C}H(CH_3)_2$ ), 19.7 und 18.7 (CH-CH( $\underline{C}H_3$ )<sub>2</sub>).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 1199 (15) [2M+K]<sup>+</sup>, 1183 (98) [2M+Na]<sup>+</sup>, 1161 (74) [2M+H]<sup>+</sup>, 871 (10), 740 (7), 603 (12) [M+Na]<sup>+</sup>, 581 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 581.2611 gef. 581.2622.

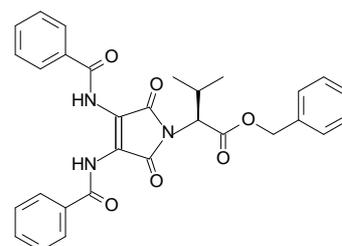
## (2*S*)-2-(3,4-Bis-benzoylamino-2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-3-methyl-buttersäure-benzylester (136-Z)

Durchführung nach AAV 12:

$C_{30}H_{27}N_3O_6$

$M = 525.56$

gelber, fluoreszierender Feststoff



1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-benzoylamino)-fumaroyl]-bis-L-valin-benzylester (*N*-Di-7E) 92 mg (0.125 mmol)  
DBU 0.06 ml (0.38 mmol)

Ausbeute: 18 mg (0.034 mmol, 27 %; jedoch 68 % bezogen auf die tatsächlich umgesetzten 0.050 mmol Edukt)<sup>310</sup>

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2.

UV: ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 227.08 nm (17767), 249.57 nm (17735), 368.62 nm (3498).

<sup>310</sup> Es werden 55 mg (0.075 mmol; 60 %) des Edukts *N*-Di-7E reisoliert.

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (m, br.), 3271 (m, br.), 3064 (w), 2964 (m), 2927 (w), 2874 (w), 1791 (w), 1755 (m), 1725 (s), 1666 (s), 1650 (m), 1601(w), 1528 (m), 1509 (m), 1492 (m), 1470 (s), 1441 (m), 1398 (m), 1360 (m), 1263 (s), 1188 (m), 1148 (m), 1090 (m, br.), 1024 (m), 980 (w), 920 (w), 880 (w), 779 (m), 753 (w), 704 (s), 644 (w), 613 (w), 580 (w), 530 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8.66 (br. s, 2H, NH), 7.85 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 4H, Ph), 7.52-7.27 (m, 11 H, Ph), 5.21 und 5.15 (2d,  $J$  = 12.3 Hz, 2H,  $\text{COOCH}_2$ ), 4.45 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H,  $\text{NCH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.67 (sept,  $J$  = 6.9 Hz, 1H,  $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.03 und 0.92 (2d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H,  $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 169.0 ( $\underline{\text{COOCH}_3}$ ), 167.1, 165.9 ( $\text{CONH}$  und  $\text{C=C-CON}$ ), 135.9 (arom.  $\text{C}_q$ ), 133.7 (arom.  $\text{C}_q$ ), 133.0 (arom. CH), 129.6 (arom. CH), 129.3 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 128.6 (arom. CH), 120.5 ( $\text{C=C}$ ), 68.0 ( $\text{COOCH}_2$ ), 59.3 ( $\underline{\text{CH-CH}}(\text{CH}_3)_2$ ), 29.5 ( $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.3 und 20.2 ( $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

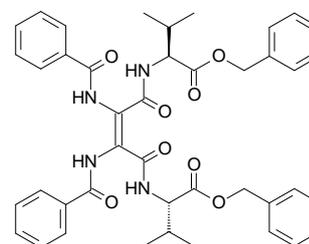
ESI MS:  $m/z$  (%) = 1073 (9)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 715 (3), 548 (18)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 526 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 453 (9), 296 (4).

HR ESI MS ber. für  $[\text{M}+\text{H}]^+$  526.1978 gef. 526.2004.

Zusätzlich kann als polarere Fraktion das isomerisierte Edukt 1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-benzoylamino)-maleoyl]-bis-L-valin-benzyl-ester (*N-Di-7Z*) in einer Ausbeute von 10 mg (0.014 mmol, 11 % bzw. 27 %) isoliert werden.<sup>310</sup>

### 1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-benzoylamino)-maleoyl]-bis-L-valin-benzylester (*N-Di-7Z*)

$\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_8$   
 $M = 732.83$   
 gelber Feststoff



Ausbeute: 10 mg (0.014 mmol, 11 % bzw. 28 %) <sup>310</sup>

UV: ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 231.17 nm (20102), 280.90 nm (13892).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3431 (m, br.), 3258 (m, br.), 3065 (w), 3034 (w), 2964 (m), 2875 (w), 1744 (s), 1657 (s), 1603 (w), 1582 (w), 1513 (s), 1482 (s), 1391 (w), 1264 (m, sh), 1186 (m), 1140 (m), 1028 (w), 912 (w), 800 (w), 751 (w), 697 (w), 599 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 9.57 (br. s, 2H, NH), 8.67 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, NH), 7.83 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 4H, Ph), 7.48-7.45 (m, 6H, Ph), 7.40-7.21 (m, 10H, Ph), 5.11 und 5.05 (2d,  $J$  = 12.3 Hz, 4H,  $\text{COOCH}_2$ ), 4.54 (dd,  $J$  = 8.0 Hz und  $J$  = 4.9 Hz, 2H,  $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.24-2.15 (m, 2H,  $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.89 (ps-t, <sup>277</sup>  $J$  = 8.4 Hz, 12H,  $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 171.3 ( $\underline{\text{COOCH}_2}$ ), 167.0, 165.1 ( $\text{CONH}$  und  $\text{C=C-CON}$ ), 136.1 (arom.  $\text{C}_q$ ), 133.4 (arom. CH), 133.2 (arom.  $\text{C}_q$ ), 129.4 (arom. CH), 129.2 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 128.4 (arom. CH), 127.7 ( $\text{C=C}$ ),

	67.6 (COOCH <sub>2</sub> ), 59.4 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 31.7 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 19.7 und 18.5 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 1503 (13) [2M+K] <sup>+</sup> , 1487 (69) [2M+Na] <sup>+</sup> , 1465 (14) [2M+H] <sup>+</sup> , 1259 (5), 940 (24), 771 (12) [M+K] <sup>+</sup> , 755 (36) [M+Na] <sup>+</sup> , 750 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 733 (100) [M+H] <sup>+</sup> , 612 (33), 498 (33), 249 (64), 208 (97).
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 733.3237                      gef. 733.3232.

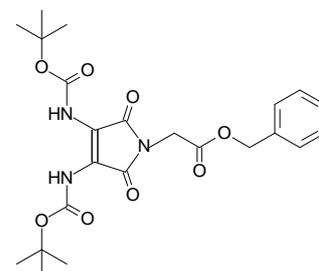
**(3,4-Bis-*tert*-butyloxycarbonylamino-2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-essigsäure-benzylester (137-Z)**

Durchführung nach AAV 12:

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>

M = 475.50

gelber, fluoreszierender Feststoff



1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-maleoyl]-bis-glycin-benzyl-ester (*N*-Di-1Z)<sup>[131]</sup>

64 mg (0.10 mmol)

DBU

0.05 ml (0.30 mmol)

Ausbeute: 30 mg (0.063 mmol, 63 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 150:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 235.78 nm (11701), 360.44 nm (2820).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3430 (m, br.), 2981 (w), 2931 (w), 1719 (s), 1634 (w), 1638 (w), 1517 (m, sh), 1436 (m), 1394 (w), 1370 (w), 1326 (w), 1251 (m, sh), 1162 (m), 1109 (w), 948 (w), 861 (w), 756 (m), 698 (w), 578 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.37-7.33 (m, 5H, Ph), 7.02 (br. s, 2H, NH), 5.17 (s, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 4.29 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 1.48 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 167.6, 167.1 (COOCH<sub>2</sub> und C=C-CON), 152.1 (OCONH), 135.6 (arom. C<sub>q</sub>), 129.3 (arom. CH), 129.2 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 118.7 (C=C), 82.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.3 (COOCH<sub>2</sub>), 39.7 (NHCH<sub>2</sub>CO), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 973 (32) [2M+Na]<sup>+</sup>, 514 (29) [M+K]<sup>+</sup>, 498 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 476 (6) [M+H]<sup>+</sup>, 405 (39), 364 (42), 320 (4).

HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 498.1852                      gef. 498.1875.

## 12.9 Arbeitsvorschriften zu Kapitel 7

### 12.9.1 Synthese der 2,3-Diaminocyclopentenone

#### Isomerisierungsversuch von (3*E*)-3,4-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-hexen-2,5-dion (95-*E*)

##### Durchführung nach AAV 9:

(3*E*)-3,4-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-hexen-2,5-dion (95-*E*)      0.147 g (0.43 mmol)  
Diethylamin      0.36 ml (3.44 mmol)

Reaktion über Nacht in 40 ml Methanol

Bei Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1 werden drei Produkte in einer Gesamtausbeute von 40 % isoliert (Reihenfolge nach steigender Polarität auf Kieselgel):

#### 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-hydroxy-4-methyl-cyclopent-2-en-1-on (147)<sup>311</sup>

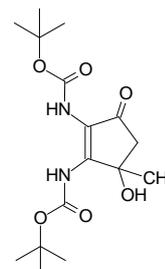
C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

M = 342.39

farbloser Feststoff

Ausbeute:      41 mg (0.12 mmol, 28 %)

Die charakteristischen Daten des Aldolprodukts **147** befinden sich direkt im Anschluß an die zwei weiteren cyclischen Produkte bei der Darstellungsvariante mit DBU.



#### 2-(*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-3-amino-4-methoxy-4-methyl-cyclopent-2-en-1-on (148)

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

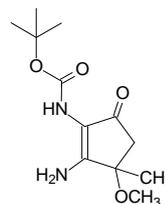
M = 256.30

farblose Kristalle

Ausbeute:      7 mg (0.03 mmol, 6 %)

UV:      (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 271.62 nm (6653).

IR:      (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (s, br.), 2854 (m), 2925 (m), 1720 (m, sh), 1630 (m), 1593 (m), 1511 (w), 1458 (w), 1393 (w), 1368 (w), 1246 (w), 1166 (w), 1086 (w), 782 (w), 723 (w), 543 (w) cm<sup>-1</sup>.



<sup>311</sup> Auch für die Cyclopentenon-Derivate erfolgt die Nomenklatur mit semisystematischen Namen; der IUPAC-Name für obenstehende Verbindung **147** lautet korrekt: 3-Hydroxy-2-[(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-3-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-ylcarbaminsäure-*tert*-butylester.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ = 6.52 (br. s, 1H, NH), 3.13 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.67 und 2.27 (2d, *J* = 18 Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)(OCH<sub>3</sub>)), 1.50 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)(OCH<sub>3</sub>)), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Die Signale der NH<sub>2</sub>-Gruppe fehlen.

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz): δ = 192.0 (CO), 158.7 (C=C-NH<sub>2</sub>), 154.4 (OCONH), 113.0 (C=C-NH<sub>2</sub>), 81.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 78.3 (C(CH<sub>3</sub>)(OCH<sub>3</sub>)), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 41.8 (COCH<sub>2</sub>C), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)(OCH<sub>3</sub>)).

ESI MS: *m/z* (%) = 785 (24), 557 (10), 279 (23) [M+Na]<sup>+</sup>, 257 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 105 (3).

HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 257.1501 gef. 257.1530.

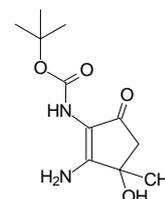
Die Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

### 2-(*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-3-amino-4-hydroxy-4-methyl-cyclopent-2-en-1-on (149)

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

M = 242.27

farbloser Feststoff



Ausbeute: 6 mg (0.025 mmol, 6 %)

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 6.46 (br. s, 1H, NH), 6.11 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.59 und 2.56 (2d, *J* = 17.7 Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)(OH)), 2.36 (br. s, 1H, OH), 1.55 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)(OH)), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).<sup>312</sup>

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 600 MHz): δ = 6.68 (br. s, 1H, NH), 6.34 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.38 (s, 1H, OH), 2.40 und 2.37 (2d, *J* = 17.2 Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)(OH)), 1.49 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)(OH)), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).<sup>312</sup>

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz): δ = 192.1 (CO), 164.7 (C=C-NH<sub>2</sub>), 155.2 (OCONH), 110.7 (C=C-NH<sub>2</sub>), 81.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 73.3 (C(CH<sub>3</sub>)(OH)), 50.2 (COCH<sub>2</sub>C), 29.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)(OH)).

ESI MS: *m/z* (%) = 1556 (4), 789 (26), 284 (17), 243 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 106 (3).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 243.1345 gef. 243.1347.

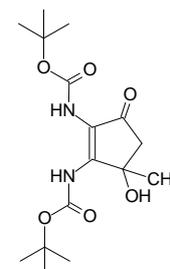
### 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-hydroxy-4-methyl-cyclopent-2-en-1-on (147)

Durchführung nach AAV 10:

C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

M = 342.39

farbloser Feststoff



<sup>312</sup> Die chemischen Verschiebungen von AB-Spinsystemen (hier: CH<sub>2</sub>-Gruppe) werden mit Hilfe der Formeln  $\Delta\nu = \nu_A - \nu_B = \sqrt{S^2 - J^2}$  und  $\nu_A + \nu_B = \nu_1 + \nu_4 = \nu_2 + \nu_3$  berechnet, wobei gilt:  $S = \nu_1 - \nu_3 = \nu_2 - \nu_4$ .

(3E)-3,4-Bis(N,N'-tert-butylloxycarbonylamino)-hexen-2,5-dion (**95-E**) 51 mg (0.15 mmol)  
DBU 0.07 ml (0.45 mmol)

Ausbeute: 38.3 mg (0.11 mmol, 75 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 283.69 nm (14648).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3425 (s), 3270 (s, sh), 3058 (m), 2978 (s), 2933 (m), 2823 (w), 1706 (s, sh), 1692 (s), 1649 (s), 1547 (s), 1503 (s), 1453 (s), 1395 (s), 1371 (s), 1347 (s), 1325 (m), 1282 (s), 1256 (s), 1232 (s), 1153 (s), 1080 (m), 1060 (w), 1007 (m), 983 (w), 955 (w), 917 (w), 893 (w), 872 (m), 855 (m), 772 (m), 666 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 10.62 (br. s, 1H, NH), 6.62 (br. s, 1H, NH), 6.00 (s, 1H, OH), 2.76 und 2.56 (2d,  $J$  = 18.3 Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 3H, C(OH)CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 196.0 (CO), 155.0 (OCONH), 153.4 (OCONH), 150.7 (C=C<sup>3</sup>), 118.2 (<sup>2</sup>C=C), 83.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 72.9 (C(OH)CH<sub>3</sub>), 49.7 (COCH<sub>2</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.5 (C(OH)CH<sub>3</sub>).<sup>313</sup>

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 300 MHz):  $\delta$  = 10.17 (br. s, 1H, NH), 7.21 (br. s, 1H, NH), 5.66 (s, 1H, OH), 2.53 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>), 1.60 (s, 3H, C(OH)CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]Aceton, 75 MHz):  $\delta$  = 196.2 (CO), 155.9 (OCONH), 154.5 (OCONH), 152.3 (C=C<sup>3</sup>), 119.9 (<sup>2</sup>C=C), 83.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 73.5 (C(OH)CH<sub>3</sub>), 50.3 (COCH<sub>2</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.5 (C(OH)CH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta$  = 9.15 (br. s, 1H, NH), 7.74 (br. s, 1H, NH), 5.34 (s, 1H, OH), 2.40 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 (s, 3H, C(OH)CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta$  = 196.6 (CO), 155.8 (C=C<sup>3</sup>), 152.0 (OCONH), 151.3 (OCONH), 118.8 (<sup>2</sup>C=C), 80.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 78.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 71.8 (C(OH)CH<sub>3</sub>), 48.8 (COCH<sub>2</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.1 (C(OH)CH<sub>3</sub>).

Temperaturabhängige Messung bei 283 K bis 323 K:

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 283 K):  $\delta$  = 10.64 (s, 1H, NH), 6.63 (s, 1H, NH), 6.08 (s, 1H, OH), 2.77 und 2.58 (2d,  $J$  = 18.3 Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>), 1.65 (s, 3H, C(OH)CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, 323 K):  $\delta$  = 10.57 (br. s, 1H, NH), 6.60 (s, 1H, NH), 5.90 (s, 1H, OH), 2.77 und 2.56 (2d,  $J$  = 18.3 Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>), 1.66 (s, 3H, C(OH)CH<sub>3</sub>), 1.53 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 712 (7), 497 (11), 397 (11), 381 (3) [M+K]<sup>+</sup>, 365 (51) [M+Na]<sup>+</sup>, 343 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 325 (13), 287 (62), 269 (20), 213 (21), 169 (5).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 343.1859 gef. 343.1869.

<sup>313</sup> Die Zuordnung der Signale erfolgt durch zusätzliche Aufnahme zweidimensionaler NMR-Spektren (HMBC etc.).

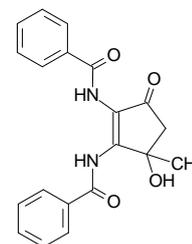
EI MS:	$m/z$ (%) = 342 (9) $[M]^+$ , 286 (17) $[M-C_4H_8]^+$ , 230 (41), 186 (25), 168 (28), 150 (55), 142 (100) $[M-2C_4H_8-2CO_2]^+$ .	
HR EI MS	ber. für $[M]^+$ 342.1791	gef. 342.1781.
EA:	ber. C 56.13; H 7.65; N 8.18. gef. C 55.54; H 7.66; N 8.02.	

Die Daten für die *N*-Allylierung des Cyclopentenons **147** befinden sich in Kapitel 12.11.1.

## 2,3-Bis(*N,N'*-benzoylamino)-4-hydroxy-4-methyl-cyclopent-2-en-1-on (**153**)

Durchführung nach AAV 10:

$C_{20}H_{18}N_2O_4$   
 $M = 350.37$   
 farbloser Feststoff



(3*E*)-3,4-Bis(*N,N'*-benzoylamino)-hexen-2,5-dion (**96-E**) 88 mg (0.25 mmol)  
 DBU 0.11 ml (0.75 mmol)

Ausbeute: 55 mg (0.16 mmol, 63 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1 → 1:1.

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{max}$ ( $\epsilon$ ) = 236.77 nm (15169), 281.06 nm (10429), 327.05 nm (13252).	
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3420 (m, br.), 3320 (m), 3062 (w), 2972 (w), 2929 (w), 1699 (m), 1674 (m), 1632 (s, sh), 1601 (m), 1580 (w), 1532 (s, sh), 1488 (s), 1410 (w), 1371 (w), 1330 (s, sh), 1278 (m), 1234 (m), 1190 (w), 1138 (w), 1076 (w), 1014 (w), 879 (w), 797 (w), 711 (m), 694 (m), 674 (w), 627 (w), 602 (w) cm <sup>-1</sup> .	
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 12.82 (s, 1H, NH), 8.29 (s, 1H, NH), 8.17 (d, $J$ = 6.8 Hz, 2H, Ph), 7.92 (d, $J$ = 6.9 Hz, 2H, Ph), 7.58-7.52 (m, 6H, Ph), 6.74 (s, 1H, OH), 2.97 und 2.80 (2d, $J$ = 18.5 Hz, 2H, COCH <sub>2</sub> C(OH)CH <sub>3</sub> ), 1.75 (s, 3H, C(OH)CH <sub>3</sub> ).	
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta$ = 197.1 (CO), 167.3 (CONH), 166.2 (CONH), 152.4 (C=C <sup>3</sup> ), 133.8 (arom. CH), 133.7 (arom. CH), 133.4 (arom. C <sub>q</sub> ), 132.9 (arom. C <sub>q</sub> ), 129.7 (arom. CH), 129.6 (arom. CH), 128.9 (arom. CH), 128.3 (arom. CH), 120.3 ( <sup>2</sup> C=C), 73.2 (C(OH)CH <sub>3</sub> ), 49.9 (COCH <sub>2</sub> C(OH)CH <sub>3</sub> ), 28.5 (C(OH)CH <sub>3</sub> ). <sup>313</sup>	
ESI MS:	$m/z$ (%) = 351 (95) $[M+H]^+$ , 333 (100) $[M+H-H_2O]^+$ , 279 (1), 211 (21), 105 (13).	
HR ESI MS	ber. für $[M+H]^+$ 351.1345	gef. 351.1344.
EA:	ber. C 67.41; H 5.28; N 7.86 für $C_{20}H_{18}N_2O_4 \times 1/3 H_2O$ . gef. C 67.15; H 5.11; N 7.81.	

Als polares Nebenprodukt entsteht bei Synthese nach AAV 10 bei langen Reaktionszeiten:

### 3-Amino-2-benzoylamino-4-methylen-cyclopent-2-en-1-on (154)

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M = 228.25

gelber Feststoff



Ausbeute: 6 mg (0.03 mmol, 11 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 225.06 nm (14368), 299.02 (6746), 330.94 (7011).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3371 (m), 3315 (m), 3202 (m), 3085 (m), 2985 (m), 2461 (w), 1833 (w), 1679 (m), 1652 (m), 1643 (m), 1605 (s), 1577 (s), 1549 (s), 1492 (m), 1448 (m), 1410 (m), 1332 (m), 1298 (s), 1234 (m), 1177 (w), 1071 (w), 945 (w), 913 (m), 854 (w), 794 (w), 706 (m), 687 (m), 674 (m), 611 (m), 529 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 8.13 (br. s, 1H, NH), 7.88 (d, J = 6.1 Hz, 2H, Ph), 7.56-7.45 (m, 3H, Ph), 6.42 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.28 und 5.26 (2d, J = 1.2 Hz, 2H, C=CH<sub>2</sub>), 3.10 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 192.9 (CO), 165.7 (CONH), 152.8 (C=C<sup>3</sup>-NH<sub>2</sub>), 137.4 (C=CH<sub>2</sub>), 134.0 (arom. C<sub>q</sub>), 132.8 (arom. CH), 129.5 (arom. CH), 129.3 (arom. CH), 128.1 (arom. CH), 117.3 (<sup>2</sup>C=C-NH<sub>2</sub>), 108.0 (C=C<sub>2</sub>), 37.9 (COCH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz): δ = 9.10 (s, 1H, NH), 7.96 (d, J = 6.6 Hz, 2H, Ph), 7.57-7.43 (m, 3H, Ph), 6.94 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.79 und 5.22 (s, 2H, C=CH<sub>2</sub>), 2.88 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz): δ = 192.0 (CO), 164.5 (CONH), 152.4 (C=C<sup>3</sup>-NH<sub>2</sub>), 136.8 (C=CH<sub>2</sub>), 134.2 (arom. C<sub>q</sub>), 131.1 (arom. CH), 128.1 (arom. CH), 127.8 (arom. CH), 127.4 (arom. CH), 113.8 (<sup>2</sup>C=C-NH<sub>2</sub>), 108.9 (C=C<sub>2</sub>), 37.3 (COCH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>).<sup>313</sup>

ESI MS: m/z (%) = 229 (73) [M+H]<sup>+</sup>, 211 (100) [M-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 163 (5), 118 (6), 105 (17).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 229.0969 gef. 229.0977.

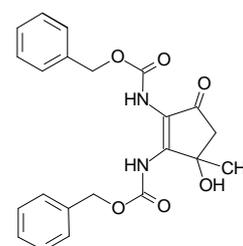
### 2,3-Bis(N,N'-benzyloxycarbonylamino)-4-hydroxy-4-methyl-cyclopent-2-en-1-on (151)

Durchführung nach AAV 10:

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

M = 410.43

farbloses, kristallisierendes  
Öl



(3E)-3,4-Bis(N,N'-benzyloxycarbonylamino)-hexen-2,5-dion (**97-E**)

93 mg (0.23 mmol)

DBU

0.10 ml (0.68 mmol)

Ausbeute: 38 mg (0.09 mmol, 42 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 205.02 (16767), 281.00 nm (10901).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3435 (s, br.), 2980 (w), 1710 (s, sh), 1639 (s), 1513 (m, sh), 1455 (m), 1371 (w), 1341 (w), 1245 (s), 1218 (s), 1146 (m), 1051 (w), 1021 (w), 765 (w), 738 (w), 698 (w), 579 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 10.94 (br. s, 1H, NH), 7.43-7.34 (m, 10H, Ph), 6.92 (br. s, 1H, NH), 5.76 (s, 1H, OH), 5.25-5.11 (m, 4H, COOCH<sub>2</sub>), 2.80 und 2.59 (2d,  $J$  = 18.3 Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>), 1.67 (s, 3H, C(OH)CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 195.7 (CO), 155.6 (OCONH), 154.0 (OCONH), 149.8 (C=C<sup>3</sup>), 135.8 (arom. C<sub>q</sub>), 135.6 (arom. C<sub>q</sub>), 129.4 (arom. CH), 129.3 (arom. CH), 129.2 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 128.9 (arom. CH), 128.8 (arom. CH), 118.2 (<sup>2</sup>C=C), 73.1 (C(OH)CH<sub>3</sub>), 69.1 (COOCH<sub>2</sub>), 49.6 (COCH<sub>2</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>), 28.4 (C(OH)CH<sub>3</sub>).<sup>313</sup>

ESI MS:  $m/z$  (%) = 635 (29), 411 (35) [M+H]<sup>+</sup>, 393 (100) [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 349 (4), 259 (14), 105 (64).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 411.1556 gef. 411.1577.

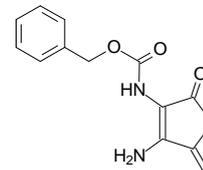
Als polares Nebenprodukt entsteht bei der Synthese nach AAV 10 bei langen Reaktionszeiten:

### 3-Amino-2-benzyloxycarbonylamino-4-methylen-cyclopent-2-en-1-on (152)

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M = 258.28

gelblicher Feststoff



Ausbeute: 12 mg (0.05 mmol, 20 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 278.44 (1821) nm .

IR: ((KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 (s, br.), 2927 (w), 1633 (s), 1100 (w), 869 (m), 845 (m), 558 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 7.37-7.34 (m, 5H, Ph), 6.86 (br. s, 1H, NH), 5.96 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.28 und 5.18 (2s, 2H, C=CH<sub>2</sub>), 5.15 (s, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 3.01 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 192.6 (CO), 154.7 (OCONH), 151.5 (C=C-NH<sub>2</sub>), 137.4 (C=CH<sub>2</sub>), 136.3 (arom. C<sub>q</sub>), 129.3 (arom. CH), 129.1 (arom. CH), 128.7 (arom. CH), 116.4 (<sup>2</sup>C=C-NH<sub>2</sub>), 106.9 (C=CH<sub>2</sub>), 68.3 (COOCH<sub>2</sub>), 37.5 (COCH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>).<sup>313</sup>

## Cyclisierung von (4E)-4,5-Bis(N,N'-tert-butyloxycarbonylamino)-oct-4-en-3,6-dion (98-E)

### Durchführung nach AAV 10:

(4E)-4,5-Bis(N,N'-tert-butyloxycarbonylamino)-  
oct-4-en-3,6-dion (**98-E**) 0.60 g (0.16 mmol)  
DBU 0.07 ml (0.49 mmol)

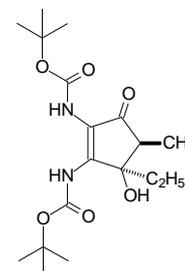
Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 4:1 können zwei Produkte isoliert werden (das *trans*-Produkt zeigt auf Kieselgel die geringere Polarität):

### *trans*-2,3-Bis(N,N'-tert-butyloxycarbonylamino)-4-ethyl-4-hydroxy-5-methylcyclopent-2-en-1-on (*trans*-156)

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

M = 370.45

farblose, nadelige Kristalle



Ausbeute: 27 mg (0.07 mmol, 46 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 281.51 nm (13400).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3407 (m, br.), 3204 (m, sh), 3048 (w), 2978 (m), 2941 (w), 1707 (s), 1692 (s), 1649 (s), 1550 (m), 1494 (s, sh), 1395 (m), 1371 (m), 1343 (m, sh), 1313 (m), 1281 (s), 1257 (m), 1230 (s), 1156 (s), 1053 (w), 972 (w), 950 (w), 920 (w), 866 (w), 849 (w), 771 (w), 658 (w), 619 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 10.50 (br. s, 1H, NH), 6.62 (br. s, 1H, NH), 5.84 (s, 1H, OH), 2.50 (q, J = 7.5 Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.09-1.97 und 1.74-1.65 (2m, 2H, C(OH)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 1.51 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.19 (d, J = 7.3 Hz, 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H, C(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ = 10.50 (br. s, 1H, NH), 6.62 (br. s, 1H, NH), 5.84 (s, 1H, OH), 2.49 (q, J = 7.5 Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.02 und 1.71 (2ps-sext, J = 7.3 Hz, 2H, C(OH)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 1.50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.19 (d, J = 7.5 Hz, 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H, C(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 200.4 (CO), 155.0 (OCONH), 153.6 (OCONH), 149.7 (C=C), 118.3 (<sup>2</sup>C=C), 83.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 76.9 (C(OH)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 48.1 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33.3 (C(OH)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 12.7 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.1 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

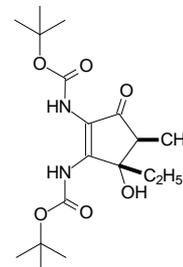
ESI MS: m/z (%) = 783 (5), 763 (2) [2M+Na]<sup>+</sup>, 715 (3), 425 (10), 409 (4) [M+K]<sup>+</sup>, 393 (49) [M+Na]<sup>+</sup>, 371 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 353 (18) [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 315 (36), 297 (14), 241 (13).

HR ESI MS ber. für  $[M+H]^+$  371.2182 gef. 371.2205.

Die Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

***cis*-2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-ethyl-4-hydroxy-5-methyl-cyclopent-2-en-1-on (*cis*-156)**

$C_{18}H_{30}N_2O_6$   
 $M = 370.45$   
farbloser Feststoff



Ausbeute: 27 mg (0.07 mmol, 46 %)

UV:  $(CH_3CN): \lambda_{max} (\epsilon) = 280.57 \text{ nm} (12752)$ .

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3433 \text{ (s, br.)}, 2980 \text{ (m)}, 2928 \text{ (w)}, 1709 \text{ (s)}, 1644 \text{ (s)}, 1513 \text{ (s)}, 1458 \text{ (w)}, 1394 \text{ (w)}, 1370 \text{ (s, sh)}, 1253 \text{ (m)}, 1224 \text{ (m)}, 1150 \text{ (s)}, 1106 \text{ (w)}, 1086 \text{ (w)}, 1053 \text{ (w)}, 1024 \text{ (w)}, 996 \text{ (w)}, 940 \text{ (w)}, 849 \text{ (w)}, 770 \text{ (w)}, 610 \text{ (w)} \text{ cm}^{-1}$ .

$^1H$ -NMR:  $(CDCl_3, 300 \text{ MHz}): \delta = 10.63 \text{ (br. s, 1H, NH)}, 6.62 \text{ (br. s, 1H, NH)}, 6.05 \text{ (s, 1H, OH)}, 2.72 \text{ (q, } J = 7.4 \text{ Hz, 1H, COCHCH}_3\text{)}, 2.07\text{-}1.85 \text{ (m, 2H, C(OH)(CH}_2\text{CH}_3\text{))}, 1.52 \text{ (s, 9H, C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 1.49 \text{ (s, 9H, C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 1.22 \text{ (d, } J = 7.5 \text{ Hz, 3H, COCHCH}_3\text{)}, 0.69 \text{ (t, } J = 7.5 \text{ Hz, 3H, C(OH)CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ .

$^1H$ -NMR:  $(CDCl_3, 600 \text{ MHz}): \delta = 10.63 \text{ (br. s, 1H, NH)}, 6.62 \text{ (br. s, 1H, NH)}, 6.06 \text{ (s, 1H, OH)}, 2.72 \text{ (q, } J = 7.3 \text{ Hz, 1H, COCHCH}_3\text{)}, 2.00 \text{ und } 1.91 \text{ (2ps-s, } J = 7.5 \text{ Hz, 2H, C(OH)(CH}_2\text{CH}_3\text{))}, 1.52 \text{ (s, 9H, C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 1.49 \text{ (s, 9H, C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 1.21 \text{ (d, } J = 7.3 \text{ Hz, 3H, COCHCH}_3\text{)}, 0.69 \text{ (t, } J = 7.5 \text{ Hz, 3H, C(OH)CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ .

$^{13}C$ -NMR:  $(CDCl_3, 75 \text{ MHz}): \delta = 198.0 \text{ (CO)}, 155.0 \text{ (OCONH)}, 153.6 \text{ (OCONH)}, 148.0 \text{ (C=C}^3\text{)}, 118.0 \text{ (}^2\text{C=C)}, 83.3 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 83.0 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 79.2 \text{ (C(OH)(CH}_2\text{CH}_3\text{))}, 51.0 \text{ (COCHCH}_3\text{)}, 29.7 \text{ (C(OH)(CH}_2\text{CH}_3\text{))}, 28.8 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 28.7 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 10.6 \text{ (COCHCH}_3\text{)}, 9.3 \text{ (COCH}_2\text{CH}_3\text{)}$ .

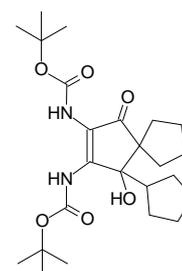
ESI MS:  $m/z (\%) = 783 \text{ (6)}, 763 \text{ (7)} [2M+Na]^+, 575 \text{ (3)}, 454 \text{ (3)}, 425 \text{ (16)}, 409 \text{ (7)} [M+K]^+, 393 \text{ (78)} [M+Na]^+, 371 \text{ (100)} [M+H]^+, 353 \text{ (51)} [M+H-H_2O]^+, 315 \text{ (37)}, 297 \text{ (40)}, 241 \text{ (25)}$ .

HR ESI MS ber. für  $[M+H]^+$  371.2182 gef. 371.2213.

**2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-4-cyclopentyl-4-hydroxy-spiro[4.4]non-2-en-1-on (157)**

Darstellung nach AAV 10:

$C_{24}H_{38}N_2O_6$   
 $M = 450.58$   
farbloser Schaum



(2*E*)-2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-1,4-dicyclopentyl-  
but-2-en-1,4-dion (**199-E**) 0.30 g (0.07 mmol)  
DBU 0.03 ml (0.21 mmol)

Ausbeute: 10 mg (0.02 mmol, 32 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 6:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 219.56 nm (4201), 277.04 nm (17416).

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): δ = 10.22 (br. s, 1H, NH), 6.89 (br. s, 1H, NH), 6.61 (br. s, 1H, OH), 2.39-2.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub> Cyclopentyl), 2.05-1.47 (m, 15H, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)- und C(OH)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz): δ = 201.9 (CO), 154.8 (OCONH), 154.2 (OCONH), 146.8 (C=C), 119.3 (C=C), 83.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.1 (C<sub>spiro</sub>), 64.3 (C(OH)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 52.7 (C(OH)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 39.5 (CH<sub>2</sub> Cyclopentyl), 32.6 (CH<sub>2</sub> Cyclopentyl), 30.4 (CH<sub>2</sub> Cyclopentyl), 29.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub> Cyclopentyl), 26.8 (CH<sub>2</sub> Cyclopentyl), 25.9 (CH<sub>2</sub> Cyclopentyl), 25.7 (CH<sub>2</sub> Cyclopentyl), 25.2 (CH<sub>2</sub> Cyclopentyl).

ESI MS: *m/z* (%) = 923 (3) [2M+Na]<sup>+</sup>, 514 (6), 489 (2) [M+K]<sup>+</sup>, 473 (9) [M+Na]<sup>+</sup>, 451 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 433 (48) [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 395 (6) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 377 (17) [M+H-H<sub>2</sub>O-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 321 (7).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 451.2808 gef. 428.2801.

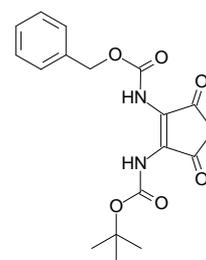
#### 4-(*N*-Benzyloxycarbonylamino)-5-(*N-tert*-butyloxycarbonylamino)- cyclopent-4-en-1,3-dion (**159**)

Durchführung nach AAV 10:

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

M = 360.37

farbloses Öl



(*E*)-2-(*N*-Benzyloxycarbonylamino)-3-(*N-tert*-butyloxycarbonylamino)-  
4-oxo-pent-2-ensäure-methylester (**104-E**) 0.44 g (0.11 mmol)

DBU (in Abweichung von AAV 10: 6 Äquiv.) 0.10 ml (0.68 mmol)

Ausbeute: 8 mg (0.02 mmol, 20 %) (Produkt noch leicht verunreinigt mit Edukt **104-E**)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 50:1.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 8.25 (br. s, 1H, NH), 7.37-7.35 (m, 5H, Ph), 6.83 (br. s, 1H, NH), 5.33 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>CO), 5.21 (s, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 1.51 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).<sup>313</sup>

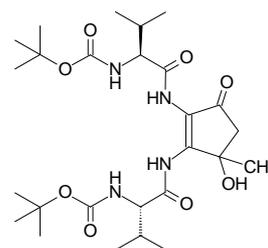
<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 165.4 (2 C=C-CO), 154.4 (OCONH), 152.0 (OCONH), 149.1 (C=C), 135.6 (C=C), 130.8 (arom. C<sub>q</sub>), 129.4 (arom. CH),

	129.2 (arom. CH), 129.1 (arom. CH), 98.6 (COCH <sub>2</sub> CO), 82.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 69.3 (COOCH <sub>2</sub> ), 28.8 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 383 (48) [M+Na] <sup>+</sup> , 378 (5) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 361 (100) [M+H] <sup>+</sup> , 351 (14), 337 (11), 293 (11).
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 361.1400                      gef. 361.1431.

## 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-valylamino)-4-hydroxy-4-methylcyclopent-2-en-1-on (161)

Durchführung nach AAV 10:

C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>  
M = 540.66  
farbloser Schaum



(3*E*)-3,4-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-valylamino)-hexen-2,5-dion (**100-E**)

DBU	(in Abweichung von AAV 10: 7 Äquiv.)	41 mg (0.075 mmol)
Ausbeute:	21 mg (0.04 mmol, 52 %)	0.04 ml (0.53 mmol)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2.

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): λ <sub>max</sub> (ε) = 226.97 nm (5857), 295.51 nm (11173).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431 (s, br.), 2972 (s), 2933 (m), 1719 (s), 1639 (s), 1506 (s, sh), 1392 (m), 1368 (s), 1323 (s), 1244 (m), 1165 (s), 1092 (w), 1044 (w), 1015 (w), 961 (w), 927 (w), 870 (w), 780 (w), 613 (w), 461 (w) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): δ = 12.26/12.20 <sup>314</sup> (br. 2s, 1H, NH), 8.15/8.06 (br. 2s, 1H, NH), 6.21/6.15 (br. 2s, 1H, OH), 5.10 und 4.99 (br. 2d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H, NH), 4.24 und 4.13 (m, 2H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.83 und 2.63/2.62 (2d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 2H, COCH <sub>2</sub> C(OH)CH <sub>3</sub> ), 2.29-2.16 (m, 2H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.61 (s, 3H, C(OH)CH <sub>3</sub> ), 1.47 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.45 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.05-0.93 (m, 12H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): δ = 196.6 (CO), 172.9 (CONH), 172.2 (CONH), 156.3 (OCONH), 151.5 (C=C <sup>3</sup> ), 119.5 ( <sup>2</sup> C=C), 81.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 80.8 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 72.8 (C(OH)CH <sub>3</sub> ), 61.7 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 61.2 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 49.7 (COCH <sub>2</sub> C(OH)CH <sub>3</sub> ), 31.9/31.8 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 31.3/31.0 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 28.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 28.4/28.3 (C(OH)CH <sub>3</sub> ), 20.0/19.9 und 18.0 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 1119 (1) [2M+K] <sup>+</sup> , 1103 (11) [2M+Na] <sup>+</sup> , 830 (1), 595 (5), 579 (10) [M+K] <sup>+</sup> , 563 (86) [M+Na] <sup>+</sup> , 541 (100) [M+H] <sup>+</sup> , 523 (3), 485 (9), 324 (2).
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 541.3237                      gef. 541.3234.

<sup>314</sup> Signale, die aufgrund des Vorliegens von Diastereomerenmischungen aufgespalten erscheinen, werden wenn möglich durch "/" getrennt.

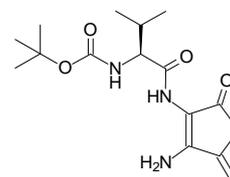
Als polares Nebenprodukt entsteht bei der Synthese nach AAV 10 bei langen Reaktionszeiten:

**2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-valylamino)-4-methylen-cyclopent-2-en-1-on (162)**

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

M = 323.39

schwachgelber Feststoff



Ausbeute: 6 mg (0.018 mmol, 24 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 233.46 nm (10261), 323.97 nm (9460).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3429 (s, br.), 2969 (w), 2931 (w), 1694 (m), 1654 (m), 1623 (s), 1533 (m, sh), 1393 (w), 1368 (m), 1323 (w), 1251 (w), 1169 (m), 1099 (w), 1016 (w), 944 (w), 900 (w), 868 (w), 584 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.89 (br. s, 1H, NH), 6.20 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.33 und 5.22 (2s, 2H, C=CH<sub>2</sub>), 5.00 (br. s., 1H, NH), 4.13 (br. s, 1H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.03 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 2.25-2.19 (m, 1H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.01 und 0.94 (2d, J = 6.9 Hz, 6H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 192.6 (CO), 170.7 (CONH), 156.7 (OCONH), 153.2 (C=C<sup>3</sup>-NH<sub>2</sub>), 137.3 (C=CH<sub>2</sub>), 116.5 (<sup>2</sup>C=C-NH<sub>2</sub>), 107.9 (C=CH<sub>2</sub>), 81.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.8 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 37.8 (COCH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.0 und 18.2 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

ESI MS: m/z (%) = 669 (6) [2M+Na]<sup>+</sup>, 563 (8), 541 (8), 346 (24) [M+Na]<sup>+</sup>, 324 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 268 (10) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 224 (2) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 324.1923 gef. 324.1942.

**Cyclisierung zum Bis-Allyl-Cyclopentenon 164**

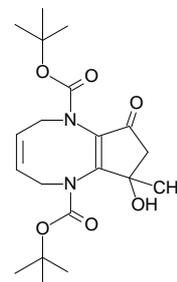
Die Daten für die *N*-Allylierung des Methylketons **95-E** und das dabei entstehende cyclische Nebenprodukt befinden sich in Kapitel 12.11.1.

## Ringschluß des Metatheseprodukts zum Bicyclus

### 2,5,8,9-Tetrahydro-7-oxo-7H-cyclopenta[b]-1,4-diazocin-1,6-dicarbon- säure-di-*tert*-butylester (**227**)

Darstellung nach AAV 10:

$C_{20}H_{30}N_2O_6$   
 $M = 394.47$   
farbloser Feststoff



2,3-Diacetyl-5,8-dihydro-1,4-diazocin-1,4-dicarbon-  
säure-di-*tert*-butylester (**226**)<sup>315</sup>

28mg (70  $\mu$ mol)  
0.04 ml (21  $\mu$ mol)

DBU

Ausbeute: 28 mg (70  $\mu$ mol, quantitativ)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 1:2.

UV:  $(CH_3CN): \lambda_{max} (\epsilon) = 274.74 \text{ nm} (17718)$ .

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3428 \text{ (m, br., sh)}, 3073 \text{ (w)}, 2979 \text{ (m)}, 2936 \text{ (w)}, 1748 \text{ (s)}, 1706 \text{ (s)}, 1655 \text{ (w)}, 1602 \text{ (s)}, 1535 \text{ (m)}, 1479 \text{ (w)}, 1458 \text{ (w)}, 1407 \text{ (m)}, 1369 \text{ (s, sh)}, 1336 \text{ (m)}, 1285 \text{ (s)}, 1255 \text{ (s)}, 1207 \text{ (m)}, 1170 \text{ (s)}, 1141 \text{ (s)}, 1082 \text{ (w)}, 1058 \text{ (w)}, 1007 \text{ (w)}, 987 \text{ (w)}, 957 \text{ (w)}, 905 \text{ (w)}, 874 \text{ (w)}, 845 \text{ (w)}, 793 \text{ (w)}, 771 \text{ (w)}, 754 \text{ (w)}, 725 \text{ (w)}, 623 \text{ (w)}, 558 \text{ (w)} \text{ cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR:  $(CDCl_3, 300 \text{ MHz}): \delta = 5.96 \text{ (br. t, } J = 6.4 \text{ Hz, 1H, OH)}, 5.70\text{-}5.63 \text{ (m, 2H, } NCH_2CH=CH), 5.00 \text{ (d, } J = 18.9 \text{ Hz, 1H, } CH_2CH=CH), 4.46\text{-}4.32 \text{ (m, } J = 2.4 \text{ Hz, 1H, } CH_2CH=CH), 3.68\text{-}3.45 \text{ (m, 2H, } NCH_2CH=CH), 2.87 \text{ und } 2.57 \text{ (2dd, } J = 17.4 \text{ Hz und } J = 5.3 \text{ Hz, 2H, } COCH_2C(OH)CH_3), 1.78\text{-}1.69 \text{ (m, 3H, } C(OH)CH_3), 1.47 \text{ (s, 9H, } C(CH_3)_3), 1.39 \text{ (s, 9H, } C(CH_3)_3)$ .

<sup>13</sup>C-NMR:  $(CDCl_3, 75 \text{ MHz}): \delta = 193.4 \text{ (CO)}, 168.6 \text{ (C=C}^3), 155.8 \text{ (OCONH)}, 152.3 \text{ (OCONH)}, 133.4 \text{ (CH=CH)}, 123.1 \text{ (CH=CH)}, 115.0 \text{ (}^2C=C), 83.9, 80.8, 80.4 \text{ (2C(CH}_3)_3 \text{ und } C(OH)CH_3), 50.5 \text{ (NCH}_2CH=CH), 47.7 \text{ (NCH}_2CH=CH), 39.3 \text{ (COCH}_2C(OH)CH_3), 29.0 \text{ (C(CH}_3)_3), 28.3 \text{ (C(CH}_3)_3), 25.8 \text{ (COCH}_3)$ .

ESI MS:  $m/z (\%) = 811 \text{ (17) } [2M+Na]^+, 789 \text{ (18) } [2M+H]^+, 458 \text{ (5)}, 433 \text{ (7) } [M+K]^+, 417 \text{ (50) } [M+Na]^+, 395 \text{ (100) } [M+H]^+, 339 \text{ (5) } [M+H-C_4H_8]^+, 103 \text{ (7)}$ .

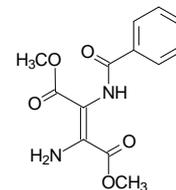
HR ESI MS ber. für  $[M+H]^+$  395.2182 gef. 395.2187.

<sup>315</sup> Die charakteristischen Daten für das Edukt **226** können Kapitel 12.11.2 entnommen werden.

## 12.9.2 Benzoylgruppenabspaltung am 2,3-Bis(*N,N'*-benzoylamino)-maleinsäure-dimethylester (AS-22Z)

### 2-Amino-3-(*N*-benzoylamino)-fumarsäure-1,4-dimethylester (AS-23E)<sup>[361]</sup>

$C_{13}H_{14}N_2O_5$   
M = 278.26  
farbloser Feststoff



2,3-Bis(*N,N'*-benzoylamino)maleinsäure-dimethylester (AS-22Z) 57 mg (0.15 mmol)

Ausbeute: 20 mg (0.07 mmol, 47 %)

Das benzoylgeschützte Aminosäuredimer wird in 10 ml Methanol gelöst und über Nacht unter Rühren auf 80 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung engt man das Reaktionsgemisch i. Vak. ein und reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1.

UV: ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 221.22 (13764), 269.54 (3800) nm.

$^1H$ -NMR: ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.84 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H, Ph), 7.69 (br. s, 1H, NH), 7.53-7.43 (m, 3H, Ph), 6.54 (br. s, 2H,  $NH_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $OCH_3$ ).

$^{13}C$ -NMR: ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 168.4 ( $\underline{C}OOCH_3$ ), 167.7 ( $\underline{C}OOCH_3$ ), 164.5 (CONH), 143.3 ( $C=\underline{C}^3-NH_2$ ), 135.2 (arom.  $C_q$ ), 132.3 (arom. CH), 129.3 (arom. CH), 127.9 (arom. CH), 101.2 ( $^2\underline{C}=C-NH_2$ ), 53.9 ( $OCH_3$ ), 52.5 ( $OCH_3$ ).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 557 (5) [ $2M+Na$ ] $^+$ , 320 (3), 279 (100) [ $M+Na$ ] $^+$ , 121 (3), 105 (1).

EI MS:  $m/z$  (%) = 278 (100) [ $M$ ] $^+$ , 261 (7) [ $M-NH_3$ ] $^+$ , 246 (211) [ $M+CH_4O$ ] $^+$ , 229 (4), 219 (35) [ $M-C_2H_3O_2$ ] $^+$ , 215 (4), 193 (6), 187 (14), 173 (11), 161 (4), 105 (20).

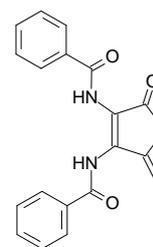
HR EI MS ber. für [ $M$ ] $^+$  278.0903 gef. 278.0884.

Die Daten zur Röntgenstruktur befinden sich im Anhang.

## 12.9.3 Reaktivität der 2,3-Diaminocyclopentenone

### 2,3-Bis(*N,N'*-benzyloxycarbonylamino)-4-methylen-cyclopent-2-en-1-on (181)<sup>[316]</sup>

$C_{20}H_{16}N_2O_3$   
M = 332.36  
gelber Feststoff



<sup>316</sup> Die Durchführung der Eliminierung erfolgt in Anlehnung an eine Vorschrift von J. W. Barton.<sup>[371]</sup>

2,3-Bis( <i>N,N'</i> -benzyloxycarbonylamino)-4-hydroxy-4-methyl- cyclopent-2-en-1-on ( <b>153</b> )	51 mg (0.15 mmol)
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (0.1 Äquivalente)	4 mg (0.015 mmol)
Ausbeute:	32 mg (0.10 mmol, 66 %)

Das Cyclopentenon **153** wird in 15 ml abs. Toluol gelöst und nach Zugabe von 0.1 Äquivalenten *p*-Toluolsulfonsäure über Nacht unter Rückfluß auf 100° C erhitzt. Zur Aufarbeitung wäscht man die organische Phase je zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocken über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt säulenchromatographisch mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 1:1 an Kieselgel gereinigt.

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\max}$ ( $\epsilon$ ) = 230.91 nm (14032), 314 nm (10231).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432 (m, br.), 3257 (m), 3060 (w), 2925 (w), 1715 (s), 1667 (s), 1654 (s), 1618 (s), 1602 (m), 1580 (w), 1523 (s), 1490 (s), 1445 (w), 1369 (w), 1278 (s, sh), 1252 (m), 1181 (w), 1146 (w), 1070 (w), 1027 (w), 934 (w), 882 (w), 845 (w), 790 (w), 706 (m), 692 (m), 635 (w), 617 (w), 581 (w) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 11.02 (s, 1H, NH), 8.30 (s, 1H, NH), , 8.09 und 7.89 (2d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H, Ph), 7.59-7.49 (m, 6H, Ph), 5.67 und 5.48 (2s, 2H, C=CH <sub>2</sub> ), 3.30 (s, 2H, COCH <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta$ = 196.6 (CO), 167.1 (CONH), 165.2 (CONH), 147.3 (C=C), 134.6 (C=CH <sub>2</sub> ), 133.9 (arom. C <sub>q</sub> ), 133.7 (arom. CH), 133.3 (arom. CH), 133.1 (arom. C <sub>q</sub> ), 129.7 (arom. CH), 129.5 (arom. CH), 128.8 (arom. CH), 128.4 (arom. CH), 128.3 (arom. CH), 115.3 (C=CH <sub>2</sub> ), 39.2 (COCH <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub> ).
ESI MS:	<i>m/z</i> (%) = 687 (3) [2M+Na] <sup>+</sup> , 665 (3) [2M+H] <sup>+</sup> , 504 (3), 396 (9), 355 (8) [M+Na] <sup>+</sup> , 333 (100) [M+H] <sup>+</sup> , 296 (6), 242 (3), 105 (10).
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 333.1239                      gef.333.1227.
EA:	ber. C 72.26; H 4.86; N 8.43. gef. C 71.92; H 4.92; N 8.32.

Weitere Versuche zur Eliminierung der tertiären OH-Gruppe unter Ausbildung der Doppelbindung in Konjugation zur Carbonylfunktion mißlingen:

Die Umsetzungen mit Mesylchlorid/Triethylamin<sup>[375]</sup> bzw. Thionylchlorid/Pyridin<sup>[371, 372]</sup> führen zwar zum schnellen Eduktverbrauch; es entstehen jedoch keine isolierbaren Produkte.

Bei Eliminierungsversuchen mit Tosylchlorid/DMAP/DBU in siedendem Dichlormethan sowie mit Cer(III)trichlorid Heptahydrat/NaI in siedenden Acetonitril<sup>[376]</sup> findet in beiden Fällen, auch bei Reaktionszeiten größer 24 Stunden, keinerlei Umsetzung statt.

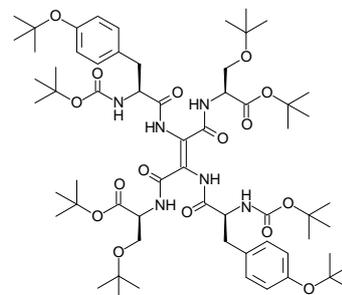
## 12.10 Arbeitsvorschriften zu Kapitel 8

### 12.10.1 Synthese der funktionalisierten Tripeptiddimere

#### 1,1'-[2,3-Bis-(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-*O*-*tert*-butyl-L-tyrosylamino)-fumaroyl]-bis-*O*-*tert*-butyl-L-serin-*tert*-butylester (*M*-Tri-2*E*)

Darstellung nach AAV 4:

$C_{62}H_{98}N_6O_{16}$   
 $M = 1183.49$   
farbloser Schaum



*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-*O*-*tert*-butyl-L-tyrosyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)-glycyl-*O*-*tert*-butyl-L-serin-*tert*-butylester

0.490 g (0.75 mmol)

1 M Sulfurylchlorid-Lösung

0.94 ml (0.94 mmol)

Triphenylphosphan

49 mg (0.18 mmol)

Triethylamin

0.12 ml (0.84 mmol)

Ausbeute: 254 mg (0.22 mmol, 58 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1.

UV:  $(CH_3CN): \lambda_{max} (\epsilon) = 222.01 \text{ nm} (25715), 275.87 \text{ nm} (20420).$

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3432 \text{ (m)}, 2977 \text{ (s)}, 2932 \text{ (m)}, 1720 \text{ (s, sh)}, 1647 \text{ (m)}, 1508 \text{ (s)}, 1476 \text{ (m)}, 1458 \text{ (m)}, 1392 \text{ (m)}, 1367 \text{ (s)}, 1238 \text{ (s, sh)}, 1164 \text{ (s)}, 1101 \text{ (w)}, 1052 \text{ (w)}, 1022 \text{ (w)}, 900 \text{ (w)}, 849 \text{ (m)}, 756 \text{ (w)}, 736 \text{ (w)} \text{ cm}^{-1}.$

$^1H$ -NMR:  $(CDCl_3, 300 \text{ MHz}): \delta = 9.92 \text{ (br. s, 2H, NH)}, 7.09 \text{ (d, } J = 8.4 \text{ Hz, 4H, Ph)}, 6.95 \text{ (br. s, 2H, NH)}, 6.88 \text{ (d, } J = 8.4 \text{ Hz, 4H, Ph)}, 5.48 \text{ (br. s, 2H, NH)}, 4.58\text{--}4.55 \text{ (m, 4H, NH-CH-CH}_2\text{O und NH-CH-CH}_2\text{Ph)}, 3.79 \text{ (dd, } J = 8.8 \text{ Hz und } 2.9 \text{ Hz, 2H) und } 3.57 \text{ (br. d, } J = 6.6 \text{ Hz, 2H, CH}_2\text{OtBu)}, 3.30 \text{ (br. d, } J = 12.2 \text{ Hz, 2H) und } 2.86 \text{ (br. p-t, } J = 11.5 \text{ Hz, 2H, CH}_2\text{Ph)}, 1.49 \text{ (s, 18H, C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 1.32 \text{ (s, 18H, C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 1.30 \text{ (s, 18H, C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 1.13 \text{ (s, 18H, C(CH}_3\text{)}_3\text{)}.$

$^{13}C$ -NMR:  $(CDCl_3, 75 \text{ MHz}): \delta = 172.3, 170.0 \text{ (CONH und COOtBu)}, 164.6 \text{ (C=C-CON)}, 156.1 \text{ (OCONH)}, 154.7 \text{ (OCONH)}, 132.5 \text{ (arom. C}_q\text{)}, 130.5 \text{ (arom. CH)}, 125.6 \text{ (br., C=C)}, 124.8 \text{ (arom. CH)}, 82.9 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 80.4 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 78.9 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 74.1 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 62.4 \text{ (OCH}_2\text{)}, 56.4, 54.3 \text{ (NH-CH-CH}_2\text{O und NH-CH-CH}_2\text{Ph)}, 37.8 \text{ (CH}_2\text{Ph)}, 29.5 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 28.9 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 28.8 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 28.0 \text{ (C(CH}_3\text{)}_3\text{)}.$

$^1H$ -NMR:  $([D_6]DMSO, 300 \text{ MHz}): \delta = 10.48 \text{ (br. s, 2H, NH)}, 7.59 \text{ (d, } J = 8.0 \text{ Hz, 2H, NH)}, 7.14 \text{ (d, } J = 8.4 \text{ Hz, 4H, Ph)}, 7.10 \text{ (br. s, 2H, NH)}, 6.84 \text{ (d, } J = 8.4 \text{ Hz, 4H, Ph)}, 4.37 \text{ (dt, } J = 7.6 \text{ Hz und } 3.7 \text{ Hz, 2H) und } 4.17 \text{ (dt, } J = 7.9 \text{ Hz und } 3.7 \text{ Hz, 2H, NH-CH-CH}_2\text{O und NH-CH-CH}_2\text{Ph)}, 3.60 \text{ (dd, } J = 8.9 \text{ Hz und } 8.0 \text{ Hz, 2H) und } 3.48 \text{ (dd, } J = 8.7 \text{ Hz und } 8.7 \text{ Hz, 2H, CH}_2\text{OtBu)}, 3.06 \text{ (dd, } J = 10.8 \text{ Hz und } 3.1 \text{ Hz, 2H, CH}_2\text{Ph)}, 1.49 \text{ (s, 18H, C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 1.32 \text{ (s, 18H, C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 1.30 \text{ (s, 18H, C(CH}_3\text{)}_3\text{)}, 1.13 \text{ (s, 18H, C(CH}_3\text{)}_3\text{)}.$

2H) und 2.69 (dd,  $J = 13.5$  Hz und  $12.0$  Hz, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$ ), 1.38 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.30 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.24 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.09 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR: ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 75 MHz):  $\delta = 171.0$ , 168.7 (CONH und  $\text{COO}t\text{Bu}$ ), 163.7 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{CON}$ ), 155.4 (OCONH), 153.3 (OCONH), 132.8 (arom.  $\text{C}_q$ ), 129.6 (arom. CH), 124.8 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 123.3 (arom. CH), 80.7 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 78.2 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 77.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 72.6 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 61.5 ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 56.1, 53.1 ( $\text{NH}\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}\text{-}\text{CH}_2\text{O}$  und  $\text{NH}\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}\text{-}\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 35.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 28.5 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 28.1 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 27.6 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 27.0 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 1242 (42), 1221 (1)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 1215 (17), 1205 (37)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1200 (61)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 1183 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1127 (2)  $[\text{M}+\text{H}\text{-}\text{C}_4\text{H}_8]^+$ .<sup>317</sup>

HR ESI MS ber. für  $[\text{M}+\text{H}]^+$  1183.7117 gef. 1183.7130.

EA: ber. C 61.96; H 8.39; N 7.00 für  $\text{C}_{62}\text{H}_{98}\text{N}_6\text{O}_{16} \times \text{H}_2\text{O}$ .  
gef. C 61.98; H 8.31; N 6.96.

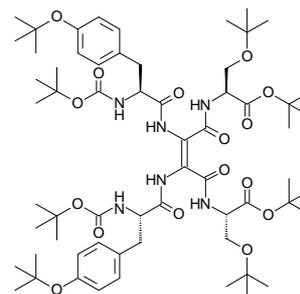
Als polarere Fraktion wird das Z-konfigurierte Produkt im Verhältnis  $E:Z = 14:1$  isoliert (vgl. Gesamtausbeute: 70 %):

**1,1'-[2,3-Bis-( $N,N'$ -*tert*-butyloxycarbonyl- $O$ -*tert*-butyl-L-tyrosylamino)-maleoyl]-bis- $O$ -*tert*-butyl-L-serin-*tert*-butylester ( $M$ -Tri- $2Z$ )**

$\text{C}_{62}\text{H}_{98}\text{N}_6\text{O}_{16}$

$M = 1183.49$

farbloser, öliges  
Schaum



Ausbeute: 53 mg (0.05 mmol, 12 %)

UV: ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 221.26 nm (23450), 273.42 nm (11118).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3432$  (s, br.), 2977 (s), 2934 (m), 1716 (s, sh), 1508 (s, sh), 1392 (m), 1366 (s), 1248 (m), 1240 (m), 1165 (s), 1101 (w), 1051 (w), 1027 (w, sh), 900 (w), 848 (w), 765 (w), 568 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR: ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 8.74$  (br. s, 2H, NH), 7.90 (br. s, 2H, NH), 7.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H, Ph), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H, Ph), 5.11 (br. d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, NH), 4.60-4.58 (m, 2H) und 4.37 (s, 2H,  $\text{NH}\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}\text{-}\text{CH}_2\text{O}$  und  $\text{NH}\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}\text{-}\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.74 (dd,  $J = 8.6$  Hz und  $3.3$  Hz, 2H) und 3.59 (dd,  $J = 8.6$  Hz und  $3.3$  Hz, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}t\text{Bu}$ ), 3.20 (br. dd,  $J = 14.1$  Hz und  $4.9$  Hz, 2H) und 2.88 (br. ps-t,  $J = 11.5$  Hz, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 1.45 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.35 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.31 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.14 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

<sup>317</sup> Die angegebenen Massen sind bzgl. der oben angegebenen rel. Molekülmasse wegen des Fehlers, der bei hohen Massen auftritt (vgl. relative Masse  $M_r = 1183.49 \leftrightarrow$  absolute Masse  $M = 1182.7039$ ), jeweils um eine Einheit zu niedrig.

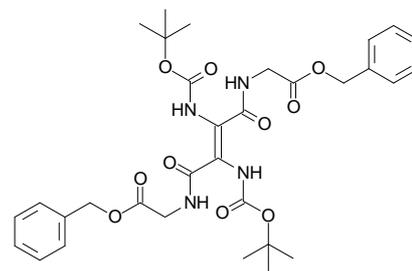
$^{13}\text{C-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta = 171.2$ , 169.4 (CONH und $\text{COO}t\text{Bu}$ ), 163.7 (C=C-CON), 156.0 (OCONH), 154.8 (OCONH), 132.1 (arom. $\text{C}_q$ ), 130.4 (arom. CH), 126.5 (C=C), 125.0 (arom. CH), 82.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.9 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.1 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 73.7 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 62.5 ( $\underline{\text{OCH}_2}$ ), 56.9, 55.0 (NH- $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{O}$ und NH- $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 37.6 ( $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 29.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.9 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.7 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.0 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ).
$^1\text{H-NMR}$ :	( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 300 MHz): $\delta = 9.29$ (br. s, 2H, NH), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, NH), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, Ph), 6.84-6.80 (m, 2H, NH), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, Ph), 4.37-4.33 (m, 4H, NH- $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{O}$ und NH- $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.58 (dd, $J = 8.7$ Hz und 4.2 Hz, 2H) und 3.45 (dd, $J = 8.5$ Hz und $J = 5.7$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{O}t\text{Bu}}$ ), 3.08 (br. d, $J = 11.4$ Hz, 2H) und 2.69 (dd, $J = 11.3$ Hz und $J = 10.8$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 1.41 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.24 (s, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.10 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).
$^{13}\text{C-NMR}$ :	( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 75 MHz): $\delta = 170.5$ , 168.9 (CONH und $\text{COO}t\text{Bu}$ ), 162.5 (C=C- $\underline{\text{C}}\text{ON}$ ), 155.1 (OCONH), 153.3 (OCONH), 132.6 (arom. $\text{C}_q$ ), 129.7 (arom. CH), 125.7 (C=C), 123.2 (arom. CH), 80.6 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 78.0 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 77.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 72.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 61.7 ( $\underline{\text{OCH}_2}$ ), 55.5, 53.3 (NH- $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{O}$ und NH- $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 36.7 ( $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 28.5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.0 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.6 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.1 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 1241 (12), 1221 (1) $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 1215 (2), 1205 (14) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1200 (3) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 1183 (45) $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 966 (100). <sup>317</sup>
HR ESI MS	ber. für $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1183.7117                      gef. 1183.7082.
EA:	ber. C 61.52; H 8.41; N 6.94 für $\text{C}_{62}\text{H}_{98}\text{N}_6\text{O}_{16} \times 3/2 \text{H}_2\text{O}$ . gef. C 61.84; H 9.15; N 6.89.

## 12.10.2 Synthese der Edukte

### 1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-fumaroyl]-bis-glycin-benzylester (*N*-Di-1*E*)<sup>[131]</sup>

Darstellung nach AAV 3:

$\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}$   
 $M = 640.69$   
 farbloser Schaum



<i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycyl-glycin-benzylester	3.82 g (10.0 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	12.5 ml (12.5 mmol)
Triphenylphosphan	656 mg (2.5 mmol)
Triethylamin	1.55 ml (11.2 mmol)
Ausbeute:	2.25 g (3.5 mmol, 70 %)
Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 1:1.	

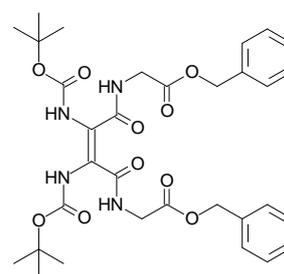
<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 8.39 (br. s, 2H, NH), 7.40-7.24 (m, 10H, Ph), 6.78 (br. t, *J* = 5.8 Hz, 2H, NH), 5.18 (s, 4H, COOCH<sub>2</sub>), 4.13 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H, NH-CH<sub>2</sub>-CO), 1.41 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 169.8 (C=O), 165.6 (CONH), 153.8 (OCONH), 135.7 (arom. C<sub>q</sub>), 129.3 (arom. CH), 129.2 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 82.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.9 (COOCH<sub>2</sub>), 42.1 (NH-CH<sub>2</sub>-CO), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

Als polarere Fraktion wird das *Z*-konfigurierte Produkt im Verhältnis *E:Z* = 15:2 isoliert (vgl. Gesamtausbeute: 79 %):

**1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-maleoyl]-bis-glycin-benzyl-ester (*N*-Di-1*Z*)**<sup>[131]</sup>

C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>  
 M = 640.69  
 farbloser Schaum



Ausbeute: 294 mg (0.45 mmol, 9 %)

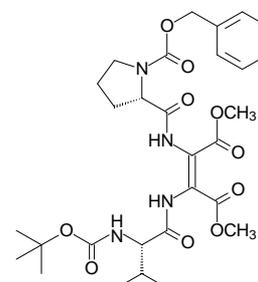
<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.74 (br. s, 2H, NH), 7.39-7.16 (m, 12H, NH und Ph), 5.12 (s, 4H, COOCH<sub>2</sub>), 4.10 (d, *J* = 5.3 Hz, 4H, NH-CH<sub>2</sub>-CO), 1.43 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 169.9 (C=O), 165.1 (CONH), 153.5 (OCONH), 135.9 (arom. C<sub>q</sub>), 129.3 (arom. CH), 129.1 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 124.8 (br., C=C), 82.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.7 (COOCH<sub>2</sub>), 42.7 (NH-CH<sub>2</sub>-CO), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**2-(*N*-Benzyloxycarbonyl-L-prolylamino)-3-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-valyl-amino)-maleinsäure-dimethylester (*C*-Di-9*Z*)**<sup>[131]</sup>

Darstellung nach AAV 5:

C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>  
 M = 604.66  
 farbloser, öliger  
 Schaum



Lösung I

*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-valyl-DL-(α-ethylthio)glycin-methylester

0.697 g (2.0 mmol)

1 M Sulfurylchlorid-Lösung

2.5 ml (2.5 mmol)

Triphenylphosphan

524 mg (2.0 mmol)

## Lösung II

<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-L-prolyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester	1.14 g (3.0 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	3.6 ml (3.6 mmol)
Triethylamin	0.69 ml (5.0 mmol)

Ausbeute: 783 mg (1.3 mmol, 65 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 1:2.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 8.76 (br. s, 1H, NH), 8.72 (br. s, 1H, NH), 7.45-7.12 (m, 5H, Ph), 5.31-4.99 (m, 3H, NH und  $\text{COOCH}_2$ ), 4.43-4.29 (m, 1H,  $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.25-4.12 (m, 1H, CH-Pro), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.64-3.37 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ -Pro), 2.34-1.80 (m, 5H,  $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$  und 2  $\text{CH}_2$ -Pro), 1.42 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.98 und 0.91 (2d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H,  $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 170.8 (CONH), 170.4 (CONH), 163.4 (2  $\text{COOCH}_3$ ), 155.8 (2  $\text{OCONH}$ ), 136.0 (arom.  $\text{C}_q$ ), 128.5 (arom. CH), 128.1 (arom. CH), 127.8 (arom. CH), 125.4 (br., C=C), 121.3 (br., C=C), 80.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 67.6 ( $\text{COOCH}_2$ ), 60.6 (CH-Pro), 59.6 ( $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 52.8 (2  $\text{OCH}_3$ ), 47.1 ( $\text{NCH}_2$ -Pro), 31.1-( $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ -Pro), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ -Pro), 19.2 und 17.5 ( $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$ ). Für die Prolin-Seitenkette erscheint der doppelte Signalsatz.

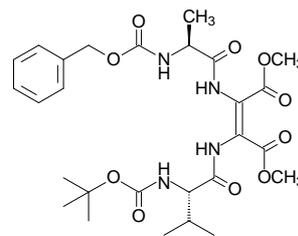
## 2-(*N*-Benzyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)-3-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-valyl-amino)-maleinsäure-dimethylester (C-Di-10Z)

### Darstellung nach AAV 5:

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_{10}$

$M = 578.62$

farbloser Schaum



### Lösung I

<i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-L-valyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester	0.697 g (2.0 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	2.5 ml (2.5 mmol)
Triphenylphosphan	524 mg (2.0 mmol)

### Lösung II

<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-L-alanyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester	1.06 g (3.0 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	3.75 ml (3.75 mmol)
Triethylamin	0.69 ml (5.0 mmol)

Ausbeute: 595 mg (1.03 mmol, 52 %)

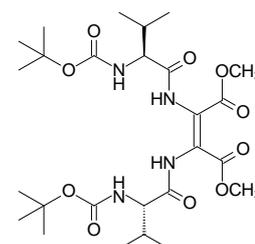
Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 6:5  $\rightarrow$  1:2.

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\text{max}}$ ( $\epsilon$ ) = 277.07 nm (13730).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3409 (m, br.), 2974 (m), 1696 (s), 1630 (m), 1510 (s, sh.), 1456 (m), 1436 (m), 1393 (m), 1368 (m), 1335 (s), 1242 (s), 1210 (s), 1162 (s), 1072 (w), 1049 (w), 1027 (w), 973 (w), 871 (w), 839 (w), 753 (w), 699 (w), 579 (w) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 8.66 (br. s, 2H, NH), 7.32-7.30 (m, 5H, Ph), 5.78 (br. s, 1H, NH), 5.35 (br. s, 1H, NH), 5.15 und 5.02 (2d, $J$ = 12.2 Hz, 2H, COOCH <sub>2</sub> ), 4.36-4.28 (m, 1H) und 4.23 (br. s, 1H, NH-CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) und NH-CH-CH <sub>3</sub> ), 3.78 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.75 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ), 2.16-2.13 (m, 1H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.44-1.40 (m, 12H, CH-CH <sub>3</sub> und C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 0.98 und 0.92 (2d, $J$ = 6.8 Hz, 6H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta$ = 172.1 (CONH), 171.8 (CONH), 164.1 (COOCH <sub>3</sub> ), 164.0 (COOCH <sub>3</sub> ), 157.0 (OCONH), 156.8 (OCONH), 136.6 (arom. C <sub>q</sub> ), 129.1 (arom. CH), 128.9 (arom. CH), 128.7 (arom. CH), 125.2 (C=C), 122.7 (C=C), 81.0 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 67.9 (COOCH <sub>2</sub> ), 60.4 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 53.5 (OCH <sub>3</sub> ), 53.4 (OCH <sub>3</sub> ), 51.4 (CH-CH <sub>3</sub> ), 31.8 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 28.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 19.8 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 18.7 (CH-CH <sub>3</sub> ), 18.1 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 1179 (5) [2M+Na] <sup>+</sup> , 857 (14), 835 (15), 617 (10) [M+K] <sup>+</sup> , 601 (24) [M+Na] <sup>+</sup> , 596 (100) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 579 (1) [M+H] <sup>+</sup> , 479 (23) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .
HR ESI MS	ber. für [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> 596.2932                      gef. 596.2940.
EA:	ber. C 56.03; H 6.62; N 9.69. gef. C 55.69; H 6.69; N 9.43.

Als Nebenprodukte können die beiden Z-konfigurierten symmetrischen Dimere isoliert werden: das unpolare Valin-Derivat **C-Di-3Z** (Fraktion 1) sowie als Produkt mit der höchsten Polarität (Fraktion 3) das Alanin-Homomer **C-Di-12Z**.

### 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-valylamino)maleinsäure-dimethylester (**C-Di-3Z**)<sup>[130, 131]</sup>

C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>  
M = 572.66  
farbloser Schaum



Ausbeute: 241 mg (0.21 mmol, 42 % bezogen auf das Valin-Edukt)

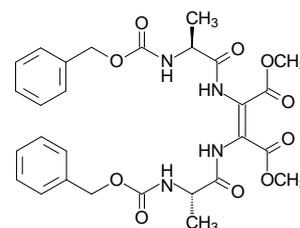
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 8.64 (br. s, 2H, NH), 5.39 (br. s, 2H, NH), 4.41 (br. s, 2H, NH-CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.69 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 2.18-2.05 (m, 2H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.34 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 0.94 und 0.88 (2d, $J$ = 6.7 Hz, 12H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta$ = 172.8 (CONH), 164.1 (COOCH <sub>3</sub> ), 157.1 (OCONH), 124.4 (C=C), 81.0 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 60.0 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 53.4 (OCH <sub>3</sub> ), 32.4 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 28.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 19.8 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 18.0 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).

**2,3-Bis(*N,N'*-benzyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)maleinsäure-dimethylester (*C-Di-12Z*)**

$C_{28}H_{32}N_4O_{10}$

$M = 584.58$

farbloser Schaum



Ausbeute: 275 mg (0.47 mmol, 31 % bezogen auf das Alanin-Edukt)

$^1H$ -NMR: ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta = 8.56$  (br. s, 2H, NH), 7.30-7.27 (m, 10H, Ph), 5.71 (br. s, 2H, NH), 5.11 und 5.01 (2d,  $J = 12.2$  Hz, 4H,  $COOCH_2$ ), 4.34 (br. s, 2H, NH-CH- $CH_3$ ), 3.78 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 1.37 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H, CH- $CH_3$ ).

$^{13}C$ -NMR: ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta = 171.8$  (CONH), 164.2 ( $COOCH_3$ ), 156.9 (OCONH), 136.5 (arom.  $C_q$ ), 129.1 (arom. CH), 128.9 (arom. CH), 128.7 (arom. CH), 123.9 (C=C), 67.9 ( $COOCH_2$ ), 53.5 ( $OCH_3$ ), 51.5 (CH- $CH_3$ ), 18.5 (CH- $CH_3$ ).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 841 (100), 623 (2)  $[M+K]^+$ , 607 (3)  $[M+Na]^+$ , 602 (24)  $[M+NH_4]^+$ , 585 (1)  $[M+H]^+$ , 477 (2), 380 (1), 161 (2).

HR ESI MS ber. für  $[M+NH_4]^+$  602.2462 gef. 602.2472.

**12.10.3 Synthese der Pseudododecapeptide**

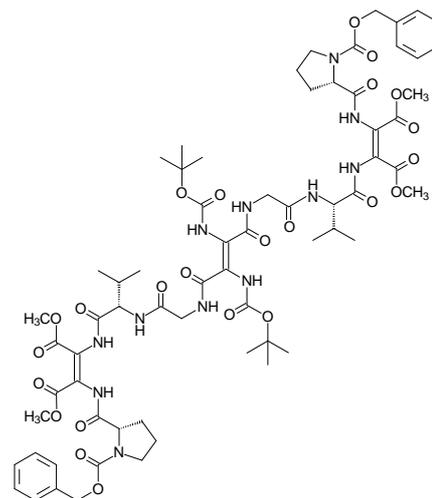
**2,2'-( $N^\alpha, N^\alpha$ -[ $N, N'$ -[2,3-bis(*tert*-butyloxycarbonylamino)fumaroyl]diglycyl]bis-L-valinamido)-bis{3-[1-(benzyloxycarbonyl)-L-prolinamido]-maleinsäure}-tetramethylester (*Z,E,Z-190*)<sup>[131]</sup>**

Darstellung in drei Stufen nach AAV 14, AAV 15 und AAV 20:

$C_{66}H_{88}N_{12}O_{24}$

$M = 1433.49$

schwachgelber  
Feststoff



Stufe I - AAV 15:

1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-fumaroyl]-bis-glycin-benzyl-ester (*N-Di-1E*)

0.064 g (0.10 mmol)

1,4-Cyclohexadien

0.19 ml (2.0 mmol)

Palladium/Aktivkohle

90 mg

Stufe II - AAV 14:

2-( <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-L-prolylamino)-3-( <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-L-valyl-amino)-maleinsäure-dimethylester ( <b>C-Di-9Z</b> )	0.121 g (0.20 mmol)
2 M HCl in Essigsäure-ethylester	4 ml

Stufe III - AAV 20:

1,1'-[2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)-fumaroyl]-bis-glycin ( <b>N-Di-1E<sub>OH</sub></b> )	(0.10 mmol)
2-( <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-L-prolylamino)-3-(L-valyl-amino)-maleinsäure-dimethylester ( <b>C-Di-9Z<sub>NH<sub>2</sub></sub></b> )	(0.20 mmol)
<i>N</i> -Ethylmorpholin	0.05 ml (0.40 mmol)
HOBt	41 mg (0.20 mmol)
EDC x HCl	38 mg (0.20 mmol)

Ausbeute: 46 mg (0.032 mmol, 32 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 10:1, sowie präparative Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel mit Chloroform/Methanol 10:1.

Die Säurekomponente wird durch doppelte Benzylester-Entschützung nach AAV 15 aus dem *E*-konfigurierten Dibenzylesterdimeren **N-Di-1E** gewonnen und ohne weitere Reinigung für die Peptidkupplung eingesetzt. Das Hydrochlorid der Aminkomponente erhält man nach AAV 14 durch *N*-terminale Entschützung der Boc-Schutzgruppe mit HCl in Essigsäure-ethylester aus dem Heteromer **C-Di-9Z**.

Beide Rohprodukte werden in abs. THF suspendiert und der abschließenden Peptidkupplung (AAV 20) unterworfen.

HPLC:  $R_t = 32.01$  min (RP18, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 1:9 → CH<sub>3</sub>CN in 40 min).

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max} = 274.5$  nm.

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3412$  (s), 2980 (m), 1742 (s), 1703 (s), 1646 (m), 1498 (m), 1455 (m), 1392 (m), 1369 (m), 1248 (m), 1194 (s), 1154 (s), 1051 (w), 753 (w), 699 (w), 577 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 8.95$  (br. s, 4H, NH), 8.72 (br. s, 4H, NH), 7.34-7.27 (m, 12H, 2NH und Ph), 5.15 und 5.10 (2d,  $J = 12.6$  Hz, 4H, COOCH<sub>2</sub>), 4.40-3.62 (m, 8H, NH-CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH-CH<sub>2</sub>-CO und CH-Pro), 3.68 (s, 12H, OCH<sub>3</sub>), 3.61-3.40 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>-Pro), 2.24-1.88 (m, 10H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und 2 CH<sub>2</sub>-Pro), 1.40 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (ps-t, <sup>277</sup> $J = 6.3$  Hz, 12H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Alle Signale stark verbreitert.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):  $\delta = 171.8$  (CONH), 170.9 (CONH), 170.8 (CONH), 164.2 (CONH), 164.1 (2 C=O), 156.6 (OCONH), 155.6 (OCONH), 136.8 (arom. C<sub>q</sub>), 129.2 (arom. CH), 128.8 (arom. CH), 128.4 (arom. CH), 82.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.3 (COOCH<sub>2</sub>), 61.3 (CH-Pro), 60.0 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 53.5 (OCH<sub>3</sub>), 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 48.1 und 47.7 (NCH<sub>2</sub>-Pro), 43.8 (NH-CH<sub>2</sub>-CO), 31.0 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 30.4 und 30.0 (CH<sub>2</sub>-Pro), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.1 und 24.0 (CH<sub>2</sub>-Pro), 19.9 und 18.9 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Für die Prolin-Seitenkette erscheint der doppelte Signalsatz. Die Signale der Doppelbindungskohlenstoffatome fehlen.

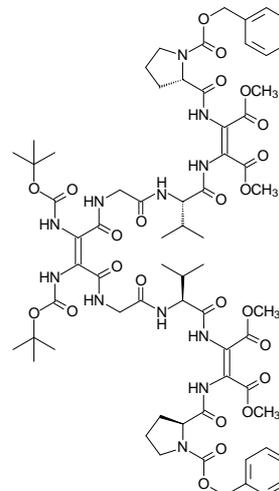
<sup>1</sup> H-NMR	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 300 MHz): δ = 9.73 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H, NH <sub>DB</sub> ), 9.57 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H, NH <sub>DB</sub> ), <sup>318</sup> 9.37 (br. s, 2H, NH <sub>DB</sub> ), 8.15 (br. s, 2H, NH), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H, NH), 7.36-7.30 (m, 10H, Ph), 5.13-4.96 (m, 4H, COOCH <sub>2</sub> ), 4.52-4.40 (m, 4H, NH-CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> und CH-Pro), 3.91-3.70 (m, 4H, NH-CH <sub>2</sub> -CO), 3.61 (s, 12H, OCH <sub>3</sub> ), 3.43-3.31 (m, 4H, NCH <sub>2</sub> -Pro), 2.20-1.81 (m, 10H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> und 2 CH <sub>2</sub> -Pro), 1.37 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 0.89 (ps-t, <sup>277</sup> <i>J</i> = 6.5 Hz, 12H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 75 MHz): δ = 168.7 (CONH), 168.5 (CONH), 168.4 (CONH), 164.7, 163.5, 163.3 (2 COOCH <sub>3</sub> und CONH), 154.1 (OCONH), 152.6 (OCONH), 136.8 (arom. C <sub>q</sub> ), 128.4 (arom. CH), 127.0 (arom. CH), 126.5 (arom. CH), 125.0 (C=C), 122.5 (C=C), 121.1 (C=C), 80.1 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 66.0 (COOCH <sub>2</sub> ), 59.5 (CH-Pro), 57.5 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 52.2 (OCH <sub>3</sub> ), 52.0 (OCH <sub>3</sub> ), 47.0 (NCH <sub>2</sub> -Pro), 42.4 (NH-CH <sub>2</sub> -CO), 31.0 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 29.8 (CH <sub>2</sub> -Pro), 27.8 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 23.7 (CH <sub>2</sub> -Pro), 19.0 und 17.7 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ). Für die Signale der Prolin-Seitenkette erscheint teilweise der doppelte Signalsatz.
<sup>1</sup> H-NMR	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 600 MHz): δ = 9.77 (s, 2H, NH <sub>DB</sub> ), 9.74 (s, 2H, NH <sub>DB</sub> ), 9.61 (s, 1H, NH <sub>DB</sub> ), 9.57 (s, 1H, NH <sub>DB</sub> ), 8.30 (br. s, 2H, NH), 7.90 (br. s, 2H, NH), 7.36-7.27 (m, 10H, Ph), 5.11 und 5.07 (2d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 4H, COOCH <sub>2</sub> ), 4.53-4.40 (m, 4H, NH-CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> und CH-Pro), 3.85-3.78 (m, 4H, NH-CH <sub>2</sub> -CO), 3.61 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3.59 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3.41-3.33 (m, 4H, NCH <sub>2</sub> -Pro), 2.17-1.80 (m, 10H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> und 2 CH <sub>2</sub> -Pro), 1.36 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 0.89 und 0.85 (2d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 12H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
ESI MS:	<i>m/z</i> (%) = 1456 (100) [M+Na] <sup>+</sup> , 1377 (4), 1321 (5), 1299 (7), 1039 (6), 856 (7), 780 (5), 771 (6), 755 (19), 617 (7), 406 (4).
HR ESI MS	ber. für [M+Na] <sup>+</sup> 1455.5932                      gef. 1455.5926.

<sup>318</sup> Die plausible Beschreibung der NH-Signale als Dubletts ist wie ein Vergleich mit dem 600 MHz-Protonen-Spektrum (Kopplungskonstanten würden hier etwa 20 Hz betragen) zeigt möglicherweise nicht korrekt; vielmehr scheint die Struktur des Dendrimers nicht symmetrisch zu sein, so daß teilweise eine Signalaufspaltung beobachtet wird.

**2,2'-( $N^\alpha, N^\omega$ -[ $N, N'$ -[2,3-bis(*tert*-butyloxycarbonylamino)maleoyl]diglycyl]bis-L-valinamido)-bis{3-[1-(benzyloxycarbonyl)-L-prolinamido]-maleinsäure}-tetramethylester (**Z,Z,Z-190**)**

Darstellung in drei Stufen nach AAV 14, AAV 15 und AAV 20:

$C_{66}H_{88}N_{12}O_{24}$   
 $M = 1433.49$   
 schwachgelber  
 Feststoff



Stufe I - AAV 15:

1,1'-[2,3-Bis( $N, N'$ - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)-maleoyl]-bis-glycin-benzyl- ester ( <b>N-Di-1Z</b> )	0.064 g (0.10 mmol)
1,4-Cyclohexadien	0.19 ml (2.0 mmol)
Palladium/Aktivkohle	90 mg

Stufe II - AAV 14:

2-( <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-L-prolylamino)-3-( <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-L-valyl-amino)- maleinsäure-dimethylester ( <b>C-Di-9Z</b> )	0.121 g (0.20 mmol)
2 M HCl in Essigsäure-ethylester	4 ml

Stufe III - AAV 20:

1,1'-[2,3-Bis( $N, N'$ - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)-maleoyl]-bis-glycin ( <b>N-Di-1Z<sub>OH</sub></b> )	(0.10 mmol)
2-( <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-L-prolylamino)-3-(L-valyl-amino)-maleinsäure- dimethylester ( <b>C-Di-9Z<sub>NH2</sub></b> )	(0.20 mmol)
<i>N</i> -Ethylmorpholin	0.05 ml (0.40 mmol)
HOBt	41 mg (0.20 mmol)
EDC $\times$ HCl	38 mg (0.20 mmol)

Ausbeute: 28 mg (0.020 mmol, 20 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 10:1, sowie präparative Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel mit Chloroform/Methanol 10:1.

HPLC:  $R_t = 31.53$  min (RP18,  $CH_3CN/H_2O$  1:9  $\rightarrow$   $CH_3CN$  in 40 min).

UV: ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max} = 278.1$  nm.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta = 8.83$  (br. s, 4H, NH), 7.55 (br. s, 4H, NH), 7.31-7.27 (m, 12H, NH und Ph), 5.12-5.08 (m, 4H,  $COOCH_2$ ), 4.51-3.82 (m, 8H,  $NH-CH-CH(CH_3)_2$ ,  $NH-CH_2-CO$  und CH-Pro), 3.75 (s, 12H,  $OCH_3$ ), 3.65-3.35 (m, 4H,  $NCH_2$ -Pro), 2.28-1.78 (m, 10H,  $CH-CH(CH_3)_2$  und 2  $CH_2$ -Pro), 1.41 (s, 18H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.95 (s, 12H,  $CH-CH(CH_3)_2$ ). Alle Signale stark verbreitert.

<sup>1</sup> H-NMR	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 300 MHz): δ = 9.58 (s, 2H, NH <sub>DB</sub> ), 9.42 (s, 2H, NH <sub>DB</sub> ), 8.59 (br. d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, NH <sub>DB</sub> ), 8.20 (br. d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H, NH), <sup>319</sup> 7.86 (br. d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H, NH), 7.37-7.30 (m, 10H, Ph), 5.09-5.01 (m, 4H, COOCH <sub>2</sub> ), 4.45-4.42 (m, 2H, NH-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4.32-4.29 (m, 2H, CH-Pro), 3.85-3.77 (m, 4H, NH-CH <sub>2</sub> -CO), 3.62 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3.60 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3.41-3.31 (m, 4H, NCH <sub>2</sub> -Pro), 2.15-1.81 (m, 10H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> und 2 CH <sub>2</sub> -Pro), 1.39 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 0.88 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 12H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 150 MHz): δ = 171.0 (CONH), 170.7 (CONH), 170.4 (CONH), 164.3, 163.4, 163.2 (2 COOCH <sub>3</sub> und CONH), 154.0 (OCONH), 152.7 (OCONH), 136.8 (arom. C <sub>q</sub> ), 128.4 (arom. CH), 127.8 (arom. CH), 126.9 (arom. CH), 126.0 (C=C), 124.5 (C=C), 121.2 (C=C), 79.6 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 66.0 (COOCH <sub>2</sub> ), 59.6 (CH-Pro), 58.7 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 52.2 (OCH <sub>3</sub> ), 52.0 (OCH <sub>3</sub> ), 47.0 (NCH <sub>2</sub> -Pro), 43.1 (NH-CH <sub>2</sub> -CO), 31.0 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 30.0 (CH <sub>2</sub> -Pro), 28.0 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 23.7 (CH <sub>2</sub> -Pro), 18.9 und 18.2 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ). Für die Signale der Prolin-Seitenkette erscheint teilweise der doppelte Signalsatz.
<sup>1</sup> H-NMR	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 600 MHz): δ = 9.60 (br. s, 2H, NH <sub>DB</sub> ), 9.44 (br. s, 2H, NH <sub>DB</sub> ), 8.60 (br. s, 2H, NH <sub>DB</sub> ), 8.24 (s, 1H, NH), 8.19 (s, 1H, NH), 7.88 (br. s, 2H, NH), 7.36-7.30 (m, 10H, Ph), 5.09 und 5.04 (2d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 4H, COOCH <sub>2</sub> ), 4.47-4.42 (m, 2H, NH-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4.31-3.80 (m, 6H, CH-Pro und NH-CH <sub>2</sub> -CO), 3.62 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3.60 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 3.41-3.31 (m, 4H, NCH <sub>2</sub> -Pro), 2.14-1.79 (m, 10H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> und 2 CH <sub>2</sub> -Pro), 1.38 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 0.88 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 12H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
ESI MS:	<i>m/z</i> (%) = 1471 (1) [M+K] <sup>+</sup> , 1455 (14) [M+Na] <sup>+</sup> , 1433 (69) [M+H] <sup>+</sup> , 1027 (2), 406 (10), 126 (100). <sup>320</sup>
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 1433.6113                      gef. 1433.6040.

<sup>319</sup> Wie bei der stereoisomeren Verbindung **Z,E,Z-190** (siehe Fußnote<sup>318</sup>) handelt es sich hier vermutlich um die Signalaufspaltung zweier ähnlicher NH-Signale aufgrund geringerer Symmetrie statt um echte Kopplungen (vgl. 600 MHz-Spektrum).

<sup>320</sup> Die angegebenen Massen sind bzgl. der oben angegebenen rel. Molekülmasse wegen des Fehlers, der bei hohen Massen auftritt (vgl. relative Masse *M<sub>r</sub>* = 1433.49 ↔ absolute Masse *M* = 1432.6034), jeweils um eine Einheit zu niedrig.

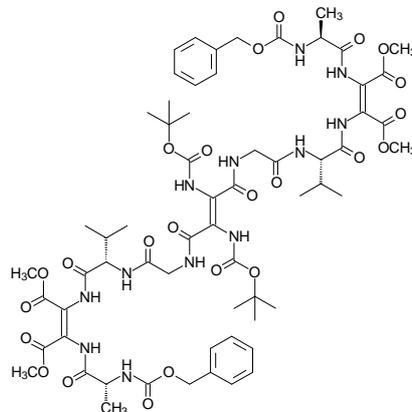
**2,2'-( $N^\alpha, N^\omega$ -[ $N, N'$ -[2,3-bis(*tert*-butyloxycarbonylamino)fumaroyl]diglycyl]bis-L-valinamido)-bis{3-[1-(benzyloxycarbonyl)-L-alaninamido]-maleinsäure}-tetramethylester (**Z,E,Z-191**)**

Darstellung in drei Stufen nach AAV 14, AAV 15 und AAV 20:

$C_{62}H_{84}N_{12}O_{24}$

M = 1381.41

farbloser  
Feststoff



Stufe I - AAV 15:

1,1'-[2,3-Bis( $N, N'$ - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)-fumaroyl]-bis-glycin-benzyl- ester ( <b>N-Di-1E</b> )	0.064 g (0.10 mmol)
1,4-Cyclohexadien	0.19 ml (2.0 mmol)
Palladium/Aktivkohle	90 mg

Stufe II - AAV 14:

2-( <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)-3-( <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-L-valyl-amino)- maleinsäure-dimethylester ( <b>C-Di-10Z</b> )	0.115 g (0.20 mmol)
2 M HCl in Essigsäure-ethylester	4 ml

Stufe III - AAV 20:

1,1'-[2,3-Bis( $N, N'$ - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)-fumaroyl]-bis-glycin ( <b>N-Di-1E<sub>OH</sub></b> )	(0.10 mmol)
2-( <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)-3-(L-valyl-amino)-maleinsäure- dimethylester ( <b>C-Di-10Z<sub>NH<sub>2</sub></sub></b> )	(0.20 mmol)
<i>N</i> -Ethylmorpholin	0.05 ml (0.40 mmol)
HOBT	41 mg (0.20 mmol)
EDC x HCl	38 mg (0.20 mmol)

Ausbeute: 78 mg (0.056 mmol, 56 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 10:1, sowie präparative  
Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel mit Chloroform/Methanol 10:1.

HPLC:  $R_t = 30.71$  min (RP18,  $CH_3CN/H_2O$  1:9  $\rightarrow$   $CH_3CN$  in 40 min).

UV: ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max} = 278.1$  nm.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta = 8.57$  (br. s, 4H, 2NH), 7.33-7.28 (m, 14H, 2NH und Ph), 5.22-5.06 (m, 8H,  $COOCH_2$  und 2NH), 4.48-4.15 (m, 8H,  $NH-CH-CH(CH_3)_2$ ,  $NH-CH-CH_3$  und  $NH-CH_2-CO$ ), 3.80 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3.77 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 2.25-2.01 (m, 2H,  $CH-CH(CH_3)_2$ ), 1.42-1.39 (m, 24H,  $C(CH_3)_3$  und  $CH-CH_3$ ), 0.93 und 0.87 (2s, 12H,  $CH-CH(CH_3)_2$ ). Alle Signale stark verbreitert.

<sup>13</sup> C-NMR	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): δ = 172.1 (CONH), 171.1 (CONH), 170.8 (CONH), 163.9, 163.8 (2 <u>C</u> COOCH <sub>3</sub> und CONH), 156.8 (OCONH), 153.3 (OCONH), 136.6 (arom. C <sub>q</sub> ), 129.3 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 128.7 (arom. CH), 83.0 ( <u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 68.3 (COO <u>C</u> H <sub>2</sub> ), 60.5 ( <u>CH</u> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 53.5 (2 OCH <sub>3</sub> ), 51.4 ( <u>CH</u> -CH <sub>3</sub> ), 43.8 (NH- <u>CH</u> <sub>2</sub> -CO), 29.9 (CH- <u>CH</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 28.7 (C( <u>CH</u> ) <sub>3</sub> ), 21.3, 19.9, 18.9 (CH-CH( <u>C</u> H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> und CH- <u>C</u> H <sub>3</sub> ). Die Signale der Doppelbindungskohlenstoffatome fehlen.
<sup>1</sup> H-NMR	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 600 MHz): δ = 9.76 (s, 2H, NH <sub>DB</sub> ), 9.66 (s, 2H, NH <sub>DB</sub> ), 8.16 (br. s, 2H, NH <sub>DB</sub> ), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H, NH), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H, NH), 7.34-7.31 (m, 10H, Ph), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H, NH), 5.02 (s, 4H, COOCH <sub>2</sub> ), 4.51 (ps-t, J = 7.0 Hz, 2H, NH- <u>CH</u> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H, NH- <u>CH</u> -CH <sub>3</sub> ), 3.84-3.77 (m, 4H, NH- <u>CH</u> <sub>2</sub> -CO), 3.60 (s, 12H, OCH <sub>3</sub> ), 2.07 (m, 2H, CH- <u>CH</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.37 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.25 (d, J = 7.3 Hz, 6H, CH- <u>CH</u> <sub>3</sub> ), 0.88 und 0.85 (2d, J = 6.6 Hz, 12H, CH-CH( <u>CH</u> ) <sub>2</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 150 MHz): δ = 171.8 (CONH), 170.3 (CONH), 168.4 (CONH), 164.6, 163.4, 163.3 (2 <u>C</u> COOCH <sub>3</sub> und CONH), 155.7 (OCONH), 152.6 (OCONH), 136.9 (arom. C <sub>q</sub> ), 128.3 (arom. CH), 127.8 (arom. CH), 127.7 (arom. CH), 127.4 (C=C), 124.3 (C=C), 123.4 (C=C), 80.2 ( <u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 65.4 (COO <u>C</u> H <sub>2</sub> ), 57.0 ( <u>CH</u> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 52.2 (OCH <sub>3</sub> ), 52.0 (OCH <sub>3</sub> ), 49.7 ( <u>CH</u> -CH <sub>3</sub> ), 42.3 (NH- <u>CH</u> <sub>2</sub> -CO), 31.1 (CH- <u>CH</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 27.8 (C( <u>CH</u> ) <sub>3</sub> ), 19.0 (CH-CH( <u>CH</u> ) <sub>2</sub> ), 18.2 (CH- <u>C</u> H <sub>3</sub> ), 17.4 (CH-CH( <u>CH</u> ) <sub>2</sub> ).
ESI MS:	<i>m/z</i> (%) = 1404 (1) [M+Na] <sup>+</sup> , 1281 (17) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 1181 (9) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -2CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 380 (4), 126 (100). <i>m/z</i> (%) = 2785 (9) [2M+Na] <sup>+</sup> , 1420 (16) [M+K] <sup>+</sup> , 1399 (100) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 1326 (6) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup> , 710 (9), 538 (54), 143 (12).
HR ESI MS	ber. für [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> 1398.6065      gef. 1398.6112.

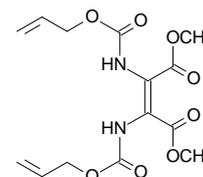
## 12.11 Arbeitsvorschriften zu Kapitel 9

### 12.11.1 Synthese der Edukte für die Metathese-Reaktion

#### 2,3-Bis(*N,N'*-allyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester (AS-17Z)

Darstellung nach AAV 3:

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>  
M = 342.30  
farbloses Öl



*N*-Allyloxycarbonylamino-DL-(α-ethylthio)glycin-methylester  
1 M Sulfurylchlorid-Lösung

0.226 g (0.97 mmol)  
1.21 ml (1.21 mmol)

Cyclohexen	1.85 ml (18.0 mmol)
Triphenylphosphan	64 mg (0.24 mmol)
Triethylamin	0.15 ml (1.09 mmol)

Ausbeute: 111 mg (0.32 mmol, 67 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 268.92 nm (10954).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3419 (m, br.), 3286 (m, br.), 2993 (w), 2956 (w), 2852 (w), 1741 (s, sh), 1716 (s), 1648 (m), 1621 (s), 1503 (m), 1460 (m), 1440 (s), 1402 (m), 1369 (m), 1335 (s), 1316 (m), 1252 (s), 1212 (s), 1162 (m), 1090 (m), 1052 (m), 1026 (m), 992 (m), 975 (m), 920 (w), 843 (w), 792 (w), 762 (w), 713 (w), 681 (w), 649 (w), 596 (w), 568 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 7.22 (br. s, 2H, NH), 5.98-5.82 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.37-5.22 (m, 4H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.62 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 164.1 (COOCH<sub>3</sub>), 153.7 (OCONH), 132.2 (CH=CH<sub>2</sub>), 119.7 (CH=CH<sub>2</sub>), 67.8 (OCH<sub>2</sub>), 53.6 (OCH<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

ESI MS: *m/z* (%) = 707 (4) [2M+Na]<sup>+</sup>, 643 (4), 402 (5), 399 (5) [M+K+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 383 (100) 519 (100) [M+Na+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 381 (2) [M+K]<sup>+</sup>, 365 (27) [M+Na]<sup>+</sup>, 360 (15) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 343 (64) [M+H]<sup>+</sup>, 311 (18), 278 (12).

HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 365.0961 gef. 365.0943.

EA: ber. C 48.26; H 5.40; N 8.04 für C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> × 1/3 H<sub>2</sub>O.  
gef. C 48.06; H 5.03; N 7.87.

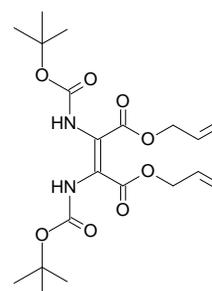
## 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-diallylester (AS-18Z)

Darstellung nach AAV 3:

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

M = 426.47

farbloses Öl



*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-allylester 0.248 g (0.90 mmol)

1 M Sulfurylchlorid-Lösung 1.13 ml (1.13 mmol)

Cyclohexen 1.37 ml (13.5 mmol)

Triphenylphosphan 59 mg (0.23 mmol)

Triethylamin 0.14 ml (1.0 mmol)

Ausbeute: 89 mg (0.21 mmol, 46 %)

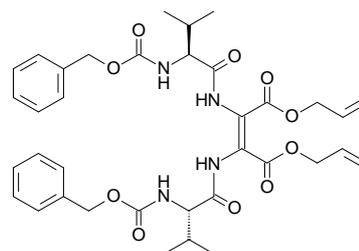
Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 4:1.

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\max}$ ( $\epsilon$ ) = 273.80 nm (37987).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3429 (s, br.), 2982 (w), 2936 (w), 1720 (s, sh), 1628 (m), 1485 (m), 1458 (m), 1394 (m), 1370 (s), 1321 (m), 1239 (s), 1153 (s), 1049 (w), 1022 (w), 990 (w), 932 (w), 874 (w), 838 (w), 817 (w), 772 (w), 746 (w), 592 (w) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 6.75 (br. s, 2H, NH), 5.99-5.86 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.34 und 5.26 (2dd, $J$ = 14.5 Hz und $J$ = 1.4 Hz, 4H, CH=CH <sub>2</sub> ), 4.68 (dt, $J$ = 4.6 Hz und $J$ = 1.2 Hz, 4H, OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 1.46 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta$ = 163.7 (COOCH <sub>2</sub> ), 153.0 (OCONH), 132.2 (CH=CH <sub>2</sub> ), 119.5 (CH=CH <sub>2</sub> ), 82.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 67.2 (OCH <sub>2</sub> ), 28.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). Das Doppelbindungssignal fehlt.
ESI MS:	$m/z$ (%) = 891 (5) [2M+K] <sup>+</sup> , 875 (17) [2M+Na] <sup>+</sup> , 613 (9), 581 (11), 569 (15), 525 (19), 490 (45), 465 (68) [M+K] <sup>+</sup> , 449 (100) [M+Na] <sup>+</sup> , 444 (46) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 427 (12) [M+H] <sup>+</sup> , 393 (21), 371 (5) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup> , 271 (17) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .
HR ESI MS	ber. für [M+Na] <sup>+</sup> 449.1900                      gef. 449.1913.

### 2,3-Bis(*N,N'*-benzyloxycarbonyl-L-valylamino)malein-säure-diallylester (C-Di-11Z)

#### Darstellung nach AAV 3:

C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>  
M = 692.77  
farbloses Öl



<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-L-valylamino-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-allylester	0.511 g (1.25 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.56 ml (1.56 mmol)
Cyclohexen	1.83 ml (19.0 mmol)
Triphenylphosphan	82 mg (0.31 mmol)
Triethylamin	0.19 ml (1.4 mmol)
Ausbeute:	313 mg (0.45 mmol, 72 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1.

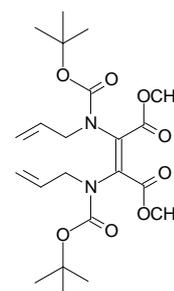
UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\max}$ ( $\epsilon$ ) = 279.57 nm (15606).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3297 (m, br.), 3065 (w), 3034 (w), 2964 (m), 2875 (w), 1736 (s, sh), 1694 (s, sh.), 1635 (m), 1587 (w), 1516 (s), 1468 (m), 1456 (m), 1365 (m), 1321 (s), 1287 (s), 1243 (s), 1201 (s), 1140 (m), 1042 (m), 996 (w), 932 (w), 842 (w), 822 (w), 774 (w), 740 (w), 697 (m), 620 (w) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 8.65 (br. s, 2H, NH), 7.36-7.29 (m, 10H, Ph), 5.98-5.85 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.52 (br. s, 2H, NH), 5.34 (dq, $J$ = 17.2 Hz und $J$ = 1.4 Hz, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ) und 5.25 (dd, $J$ = 10.3 Hz und $J$ = 1.3 Hz, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.12 und 4.96 (2d, $J$ = 12.0 Hz, 4H, COOCH <sub>2</sub> ), 4.67 (qdt, $J$ = 13.2 Hz

	und $J = 5.5$ Hz und $J = 1.2$ Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.21 (br. s, 2H, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.18-2.12 (m, 2H, $\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.99 und 0.93 (2d, $J = 6.9$ Hz, 12H, $\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).
$^{13}\text{C}$ -NMR:	( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta = 171.5$ (CONH), 163.2 ( $\text{COOCH}_2$ ), 157.4 (OCONH), 136.6 (arom. $\text{C}_q$ ), 132.0 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 129.2 (arom. CH), 128.9 (arom. CH), 128.8 (arom. CH), 124.4 (C=C), 119.8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 68.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 67.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 61.3 ( $\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.9 und 18.4 ( $\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 1408 (22) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1385 (3) $[2\text{M}+\text{H}]^+$ , 977 (33), 955 (38), 752 (20), 731 (6) $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 715 (34) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 710 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 693 (29) $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 550 (7). <sup>336</sup>
HR ESI MS	ber. für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 710.3401                      gef. 710.3421.
EA:	ber. C 62.40; H 6.41; N 8.09. gef. C 62.36; H 6.53; N 7.99.

### 2,3-Bis[*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]maleinsäure-dimethylester (AS-15Z)

#### Darstellung nach AAV 7:

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8$   
 $M = 454.52$   
 farbloser Feststoff



2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)maleinsäure dimethylester (AS-1Z)	0.131 g (0.35 mmol)
Kaliumcarbonat	0.732 g (5.3 mmol)
Allyliodid <sup>321</sup>	0.13 ml (1.4 mmol)
18-Krone-6	0.065 g (0.20 mmol)
Ausbeute:	128 mg (0.28 mmol, 80 %)

#### Darstellung nach AAV 6:

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)maleinsäure dimethylester (AS-1Z)	0.187 g (0.50 mmol)
Natriumhydrid	30 mg (1.25 mmol)
Allyliodid	0.19 ml (2.1 mmol)
Ausbeute:	164 mg (0.39 mmol, 77 %)
Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1.	

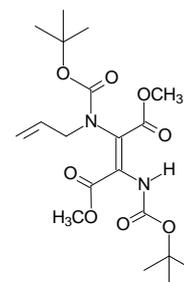
<sup>321</sup> In Abweichung von AAV 7 werden hier nur 2 Äquivalente Allyliodid pro NH eingesetzt.

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\max}$ ( $\epsilon$ ) = 283.16 nm (10261).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3451 (w, sh), 3086 (w), 2983 (m), 2955 (m), 2927 (m), 2854 (m), 1733 (s), 1713 (s), 1644 (w), 1607 (m), 1458 (m), 1438 (m), 1394 (m), 1371 (s, sh), 1274 (s), 1246 (s), 1210 (s), 1142 (s), 1020 (w), 988 (w), 951 (w), 918 (m), 890 (w), 856 (m), 783 (m), 772 (m), 758 (w), 688 (w), 661 (w), 639 (w) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 5.99-5.86 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.19-5.13 (m, 4H, CH=CH <sub>2</sub> ), 3.92 (br. s, 4H, NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 3.73 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 1.40 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta$ = 166.0 (COOCH <sub>3</sub> ), 153.5 (OCONH), 133.5 (CH=CH <sub>2</sub> ), 132.2 (C=C), 118.9 (CH=CH <sub>2</sub> ), 83.2 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 53.2 (OCH <sub>3</sub> ), 50.5 (NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 28.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 931 (14) [2M+Na] <sup>+</sup> , 514 (5), 507 (5), 493 (9) [M+K] <sup>+</sup> , 477 (100) [M+Na] <sup>+</sup> , 472 (22) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 455 (10) [M+H] <sup>+</sup> , 421 (10), 399 (10) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup> , 355 (2) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 299 (61) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 267 (7), 255 (19) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -2CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 223 (4).
HR ESI MS	ber. für [M+Na] <sup>+</sup> 477.2213      gef. 477.2213.
EA:	ber. C 57.38; H 7.59; N 6.08 für C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> × 1/3 H <sub>2</sub> O. gef. C 57.54; H 7.53; N 6.09.

Bei der Durchführung nach AAV 6 entsteht als unpolares Nebenprodukt die monoallylierte Verbindung:

**2-[N-Allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-3-(*N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-fumarsäure-dimethylester (AS-16E)**

C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>  
M = 414.46  
farbloses Öl



Ausbeute: 18 mg (0.04 mmol, 9 %)

<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 9.84 (br. s, 1H, NH), 5.91-5.80 (m, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.14-5.04 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 4.15-4.05 (m, 1H, NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 3.99 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.91 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.98-3.70 (m, 1H, NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 1.47 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.39 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta$ = 168.8 (COOCH <sub>3</sub> ), 163.3 (COOCH <sub>3</sub> ), 155.9 (OCONH), 151.4 (OCONH), 144.3 (C=C-NH), 134.2 (CH=CH <sub>2</sub> ), 118.4 (CH=CH <sub>2</sub> ), 109.9 (C=C-NH), 83.4 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 81.1 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 53.9 (NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 53.4 (OCH <sub>3</sub> ), 52.5 (OCH <sub>3</sub> ), 28.8 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 28.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). <sup>322</sup>

<sup>322</sup> Die Zuordnung der Doppelbindungssignale erfolgt in Analogie zur strukturähnlichen Verbindung AS-5E, für die die Zuordnung durch zusätzliche Aufnahme zweidimensionaler NMR-Spektren (HMBC etc.) belegt ist.

<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz): δ = 9.85 (br. s, 1H, NH), 5.89-5.83 (m, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.17-5.05 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 4.10-4.07 (dd, <i>J</i> = 14.4 Hz und <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H, NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 3.85 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.75 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.73-3.70 (m, 1H, NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 1.45 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.38 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 150 MHz): δ = 168.7 (C=O), 163.4 (C=O), 155.9 (OCONH), 151.4 (OCONH), 144.3 (C=C-NH), 134.2 (CH=CH <sub>2</sub> ), 118.4 (CH=CH <sub>2</sub> ), 109.8 (C=C-NH), 83.3 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 81.1 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 53.9 (NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 53.5 (OCH <sub>3</sub> ), 52.5 (OCH <sub>3</sub> ), 28.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 28.6 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
ESI MS:	<i>m/z</i> (%) = 867 (1) [2M+K] <sup>+</sup> , 851 (29) [2M+Na] <sup>+</sup> , 498 (10), 474 (32), 453 (6) [M+K] <sup>+</sup> , 437 (69) [M+Na] <sup>+</sup> , 432 (7) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 359 (16) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup> , 315 (58) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 303 (29), 259 (100) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .
HR ESI MS	ber. für [M+Na] <sup>+</sup> 437.1900                      gef. 437.1974.

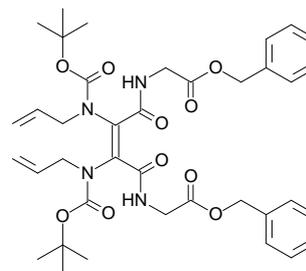
### 1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-maleoyl]-bis-glycin-benzylester (*N*-Di-3Z)

Darstellung nach AAV 7:

C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>

M = 720.82

farbloser  
Feststoff



1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-maleoyl]-bis-glycin-benzylester (*N*-Di-1Z)

Kaliumcarbonat

Allyliodid

18-Krone-6

58 mg (0.09 mmol)

0.150 g (1.08 mmol)

0.07 ml (0.72 mmol)

0.013 g (0.05 mmol)

Ausbeute: 32 mg (44 μmol, 49 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1 → 3:2.

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub>(ε) = 280.21 (5484) nm.

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3416 (s, br.), 3263 (m), 3068 (m), 2979 (m), 2931 (m), 1738 (s, sh), 1713 (s), 1677 (m), 1648 (s), 1604 (w), 1531 (m, sh), 1455 (m), 1388 (m), 1368 (m), 1320 (w), 1281 (m), 1255 (m), 1197 (s), 1145 (s), 1055 (w), 994 (w), 932 (w), 854 (w), 772 (w), 752 (w), 734 (w), 697 (w), 578 (w), 462 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.35-7.31 (m, 10H, Ph), 6.55 (br. s, 2H, NH), 6.11-5.97 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.25-5.17 (m, 4H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.10 (s, 4H, COOCH<sub>2</sub>), 4.21-3.62 (br. m, 8H, NH-CH<sub>2</sub>-CO und NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1.40 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 169.9 (C=O), 165.3 (CONH), 153.8 (OCONH), 135.8 (arom. C<sub>q</sub>), 134.2 (CH=CH<sub>2</sub>), 131.4 (br., C=C), 129.3 (arom. CH),

	129.2 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 119.6 (CH=C $\underline{\text{H}}_2$ ), 83.1 (C(CH $\underline{\text{C}}_3$ ) $\underline{\text{C}}_3$ ), 67.8 (COOCH $\underline{\text{C}}_2$ ), 51.0 (NCH $\underline{\text{C}}_2$ CH=CH $\underline{\text{C}}_2$ ), 42.9 (NH-CH $\underline{\text{C}}_2$ -CO), 28.8 (C(CH $\underline{\text{C}}_3$ ) $\underline{\text{C}}_3$ ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 1480 (29) [2M+K] $\underline{\text{C}}_3^+$ , 1464 (100) [2M+Na] $\underline{\text{C}}_3^+$ , 1459 (20) [2M+NH $\underline{\text{C}}_4$ ] $\underline{\text{C}}_3^+$ , 1133 (4), 760 (33) [M+K] $\underline{\text{C}}_3^+$ , 744 (49) [M+Na] $\underline{\text{C}}_3^+$ , 739 (30) [M+NH $\underline{\text{C}}_4$ ] $\underline{\text{C}}_3^+$ , 721 (35) [M+H] $\underline{\text{C}}_3^+$ , 557 (86), 412 (20), 299 (4), 100 (8).
HR ESI MS	ber. für [M+H] $\underline{\text{C}}_3^+$ 721.3449                      gef. 721.3450.

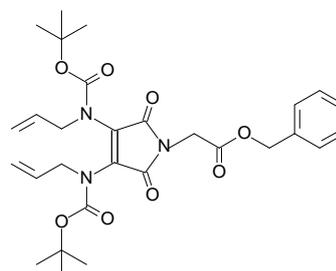
Als unpolares Nebenprodukt entsteht bei der Allylierungsreaktion das diallylierte Maleinimid:

### 2-[3,4-Bis[*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-essigsäure-benzylester (49)

C $\underline{\text{C}}_{29}$ H $\underline{\text{C}}_{37}$ N $\underline{\text{C}}_3$ O $\underline{\text{C}}_8$

M = 555.63

gelber, fluoreszierender Feststoff



Ausbeute: 18 mg (32  $\mu$ mol, 36 %)

$\underline{\text{H}}^1$ -NMR: (CDCl $\underline{\text{C}}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.37-7.31 (m, 5H, Ph), 5.92-5.68 (m, 2H, CH=C $\underline{\text{H}}_2$ ), 5.21-5.10 (m, 6H, COOCH $\underline{\text{C}}_2$  und CH=C $\underline{\text{H}}_2$ ), 4.29 (s, 2H, NCH $\underline{\text{C}}_2$ CO), 4.08 (br. d,  $J$  = 4.9 Hz, 4H, NCH $\underline{\text{C}}_2$ CH=CH $\underline{\text{C}}_2$ ), 1.44 (s, 18H, C(CH $\underline{\text{C}}_3$ ) $\underline{\text{C}}_3$ ).

$\underline{\text{C}}^{13}$ -NMR: (CDCl $\underline{\text{C}}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 167.5, 166.4 (COOCH $\underline{\text{C}}_2$  und C=C-CO $\underline{\text{N}}$ ), 153.1 (OCONH), 135.7 (arom. C $\underline{\text{C}}_q$ ), 132.9 (CH=C $\underline{\text{H}}_2$ ), 131.7 (C=C), 129.3 (arom. CH), 129.2 (arom. CH), 128.9 (arom. CH), 119.3 (CH=C $\underline{\text{H}}_2$ ), 83.5 (C(CH $\underline{\text{C}}_3$ ) $\underline{\text{C}}_3$ ), 68.1 (COOCH $\underline{\text{C}}_2$ ), 50.0 (NCH $\underline{\text{C}}_2$ CH=CH $\underline{\text{C}}_2$ ), 39.7 (NHCH $\underline{\text{C}}_2$ CO), 28.6 (C(CH $\underline{\text{C}}_3$ ) $\underline{\text{C}}_3$ ).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 1134 (3) [2M+Na] $\underline{\text{C}}_3^+$ , 925 (2), 909 (5), 716 (4), 594 (39) [M+K] $\underline{\text{C}}_3^+$ , 578 (100) [M+Na] $\underline{\text{C}}_3^+$ , 573 (50) [M+NH $\underline{\text{C}}_4$ ] $\underline{\text{C}}_3^+$ , 400 (8), 286 (23), 100 (16).

HR ESI MS ber. für [M+Na] $\underline{\text{C}}_3^+$  578.2478                      gef. 578.2499.

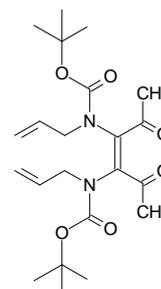
### (3Z)-3,4-Bis[*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-hexen-2,5-dion (163-Z)<sup>323</sup>

Darstellung nach AAV 7:

C $\underline{\text{C}}_{22}$ H $\underline{\text{C}}_{34}$ N $\underline{\text{C}}_2$ O $\underline{\text{C}}_6$

M = 422.52

farbloser Feststoff



<sup>323</sup> Zur semisystematischen Nomenklatur der Ketodimere vgl. Fußnote<sup>295</sup>.

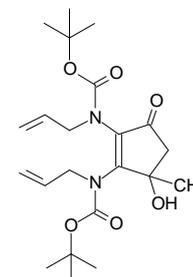
(3E)-3,4-Bis(N,N'-tert-butyloxycarbonylamino)-hexen-2,5-dion ( <b>95-E</b> )	53 mg (0.155 mmol)
Kaliumcarbonat	0.321 g (2.32 mmol)
Allyliodid	0.11 ml (1.24 mmol)
18-Krone-6	28 mg (0.12 mmol)
Ausbeute:	45 mg (0.11 mmol, 69 %)
Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1.	

<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): δ = 6.03-5.89 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.21 (br. s, 2H) und 5.17 (d, J = 2.89 Hz, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 3.91 (br. s, 4H, NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 2.16 (s, 6H, COCH <sub>3</sub> ), 1.42 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): δ = 198.0 (CO), 153.8 (OCONH), 133.3 (CH=CH <sub>2</sub> ), 119.8 (CH=CH <sub>2</sub> ), 83.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 51.2 (NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 28.7 (COCH <sub>3</sub> ), 28.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). Das Doppelbindungssignal ist nicht sichtbar.
ESI MS:	m/z (%) = 900 (17), 468 (2), 461 (17) [M+K] <sup>+</sup> , 445 (31) [M+Na] <sup>+</sup> , 455 (92) [M+H] <sup>+</sup> , 323 (100) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 267 (8) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 423.2495                      gef.423.2507.

Als unpolares Nebenprodukt entsteht die isomere, diallylierte cyclisierte Verbindung:

**2,3-Bis[N,N'-allyl(tert-butyloxycarbonyl)amino]-4-hydroxy-4-methyl-cyclopent-2-en-1-on (164)<sup>324</sup>**

C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>  
M = 422.52  
farbloser Feststoff



Ausbeute: 11 mg (0.03 mmol, 17 %)

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): λ <sub>max</sub> (ε) = 271.52 nm (18587).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 (s, br.), 3084 (m), 2981 (m), 2934 (m), 1748 (s), 1705 (s), 1604 (s, sh), 1551 (m), 1479 (w), 1457 (w), 1394 (m), 1370 (s), 1286 (s, sh), 1255 (m), 1213 (m), 1140 (s), 1084 (w), 1058 (w), 993 (w), 923 (w), 842 (w), 793 (w), 770 (w), 611 (w), 462 (w) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): δ = 5.94-5.83 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.29-5.08 (m, 5H, OH und CH=CH <sub>2</sub> ), 4.01 (br. s, 4H, NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 2.91 und 2.54 (2d, J = 17.3 Hz, 2H, COCH <sub>2</sub> C(OH)CH <sub>3</sub> ), 1.69 (s, 3H, C(OH)CH <sub>3</sub> ), 1.47 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.39 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 150 MHz): δ = 156.0 (C=C <sup>3</sup> ), 155.4 (OCONH), 152.1 (OCONH), 134.5 (CH=CH <sub>2</sub> ), 134.3 (CH=CH <sub>2</sub> ), 119.0 (CH=CH <sub>2</sub> ), 118.3 (CH=CH <sub>2</sub> ), 113.9 ( <sup>2</sup> C=C), 84.0 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 80.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 51.6 (NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ),

<sup>324</sup> Zur semisystematischen Nomenklatur der 2,3-Diaminocyclopentenone vgl. Fußnote<sup>311</sup>.

47.0 (NCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 46.4 (COCH<sub>2</sub>C(OH)CH<sub>3</sub>), 29.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.3 (C(OH)CH<sub>3</sub>). Die Signale für die Ketogruppe und das quartäre C-Atom (C(OH)CH<sub>3</sub>) sind nicht sichtbar.

ESI MS:  $m/z$  (%) = 867 (5) [2M+Na]<sup>+</sup>, 845 (6) [2M+H]<sup>+</sup>, 486 (1), 461 (5) [M+K]<sup>+</sup>, 445 (31) [M+Na]<sup>+</sup>, 423 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 367 (3) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 103 (6).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 423.2495 gef. 423.2499.

## 12.11.2 Metathese-Reaktionen

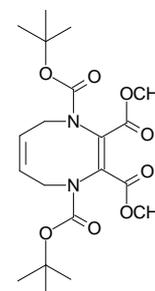
### 5,8-Dihydro-1,4-diazocin-1,2,3,4-tetracarbonsäure-1,4-di-*tert*-butylester-2,3-dimethylester (213)

Darstellung nach AAV 13:

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

M = 426.46

schwach brauner Feststoff



2,3-Bis[*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]maleinsäure-dimethylester (**AS-15Z**)

127 mg (0.28 mmol)

Benzyliden-bis-(tricyclohexylphosphin)rutheniumdichlorid **194**

23 mg (0.03 mmol)

Ausbeute: 115 mg (0.27 mmol, 96 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 5:2.

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 291.96 nm (12324).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3441 (m, br.), 3042 (w), 2981 (m), 2951 (m), 1723 (s, sh), 1603 (m), 1478 (m), 1438 (m), 1392 (m), 1369 (s), 1331 (m), 1306 (m), 1273 (s), 1248 (s), 1199 (m), 1161 (s), 1080 (m), 1018 (m), 954 (w), 927 (w), 910 (w), 901 (w), 864 (m), 829 (m), 772 (m), 754 (w), 732 (w), 680 (w), 621 (w), 538 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 5.89 (br. s, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 3.97 (br. s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 3.75 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 165.6 (COOCH<sub>3</sub>), 152.9 (OCONH), 129.4 (CH=CH), 83.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.2 (OCH<sub>3</sub>), 47.1 (NCH<sub>2</sub>CH=CH), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

ESI MS:  $m/z$  (%) = 875 (8) [2M+Na]<sup>+</sup>, 853 (6) [2M+H]<sup>+</sup>, 486 (16), 465 (8) [M+K]<sup>+</sup>, 449 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 444 (54) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 427 (3) [M+H]<sup>+</sup>, 371 (8) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 347 (12), 315 (22), 283 (11), 271 (6) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 239 (20).

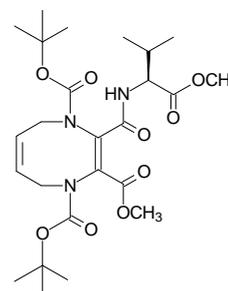
HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 449.1900 gef. 449.1896.

EA: ber. C 56.13; H 7.09; N 6.57.  
gef. C 56.11; H 7.05; N 6.44.

**5,8-Dihydro-1,4-diazocin-1,2,3,4-tetracarbonsäure-1,4-di-*tert*-butylester-2-methylester-3-L-valyl-methylester (219)<sup>325</sup>**

**Darstellung in zwei Stufen nach AAV 16 und AAV 20:**

C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>  
M = 525.60  
farbloser Feststoff



*Stufe I - AAV 16:*

5,8-Dihydro-1,4-diazocin-1,2,3,4-tetracarbonsäure-1,4-di- <i>tert</i> -butylester-2,3-dimethylester ( <b>213</b> )	43 mg (0.10 mmol)
Lithiumhydroxid Monohydrat	15 mg (0.35 mmol)

*Stufe II - AAV 20:*

5,8-Dihydro-1,4-diazocin-1,2,3,4-tetracarbonsäure-1,4-di- <i>tert</i> -butylester-2-methylester	41 mg (0.10 mmol)
Valin-methylester-hydrochlorid	37 mg (0.22 mmol)
<i>N</i> -Ethylmorpholin	0.06 ml (0.44 mmol)
HOBt	45 mg (0.33 mmol)
EDC x HCl	41 mg (0.21 mmol)

Ausbeute: 15 mg (0.03 mmol, 29 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2.

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 286.76 nm (12209).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3430 (m, br.), 2977 (m, sh), 1739 (s), 1716 (s), 1611 (m), 1522 (w), 1438 (m), 1369 (s), 1313 (w), 1265 (m), 1241 (m), 1199 (m), 1159 (s), 1085 (w), 1018 (w), 910 (w), 864 (w), 830 (w), 792 (w), 771 (w), 730 (w), 551 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 6.28 (br. d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.88 (br. s, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 4.53 (br. ps-t, *J* = 6.5 Hz, 1H, NH-CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.15-4.07 (m, 3H) und 3.93-3.74 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.17-2.11 (m, 1H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.98-0.88 (m, 6H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 172.9 (COOCH<sub>3</sub>), 164.6 (C=C-C=O), 164.5 (C=C-C=O), 153.4 (CONH), 129.7 (CH=CH), 83.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 58.4 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 53.1 (OCH<sub>3</sub>), 52.8 (OCH<sub>3</sub>), 47.5 (NCH<sub>2</sub>CH=CH), 32.6 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.4 und 18.8 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Die Doppelbindungssignale fehlen.

ESI MS: *m/z* (%) = 1089 (8) [2M+K]<sup>+</sup>, 1073 (8) [2M+Na]<sup>+</sup>, 1051 (22) [2M+H]<sup>+</sup>, 701 (2), 564 (43) [M+K]<sup>+</sup>, 548 (84) [M+Na]<sup>+</sup>, 543 (13) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 526 (100) [M+H]<sup>+</sup>,

<sup>325</sup> Die Nomenklatur nach IUPAC für Verbindung **219** lautet: 3-[(2*S*)-1-Methoxycarbonyl-2-methylpropylcarbamoyl]-5,8-dihydro-1,4-diazocin-1,2,4-tricarbonsäure-1,4-di-*tert*-butylester-2-methylester.

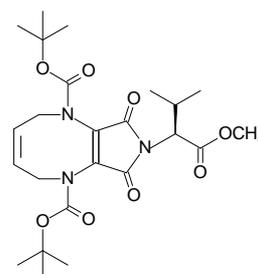
494 (9), 470 (16) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 426 (2) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 370 (2) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 526.2765 gef. 526.2783.

### 8-[(1-Methoxycarbonyl)-2-methylpropyl]-2,5,8,9-tetrahydro-7,9-dioxo-7H-pyrrolo[3,4-b][1,4]diazocin-1,6-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester (220)

Darstellung in zwei Stufen nach AAV 17 und AAV 20:

C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>  
M = 493.56  
farbloser Feststoff



Stufe I - AAV 17:

5,8-Dihydro-1,4-diazocin-1,2,3,4-tetracarbonsäure-  
1,4-di-*tert*-butylester-2,3-dimethylester (**213**)

43 mg (0.10 mmol)

Natriumhydroxid

17 mg (0.42 mmol)

Stufe II - AAV 20:

5,8-Dihydro-1,4-diazocin-1,2,3,4-tetracarbonsäure-  
1,4-di-*tert*-butylester-2-methylester

41 mg (0.10 mmol)

Valin-methylester-hydrochlorid

37 mg (0.22 mmol)

*N*-Ethylmorpholin

0.06 ml (0.44 mmol)

HOBt

45 mg (0.33 mmol)

EDC x HCl

41 mg (0.21 mmol)

Ausbeute: 10 mg (0.02 mmol, 20 %) <sup>326</sup>

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:5.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 5.88 (br. d, *J* = 2.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 4.13-3.77 (m, 3H, NH-CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und NCH<sub>2</sub>CH=CH), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57-3.43 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 2.12-2.04 (m, 1H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.99-0.90 (m, 6H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 165.7, 165.4, 164.7 (2C=C-C=O und COOCH<sub>3</sub>), 153.7 (OCONH), 153.0 (OCONH), 130.3 (CH=CH), 129.4 (CH=CH), 83.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.6 (OCH<sub>3</sub>), 48.4 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 43.1 (NCH<sub>2</sub>CH=CH), 31.0 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.4 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Die Doppelbindungssignale fehlen.

ESI MS: *m/z* (%) = 1184 (100), 603 (35), 494 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

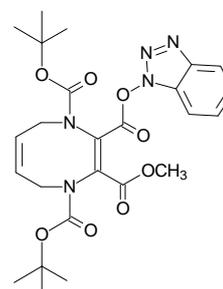
HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 494.2502 gef. 494.2510.

<sup>326</sup> Die Substanz ist nicht vollständig frei von Verunreinigungen (vgl. dazu ESI MS).

**3-[(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-yloxy)carbonyl]-5,8-dihydro-1,4-diazocin-1,2,4-tricarbonsäure-1,4-di-*tert*-butylester-2-methylester (221)**

**Darstellung in zwei Stufen nach AAV 18 und AAV 20:**

$C_{25}H_{31}N_5O_8$   
 $M = 529.55$   
 farbloser Feststoff



*Stufe I - AAV 18:*

5,8-Dihydro-1,4-diazocin-1,2,3,4-tetracarbonsäure-1,4-di-*tert*-butylester-2,3-dimethylester (**213**)

Natriumcyanid

31 mg (73  $\mu$ mol)  
 250 mg (4.9 mmol)

*Stufe II - AAV 20:*

5,8-Dihydro-1,4-diazocin-1,2,3,4-tetracarbonsäure-1,4-di-*tert*-butylester-2-methylester

Valin-methylester-hydrochlorid

*N*-Ethylmorpholin

HOBt

EDC  $\times$  HCl

3 mg (73  $\mu$ mol)  
 27 mg (0.17 mmol)  
 0.04 ml (0.32 mmol)  
 33 mg (0.24 mmol)  
 29 mg (0.15 mmol)

Ausbeute: 11 mg (0.02 mmol, 27 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 5:2.

$^1H$ -NMR: ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta = 8.04$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ph), 7.82 (br. s, 1H, Ph), 7.53 (br. s, 1H, Ph), 7.43 (br. t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ph), 5.96 (br. s, 2H,  $CH_2CH=CH$ ), 4.15-4.06 (m, 4H,  $NCH_2CH=CH$ ), 3.95 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 1.52 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.46 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ).

$^{13}C$ -NMR: ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta = 164.5$  ( $\underline{C}OOCH_3$ ), 161.3 ( $C=C-\underline{C}=O$ ), 154.0 ( $OCONH$ ), 144.1 (arom.  $C_q$ ), 129.5 ( $CH=CH$ ), 129.4 (arom. CH), 129.3 (arom. CH), 125.5 (arom. CH), 120.8 (arom. CH), 110.5 (arom.  $C_q$ ), 84.2 ( $\underline{C}(CH_3)_3$ ), 54.2 ( $OCH_3$ ), 47.6 ( $NCH_2CH=CH$ ), 28.7 ( $C(\underline{C}H_3)_3$ ). Die Doppelbindungssignale fehlen.

ESI MS:  $m/z$  (%) = 1098 (20)  $[2M+K]^+$ , 1082 (8)  $[2M+Na]^+$ , 815 (4), 616 (7), 594 (34), 568 (56)  $[M+K]^+$ , 552 (100)  $[M+Na]^+$ , 444 (10), 192 (29), 177 (38), 136 (52).

HR ESI MS ber. für  $[M+Na]^+$  552.2070 gef. 552.2088.

Als Nebenprodukt kann in Spuren die Monovalin-Verbindung **219** isoliert werden.

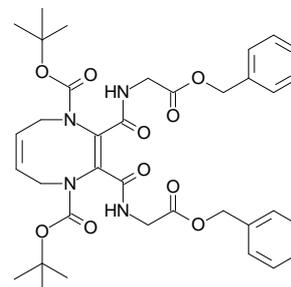
Ausbeute an **219**: nicht bestimmt

Die charakteristischen Daten von 5,8-Dihydro-1,4-diazocin-1,2,3,4-tetracarbonsäure-1,4-di-*tert*-butylester-2-methylester-3-L-valyl-methylester befinden sich diesem Kapitel (Kap. 12.11.2).

**5,8-Dihydro-1,4-diazocin-1,2,3,4-tetracarbonsäure-1,4-di-*tert*-butylester-2,3-glycyl-benzylester (222)<sup>327</sup>**

Darstellung nach AAV 13:

$C_{36}H_{44}N_4O_{10}$   
 $M = 692.77$   
farbloser Feststoff



1,1'-[2,3-Bis(*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-maleoyl]-bis-glycin-benzylester (**N-Di-3Z**) 28 mg (38  $\mu$ mol)  
Benzyliden-bis-(tricyclohexylphosphin)rutheniumdichlorid **194** 4 mg (4.0  $\mu$ mol)  
Ausbeute: 17 mg (24.5  $\mu$ mol, 65 %)  
Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 1:2.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 285.46 nm (13439).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3424$  (m, br.), 3037 (w, sh), 2979 (m), 2935 (m), 1753 (s), 1715 (s), 1655 (s), 1605 (m), 1532 (m), 1478 (w), 1456 (m,sh), 1368 (s, sh), 1328 (m), 1256 (m), 1224(s), 1161 (s, sh), 1070 (w), 1030 (w), 966 (w, sh), 866 (w), 831 (w), 753 (m, sh), 698 (m), 674 (w), 459 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 7.34$ -7.31 (m, 10H, Ph), 6.69 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 5.88 (br. s, 2H, NH), 5.10 (s, 4H, COOCH<sub>2</sub>), 4.05 (d,  $J = 5.3$  Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.99 (br. s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 1.38 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 170.2$  (COOCH<sub>2</sub>), 165.1 (CONH), 153.3 (OCONH), 135.8 (arom. C<sub>q</sub>), 132.8 (br., C=C), 129.3 (CH=CH), 129.2 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 128.9 (arom. CH), 83.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.8 (COOCH<sub>2</sub>), 47.4 (NCH<sub>2</sub>CH=CH), 43.0 (NHCH<sub>2</sub>CO), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 715 (3) [M+Na]<sup>+</sup>, 693 (2) [M+H]<sup>+</sup>, 551 (8), 416 (13), 307 (30), 289 (13), 154 (100).

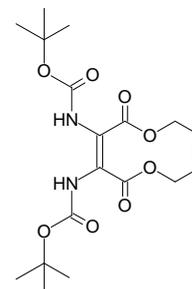
HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 715.2955 gef. 715.2920

<sup>327</sup> Die Nomenklatur nach IUPAC für Verbindung **222** lautet: 2,3-Bis-(benzyloxycarbonylmethyl-carbamoyl)-5,8-dihydro-1,4-diazocin-1,4-dicarbonsäure-di- *tert*-butylester.

**3,4-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-7,10-dihydro-1,6-dioxecin-2,5-dion (224)**<sup>328</sup>

Darstellung nach AAV 13:

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>  
M = 398.41  
farbloser Feststoff



2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)  
maleinsäure-diallylester (**AS-18Z**)

43 mg (0.10 mmol)

Benzyliden-bis-(tricyclohexylphosphin)rutheniumdichlorid **194**

8 mg (0.01 mmol)

Ausbeute: 20 mg (0.05 mmol, 50 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 279.50 nm (13584).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3412 (m, br.), 2981 (m), 2936 (w), 1733 (s, sh), 1630 (m, sh), 1482 (m, sh), 1394 (m), 1370 (m), 1320 (m), 1238 (m), 1156 (s), 1051 (w), 1024 (w), 976 (w), 867 (w), 839 (w), 773 (w), 597 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.14 (br. s, 2H, NH), 5.87 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 4.80 (dd, *J* = 2.8 Hz und *J* = 1.0 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>CH=CH), 1.46 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 164.6 (C=O), 153.1 (OCONH), 129.2 (CH=CH), 123.9 (C=C), 83.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.3 (OCH<sub>2</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

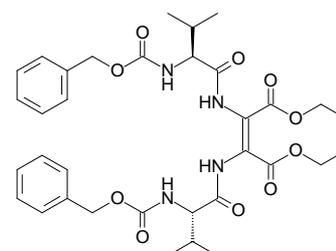
ESI MS: *m/z* (%) = 835 (1) [2M+K]<sup>+</sup>, 819 (38) [2M+Na]<sup>+</sup>, 652 (10), 481 (12), 458 (13), 453 (23), 437 (7) [M+K]<sup>+</sup>, 421 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 399 (12) [M+H]<sup>+</sup>, 343 (4) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 287 (16), 243 (55) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 173 (10).

HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 421.1587 gef. 421.1588.

**3,4-Bis(*N,N'*-benzyloxycarbonyl-L-valylamino)-7,10-dihydro-1,6-dioxecin-2,5-dion (225)**

Darstellung nach AAV 13:

C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>  
M = 664.71  
farbloser  
Feststoff



<sup>328</sup> Auch für die folgenden cyclischen Systeme erfolgt die Nomenklatur mit semisystematischen Namen (vgl. auch Fußnote<sup>295</sup> und <sup>337</sup> etc.), bei denen das jeweilige Ringsystem als Grundkörper dient.

2,3-Bis(*N,N'*-benzyloxycarbonyl-L-valylamino)maleinsäure-diallylester (**C-Di-11Z**) 104 mg (0.15 mmol)

Benzylden-bis-(tricyclohexylphosphin)rutheniumdichlorid **194** 12 mg (0.015 mmol)

Ausbeute: 58 mg (0.09 mmol, 50 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 1:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 282.03 nm (13866).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3386 (m, br.), 3034 (w), 2966 (m, sh), 1730 (s), 1694 (s), 1635 (m), 1513 (s, sh), 1373 (m), 1330 (m,sh), 1233 (m), 1198 (m), 1110 (w), 1028 (w, sh), 979 (w), 775 (w), 741 (w), 698 (m), 580 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 8.90 (br. s, 2H, NH), 7.31-7.28 (m, 10H, Ph), 5.88 (t, *J* = 2.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 5.77 (br. d, *J* = 7.6 Hz, 2H, NH), 5.11-5.01 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 4.83 und 4.52 (2d, *J* = 12.5 Hz, 4H, COOCH<sub>2</sub>), 4.44 (br. s, 2H, NH-CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.19-2.04 (m, 2H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.01 und 0.95 (2d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 172.5 (CONH), 163.6 (COOCH<sub>2</sub>), 157.7 (OCONH), 136.6 (arom. C<sub>q</sub>), 129.3 (CH=CH), 129.2 (arom. CH), 128.8 (arom. CH), 128.7 (arom. CH), 126.2 (C=C), 68.0 (OCH<sub>2</sub>), 62.4 (OCH<sub>2</sub>), 60.7 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 32.3 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.7 und 18.2 (CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

ESI MS: *m/z* (%) = 1351 (20) [2M+Na]<sup>+</sup>, 1329 (3) [2M+H]<sup>+</sup>, 955 (5), 725 (3), 687 (31) [M+Na]<sup>+</sup>, 682 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 665 (46) [M+H]<sup>+</sup>, 522 (10), 300 (40), 261 (55), 256 (83), 239 (76).

HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 687.2642 gef. 687.2675.

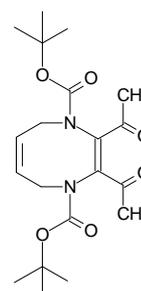
## 2,3-Diacetyl-5,8-dihydro-1,4-diazocin-1,4-dicarbon säure-di-*tert*-butylester (**226**)

Darstellung nach AAV 13:

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

M = 394.47

farbloser Feststoff



(3*Z*)-3,4-Bis[*N,N'*-allyl(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-hexen-2,5-dion (**163**)

40 mg (95  $\mu$ mol)

Benzylden-bis-(tricyclohexylphosphin)rutheniumdichlorid **194**

8 mg (10  $\mu$ mol)

Ausbeute: 27 mg (68  $\mu$ mol, 72 %; jedoch 89 % bezogen auf die tatsächlich umgesetzten 76  $\mu$ mol Edukt)<sup>329</sup>

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1.

<sup>329</sup> Es werden 8 mg (0.019 mmol; 20 %) des Edukts **163** reisoliert.

$^1\text{H-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): $\delta = 5.89$ (br. t, $J = 2.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.98 (s, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.23 (s, 6H, $\text{COCH}_3$ ), 1.41 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).
$^{13}\text{C-NMR}$ :	( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): $\delta = 197.2$ (CO), 153.6 (OCONH), 138.4 (C=C), 129.3 (CH=CH), 83.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 47.4 ( $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.0 ( $\text{COCH}_3$ ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 827 (7) $[2\text{M}+\text{K}]^+$ , 811 (9) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 633 (8), 611 (10), 458 (6), 433 (57) $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 417 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 395 (79) $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 339 (43) $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ , 295 (23) $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$ , 283 (42), 239 (36) $[\text{M}+\text{H}-2\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$ , 103 (8).
HR ESI MS	ber. für $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.2182                      gef. 395.2202.

Die Daten für die Umsetzung von Verbindung **227** zum cyclischen Aldolprodukt können Kapitel 12.9.1 entnommen werden.

### 12.11.3 Metathese-Reaktionen zur Bestätigung der *Z*-Konfiguration

- Die charakteristischen Daten für 2,3-Dicyano-5,8-dihydro-1,4-diazocin-1,4-dicarbon-säure-di-*tert*-butylester (**229**) befinden sich in Kapitel 12.6.6.
- Die charakteristischen Daten für 7,15-Dioxo-2,5,7,9,10,12,13,15-octahydro[1,4,7]trioxa-cycloundecino[9,10-*b*][1,4]diazocin-1,6-dicarbon-säure-di-*tert*-butylester (**246**) befinden sich in Kapitel 12.12.3.

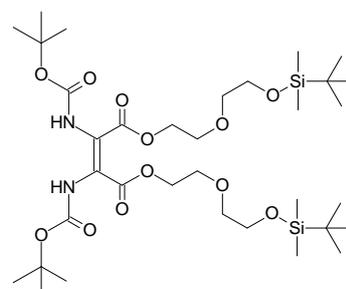
## 12.12 Arbeitsvorschriften zu Kapitel 10

### 12.12.1 Schrittweiser Aufbau des Cyclodocosadien-Dimeren

#### 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-bis-{2-[2-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxy)-ethoxy]-ethyl}ester (**AS-26Z**)

Darstellung nach AAV 3:

$\text{C}_{34}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Si}_2$   
 M = 751.08  
 farbloses Öl



<i>N-tert</i> -Butyloxycarbonylamino-DL-( $\alpha$ -ethylthioglycyl)-{2-[2-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-ethoxy]-ethyl}ester ( <b>240</b> ) <sup>330</sup>	0.200 g (0.46 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	0.58 ml (0.58 mmol)
Cyclohexen	0.99 ml (6.9 mmol)
Triphenylphosphan	30 mg (0.12 mmol)
Triethylamin	0.07 ml (0.52 mmol)

Ausbeute: 25 mg (0.03 mmol, 14 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 7:2.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 276.32 nm (13295).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3468 (s, br.), 3236 (m, sh), 2975 (m), 2934 (m), 1731 (s), 1710 (s), 1638 (m), 1521 (m), 1455 (m), 1390 (m), 1369 (m), 1333 (m), 1247 (s), 1273 (s), 1158 (s), 1121 (m, sh), 1073 (m), 1054 (m), 1029 (m), 968 (w), 932 (w), 893 (w), 845 (w), 811 (w), 770 (w), 742 (w), 543 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 6.76 (br. s, 2H, NH), 4.34 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 4H) und 3.73 (ps-q,  $J$  = 5.0 Hz, 8H) und 3.54 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 4H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O), 1.46 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.89 (s, 18H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 0.06 (s, 12H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 163.8 (COOCH<sub>2</sub>), 152.9 (OCONH), 82.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 73.3 (OCH<sub>2</sub>), 69.4 (OCH<sub>2</sub>), 65.7 (OCH<sub>2</sub>), 63.4 (OCH<sub>2</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.6 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

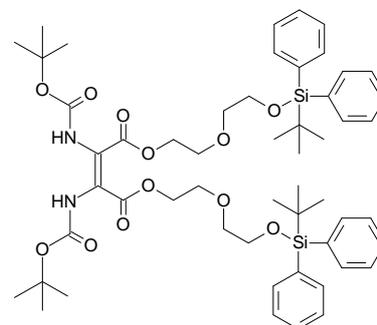
ESI MS:  $m/z$  (%) = 773 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 768 (68) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 751 (18) [M+H]<sup>+</sup>, 651 (16) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 449 (26).<sup>331</sup>

HR ESI MS ber. für [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 768.4498 gef. 768.4595.

### 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-bis-{2-[2-(*tert*-butyl-diphenylsilyloxy)-ethoxy]-ethyl}ester (AS-27Z)

Darstellung nach AAV 3:

C<sub>54</sub>H<sub>74</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>Si<sub>2</sub>  
M = 999.36  
farbloser Schaum



<sup>330</sup> Die Darstellung des Edukts **240** erfolgt gemäß AAV 16 und AAV 25 mit einer Ausbeute von 80 % über zwei Stufen.

<sup>331</sup> Die angegebenen Massen sind bzgl. der oben angegebenen rel. Molekülmasse wegen des Fehlers, der bei hohen Massen auftritt (vgl relative Masse  $M_r$  = 751.08  $\leftrightarrow$  absolute Masse  $M$  = 750.4154), jeweils um eine Einheit zu niedrig.

<i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonylamino-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycyl-{2-[2-( <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy)-ethoxy]-ethyl}ester ( <b>241</b> ) <sup>332</sup>	0.366 g (0.67 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	0.81 ml (0.81 mmol)
Cyclohexen	0.99 ml (9.75 mmol)
Triphenylphosphan	43 mg (0.16 mmol)
Triethylamin	0.10 ml (0.73 mmol)

Ausbeute: 239 mg (0.24 mmol, 75 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1.

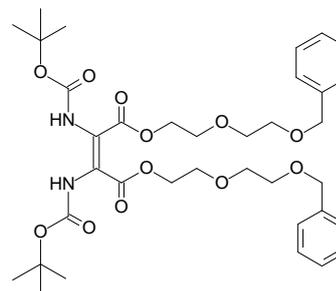
UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\max}$ ( $\epsilon$ ) = 270.63 nm (2770).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3306 (m, br.), 3072 (m), 2932 (s, sh), 2859 (s, sh), 1732 (s, sh), 1633 (m), 1590 (w), 1472 (s, sh), 1428 (s), 1392 (s), 1369 (m, sh), 1312 (s, sh), 1239 (s), 1152 (s), 1112 (s), 1048 (s), 958 (m), 823 (m), 739 (s), 703 (s), 614 (s), 506 (m, sh) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 7.67 und 7.66 (2d, $J$ = 7.5 Hz, 8H, Ph), 7.39-7.36 (m, 12H, Ph), 6.72 (br. s, 2H, NH), 4.31 und 3.78 und 3.69 und 3.57 (4t, $J$ = 5.1 Hz, 16H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O), 1.44 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.05 (s, 18H, SiPh <sub>2</sub> (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta$ = 163.8 (C(=O)OCH <sub>2</sub> ), 152.9 (OCONH), 136.3 (arom. CH), 134.4 (arom. C <sub>q</sub> ), 130.3 (arom. CH), 128.3 (arom. CH), 122.1 (br., C=C), 82.8 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 73.1 (OCH <sub>2</sub> ), 69.7 (OCH <sub>2</sub> ), 65.8 (OCH <sub>2</sub> ), 64.1 (OCH <sub>2</sub> ), 28.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 27.5 (SiC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 19.9 (SiC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>1</sup> H-NMR:	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 300 MHz): $\delta$ = 8.80 (br. s, 2H, NH), 7.63 und 7.62 (2d, $J$ = 6.9 Hz, 8H, Ph), 7.43-7.41 (m, 12H, Ph), 4.08 und 3.70 und 3.55 und 3.50 (4t, $J$ = 5.0 Hz, 16H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O), 1.36 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 0.98 (s, 18H, SiPh <sub>2</sub> (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )).
<sup>13</sup> C-NMR:	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 75 MHz): $\delta$ = 163.7 (C(=O)OCH <sub>2</sub> ), 152.5 (OCONH), 135.0 (arom. CH), 133.0 (arom. C <sub>q</sub> ), 129.7 (arom. CH), 127.8 (arom. CH), 79.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 71.5 (OCH <sub>2</sub> ), 68.0 (OCH <sub>2</sub> ), 64.2 (OCH <sub>2</sub> ), 63.1 (OCH <sub>2</sub> ), 27.8 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 26.6 (SiPh <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 18.7 (SiC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). Das Doppelbindungssignal fehlt.
ESI MS:	$m/z$ (%) = 1058 (39), 1022 (100) [M+Na] <sup>+</sup> , 1017 (81) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 899 (17) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 799 (36) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -2CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 487 (4).
HR ESI MS	ber. für [M+Na] <sup>+</sup> 1021.46780      gef. 1021.4708.

<sup>332</sup> Die Darstellung des Edukts **241** erfolgt gemäß AAV 16 und AAV 25 mit einer Ausbeute von 77 % über zwei Stufen.

**2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-bis-[2-(2-benzyloxy-ethoxy)-ethyl]ester (AS-29Z)**

Darstellung nach AAV 3:

$C_{36}H_{50}N_2O_{12}$   
 $M = 702.80$   
 farbloses Öl



*N-tert*-Butyloxycarbonylamino-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycyl-[2-(2-benzyloxy-ethoxy)-ethyl]ester (**242**)<sup>333</sup>

1 M Sulfurylchlorid-Lösung

Triphenylphosphan

Triethylamin

0.280 g (0.68 mmol)

0.85 ml (0.85 mmol)

45 mg (0.17 mmol)

0.11 ml (0.76 mmol)

Ausbeute: 162 mg (0.23 mmol, 68 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 1:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 273.48 nm (13701).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3431 (s, br., sh), 2980 (m), 2872 (m), 1748 (s), 1720 (s), 1643 (m), 1505 (s), 1454 (m), 1396 (m), 1368 (s), 1341 (m), 1247 (s, sh), 1218 (m), 1154 (s), 1077 (m), 1054 (m), 1022 (m), 967 (w), 890 (w), 852 (w), 815 (w), 789 (w), 765 (w), 752 (m), 738 (m), 701 (m), 612 (w), 514 (w), 477 (w), 452 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  = 7.33-7.25 (m, 10H, Ph), 6.76 (br. s, 2H, NH), 4.66 (s, 4H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.35 und 3.73 und 3.65 und 3.61 (4t,  $J$  = 4.8 Hz, 16H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 1.49 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):  $\delta$  = 164.1 (COOCH<sub>2</sub>), 153.0 (OCONH), 138.9 (arom. C<sub>q</sub>), 129.1 (arom. CH), 128.4 (arom. CH), 128.3 (arom. CH), 122.9 (br., C=C), 82.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 74.0 (OCH<sub>2</sub>), 71.3 (OCH<sub>2</sub>), 70.2 (OCH<sub>2</sub>), 69.4 (OCH<sub>2</sub>), 61.1 (OCH<sub>2</sub>Ph), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 741 (7) [M+K]<sup>+</sup>, 725 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 720 (68) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 703 (2) [M+H]<sup>+</sup>, 603 (19) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 503 (30) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-2CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 378 (5).

HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 725.3261 gef. 725.3295.

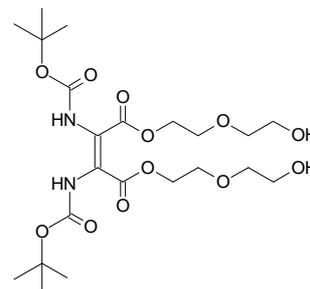
<sup>333</sup> Die Synthese des Edukts **242** erfolgt durch Veresterung in Anlehnung an AAV 19 mit 2-(2-Benzyloxyethoxy)-ethan-1-ol in einer Ausbeute von 72 %.

**2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-bis-[2-(2-hydroxyethoxy)-ethyl]ester (AS-28Z)**

$C_{22}H_{38}N_2O_{12}$

$M = 522.51$

farbloses, zähes Öl



2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-bis-{2-[2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-ethoxy]-ethyl}ester (**AS-27Z**) 178 mg (0.18 mmol)  
Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat (2 Äquivalente pro Silylschutzgruppe) 225 mg (0.71 mmol)  
Ausbeute: 31 mg (0.06 mmol, 33 %, analytisch rein)<sup>334</sup>

Das silylgeschützten Dimer **AS-27Z** wird in 10 ml abs. THF gelöst und nach Zugabe von TBAF  $\times 3$  H<sub>2</sub>O über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung gibt man nach vollständigem Eduktverbrauch (DC-Kontrolle) etwas Wasser zu und engt die Reaktionslösung i. Vak. ein. Anschließend extrahiert man die leicht angesäuerte, wäßrige Phase erschöpfend mit Essigsäureethylester und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocken über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und zur Abtrennung der Salze mit Chloroform/Methanol 10/1 über eine SiOH-Kartusche (500 mg) filtriert. Das nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene Rohprodukt enthält noch *tert*-Butyldiphenylsilylverbindungen, kann jedoch so ohne weitere Reinigung für die folgende Veresterung eingesetzt werden.

Für den Erhalt einer analytisch reinen Probe wird das Rohprodukt säulenchromatographisch mit Chloroform/Methanol 8:1 an Kieselgel gereinigt.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 274.49 nm (84176).

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 6.88 (br. s, 2H, NH), 4.38 (br. t,  $J$  = 4.4 Hz, 4 H) und 3.73 und 3.70 und 3.58 (3t,  $J$  = 4.4 Hz, 12H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.01 (br. s, 2H, OH), 1.45 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 164.1 (C=O), 153.1 (OCONH), 83.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 73.3 (OCH<sub>2</sub>), 69.2 (OCH<sub>2</sub>), 65.7 (OCH<sub>2</sub>), 62.3 (CH<sub>2</sub>OH), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal ist nicht sichtbar.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  = 6.87 (br. s, 2H, NH), 4.38 und 3.81 und 3.70 und 3.58 (4t,  $J$  = 4.8 Hz, 16H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.01 (br. s, 2H, OH), 1.45 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):  $\delta$  = 164.0 (C=O), 153.5 (OCONH), 83.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 73.2 (OCH<sub>2</sub>), 69.2 (OCH<sub>2</sub>), 65.6 (OCH<sub>2</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>OH), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal ist nicht sichtbar.

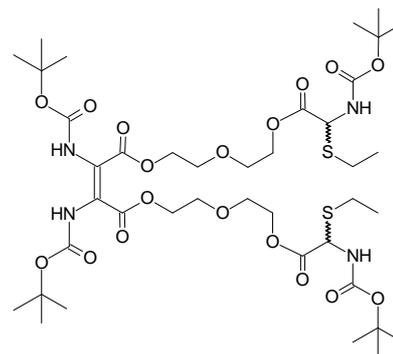
<sup>334</sup> Die säulenchromatographische Reinigung der polaren Verbindungen kann nur mit großen Ausbeuteverlusten durchgeführt werden.

ESI MS:	$m/z$ (%) = 1067 (2) [2M+Na] <sup>+</sup> , 693 (6), 582 (10), 561 (4) [M+K] <sup>+</sup> , 545 (100) [M+Na] <sup>+</sup> , 540 (51) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 523 (12) [M+H] <sup>+</sup> , 423 (7) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 323 (23) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -2CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .	
HR ESI MS	ber. für [M+Na] <sup>+</sup> 545.2322	gef. 545.2340.
HR ESI MS	ber. für [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> 540.2768	gef. 540.2796.

**2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-bis-[2-[2-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycyl)ethoxy]-ethyl]ester (AS-30Z)**

Darstellung nach AAV 19:

C<sub>40</sub>H<sub>68</sub>N<sub>4</sub>O<sub>18</sub>S<sub>2</sub>  
M = 957.11  
farbloses Öl



2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-bis-  
[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]ester (AS-28Z)

78 mg (0.15 mmol)

*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin (54)

(in Abweichung von AAV 19: 4 Äquiv., d. h. 2 Äquiv. pro OH )

141 mg (0.60 mmol)

TBTU

106 mg (0.33 mmol)

Triethylamin

0.12 ml (0.90 mmol)

Ausbeute: 75 mg (0.08 mmol, 53 %) <sup>335</sup>

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) = 264.95 nm (85310).

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 6.84 (br. s, 2H, NH), 5.50 (br. d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, NH), 5.32 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H, NHCH(SEt)), 4.35-4.29 (m, 8H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O), 3.73-3.70 (m, 8H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O), 2.79-2.58 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.28 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 6H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 169.9 (COOCH<sub>2</sub>), 163.8 (C=C-COOCH<sub>2</sub>), 154.8 (OCONH), 153.0 (OCONH), 82.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 69.4 (OCH<sub>2</sub>), 69.3 (OCH<sub>2</sub>), 65.5 (OCH<sub>2</sub>), 65.4 (CH<sub>2</sub>OH), 55.8 (NHCH(SEt)), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  = 6.85 (br. s, 2H, NH), 5.50 (br. d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, NH), 5.32 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, NHCH(SEt)), 4.35-4.31 (m, 8H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O) und 3.73 und 3.71 (2t,  $J$  = 4.9 Hz, 8H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O), 2.75-2.67 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

<sup>335</sup> Bezogen auf die silylgeschützte Verbindung AS-27Z beträgt die Ausbeute über 2 Stufen 40 %.

1.46 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 170.0 (C=O), 163.8 (C=C-C=O), 154.8 (OCONH), 153.0 (OCONH), 82.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 69.4 (OCH<sub>2</sub>), 69.3 (OCH<sub>2</sub>), 65.5 (OCH<sub>2</sub>), 65.4 (CH<sub>2</sub>OH), 55.8 (NHCH(SET)), 29.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

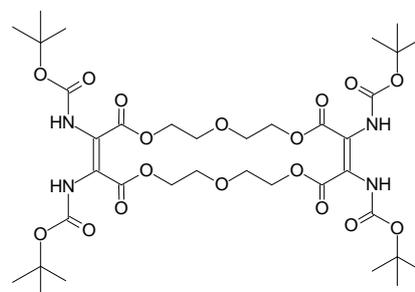
ESI MS: *m/z* (%) = 995 (8) [M+K]<sup>+</sup>, 979 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 974 (98) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 957 (3) [M+H]<sup>+</sup>, 857 (37) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 795 (9), 757 (3) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-2CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.<sup>336</sup>

HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 979.3868 gef. 979.3826.

**(9Z, 20Z)-9,10,20,21-Tetrakis(*N,N',N'',N'''*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-1,4,7,12,15,18-hexaoxa-cyclodocosa-9,20-dien-8,11,19,22-tetra-on (*Z,Z*-237)<sup>337</sup>**

Durchführung nach AAV 3:

C<sub>36</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>18</sub>  
 M = 832.86  
 farbloser  
 Schaum



2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-  
 bis-2-[2-(*N-tert*-butyloxycarbonyl-  
 DL-(α-ethylthio)glycyl)ethoxy]-ethylester (**AS-30Z**)

1 M Sulfurylchlorid-Lösung

Triphenylphosphan

Triethylamin

75 mg (0.08 mmol)

0.10 ml (0.10 mmol)

6 mg (0.02 mmol)

12 µl (0.09 mmol)

Ausbeute: 17 mg (0.02 mmol, 26 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 1:2.

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (ε) = 274.49 nm (27307).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3426 (m, br.), 2979 (m), 2930 (m), 1724 (s), 1629 (m), 1486 (m, br.), 1456 (m), 1394 (m), 1369 (m), 1318 (m), 1242 (s), 1156 (s), 1082 (w), 1050 (w), 858 (w), 770 (w), 596 (w), 462 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>336</sup> Die angegebenen Massen sind bzgl. der oben angegebenen rel. Molekülmasse wegen des Fehlers, der bei hohen Massen auftritt (vgl. relative Masse *M<sub>r</sub>* = 957.11 ↔ absolute Masse *M* = 956.3970), jeweils um eine Einheit zu niedrig.

<sup>337</sup> Um eine bessere Anschaulichkeit zu gewährleisten, werden für die cyclischen Systeme im folgenden wiederum (vgl. Fußnote <sup>295</sup>) semisystematische Namen angegeben (vgl. (9Z, 20Z)-(10,20,21-Tris-*tert*-butyloxycarbonylamino-8,11,19,22-tetraoxo-1,4,7,12,15,18-hexaoxa-cyclodocosa-9,20-dien-9-yl)-carbaminsäure-*tert*-butylester für Verbindung **Z,Z-237**).

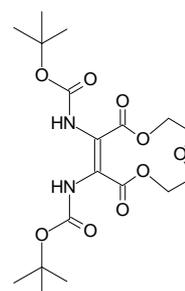
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): δ = 6.87 (br. s, 4H, NH), 4.36 und 3.72 (2t, J = 4.8 Hz, 16H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O), 1.46 (s, 36H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): δ = 164.1 (C(=O)OCH <sub>2</sub> ), 154.8 (OCONH), 153.1 (OCONH), 123.0 (br., C=C), 82.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 69.2 (OCH <sub>2</sub> ), 65.6 (OCH <sub>2</sub> ), 28.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
ESI MS:	m/z (%) = 892 (17), 871 (4) [M+K] <sup>+</sup> , 855 (87) [M+Na] <sup>+</sup> , 850 (100) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 833 (1) [M+H] <sup>+</sup> , 733 (25) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 677 (4), 633 (12) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -2CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .
(-)-ESI MS:	m/z (%) = 945 (18), 831 (100) [M-H] <sup>-</sup> , 757 (6), 621 (6), 521 (12), 449 (2), 349 (14), 249 (18).
HR ESI MS	ber. für [M+Na] <sup>+</sup> 855.3487                      gef. 855.3467.
EA:	ber. C 51.92; H 6.78; N 6.73. gef. C 51.47; H 6.54; N 6.54.

## 12.12.2 Dimerisierung der Bis-ethylthio-Verbindung

### (9Z)-9,10-Bis(N,N'-tert-butyloxycarbonylamino)-diamino-1,4,7-trioxa-cycloundec-9-en-8,11-dion (244-Z)

Durchführung nach AAV 3:

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>  
M = 416.43  
farbloser Schaum



*N*-tert-Butyloxycarbonylamino-DL-(α-ethylthio)glycin-2-[2-(*N*-tert-butyloxycarbonyl-DL-(α-ethylthio)glycyl)ethoxy]-ethylester (**243**)<sup>338</sup> 0.676 g (1.25 mmol)  
1 M Sulfurylchlorid-Lösung 3.0 ml (3.0 mmol)  
Triphenylphosphan 131 mg (0.5 mmol)  
Triethylamin 0.39 ml (2.8 mmol)  
Ausbeute: 58 mg (0.014 mmol, 11 %)

Variante mit unterstöchiometrischer Sulfurylchlorid-Menge:

*N*-tert-Butyloxycarbonylamino-DL-(α-ethylthio)glycin-2-[2-(*N*-tert-butyloxycarbonyl-DL-(α-ethylthio)glycyl)ethoxy]-ethylester (**243**) 0.613 g (1.13 mmol)  
1 M Sulfurylchlorid-Lösung 1.42 ml (1.42 mmol)  
Triphenylphosphan 74 mg (0.28 mmol)  
Triethylamin 0.18 ml (1.37 mmol)  
Ausbeute: 227 mg (0.55 mmol, 48 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2 → 4:3.

<sup>338</sup> Die Synthese des Edukts **243** erfolgt ausgehend von BocGly(SEt)OH **54** gemäß AAV 25 (zweifache Veresterung) mit einer Ausbeute von 55 % über zwei Stufen.

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\text{max}}$ ( $\epsilon$ ) = 276.41 nm (14160).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3397 (m, br.), 3333 (m, br.), 2981 (m), 2936 (m), 2878 (m), 1724 (s), 1706 (s), 1630 (m), 1481 (s, sh), 1393 (s), 1369 (s), 1315 (s), 1274 (s), 1244 (s), 1155 (s), 1088 (w), 1052 (m), 1021 (m), 953 (w), 914 (w), 898 (w), 876 (w), 839 (w), 822 (w), 807 (w), 772 (w), 736 (w), 665 (w), 609 (w), 494 (w) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 7.09 (br. s, 2H, NH), 4.40 und 3.89 (2ps-t, $J$ = 4.1 Hz, 8H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O), 1.46 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta$ = 164.4 (C=O), 153.2 (OCONH), 123.3 (C=C), 82.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 71.7 (OCH <sub>2</sub> ), 67.5 (OCH <sub>2</sub> ), 28.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 871 (4) [2M+K] <sup>+</sup> , 855 (52) [2M+Na] <sup>+</sup> , 455 (8) [M+K] <sup>+</sup> , 439 (100) [M+Na] <sup>+</sup> , 417 (9) [M+H] <sup>+</sup> , 305 (9), 317 (1) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 261 (36) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 217 (5) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -2CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .
HR ESI MS	ber. für [M+Na] <sup>+</sup> 439.1692                      gef. 439.1687.
EA:	ber. C 51.92; H 6.78; N 6.73. gef. C 51.98; H 6.74; N 6.64.

Die dimere Verbindung (9Z, 20Z)-9,10,20,21-Tetrakis(*N,N',N'',N'''*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-1,4,7,12, 15,18-hexaoxa-cyclodocosa-9,20-dien-8,11,19,22-tetraon (**Z,Z-237**) kann bei Variante 2 als polareres Produkt in geringer Menge neben dem Cycloundecen-Dimeren isoliert werden.

Ausbeute: 66 mg (0.08 mmol, 14 %)

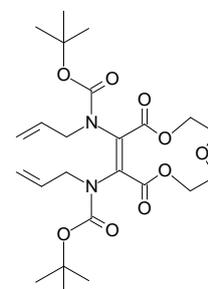
Die charakteristischen Daten des (9Z, 20Z)-9,10,20,21-Tetrakis(*N,N',N'',N'''*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-1,4,7,12, 15,18-hexaoxa-cyclodocosa-9,20-dien-8,11,19,22-tetraons (**Z,Z-237**) können Kapitel 12.12.1 entnommen werden.

### 12.12.3 Beweis der Stereochemie des Cycloundecen-Dimeren

#### (9Z)-9,10-Bis(*N,N'*-allyl-*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-1,4,7-trioxa-cycloundec-9-en-8,11-dion (**245-Z**)

Durchführung nach AAV 6:

C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>  
M = 496.56  
farbloser Feststoff



(9Z)-9,10-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-diamino-1,4,7-trioxa-cycloundec-9-en-8,11-dion (**244-Z**)

Natriumhydrid

Allyliodid

Ausbeute: 58 mg (0.12 mmol, 67 %)

77 mg (0.18 mmol)

13 mg (0.54 mmol)

0.07 ml (0.72 mmol)

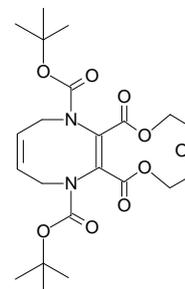
Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1.

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\text{max}}$ ( $\epsilon$ ) = 286.21 nm (10343).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3438 (m, br.), 3082 (w), 2980 (m), 2951 (m), 2875 (w), 1721 (s), 1644 (w), 1603 (m), 1479 (w), 1451 (m), 1436 (m), 1369 (s), 1322 (m), 1298 (m), 1276 (s), 1246 (s), 1203 (s), 1172 (s), 1139 (s), 1090 (m), 1046 (w), 1014 (w), 994 (w), 925 (m), 853 (m), 813 (w), 774 (m), 691 (w), 669 (w), 543 (w) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 6.01-5.88 (m, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.19-5.13 (m, 4H, CH=CH <sub>2</sub> ), 4.82 (br. t, $J$ = 6.2 Hz, 2H) und 4.37 (br. d, $J$ = 12.1 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 3.86 (br. s, 6H) und 3.63-3.59 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O), 1.46 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): $\delta$ = 165.9 (C=O), 153.4 (OCONH), 133.5 (CH=CH <sub>2</sub> ), 132.3 (C=C), 118.8 (CH=CH <sub>2</sub> ), 83.2 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 71.3 (OCH <sub>2</sub> ), 67.3 (OCH <sub>2</sub> ), 50.6 (NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 28.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
ESI MS:	$m/z$ (%) = 1015 (17) [2M+Na] <sup>+</sup> , 556 (8), 535 (8) [M+K] <sup>+</sup> , 519 (100) [M+Na] <sup>+</sup> , 514 (26) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 497 (8) [M+H] <sup>+</sup> , 441 (3) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup> , 397 (1) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 341 (48) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 297 (20) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -2CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .
HR ESI MS	ber. für [M+Na] <sup>+</sup> 519.2319                      gef. 519.2365.

**2,5,7,9,10,12,13,15-Octahydro-7,15-dioxo-[1,4,7]trioxa-cycloundecino[9,10-*b*]  
[1,4]diazocin-1,6-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester (246)**

Durchführung nach AAV 13:

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>  
M = 468.50  
farbloser Feststoff



(9Z)-9,10-Bis( <i>N,N'</i> -allyl- <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)- 1,4,7-trioxa-cycloundec-9-en-8,11-dion ( <b>245-Z</b> )	53 mg (0.11 mmol)
Benzyliden-bis-(tricyclohexylphosphin)rutheniumdichlorid ( <b>194</b> )	9 mg (0.01 mmol)
Ausbeute:	50 mg (0.10 mmol, 97 %)
Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2.	

UV:	(CH <sub>3</sub> CN): $\lambda_{\text{max}}$ ( $\epsilon$ ) = 292.13 nm (12746).
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3439 (m, br.), 3040 (w), 2980 (m), 2937 (m), 2874 (w), 1728 (s), 1606 (m), 1478 (w), 1438 (m), 1393 (m), 1370 (s), 1357 (s), 1330 (m), 1297 (m), 1277 (s), 1241 (s), 1194 (s), 1160 (s), 1093 (w), 1074 (w), 1048 (w), 1027 (w), 1014 (w), 980 (w), 954 (w), 909 (w), 894 (w), 865 (m), 829 (m), 771 (w), 754 (w), 730 (w), 689 (w), 636 (w), 610 (w), 493 (w) cm <sup>-1</sup> .

<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): δ = 5.89 (br. s, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 4.38 (br. s, 4H, CH=CH <sub>2</sub> ), 3.89 (br. s, 8H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O), 1.41 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.36 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): δ = 165.4 (C=O), 153.7 (OCONH), 152.7 (OCONH), 131.2 (C=C), 129.3 (CH=CH <sub>2</sub> ), 83.4 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 71.2 (OCH <sub>2</sub> ), 67.3 (OCH <sub>2</sub> ), 47.6 (NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 47.1 (NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 28.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>1</sup> H-NMR:	([D <sub>6</sub> ]Aceton, 300 MHz): δ = 5.85 (br. s, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 4.38 (br. s, 4H, CH=CH <sub>2</sub> ), 3.87 (br. ps-t, J = 3.7 Hz, 8H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O), 1.38 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	([D <sub>6</sub> ]Aceton, 75 MHz): δ = 166.1 (C=O), 153.3 (OCONH), 132.1 (C=C), 130.2 (CH=CH <sub>2</sub> ), 83.5 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 71.5 (OCH <sub>2</sub> ), 67.9 (OCH <sub>2</sub> ), 47.6 (NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 28.8 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>1</sup> H-NMR:	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 300 MHz): δ = 5.83 (br. s, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 4.30 (br. s, 4H, CH=CH <sub>2</sub> ), 3.78 (br. s, 8H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O), 1.31 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	([D <sub>6</sub> ]DMSO, 75 MHz): δ = 164.3 (C=O), 151.3 (OCONH), 130.0 (C=C), 128.5 (CH=CH <sub>2</sub> ), 82.1 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 69.0 (OCH <sub>2</sub> ), 66.0 (OCH <sub>2</sub> ), 45.9 (NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ), 27.5 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
ESI MS:	<i>m/z</i> (%) = 959 (5) [2M+Na] <sup>+</sup> , 528 (9), 507 (20) [M+K] <sup>+</sup> , 491 (100) [M+Na] <sup>+</sup> , 486 (95) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 469 (1) [M+H] <sup>+</sup> , 389 (19), 357 (10), 313 (17).
HR ESI MS	ber. für [M+Na] <sup>+</sup> 491.2005                      gef. 491.2011.
EA:	ber. C 55.34; H 6.97; N 5.87 für C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> × ½ H <sub>2</sub> O. gef. C 55.88; H 7.18; N 5.83.

## 12.12.4 Experimente zur Klärung der Rolle des Ethylsulfenylchlorids

### Untersuchung der chlorierenden Wirkung von Ethylsulfenylchlorid

#### Durchführung in zwei Stufen nach AAV 1 und AAV 27:

##### Stufe 1- AAV 1:

<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-DL-(α-ethylthio)glycin-methylester ( <b>106</b> )	0.142 g (0.50 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung (in Abweichung von AAV 1: 0.97 Äquiv.)	0.48 ml (0.48 mmol)

##### Stufe 2- AAV 1 und AAV 27:

<i>N</i> -tert-Butyloxycarbonyl-DL-(α-ethylthio)glycin-methylester ( <b>52</b> )	0.125 g (0.50 mmol)
<i>iso</i> -Propylthiol (in Abweichung von AAV 27: 1.25 Äquiv. pro Dehydroglycin)	0.12 ml (1.25 mmol)
Triethylamin (in Abweichung von AAV 27: 1.25 Äquiv. pro Dehydroglycin)	0.18 ml (1.25 mmol)

In Anlehnung an AAV 1 werden 0.5 mmol der *Z*-geschützte Verbindung (**106**) zunächst mit 0.48 mmol Sulfurylchlorid behandelt. Nach 30 min Rühren werden jetzt - statt die Reaktionslösung i. Vak. einzuengen - zusätzlich 0.5 mmol der Boc-geschützten (α-Ethylthio)-Verbindung **52** zugegeben und man läßt weitere 30 min bei 0° C rühren. Anschließend engt man i. Vak. ein, trocknet

im Hochvakuum und nimmt den Rückstand in abs. THF auf. Im folgenden wird wie in AAV 27 beschrieben verfahren.

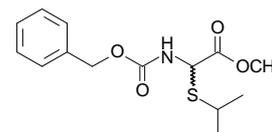
Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 7:2 können zwei Produkte isoliert werden, die durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie identifiziert werden können (das Boc-geschützte Produkt zeigt auf Kieselgel die geringere Polarität):

### ***N*-Benzyloxycarbonyl-DL- $\alpha$ -isopropylthioglycin-methylester (253)**

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$

$M = 297.38$

farbloses Öl



Ausbeute: 140 mg (0.28 mmol, 94 %)

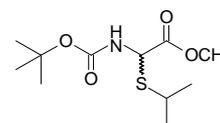
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 7.35\text{-}7.31$  (m, 5H, Ph), 5.73 (br. d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, NH), 5.41 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}(\text{SiPr})$ ), 5.13 (s, 2H,  $\text{COOCH}_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.23-3.19 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.35 und 1.30 (2d,  $J = 6.7$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

### ***N*-tert-Butyloxycarbonyl-DL- $\alpha$ -isopropylthioglycin-methylester (254)**

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$

$M = 263.36$

farbloses Öl



Ausbeute: 74 mg (0.28 mmol, 56 %)

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 5.37$  (br. s, 1H, NH), 5.32 (br. s, 1H,  $\text{NHCH}(\text{SiPr})$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.22-3.13 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.42 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.32 und 1.28 (2d,  $J = 6.7$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

## **Kontrollexperiment**

*Stufe 1- AAV 1:*

<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester ( <b>106</b> )	0.142 g (0.50 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung (in Abweichung von AAV 1: 0.90 Äquiv.)	0.45 ml (0.45 mmol)
Cyclohexen (in Abweichung von AAV 1: 25 Äquiv.)	2.44 ml (25 mmol)

*Stufe 2- AAV 1 und AAV 27:*

<i>N</i> -tert-Butyloxycarbonyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester ( <b>52</b> )	0.125 g (0.50 mmol)
<i>iso</i> -Propylthiol (in Abweichung von AAV 27: 1.25 Äquiv. pro Dehydroglycin)	0.11 ml (1.2 mmol)
Triethylamin (in Abweichung von AAV 27: 1.25 Äquiv. pro Dehydroglycin)	0.18 ml (1.30 mmol)

Die Durchführung des Kontrollexperimentes, bei dem zusätzlich Cyclohexen zum Abfangen des Ethylsulfenylchlorids zugesetzt wird, erfolgt wie oben beschrieben. Neben dem unumgesetzten Edukt

Boc-Gly(SEt)-OMe (**52**) kann nur Verbindung *N*-Benzyloxycarbonyl-DL- $\alpha$ -isopropylthioglycin-methylester (**253**) isoliert werden.

Ausbeute: 125 mg (0.42 mmol, 84 %, bezogen auf die SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Menge: 93 %)

### Dimerisierungsversuch mit Ethylsulfenylchlorid

#### Darstellung einer Ethylsulfenylchlorid-Lösung in Dichlormethan aus Diethyldisulfid<sup>[577]</sup>

Diethyldisulfid 0.06 ml (0.50 mmol)  
1 M Sulfurylchlorid-Lösung 0.50 ml (0.50 mmol)

0.5 mmol des Diethyldisulfids werden in 1 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf -10° C gekühlt. Nach Zugabe von 0.5 mmol der Sulfurylchloridlösung in Dichlormethan läßt man 30 min Rühren und setzt die so erhaltene ca. 0.67 M Ethylsulfenylchlorid-Lösung statt der üblichen Sulfurylchloridlösung direkt für die folgenden Umsetzungen ein.

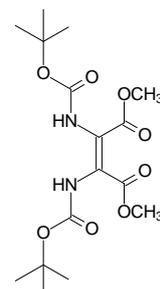
#### Dimerisierung zu 2,3-Bis([*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester (**AS-1Z**) nach Chlorierung mit Ethylsulfenylchlorid

##### Durchführung nach AAV 1 und AAV 3:

C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

M = 374.39

farbloser Schaum



*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester (**52**) 0.149 g (0.60 mmol)  
0.67 M Ethylsulfenylchlorid-Lösung (in Abweichung von AAV 1) 1.15 ml (0.75 mmol)  
Triphenylphosphan 39 mg (0.15 mmol)  
Triethylamin 0.09 ml (0.67 mmol)

Ausbeute: 92 mg (0.25 mmol, 82 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1. Die Identifizierung erfolgt durch Einsatz NMR-spektroskopischer Methoden sowie mittels DC-Vergleich.<sup>339</sup>

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 6.82 (br. s, 2H, NH), 3.78 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 164.4 (C=O), 153.0 (OCONH), 82.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.4 (OCH<sub>3</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Das Doppelbindungssignal fehlt.

<sup>339</sup> Für weitere experimentelle Daten der Verbindung **AS-1Z** vergleiche auch Kapitel 12.4.1. Die vollständigen charakteristischen Daten sind Bestandteil der Dissertation von Schumann.<sup>[131]</sup>

## 12.13 Arbeitsvorschriften zu Kapitel 11

### 12.13.1 Synthese der Edukte

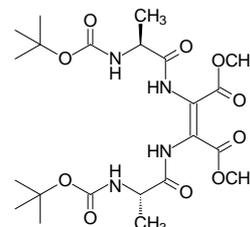
#### 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)maleinsäure-dimethylester (*C*-Di-4*Z*)

Durchführung nach AAV 3:



$M = 516.55$

farbloser Schaum



<i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-L-alanyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester	0.640 g (2.00 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	2.50 ml (2.50 mmol)
Triphenylphosphan	131 mg (0.50 mmol)
Triethylamin	0.31 ml (2.24 mmol)
Ausbeute:	461 mg (0.89 mmol, 89 %)
Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:3.	

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 278.14 nm (16299).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3371 (m, br.) 2981 (m), 2954 (m), 1697 (s, br.), 1631 (m), 1513 (s), 1456 (m), 1437 (m), 1334 (m), 1368 (s), 1334 (s, br.), 1304 (s, br.), 1250 (m), 1204 (m), 1166 (s), 1093 (w), 1071 (m), 1053 (w), 1024 (w), 967 (w), 914 (w), 859 (w), 780 (w), 759 (w), 597 (w), 522 (w), 462 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 8.76 (br. s, 2H, NH), 5.16 (br. s, 2H, NH), 4.28 (br. s, 2H, NH-CH-CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 6H, CH-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 172.1 (CONH), 164.2 (COOCH<sub>3</sub>), 156.2 (OCONH), 123.7 (C=C), 81.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.6 (OCH<sub>3</sub>), 51.1 (CH-CH<sub>3</sub>), 29.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.5 (CH-CH<sub>3</sub>).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 1055 (5) [2M+Na]<sup>+</sup>, 933 (5), 877 (5), 801 (13), 779 (21), 555 (15) [M+K]<sup>+</sup>, 539 (30) [M+Na]<sup>+</sup>, 534 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 517 (3) [M+H]<sup>+</sup>, 417 (13) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 361 (17) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100 (10).

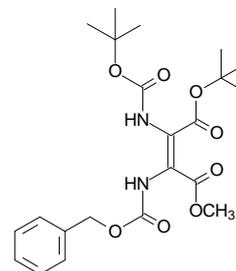
HR ESI MS ber. für [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 534.2775 gef. 534.2774.

EA: ber. C 49.85; H 7.13; N 10.57 für C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> × 3/4 H<sub>2</sub>O.  
gef. C 49.63; H 7.03; N 10.29.

**2-(*N*-Benzyloxycarbonylamino)-3-(*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-maleinsäure-4-*tert*-butylester-1-methylester (AS-31Z)**

Darstellung nach AAV 5:

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>  
M = 450.49  
farbloser Schaum



Lösung I

<i>N</i> - <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin- <i>tert</i> -butylester <sup>340</sup>	0.241 g (0.83 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.03 ml (1.03 mmol)
Triphenylphosphan	218 mg (0.83 mmol)

Lösung II

<i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester ( <b>106</b> )	0.354 g (1.25 mmol)
1 M Sulfurylchlorid-Lösung	1.56 ml (1.56 mmol)
Triethylamin	0.29 ml (2.1 mmol)

Ausbeute: 227 mg (0.504 mmol, 61 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 5:2→2:1→1:1.

UV: (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 270.53 nm (15297).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3435 (s, br.), 2981 (m), 1745 (s), 1740 (s), 1627 (m), 1496 (m), 1437 (m, sh), 1394 (w), 1369 (m), 1329 (m), 1247 (s, sh), 1152 (s), 1048 (w), 846 (w), 740 (w), 699 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 7.37-7.35 (m, 6H, Ph und NH), 6.76 (br. s, 1H, NH), 5.15 (s, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 3.77 (br. s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.51 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 164.5, 162.7 (C=OCH<sub>3</sub> und C=OOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 154.0 (OCONH), 153.1 (OCONH), 136.1 (arom. C<sub>q</sub>), 129.3 (arom. CH), 129.1 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 84.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.6 (COOCH<sub>2</sub>), 53.2 (OCH<sub>3</sub>), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Die Doppelbindungssignale fehlen.

ESI MS:  $m/z$  (%) = 473 (1) [M+Na]<sup>+</sup>, 451 (23) [M+H]<sup>+</sup>, 395 (23) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 351 (3) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 339 (56), 295 (12) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 294 (31), 251 (7) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-2CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 91 (100).

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 451.2080 gef. 451.2106.

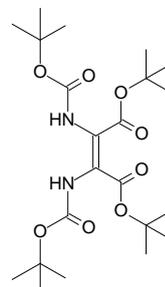
<sup>340</sup> Die Synthese des Edukts erfolgt ausgehend von *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-DL-( $\alpha$ -ethylthio)glycin-methylester (**52**) nach AAV 16 und AAV 32 über zwei Stufen in einer Gesamtausbeute von 65 %.

Als Nebenprodukte können die beiden *Z*-konfigurierten symmetrischen Dimere isoliert werden: das unpolare Boc-*tert*-butylester-Derivat **AS-32Z** (Fraktion 1) sowie als Produkt mit der höchsten Polarität (Fraktion 3) das *Z*-Methylester-Homomer **AS-33Z**:

**2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)maleinsäure-di-*tert*-butylester (AS-32Z)**



farbloser Schaum



Ausbeute: 54 mg (0.12 mmol, 29 % bezogen auf das *tert*-Butylester-Edukt)

UV: ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 271.97 nm (12723).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3411 (m, br.), 3321 (m), 2980 (m), 2934 (m), 1742 (s), 1721 (s), 1706 (s), 1636 (m), 1479 (m), 1393 (m), 1368 (s), 1332 (m), 1249 (s), 1154 (s), 1083 (w), 1051 (w), 1021 (w), 966 (w), 894 (w), 847 (w), 822 (w), 783 (w), 768 (w), 755 (w), 738 (w), 644 (w), 607 (w), 468 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

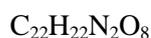
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 6.50 (br. s, 2H, NH), 1.50 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.46 (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 162.6 ( $\underline{\text{C}}\text{OOC}(\text{CH}_3)_3$ ), 153.1 ( $\text{OCONH}$ ), 136.1 (arom.  $\text{C}_q$ ), 83.2 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 82.2 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.8 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 28.6 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ). Das Doppelbindungssignal fehlt.

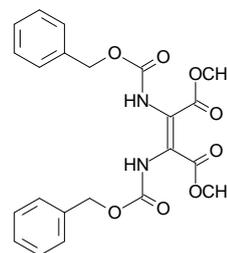
ESI MS:  $m/z$  (%) = 459 (1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 403 (1)  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ , 291 (13), 281 (20), 235 (18), 221 (22), 73 (100).

HR ESI MS ber. für  $[\text{M}+\text{H}]^+$  459.2706 gef. 459.2723.

**2,3-Bis(*N,N'*-benzyloxycarbonylamino)maleinsäure-dimethylester (AS-33Z)<sup>[131]</sup>**



farbloses Öl



Ausbeute: 107 mg (0.24 mmol, 39 % bezogen auf das Methylester-Edukt **106**)

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.47-6.97 (m, 12H, Ph und NH), 5.14 (s, 4H,  $\text{COOCH}_2$ ), 3.79 (br. s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 164.1 ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ ), 153.8 ( $\text{OCONH}$ ), 135.7 (arom.  $\text{C}_q$ ), 129.3 (arom. CH), 129.1 (arom. CH), 68.9 ( $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 53.5 ( $\text{OCH}_3$ ). Das Doppelbindungssignal fehlt.

---

## Isomerisierung von 2-(*N*-Benzyloxycarbonylamino)-3-(*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-maleinsäure-4-*tert*-butylester-1-methylester (AS-31Z)

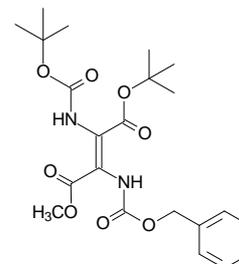
### Durchführung nach AAV 9:

2-( <i>N</i> -Benzyloxycarbonylamino)-3-( <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)-maleinsäure-4- <i>tert</i> -butylester-1-methylester (AS-31Z)	0.68 g (0.15 mmol)
Diethylamin	0.12 ml (1.20 mmol)
Reaktion über Nacht in 15 ml abs. Methanol	
<i>E/Z</i> -Isomerenverhältnis	7:5

Bei Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1→2:1 kann neben der gewünschten unpolaren *E*-konfigurierten Verbindung AS-31E das verbliebene Edukt AS-31Z reisoliert werden:

### 2-(*N*-Benzyloxycarbonylamino)-3-(*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-fumarsäure-4-*tert*-butylester-1-methylester (AS-31E)

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>  
M = 450.49  
farbloser Schaum



Ausbeute: 26 mg (58 μmol, 38 %)

UV: (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> = 268.51 nm.<sup>341</sup>

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3430 (s, br.), 2980 (w, sh), 1740 (s), 1625 (m), 1483 (m, sh), 1370 (m), 1329 (m), 1224 (s), 1148 (s), 1050 (s), 743 (w), 699 (w), 468 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.37-7.34 (m, 6H, Ph und NH), 5.14 (s, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 4.70 (br. s, 1H, NH), 3.77 (br. s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz): δ = 166.9, 163.0 (COOCH<sub>3</sub> und COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 155.3 (OCONH), 152.3 (OCONH), 136.5 (arom. C<sub>q</sub>), 129.2 (arom. CH), 129.1 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 84.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.2 (COOCH<sub>2</sub>), 53.1 (OCH<sub>3</sub>), 28.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Die Doppelbindungssignale fehlen.

ESI MS: *m/z* (%) = 940 (7) [2M+K]<sup>+</sup>, 924 (54) [2M+Na]<sup>+</sup>, 696 (9), 570 (13), 525 (16), 514 (19), 505 (25), 489 (45) [M+K]<sup>+</sup>, 473 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 468 (62) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 451.2080 gef. 451.2103.

Ausbeute an AS-31Z: 18 mg (0.04 mmol, 27 %, reisoliertes Edukt)

---

<sup>341</sup> Der von der bisher ungebrochenen Regel (λ<sub>max</sub>(*E*) > λ<sub>max</sub>(*Z*)) abweichende, kleinere λ<sub>max</sub>-Wert für die *trans*-Verbindung ist unter Umständen nicht korrekt, konnte jedoch in Ermangelung weiterer Substanz nicht überprüft werden.

## 12.13.2 Hydrierung von 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-malein-säure-dimethylester (AS-1Z)

### Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle

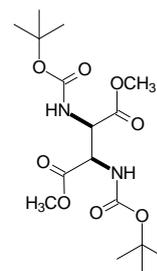
#### Durchführung nach AAV 29:

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)malein-säure-dimethylester (AS-1Z)	0.075 g (0.20 mmol)
Palladium/Aktivkohle	9 mg
Methanol, 85 bar H <sub>2</sub> -Druck bei 85° C, 20 Stunden.	

Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1 können zwei Stereoisomere in einer Gesamtausbeute von 36 % isoliert werden. Eine Zuordnung der jeweiligen Stereoisomere ist mit Hilfe von NMR-spektroskopischen Vergleichsdaten<sup>[492, 493]</sup> möglich;<sup>342</sup> die *meso*-Verbindung zeigt auf Kieselgel die höhere Polarität.

#### *rac*-(2*R*\*,3*R*\*)-2,3-Bis(*tert*-butyloxycarbonylamino)bernsteinsäure-dimethylester (275-*syn*)<sup>343</sup>

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>  
M = 376.41  
farbloser Feststoff



Ausbeute:	9 mg (0.024 mmol, 12 %)
IR:	(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 (s, br.), 2980 (w), 1751 (m), 1718 (s), 1631 (m), 1514 (m), 1439 (w), 1370 (m, sh), 1255 (m), 1166 (s), 1053 (w), 1029 (w), 860 (w) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ = 5.33 (br. d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H, NH), 4.79 (br. d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, NH-CH-COOCH <sub>3</sub> ), 3.78 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ), 1.42 (s, 18H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 150 MHz): $\delta$ = 170.7 (C=O), 155.5 (OCONH), 81.1 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 56.0 (NH-CH-COOCH <sub>3</sub> ), 53.7 (OCH <sub>3</sub> ), 28.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
ESI MS:	<i>m/z</i> (%) = 775 (36) [2M+Na] <sup>+</sup> , 597 (7), 436 (8), 415 (4) [M+K] <sup>+</sup> , 399 (39) [M+Na] <sup>+</sup> , 377 (7) [M+H] <sup>+</sup> , 321 (2) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup> , 277 (14) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 221 (100) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .
HR ESI MS	ber. für [M+Na] <sup>+</sup> 399.1743    gef. 399.1747.

<sup>342</sup> Beim Vergleich der <sup>13</sup>C-NMR-Daten mit den in der Literatur beschriebenen Daten ist zu beachten, daß dort die Kalibrierung häufig auf CHCl<sub>3</sub> (77.0 ppm) statt der hier angewandten Kalibrierung (77.7 ppm) erfolgt.

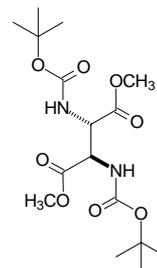
<sup>343</sup> Statt der hier verwendeten systematischen Nomenklatur findet man in der Literatur<sup>[473, 492, 493]</sup> gelegentlich die Verwendung von Asparaginsäure als Stammname. Danach lautet der Name für Verbindung **275-*syn***: (2*R*\*,3*R*\*)-(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonyl)-3-amino-asparaginsäure-methylester.

***meso*-(2*R*\*,3*S*\*)-2,3-Bis(*tert*-butyloxycarbonylamino)bernsteinsäure-dimethylester (275-*anti*)**

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

M = 376.41

farbloser Feststoff



Ausbeute: 18 mg (0.048 mmol, 24 %)

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3431 (s, br.), 2980 (m), 2934 (w), 1760 (s), 1716 (s, sh), 1691 (s), 1636 (w), 1516 (m), 1456 (w), 1440 (w), 1394 (w), 1369 (s), 1319 (m), 1305 (m), 1251 (m), 1216 (m), 1169 (s), 1060 (m), 1019 (m), 922 (w), 902 (w), 853 (w), 822 (w), 781 (w), 766 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 5.43 (br. s, 2H, NH), 4.83 (br. d, *J* = 7.4 Hz, 2H, NH-CH-COOCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):  $\delta$  = 170.4 (C=O), 156.3 (OCONH), 81.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 56.5 (NH-CH-COOCH<sub>3</sub>), 53.5 (OCH<sub>3</sub>), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

ESI MS: *m/z* (%) = 775 (2) [2M+Na]<sup>+</sup>, 653 (2), 597 (14), 436 (9), 415 (4) [M+K]<sup>+</sup>, 399 (71) [M+Na]<sup>+</sup>, 377 (1) [M+H]<sup>+</sup>, 277 (34) [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 221 (100) [M+H-2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 399.1743 gef. 399.1735.

Weitere Hydrierungsversuche bei milderer Bedingungen (Pd/C, Methanol, 80 bar H<sub>2</sub>-Druck bei 60° C, 20 Stunden) bleiben erfolglos.

**Hydrierung mit homogenen Rhodium-Katalysatoren<sup>[521, 532]</sup>**

**Durchführung nach AAV 30:**

2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)malein-säure-dimethylester (**AS-1Z**)

56 mg (0.15 mmol)

Bis[(Cycloocta-1,5-dien)chlororhodium(I)] [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub>

10 mg (0.02 mmol)

1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf)

22 mg (0.04 mmol)

2 ml abs. Toluol, 50 bar H<sub>2</sub>-Druck bei 70° C, 24 Stunden.

Bei der säulenchromatographischen Reinigung mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1 wird neben nichtumgesetzten Edukt (12 mg, 32  $\mu$ mol, 21 %) eine Fraktion mit hydriertem Produkt isoliert. Durch Vergleich der Polarität und der NMR-Daten kann das Produkt als das *meso*-Stereoisomer identifiziert werden.

Ausbeute an **275-*anti***: 31 mg (82  $\mu$ mol, 55 %; jedoch 69 % bezogen auf die tatsächlich umgesetzten 0.112 mmol Edukt)

---

Die charakteristischen Daten für *meso*-(2*R*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>)-2,3-Bis(*tert*-butyloxycarbonylamino)bernsteinsäure-dimethylester (**275-anti**) befinden sich in diesem Kapitel weiter obenstehend.

Die alternative Durchführung der homogene Hydrierung unter drastischeren Bedingungen liefert das beste Ergebnis:

**Durchführung nach AAV 30:**

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)malein-säure-dimethylester ( <b>AS-1Z</b> )	56 mg (0.15 mmol)
Bis[(Cycloocta-1,5-dien)chlororhodium(I)] [Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	10 mg (0.02 mmol)
1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf)	22 mg (0.04 mmol)
5 ml abs. Toluol, 90 bar H <sub>2</sub> -Druck bei 80° C, 24 Stunden. <sup>344</sup>	

Bei der säulenchromatographischen Reinigung mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1 wird ausschließlich ein Produkt (*meso*-Stereoisomer) isoliert; weder Eduktreste noch das *rac*-Stereoisomer können detektiert werden.

Ausbeute an **275-anti**: 52 mg (0.138 mmol, 92 %)

Die charakteristischen Daten für *meso*-(2*R*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>)-2,3-Bis(*tert*-butyloxycarbonylamino)bernsteinsäure-dimethylester (**275-anti**) befinden sich weiter obenstehend in diesem Kapitel.

### 12.13.3 Hydrierung von 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonylamino)fumar-säure-dimethylester (**AS-1E**)

**Durchführung nach AAV 30:**

2,3-Bis( <i>N,N'</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)fumar-säure-dimethylester ( <b>AS-1E</b> )	56 mg (0.15 mmol)
Bis[(Cycloocta-1,5-dien)chlororhodium(I)] [Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	10 mg (0.02 mmol)
1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf)	22 mg (0.04 mmol)
5 ml abs. Toluol, 90 bar H <sub>2</sub> -Druck bei 80° C, 24 Stunden.	

Bei der säulenchromatographischen Reinigung mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:2 wird ausschließlich ein Produkt (*rac*-Stereoisomer) isoliert; das *meso*-Stereoisomer kann nicht detektiert werden (Eduktspuren (< 5 %) werden bei der DC-Kontrolle sichtbar).

Ausbeute an **275-syn**: 51 mg (0.135 mmol, 90 %)

Die charakteristischen Daten für *rac*-(2*R*<sup>\*</sup>,3*R*<sup>\*</sup>)-2,3-Bis(*tert*-butyloxycarbonylamino)bernsteinsäure-dimethylester (**275-syn**) befinden sich in Kapitel 12.13.2.

---

<sup>344</sup> Die hier beschriebenen Bedingungen erwiesen sich als optimal für die Hydrierung der Aminosäure- und Peptiddimere.

---

### 12.13.4 Hydrierung von 2,3-Bis(*N,N'*-benzoylamino)maleinsäure-dimethylester (AS-22Z)

#### Hydrierung mit Platin(IV)oxid Monohydrat

##### Durchführung nach AAV 29:

2,3-Bis( <i>N,N'</i> -benzoylamino)maleinsäure-dimethylester (AS-22Z)	0.090 g (0.24 mmol)
Platin(IV)oxid Monohydrat (in Abweichung zu AAV 29: 15 mol%)	9 mg (0.036 mmol)

Methanol, 5 bar H<sub>2</sub>-Druck bei 25° C, 60 Stunden.

Bei diesen Bedingungen können bei der säulenchromatographischen Reinigung 48 mg (0.13 mmol, 52 %) des teilweise isomerisierten Edukts und ein Isomerengemisch der hydrierten Verbindung isoliert werden.

Ausbeute an **294**: 25 mg (0.07 mmol, 27 %)

Die charakteristischen Daten des 2,3-Bis(benzoylamino)bernsteinsäure-dimethylester (**294**) befinden sich im Unterkapitel zur homogenen Hydrierung von AS-22Z.

Die Variation der Reaktionsbedingungen (50 bar H<sub>2</sub>-Druck, 24 Stunden bzw. 5 bar H<sub>2</sub>-Druck, Zusatz von einem Äquivalent HCl) führen nicht zur Verbesserung der Stereoselektivität bzw. des Umsatzes.

#### Hydrierung mit homogenen Rhodium-Katalysatoren

##### Durchführung nach AAV 30:

2,3-Bis( <i>N,N'</i> -benzoylamino)maleinsäure-dimethylester (AS-22Z)	0.150 g (0.39 mmol)
Bis[(Cycloocta-1,5-dien)chlororhodium(I)] [Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	10 mg (0.02 mmol)
1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan (dppe bzw. Diphos)	16 mg (0.04 mmol)

Methanol, 5 bar H<sub>2</sub>-Druck bei 25° C, > 48 Stunden.

Bei der säulenchromatographischen Reinigung werden neben nichtumgesetzten, aber teilweise isomerisierten Edukt (106 mg, 0.28 mmol, 71 %) auch zwei Fraktionen mit hydriertem Produkt isoliert. Bei der - auf Kieselgel - unpolaren Fraktion handelt es sich ungefähr um ein 5:1-Gemisch beider Stereoisomere; der polaren Fraktion wird in Analogie zur Polarität der Boc-Verbindungen **275-syn** und **275-anti** die *meso*-Form zugeordnet.

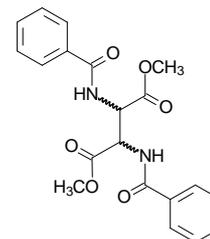
## 2,3-Bis(benzoylamino)bernsteinsäure-dimethylester (294)

$C_{20}H_{20}N_2O_6$

$M = 384.39$

farbloser Feststoff

*meso* : *rac* = 4.8 : 1<sup>345</sup>



Ausbeute: 33 mg (0.09 mmol, 22 %)

HPLC:  $R_t = 22.70$  min (*meso*),  $23.37$  min (*rac*) (RP18,  $CH_3CN/H_2O$  1:9  $\rightarrow$   $CH_3CN$  in 40 min).

UV: ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 225.56$  nm (21707).

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3430$  (m, br., sh), 3064 (w), 2954 (w), 2852 (w), 1742 (s), 1635 (s, sh), 1603 (m), 1580 (m), 1537 (s), 1490 (m), 1436 (m), 1337 (m, sh), 1278 (m), 1258 (m), 1226 (m), 1198 (m), 1158 (w), 1104 (w), 1076 (w), 1029 (w), 1012 (w), 926 (w), 872 (w), 857 (w), 718 (m), 695 (m)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR: ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta = 7.95^*$  (br. d,  $J = 6.7$  Hz, NH),  $7.89^*$  (d,  $J = 6.7$  Hz, Ph) und  $7.76$  (d,  $J = 6.9$  Hz, Ph) und  $7.56$ - $7.40$  (m, 10H, Ph),  $7.15$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H, NH),  $5.33$ - $5.31$  (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>),  $3.89$  und  $3.83^*$  (2s, 6H, OCH<sub>3</sub>).<sup>346</sup>

ESI MS:  $m/z$  (%) = 791 (40)  $[2M+Na]^+$ , 448 (19), 423 (2)  $[M+K]^+$ , 407 (4)  $[M+Na]^+$ , 385 (100)  $[M+H]^+$ , 263 (4), 115 (9).

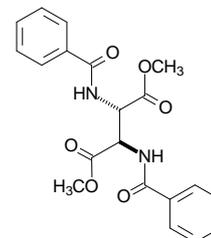
HR ESI MS ber. für  $[M+H]^+$  385.1399 gef. 385.1383.

## *meso*-(2*R*\*,3*S*\*)-2,3-Bis(benzoylamino)bernsteinsäure-dimethylester (294-*anti*)

$C_{20}H_{20}N_2O_6$

$M = 384.39$

farbloser Feststoff



Ausbeute: 11 mg (0.03 mmol, 7 %)

HPLC:  $R_t = 22.77$  min (*meso*) (RP18,  $CH_3CN/H_2O$  1:9  $\rightarrow$   $CH_3CN$  in 40 min).

UV: ( $CH_3CN$ ):  $\lambda_{max}(\epsilon) = 225.50$  (15427) nm.

IR: (KBr):  $\tilde{\nu} = 3435$  (s, br.), 3067 (w), 2954 (w), 2926 (w), 2853 (w), 1741 (s), 1634 (s, sh), 1604 (m), 1580 (m), 1534 (s), 1490 (m), 1437 (m), 1337 (m), 1257 (m), 1197 (m), 1154 (m), 1101 (s), 803 (w), 718 (w), 694 (w), 468 (w)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR: ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta = 7.79$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 4H, Ph),  $7.52$ - $7.41$  (m, 6H, Ph),  $7.15$  (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H, NH),  $5.32$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>),  $3.89$  (s, 6H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>345</sup> Die Bestimmung des Isomerenverhältnisses erfolgt HPLC-analytisch durch Integration basislinien-getrennter Peaks.

<sup>346</sup> Die Signale der *rac*-Verbindung (Minderdiastereomer) sind - wenn möglich - mit \* gekennzeichnet.

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 171.0, 168.1 (COOCH<sub>3</sub> und CONH), 133.9 (arom. C<sub>q</sub>), 132.8 (arom. CH), 129.4 (arom. CH), 128.1 (arom. CH), 55.2 (NH-CH-COOCH<sub>3</sub>), 53.9 (OCH<sub>3</sub>).

ESI MS: *m/z* (%) = 807 (2) [2M+K]<sup>+</sup>, 791 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 613 (4), 569 (6), 481 (8), 448 (25), 423 (10) [M+K]<sup>+</sup>, 407 (55) [M+Na]<sup>+</sup>, 385 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

HR ESI MS ber. für [M+H]<sup>+</sup> 385.1399 gef. 385.1393.

Variationen des Katalysatorsystems (Gegenion bzw. Phosphanliganden) führen bei ansonsten analogen Bedingungen (Methanol, 5 bar H<sub>2</sub>-Druck bei 25° C, 24 Stunden) nicht zu einer Verbesserung des Umsatzes bzw. der Stereoselektivität.

### 12.13.5 Hydrierung von 2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)maleinsäure-dimethylester (**C-Di-4Z**)

#### *rac*-(2*R*\*,3*S*\*)-2,3-Bis(*tert*-butyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)bernsteinsäure-dimethylester (**297-anti**)

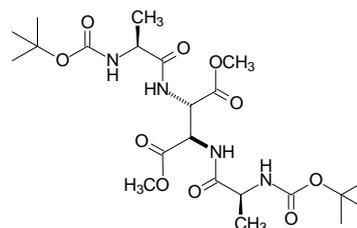
Durchführung nach AAV 30:

C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>

M = 518.56

farblos

Feststoff



2,3-Bis(*N,N'*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)maleinsäure-dimethylester (**C-Di-4Z**)

77 mg (0.15 mmol)

Bis[(Cycloocta-1,5-dien)chlororhodium(I)] [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub>

10 mg (0.02 mmol)

1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf)

22 mg (0.04 mmol)

5 ml abs. Toluol, 95 bar H<sub>2</sub>-Druck bei 80° C, 24 Stunden.

Ausbeute: 72 mg (0.139 mmol, 93 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 1:2.

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3423 (m, br.), 2980 (m), 2935 (w), 1749 (s), 1689 (s, sh), 1514 (s), 1454 (m, sh), 1392 (m), 1368 (m), 1250 (m, sh), 1216 (m), 1169 (s), 1094 (w), 1070 (w), 1051 (w), 1025 (w), 962 (w), 854 (w), 782 (w), 761 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.25-7.18 (m, 2H, NH), 5.14-5.03 (m, 4H, NH-CH-COOCH<sub>3</sub> und NH), 4.19-4.03 (m, 2H, NH-CH-CH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH-CH<sub>3</sub>).<sup>347</sup>

<sup>347</sup> Die Signale der beiden Stränge der hydrierten Verbindung **297** erscheinen sowohl im <sup>1</sup>H-NMR- als auch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nur teilweise aufgespalten.

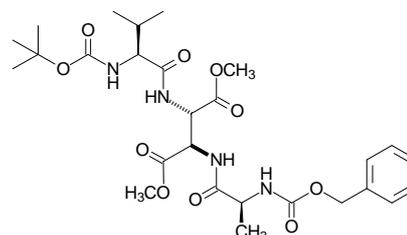
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): δ = 174.0 (CONH), 169.8 (COOCH <sub>3</sub> ), 156.3 (OCONH), 156.0 (OCONH), 81.1 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 80.7 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 54.7 (NH-CH-COOCH <sub>3</sub> ), 54.2 (NH-CH-COOCH <sub>3</sub> ), 53.5 (OCH <sub>3</sub> ), 51.5 (CH-CH <sub>3</sub> ), 51.1 (CH-CH <sub>3</sub> ), 28.9 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 19.0 (CH-CH <sub>3</sub> ), 18.7 (CH-CH <sub>3</sub> ). <sup>347</sup>
ESI MS:	<i>m/z</i> (%) = 1076 (1) [2M+K] <sup>+</sup> , 1060 (20) [2M+Na] <sup>+</sup> , 1055 (1) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 802 (17), 780 (20), 614 (4), 558 (2) [M+K] <sup>+</sup> , 541 (79) [M+Na] <sup>+</sup> , 536 (6) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 519 (100) [M+H] <sup>+</sup> , 419 (15) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 363 (3) [M+H-2C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> .
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 519.2666                      gef. 519.2695.

### 12.13.6 Hydrierung von 2-(*N*-Benzyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)-3-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-valyl-amino)-maleinsäure-dimethylester (*C*-Di-10Z)

#### (2*R*\*,3*S*\*)/(2*S*\*,3*R*\*)-2-(Benzyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)-3-(*tert*-butyloxycarbonyl-L-valyl-amino)bernsteinsäure-dimethylester (298-*anti*)<sup>348</sup>

Durchführung nach AAV 30:

C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>  
M = 580.64  
farbloser  
Feststoff



2-( <i>N</i> -Benzyloxycarbonyl-L-alanyl-amino)-3-( <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl-L-valyl-amino)-maleinsäure-dimethylester ( <i>C</i> -Di-10Z) <sup>349</sup>	72 mg (0.125 mmol)
Bis[(Cycloocta-1,5-dien)chlororhodium(I)] [Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	7 mg (0.015 mmol)
1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf)	17 mg (0.03 mmol)

5 ml abs. Toluol, 95 bar H<sub>2</sub>-Druck bei 80° C, 24 Stunden.

Ausbeute: 57 mg (0.098 mmol, 79 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 1:2.

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3325 (m, br.), 3035 (w), 2965 (m), 2934 (m), 1732 (s, br. sh), 1688 (s), 1522 (s), 1454 (m), 1438 (m), 1392 (m), 1368 (m), 1328 (m), 1293 (m), 1248 (m), 1218 (m), 1170 (m), 1072 (w), 1047 (m), 1028 (w), 873 (w), 780 (w), 698 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>348</sup> Es handelt sich um ein Diastereomerengemisch der beiden möglichen *erythro*- (bzw. *syn*-) Isomere, die auch auf RP18-Material HPL-chromatographisch nicht zu trennen sind.

<sup>349</sup> Die charakteristischen Daten für das heteromere Edukt (*C*-Di-10Z) können Kapitel 12.10.2 entnommen werden.

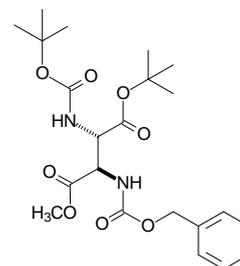
<sup>1</sup> H-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): δ = 7.36-7.28 (m, 5H, Ph), 7.26-7.22 (m, 1H, NH), 7.23 (br. d, <i>J</i> = 6.1 Hz)/7.12 (br. d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, NH), 5.64 (br. d, <i>J</i> = 7.3 Hz)/5.47 (br. d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H, NH), 5.22-5.09 (m, 4H, NH-CH-COOCH <sub>3</sub> und COOCH <sub>2</sub> ), 4.99 (br. d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H, NH), 4.36-4.24 (m, 1H) und 4.15-4.06 (m, 1H, NH-CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> und NH-CH-CH <sub>3</sub> ), 3.75 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.72 (s, 3H, COOCH <sub>3</sub> ), 2.21-2.09 (m, 1H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.45 (s, 9H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 1.39 (s, 3H, CH-CH <sub>3</sub> ), 0.98 und 0.92 (2d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H, CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ). <sup>350</sup>
<sup>13</sup> C-NMR:	(CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz): δ = 173.6 (CONH), 172.9 (CONH), 169.7 (COOCH <sub>3</sub> ), 169.6 (COOCH <sub>3</sub> ), 156.6 (OCONH), 156.5 (OCONH), 136.9/136.7 (arom. C <sub>q</sub> ), 129.2 (arom. CH), 129.1 (arom. CH), 128.8 (arom. CH), 81.2/80.6 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 67.9/67.6 (COOCH <sub>2</sub> ), 61.2/60.7 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 55.1 (NH-CH-COOCH <sub>3</sub> ), 55.0 (NH-CH-COOCH <sub>3</sub> ), 53.6 (OCH <sub>3</sub> ), 53.5 (OCH <sub>3</sub> ), 51.6/51.4 (CH-CH <sub>3</sub> ), 31.4/30.9 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 28.9/28.8 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 19.9/19.8 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 19.0 (CH-CH <sub>3</sub> ), 18.2/18.1 (CH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ). <sup>350</sup>
ESI MS:	<i>m/z</i> (%) = 1184 (15) [2M+Na] <sup>+</sup> , 619 (8) [M+K] <sup>+</sup> , 603 (44) [M+Na] <sup>+</sup> , 598 (23) [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , 581 (100) [M+H] <sup>+</sup> , 525 (7) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup> , 481 (13) [M+H-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , 100 (17).
HR ESI MS	ber. für [M+H] <sup>+</sup> 581.2823                      gef. 581.2854.

### 12.13.7 Hydrierung von 2-(*N*-Benzyloxycarbonylamino)-3-(*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-maleinsäure-4-*tert*-butylester-1-methylester (AS-31Z)

#### *meso*-(2*R*\*,3*S*\*)-2-(*N*-Benzyloxycarbonylamino)-3-(*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-methylester (299-*anti*)

Durchführung nach AAV 30:

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>  
M = 452.51  
farbloser Öl



2-(*N*-Benzyloxycarbonylamino)-3-(*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-maleinsäure-4-*tert*-butylester-1-methylester (AS-31Z)

Bis[(Cycloocta-1,5-dien)chlororhodium(I)] [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub>

1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf)

5 ml abs. Toluol, 90 bar H<sub>2</sub>-Druck bei 80° C, 24 Stunden.

56 mg (0.125 mmol)

6.5 mg (0.013 mmol)

14 mg (0.026 mmol)

<sup>350</sup> Signale, die aufgrund des Vorliegens von Diastereomeregemischen aufgespalten erscheinen, werden wenn möglich durch "/" getrennt.

Ausbeute: 56 mg (0.123 mmol, 99 %)

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 2:1.

IR: (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3370 (m), 3066 (w), 2979 (m, sh), 2935 (m), 1724 (s, br.), 1587 (w), 1505 (s), 1456 (m), 1438 (m), 1394 (m), 1368 (s), 1348 (m), 1301 (m), 1248 (s), 1218 (s), 1155 (s), 1061 (m), 1028 (m), 914 (w), 868 (w), 845 (w), 756 (m, sh), 698 (m), 667 (w), 577 (w), 510 (w), 476 (w), 435 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.37-7.35 (m, 5H, Ph), 5.85 (br. s, 1H, NH), 5.48 (br. s, 1H, NH), 5.13 (s, 2H,  $\text{COOCH}_2$ ), 4.89 (dd,  $J$  = 8.3 Hz und  $J$  = 2.8 Hz, 1H,  $\text{NH-CH-COO}$ ), 4.71 (br. d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H,  $\text{NH-CH-COO}$ ), 3.74 (br. s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.46 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.45 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 170.2, 168.4 ( $\text{COOCH}_3$  und  $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ), 157.0 ( $\text{OCONH}$ ), 156.5 ( $\text{OCONH}$ ), 136.8 (arom.  $\text{C}_q$ ), 129.2 (arom. CH), 129.0 (arom. CH), 128.9 (arom. CH), 84.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 68.0 ( $\text{COOCH}_2$ ), 57.4, 57.0 ( $\text{NH-CH-COOCH}_3$  und  $\text{NH-CH-COOC}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 28.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 491 (48)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 475 (53)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 470 (46)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 453 (39)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .<sup>351</sup>

HR ESI MS ber. für  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  475.2056 gef. 475.2080.

### 12.13.8 Hydrierung von 2-(*N*-Benzyloxycarbonylamino)-3-(*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-fumarsäure-4-*tert*-butylester-1-methylester (AS-31E)

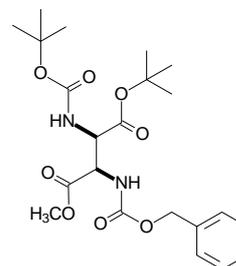
#### *rac*-(2*R*\*,3*R*\*)-2-(*N*-Benzyloxycarbonylamino)-3-(*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester-1-methylester (299-*syn*)

Durchführung nach AAV 30:

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$

$M = 452.51$

farbloser Öl



2-(*N*-Benzyloxycarbonylamino)-3-(*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino)-fumar-säure-4-*tert*-butylester-1-methylester (AS-31E)

Bis[(Cycloocta-1,5-dien)chlororhodium(I)]  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$

1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf)

4 ml abs. Toluol, 90 bar  $\text{H}_2$ -Druck bei 80° C, 24 Stunden.

25 mg (56  $\mu\text{mol}$ )

3 mg (6  $\mu\text{mol}$ )

6 mg (11  $\mu\text{mol}$ )

<sup>351</sup> Das Massenspektrum ist überlagert von einer Verunreinigung (hier nicht mitangegeben), die in den NMR-Spektren nicht sichtbar ist.

---

Ausbeute: 11 mg (24  $\mu$ mol, 43 %) <sup>352</sup>

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäure-ethylester 3:1.

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 7.35-7.32 (m, 5H, Ph), 5.54 (br. d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H, NH), 5.29 (br. d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, NH), 5.13 und 5.06 (2d,  $J$  = 13.4 Hz, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 4.86 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, NH-CH-COO), 4.67 (br. d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H, NH-CH-COO), 3.76 (br. s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 170.9, 168.9 (COOCH<sub>3</sub> und COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 156.3 (OCONH), 155.6 (OCONH), 136.8 (arom. C<sub>q</sub>), 129.2 (arom. CH), 128.9 (arom. CH), 128.8 (arom. CH), 84.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.0 (COOCH<sub>2</sub>), 56.5 (NH-CH-COOCH<sub>3</sub> und NH-CH-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), <sup>353</sup> 53.6 (OCH<sub>3</sub>), 28.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

ESI MS:  $m/z$  (%) = 927 (16) [2M+Na]<sup>+</sup>, 745 (6), 629 (10), 585 (13), 525 (16), 505 (38), 491 (15) [M+K]<sup>+</sup>, 475 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 453 (23) [M+H]<sup>+</sup>, 437 (38), 341 (52), 296 (19), 102 (4).

HR ESI MS ber. für [M+Na]<sup>+</sup> 475.2056 gef. 475.2072.

---

<sup>352</sup> Die Ursache für die vergleichsweise geringe Ausbeute sind möglicherweise die relativ großen Verlusten bei der Reinigung bzw. nicht ganz vollständige Umsetzung (es konnten Spuren des Edukts detektiert, jedoch nicht reisoliert werden).

<sup>353</sup> Es wird nur ein Signal für die beiden bei der Hydrierung neu entstanden  $\alpha$ -H-Gruppierungen beobachtet.



---

## 13 Anhang

### 13.1 Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Aib	$\alpha$ -Amino- <i>iso</i> -buttersäure
Alloc	Allyloxycarbonyl
arom.	aromatisch
AS	Aminosäure
AS- <i>E</i>	Aminosäuredimer mit <i>E</i> -konfigurierter Doppelbindung
AS- <i>Z</i>	Aminosäuredimer mit <i>Z</i> -konfigurierter Doppelbindung
ber.	berechnet
BES	Benzolsulfonyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
Bz	Benzoyl
CD	Circulardichroismus
<i>C</i> -Di- <i>E</i>	<i>C</i> -terminal verknüpftes Dipeptiddimer mit <i>E</i> -konfigurierter Doppelbindung
<i>C</i> -Di- <i>Z</i>	<i>C</i> -terminal verknüpftes Dipeptiddimer mit <i>Z</i> -konfigurierter Doppelbindung
COSY	( <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H)-Korrelationsspektroskopie
<i>C</i> -Tri- <i>E</i>	<i>C</i> -terminal verknüpftes Tripeptiddimer mit <i>E</i> -konfigurierter Doppelbindung
<i>C</i> -Tri- <i>Z</i>	<i>C</i> -terminal verknüpftes Tripeptiddimer mit <i>Z</i> -konfigurierter Doppelbindung
Cy	Cyclohexyl
d	Tag(e)
$\Delta$	Erhitzen
DAB	Diaminobernsteinsäure
DAP	Diaminopimelinsäure
DAS	Diaminosuberinsäure (= Diaminokorksäure)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
DHA	Dehydroaminosäure
Dha	Dehydroalanin
Dhb	Dehydroaminobuttersäure
DIBAL	Di- <i>isobutyl</i> aluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid

---

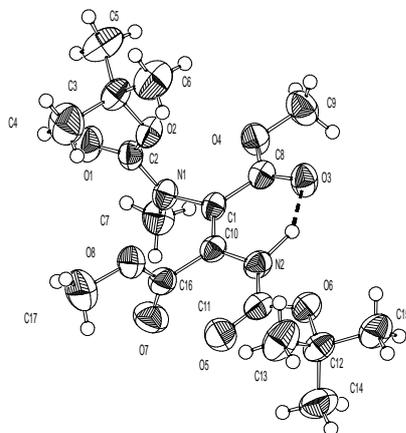
DMPU	1,3-Dimethyltetrahydro-2(1 <i>H</i> )pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNMR	Dynamische Magnetische Kernresonanzspektroskopie
DOPA	3-(3,4-Dihydroxyphenyl)alanin
dppe	1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EA	Elementaranalyse
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid
EE	Essigsäure-ethylester
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq	Äquivalente
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
FAB	Fast Atom Bombardement
Fmoc	Fluorenylmethyloxycarbonyl
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence <sup>[177]</sup>
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence <sup>[177]</sup>
HOBt	Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (auch: Hochdruck-)
HR MS	hochauflösende Massenspektroskopie
hν	Licht
IR	Infrarot-Spektroskopie
<i>i</i>	<i>iso</i>
Iva	Isovalin
i. Vak.	im Vakuum
Kat.	Katalysator
KHMDS	Kalium-hexamethyldisilazid (auch: Bis-(trimethylsilyl)-kaliumamid)
konz.	konzentriert
LBHB	Low-Barrier Hydrogen-Bond
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MMFF	Merck Molecular Force Field
<i>M</i> -Tri- <i>E</i>	medial verknüpftes, <i>E</i> -konfiguriertes Tripeptiddimer
<i>M</i> -Tri- <i>Z</i>	medial verknüpftes, <i>Z</i> -konfiguriertes Tripeptiddimer
<i>m</i> -NBA	<i>meta</i> -Nitrobenzylalkohol
MS	Massenspektrum
Me	Methyl
MeOH	Methanol
Mes	Mesityl, aber auch Mesyl (= Methylsulfonyl)

---

min	Minuten
<i>N</i> -Di- <i>E</i>	<i>N</i> -terminal verknüpftes Dipeptiddimer mit <i>E</i> -konfigurierter Doppelbindung
<i>N</i> -Di- <i>Z</i>	<i>N</i> -terminal verknüpftes Dipeptiddimer mit <i>Z</i> -konfigurierter Doppelbindung
<i>N</i> -Tri- <i>E</i>	<i>N</i> -terminal verknüpftes Tripeptiddimer mit <i>E</i> -konfigurierter Doppelbindung
<i>N</i> -Tri- <i>Z</i>	<i>N</i> -terminal verknüpftes Tripeptiddimer mit <i>Z</i> -konfigurierter Doppelbindung
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NEM	<i>N</i> -Ethylmorpholin
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	homonukleares Kern-Overhauser-Experiment
Nu	Nucleophil
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether (40/60)
PG	Prostaglandine
Ph	Phenyl
PKC	Proteinkinase C
ppm	parts per million
Pr	Propyl
quant.	quantitativ
RAHB	Resonance-Assisted Hydrogen-Bond
RCM	Ringschlußmetathese
RT	Raumtemperatur
<i>R</i> <sub>f</sub>	Retentionsfaktor bzw. relative Fließgeschwindigkeit (DC)
RP	Reversed Phase
<i>R</i> <sub>t</sub>	Retentionszeit (HPLC bzw. GC)
Schmp.	Schmelzpunkt
SSTR	Somatostatin Rezeptor
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBTU	<i>O</i> -Benzotriazolyl-tetramethyl-uronium-Tetrafluoroborat
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>tert.</i>	Tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TMSE	2-(Trimethylsilyl)ethyl
Tos	<i>para</i> -Tosyl bzw. <i>para</i> -Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett-Spektroskopie
vgl.	vergleiche
Z	Benzyloxycarbonyl (Cbz)

## 13.2 Daten zu den Röntgenstrukturanalysen

### Röntgenstrukturanalyse des *N*-Monomethyl-dimeren **AS-5E**



Kristallstrukturdaten von **AS-5E**: Kennziffer Zeit5 Steglich M1895 4/98; Meßtemperatur 293 (2) K;  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ; Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe P21;  $a = 8.685(3) \text{ \AA}$   $\alpha = 90.00 (5)^\circ$   $b = 11.706 (9) \text{ \AA}$   $\beta = 92.00 (3)^\circ$   $c = 10.837 (5) \text{ \AA}$   $\gamma = 90.00 (4)^\circ$ ;  $V = 1101.1(11) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{ber.}} 1.172 \text{ Mg/m}^3$ ; Absorptionskoeffizient  $0.093 \text{ mm}^{-1}$ ;  $F(000) 416$ ; Größe des Kristalls: .53 x .47 x .20 mm;  $\theta = 2.56 \text{ to } 23.97^\circ$ ;  $0 \leq h \leq 9$ ,  $13 \leq k \leq 13$ ,  $-12 \leq l \leq 12$ ; Gesamtzahl der Reflexe 3698; Anzahl der unabhängigen Reflexe 3448 [ $R(\text{int}) = 0.0219$ ]; Absorptionskorrektur; max. und min. Transmissionen 0.9978 und 0.9035; Goodness-of-fit bezogen auf  $F^2$  1.115; endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ]  $R^1 = 0.0365$ ,  $wR^2 = 0.0827$ ;  $R^1$  (alle Daten) = 0.0531,  $wR^2$  (alle Daten) = 0.0939; Restelektronendichte 0.108 und  $-0.139 \text{ e\AA}^{-3}$ .

Tabelle 5: Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) von **AS-5E**. Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)	Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	1188(2)	1127(2)	8248(2)	68(1)	C(5)	1785(5)	3041(3)	6517(3)	90(1)
O(2)	2830(2)	2612(2)	8605(2)	55(1)	C(6)	2986(4)	4487(3)	7932(4)	88(1)
O(3)	7124(2)	2003(2)	10079(2)	59(1)	C(7)	2994(4)	-233(2)	9814(3)	65(1)
O(4)	5956(2)	899(2)	8637(2)	59(1)	C(8)	5971(3)	1524(2)	9669(2)	47(1)
O(5)	4110(2)	3082(2)	13708(2)	75(1)	C(9)	7410(3)	784(3)	8039(3)	74(1)
O(6)	6628(2)	3552(2)	13495(2)	60(1)	C(10)	4283(3)	2012(2)	11373(2)	44(1)
O(7)	2333(2)	1091(2)	12497(2)	74(1)	C(11)	5293(3)	3072(2)	13165(2)	52(1)
O(8)	1844(2)	2797(2)	11626(2)	64(1)	C(12)	6793(3)	4226(3)	14658(2)	60(1)
N(1)	3182(2)	1004(2)	9650(2)	48(1)	C(13)	5660(4)	5190(3)	14645(3)	88(1)
N(2)	5463(2)	2535(2)	12042(2)	50(1)	C(14)	6637(4)	3427(3)	15739(3)	84(1)
C(1)	4482(3)	1541(2)	10249(2)	43(1)	C(15)	8426(4)	4666(3)	14603(3)	76(1)
C(2)	2295(3)	1556(2)	8775(2)	49(1)	C(16)	2729(3)	1909(3)	11924(2)	52(1)
C(3)	1947(3)	3450(3)	7843(3)	61(1)	C(17)	322(4)	2788(4)	12107(4)	106(1)
C(4)	421(4)	3668(4)	8426(4)	96(1)					

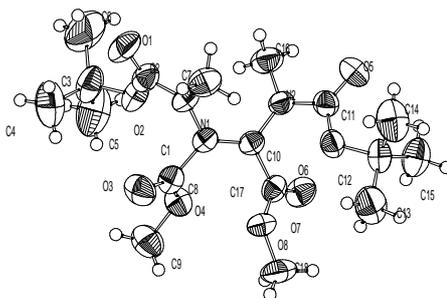
Tabelle 6: Bindungslängen von **AS-5E** [Å].

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
O(1)-C(2)	1.210(3)	O(7)-C(16)	1.198(3)	C(1)-C(8)	1.457(3)
O(2)-C(2)	1.336(3)	O(8)-C(16)	1.325(3)	C(3)-C(4)	1.510(4)
O(2)-C(3)	1.479(3)	O(8)-C(17)	1.438(4)	C(3)-C(6)	1.514(4)
O(3)-C(8)	1.218(3)	N(1)-C(2)	1.363(3)	C(3)-C(5)	1.516(4)
O(4)-C(8)	1.336(3)	N(1)-C(1)	1.428(3)	C(10)-C(16)	1.500(4)
O(4)-C(9)	1.446(3)	N(1)-C(7)	1.469(4)	C(12)-C(13)	1.497(4)
O(5)-C(11)	1.203(3)	N(2)-C(10)	1.378(3)	C(12)-C(14)	1.509(4)
O(6)-C(11)	1.327(3)	N(2)-C(11)	1.382(3)	C(12)-C(15)	1.512(4)
O(6)-C(12)	1.489(3)	C(1)-C(10)	1.353(3)		

Tabelle 7: Bindungswinkel von **AS-5E** [°].

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(2)-O(2)-C(3)	121.0(2)	O(2)-C(2)-N(1)	110.1(2)	O(5)-C(11)-O(6)	128.2(2)
C(8)-O(4)-C(9)	116.3(2)	O(2)-C(3)-C(4)	108.9(3)	O(5)-C(11)-N(2)	123.7(2)
C(11)-O(6)-C(12)	120.7(2)	O(2)-C(3)-C(6)	101.5(2)	O(6)-C(11)-N(2)	108.1(2)
C(16)-O(8)-C(17)	116.0(3)	C(4)-C(3)-C(6)	111.6(3)	O(6)-C(12)-C(13)	110.3(2)
C(2)-N(1)-C(1)	121.8(2)	O(2)-C(3)-C(5)	110.4(2)	O(6)-C(12)-C(14)	108.7(3)
C(2)-N(1)-C(7)	119.2(2)	C(4)-C(3)-C(5)	113.4(3)	C(13)-C(12)-C(14)	113.4(3)
C(1)-N(1)-C(7)	117.9(2)	C(6)-C(3)-C(5)	110.4(3)	O(6)-C(12)-C(15)	102.1(2)
C(10)-N(2)-C(11)	124.4(2)	O(3)-C(8)-O(4)	122.7(2)	C(13)-C(12)-C(15)	111.1(3)
C(10)-C(1)-N(1)	117.7(2)	O(3)-C(8)-C(1)	124.6(2)	C(14)-C(12)-C(15)	110.6(2)
C(10)-C(1)-C(8)	122.4(2)	O(4)-C(8)-C(1)	112.7(2)	O(7)-C(16)-O(8)	125.4(3)
N(1)-C(1)-C(8)	119.8(2)	C(1)-C(10)-N(2)	122.6(2)	O(7)-C(16)-C(10)	123.3(3)
O(1)-C(2)-O(2)	126.4(2)	C(1)-C(10)-C(16)	118.1(2)	O(8)-C(16)-C(10)	111.3(2)
O(1)-C(2)-N(1)	123.5(2)	N(2)-C(10)-C(16)	119.3(2)		

## Röntgenstrukturanalyse des *N,N'*-Dimethyl-dimeren **AS-4Z**



Kristallstrukturdaten von **AS-4Z**: Kennziffer Zeitler<sup>3</sup> Steglich M1889 4/98; Meßtemperatur 293(2) K;  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ; Kristallsystem: orthorhombisch; Raumgruppe Pbcn;  $a = 23.461(6) \text{ \AA}$   $\alpha = 90^\circ$   $b = 8.858(2) \text{ \AA}$   $\beta = 90^\circ$   $c = 33.010(4) \text{ \AA}$   $\gamma = 90^\circ$ ;  $V = 6860(2) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 12$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.169 \text{ Mg/m}^3$ ; Absorptionskoeffizient  $0.092 \text{ mm}^{-1}$ ;  $F(000) = 2592$ ; Größe des Kristalls  $0.53 \times 0.47 \times 0.33 \text{ mm}$ ;  $\vartheta = 2.46$  to  $21.67^\circ$ ;  $-24 \leq h \leq 0$ ,  $0 \leq k \leq 9$ ,  $0 \leq l \leq 34$ ; Gesamtzahl der Reflexe 4018; Anzahl der unabhängigen Reflexe 4018 [ $R(\text{int}) = 0.0000$ ]; Absorptionskorrektur; max. und min. Transmissionen 0.9994 und 0.9741; Goodness-of-fit bezogen auf  $F^2 = 1.132$ ; endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ]  $R^1 = 0.0634$ ,  $wR^2 = 0.1196$ ;  $R^1$  (alle Daten) = 0.1069,  $wR^2$  (alle Daten) = 0.1404; Restelektronendichte  $0.192$  und  $-0.162 \text{ e\AA}^{-3}$ .<sup>354</sup>

Tabelle 8: Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) von **AS-4Z**. Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)	Atom	x	y	z	U(eq)
N(1)	4665(2)	-2576(4)	371(1)	57(1)	C(7)	5004(2)	-2314(6)	6(2)	77(1)
N(2)	5704(2)	-2306(4)	808(1)	54(1)	C(8)	4195(2)	-816(5)	832(1)	56(1)
N(3)	4497(1)	-3840(4)	2275(1)	52(1)	C(9)	3652(2)	49(7)	1393(2)	86(2)
O(1)	4135(2)	-4372(4)	62(1)	89(1)	C(10)	5236(2)	-1365(5)	880(1)	48(1)
O(2)	4014(1)	-3819(4)	727(1)	70(1)	C(11)	6243(2)	-1749(6)	749(1)	57(1)
O(3)	3845(1)	-354(4)	601(1)	80(1)	C(12)	6753(2)	653(6)	676(1)	63(1)
O(4)	4150(1)	-715(3)	1234(1)	62(1)	C(13)	6526(2)	2249(6)	661(2)	103(2)
O(5)	6663(2)	-2525(4)	737(1)	87(1)	C(14)	7072(2)	263(7)	293(2)	103(2)
O(6)	6224(1)	-250(3)	697(1)	58(1)	C(15)	7111(2)	390(7)	1048(1)	88(2)
O(7)	5575(1)	-334(4)	1499(1)	71(1)	C(16)	5639(2)	-3945(5)	850(2)	77(2)
O(8)	5106(1)	1157(3)	1063(1)	58(1)	C(17)	5328(2)	-154(5)	1187(1)	53(1)
O(9)	4128(1)	-6768(3)	2029(1)	63(1)	C(18)	5134(2)	2383(5)	1350(2)	87(2)
O(10)	4429(1)	-7568(3)	2636(1)	57(1)	C(19)	4742(2)	-5197(4)	2413(1)	42(1)
O(11)	3779(1)	-4380(3)	2677(1)	59(1)	C(20)	4403(2)	-6584(5)	2329(1)	45(1)
O(12)	3716(1)	-2314(4)	2270(1)	74(1)	C(21)	4143(2)	-8992(5)	2565(2)	88(2)
C(1)	4727(2)	-1597(5)	703(1)	48(1)	C(22)	3963(2)	-3408(5)	2394(1)	54(1)
C(2)	4248(2)	-3649(6)	358(2)	65(1)	C(23)	3228(2)	-4204(6)	2881(2)	69(1)
C(3)	3492(2)	-4716(6)	783(2)	85(2)	C(24)	3233(3)	-2733(6)	3117(2)	106(2)
C(4)	3016(2)	-4004(8)	539(2)	122(2)	C(25)	2758(2)	-4293(7)	2580(2)	119(2)
C(5)	3386(3)	-4573(8)	1229(2)	131(3)	C(26)	3230(2)	-5558(6)	3162(2)	90(2)
C(6)	3596(3)	-6346(7)	668(2)	147(3)	C(27)	4790(2)	-2922(5)	1972(1)	75(2)

<sup>354</sup> Die Elementarzelle enthält die für diese Raumgruppe ungewöhnliche Zahl von  $Z = 12$  (8+4); auf die Darstellung des vollständig  $C_2$ -symmetrischen Moleküls (enthalten als Molekülhälfte: C19 bis C27) wurde oben verzichtet.

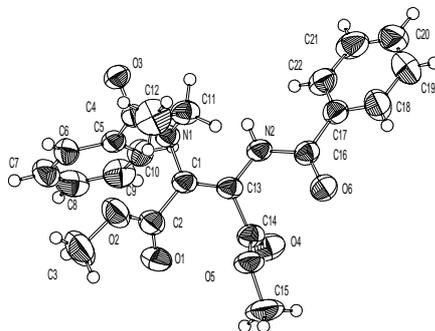
Tabelle 9: Bindungslängen von **AS-4Z** [Å].

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
N(1)-C(2)	1.364(5)	O(4)-C(9)	1.450(5)	C(1)-C(8)	1.490(6)
N(1)-C(1)	1.404(5)	O(5)-C(11)	1.202(5)	C(3)-C(5)	1.497(7)
N(1)-C(7)	1.462(6)	O(6)-C(11)	1.339(5)	C(3)-C(6)	1.513(8)
N(2)-C(11)	1.370(5)	O(6)-C(12)	1.478(5)	C(3)-C(4)	1.514(7)
N(2)-C(10)	1.400(5)	O(7)-C(17)	1.194(5)	C(10)-C(17)	1.491(6)
N(2)-C(16)	1.466(5)	O(8)-C(17)	1.337(5)	C(12)-C(15)	1.504(6)
N(3)-C(22)	1.368(5)	O(8)-C(18)	1.444(5)	C(12)-C(14)	1.509(6)
N(3)-C(19)	1.408(5)	O(9)-C(20)	1.193(4)	C(12)-C(13)	1.511(7)
N(3)-C(27)	1.462(5)	O(10)-C(20)	1.338(5)	C(19)-C(19)#1	1.337(7)
O(1)-C(2)	1.197(5)	O(10)-C(21)	1.447(5)	C(19)-C(20)	1.490(5)
O(2)-C(2)	1.344(5)	O(11)-C(22)	1.341(5)	C(23)-C(25)	1.485(7)
O(2)-C(3)	1.473(5)	O(11)-C(23)	1.467(5)	C(23)-C(24)	1.518(7)
O(3)-C(8)	1.194(5)	O(12)-C(22)	1.201(5)	C(23)-C(26)	1.518(6)
O(4)-C(8)	1.332(5)	C(1)-C(10)	1.344(5)		

Tabelle 10: Bindungswinkel von **AS-4Z** [°].

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(2)-N(1)-C(1)	122.0(4)	O(2)-C(2)-N(1)	110.0(4)	C(15)-C(12)-C(13)	111.6(5)
C(2)-N(1)-C(7)	118.3(4)	O(2)-C(3)-C(5)	102.5(4)	C(14)-C(12)-C(13)	111.2(5)
C(1)-N(1)-C(7)	119.2(4)	O(2)-C(3)-C(6)	110.4(5)	O(7)-C(17)-O(8)	124.7(4)
C(11)-N(2)-C(10)	122.2(4)	C(5)-C(3)-C(6)	110.8(5)	O(7)-C(17)-C(10)	124.1(4)
C(11)-N(2)-C(16)	117.8(4)	O(2)-C(3)-C(4)	108.7(4)	O(8)-C(17)-C(10)	111.2(4)
C(10)-N(2)-C(16)	119.4(4)	C(5)-C(3)-C(4)	111.4(6)	C(19)#1-C(19)-N(3)	120.5(2)
C(22)-N(3)-C(19)	121.4(3)	C(6)-C(3)-C(4)	112.5(5)	C(19)#1-C(19)-C(20)	124.2(2)
C(22)-N(3)-C(27)	118.1(4)	O(3)-C(8)-O(4)	123.9(4)	N(3)-C(19)-C(20)	115.2(3)
C(19)-N(3)-C(27)	120.3(3)	O(3)-C(8)-C(1)	123.5(4)	O(9)-C(20)-O(10)	124.3(4)
C(2)-O(2)-C(3)	121.0(4)	O(4)-C(8)-C(1)	112.6(4)	O(9)-C(20)-C(19)	123.8(4)
C(8)-O(4)-C(9)	117.2(4)	C(1)-C(10)-N(2)	122.2(4)	O(10)-C(20)-C(19)	111.9(4)
C(11)-O(6)-C(12)	121.0(4)	C(1)-C(10)-C(17)	122.3(4)	O(12)-C(22)-O(11)	126.9(4)
C(17)-O(8)-C(18)	115.8(4)	N(2)-C(10)-C(17)	115.4(4)	O(12)-C(22)-N(3)	124.8(4)
C(20)-O(10)-C(21)	115.1(3)	O(5)-C(11)-O(6)	126.1(5)	O(11)-C(22)-N(3)	108.3(4)
C(22)-O(11)-C(23)	122.3(4)	O(5)-C(11)-N(2)	123.7(5)	O(11)-C(23)-C(25)	110.0(4)
C(10)-C(1)-N(1)	121.7(4)	O(6)-C(11)-N(2)	110.2(4)	O(11)-C(23)-C(24)	108.6(4)
C(10)-C(1)-C(8)	123.2(4)	O(6)-C(12)-C(15)	110.3(4)	C(25)-C(23)-C(24)	113.3(5)
N(1)-C(1)-C(8)	115.1(4)	O(6)-C(12)-C(14)	109.3(4)	O(11)-C(23)-C(26)	101.2(4)
O(1)-C(2)-O(2)	126.0(5)	C(15)-C(12)-C(14)	111.8(4)	C(25)-C(23)-C(26)	111.7(5)
O(1)-C(2)-N(1)	123.9(5)	O(6)-C(12)-C(13)	102.2(4)	C(24)-C(23)-C(26)	111.3(4)

## Röntgenstrukturanalyse des *N*-Monoethyl-dimeren AS-14Z



Kristallstrukturdaten von **AS-14Z**: Kennziffer Zeitler7 Steglich M1930 6/98; Meßtemperatur 293(2) K;  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$  Kristallsystem: triklin; Raumgruppe P-1;  $a = 10.165 (2) \text{ \AA}$   $\alpha = 77.657 (11)^\circ$   $b = 10.8397 (12) \text{ \AA}$   $\beta = 68.544 (14)^\circ$   $c = 11.775 (2) \text{ \AA}$   $\gamma = 64.299 (13)^\circ$ ;  $V = 1085.7 (3) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{ber.}} 1.255 \text{ Mg/m}^3$ ; Absorptionskoeffizient  $0.092 \text{ mm}^{-1}$ ;  $F(000) 432$ ; Größe des Kristalls  $0.53 \times 0.47 \times 0.27 \text{ mm}$ ;  $\vartheta = 2.34 \text{ to } 23.97^\circ$ ;  $-11 \leq h \leq 10$ ,  $-12 \leq k \leq 0$ ,  $-13 \leq l \leq 13$ ; Gesamtzahl der Reflexe 3609; Anzahl der unabhängigen Reflexe 3404 [ $R(\text{int}) = 0.0142$ ]; Absorptionskorrektur; max. und min. Transmissionen 0.9996 und 0.9618; Goodness-of-fit bezogen auf  $F^2$  1.024; endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ]  $R^1 = 0.0390$ ,  $wR^2 = 0.0970$ ;  $R^1$  (alle Daten) = 0.0515,  $wR^2$  (alle Daten) = 0.1058; Restelektronendichte  $0.156$  and  $-0.115 \text{ e\AA}^{-3}$ .

Tabelle 11: Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) von **AS-14Z**. Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)	Atom	x	y	z	U(eq)
N(1)	8609(2)	1982(1)	884(1)	49(1)	C(8)	8555(3)	-1381(2)	4643(2)	76(1)
N(2)	11300(2)	2368(1)	436(1)	50(1)	C(9)	9815(3)	-1121(2)	3892(2)	74(1)
O(1)	7652(2)	3198(2)	3814(2)	98(1)	C(10)	9802(2)	-388(2)	2777(2)	61(1)
O(2)	6176(2)	3202(2)	2788(1)	81(1)	C(11)	8461(2)	2731(2)	-301(2)	59(1)
O(3)	8230(2)	255(1)	455(1)	58(1)	C(12)	6829(3)	3441(3)	-309(3)	96(1)
O(4)	11228(2)	3143(2)	2732(1)	82(1)	C(13)	10033(2)	2889(2)	1443(2)	49(1)
O(5)	9194(2)	4933(1)	2355(1)	66(1)	C(14)	10238(2)	3659(2)	2252(2)	56(1)
O(6)	12021(2)	4133(1)	127(1)	73(1)	C(15)	9206(4)	5715(3)	3199(2)	101(1)
C(1)	8767(2)	2633(2)	1729(2)	50(1)	C(16)	12296(2)	3014(2)	-160(2)	52(1)
C(2)	7508(3)	3038(2)	2894(2)	66(1)	C(17)	13693(2)	2294(2)	-1155(2)	54(1)
C(3)	4860(3)	3530(3)	3883(3)	120(1)	C(18)	14371(3)	3075(3)	-2057(2)	78(1)
C(4)	8445(2)	768(2)	1176(2)	48(1)	C(19)	15676(3)	2462(3)	-2987(3)	99(1)
C(5)	8511(2)	66(2)	2410(2)	49(1)	C(20)	16344(3)	1066(3)	-3011(3)	97(1)
C(6)	7247(2)	-203(2)	3173(2)	61(1)	C(21)	15708(3)	277(3)	-2117(3)	89(1)
C(7)	7270(3)	-913(2)	4291(2)	74(1)	C(22)	14369(2)	882(2)	-1185(2)	67(1)

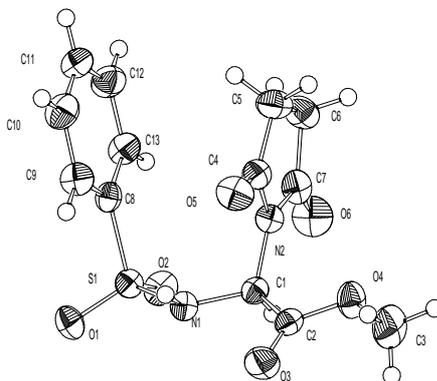
Tabelle 12: Bindungslängen von **AS-14Z** [Å].

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
N(1)-C(4)	1.354(2)	O(5)-C(15)	1.444(2)	C(11)-C(12)	1.498(3)
N(1)-C(1)	1.425(2)	O(6)-C(16)	1.214(2)	C(13)-C(14)	1.511(3)
N(1)-C(11)	1.480(2)	C(1)-C(13)	1.341(3)	C(16)-C(17)	1.487(3)
N(2)-C(16)	1.376(2)	C(1)-C(2)	1.483(3)	C(17)-C(22)	1.382(3)
N(2)-C(13)	1.387(2)	C(4)-C(5)	1.500(2)	C(17)-C(18)	1.381(3)
O(1)-C(2)	1.201(3)	C(5)-C(6)	1.383(3)	C(18)-C(19)	1.373(3)
O(2)-C(2)	1.336(3)	C(5)-C(10)	1.384(3)	C(19)-C(20)	1.365(4)
O(2)-C(3)	1.449(3)	C(6)-C(7)	1.379(3)	C(20)-C(21)	1.362(4)
O(3)-C(4)	1.233(2)	C(7)-C(8)	1.365(3)	C(21)-C(22)	1.388(3)
O(4)-C(14)	1.199(2)	C(8)-C(9)	1.371(3)		
O(5)-C(14)	1.325(2)	C(9)-C(10)	1.383(3)		

Tabelle 13: Bindungswinkel von **AS-14Z** [°].

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(4)-N(1)-C(1)	122.07(14)	N(1)-C(4)-C(5)	118.3(2)	O(4)-C(14)-C(13)	122.6(2)
C(4)-N(1)-C(11)	119.2(2)	C(6)-C(5)-C(10)	119.4(2)	O(5)-C(14)-C(13)	111.4(2)
C(1)-N(1)-C(11)	118.45(14)	C(6)-C(5)-C(4)	117.5(2)	O(6)-C(16)-N(2)	120.3(2)
C(16)-N(2)-C(13)	122.35(14)	C(10)-C(5)-C(4)	122.9(2)	O(6)-C(16)-C(17)	122.2(2)
C(2)-O(2)-C(3)	116.5(2)	C(7)-C(6)-C(5)	120.3(2)	N(2)-C(16)-C(17)	117.5(2)
C(14)-O(5)-C(15)	115.6(2)	C(8)-C(7)-C(6)	120.3(2)	C(22)-C(17)-C(18)	119.0(2)
C(13)-C(1)-N(1)	119.4(2)	C(7)-C(8)-C(9)	119.9(2)	C(22)-C(17)-C(16)	122.8(2)
C(13)-C(1)-C(2)	121.6(2)	C(8)-C(9)-C(10)	120.7(2)	C(18)-C(17)-C(16)	118.1(2)
N(1)-C(1)-C(2)	119.0(2)	C(9)-C(10)-C(5)	119.5(2)	C(19)-C(18)-C(17)	120.5(2)
O(1)-C(2)-O(2)	124.1(2)	N(1)-C(11)-C(12)	113.1(2)	C(20)-C(19)-C(18)	120.3(3)
O(1)-C(2)-C(1)	125.2(2)	C(1)-C(13)-N(2)	122.3(2)	C(19)-C(20)-C(21)	120.0(2)
O(2)-C(2)-C(1)	110.7(2)	C(1)-C(13)-C(14)	122.5(2)	C(20)-C(21)-C(22)	120.5(2)
O(3)-C(4)-N(1)	121.2(2)	N(2)-C(13)-C(14)	115.0(2)	C(17)-C(22)-C(21)	119.7(2)
O(3)-C(4)-C(5)	120.6(2)	O(4)-C(14)-O(5)	126.0(2)		

## Röntgenstrukturanalyse des Succinimid-Addukts **60**



Kristallstrukturdaten von **60**: Kennziffer Zeitler4 Steglich M1894 4/98; Meßtemperatur 293(2) K;  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$  Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe P21/n;  $\text{\AA} = 9.205(3) \text{ \AA}$   $\alpha = 90.00(3)^\circ$   $b = 16.046(6) \text{ \AA}$   $\beta = 107.33(3)^\circ$   $c = 10.088(5) \text{ \AA}$   $\gamma = 90.00(3)^\circ$ ;  $V = 1422.4(10) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 4$ ;  $\sigma_{\text{ber.}} = 1.524 \text{ Mg/m}^3$ ; Absorptionskoeffizient  $0.260 \text{ mm}^{-1}$ ;  $F(000) = 680$ ; Größe des Kristalls  $0.67 \times 0.43 \times 0.13 \text{ mm}$ ;  $\vartheta = 2.47$  to  $23.97^\circ$ ;  $-10 \leq h \leq 10$ ,  $0 \leq k \leq 18$ ,  $0 \leq l \leq 11$ ; Gesamtzahl der Reflexe 2366; Anzahl der unabhängigen Reflexe 2230 [ $R(\text{int}) = 0.0137$ ]; Absorptionskorrektur; max. und min. Transmissionen 0.9984 und 0.9450; Goodness-of-fit bezogen auf  $F^2 = 1.032$ ; endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ]  $R^1 = 0.0393$ ,  $wR^2 = 0.0961$ ;  $R^1$  (alle Daten) = 0.0523,  $wR^2$  (alle Daten) = 0.1050; Restelektronendichte 0.343 und  $-0.318 \text{ e\AA}^{-3}$ .

Tabelle 14: Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) von **60**. Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)	Atom	x	y	z	U(eq)
S(1)	2335(1)	4498(1)	6070(1)	31(1)	C(3)	2514(4)	4758(2)	-96(3)	61(1)
O(1)	1338(2)	5031(1)	6538(2)	40(1)	C(4)	2091(3)	3029(2)	2993(3)	34(1)
O(2)	3941(2)	4534(1)	6727(2)	41(1)	C(5)	2680(3)	2157(2)	3223(3)	46(1)
O(3)	1385(2)	5325(1)	1895(2)	48(1)	C(6)	4357(3)	2239(2)	4044(3)	48(1)
O(4)	3037(2)	4471(1)	1331(2)	43(1)	C(7)	4650(3)	3158(2)	4280(3)	38(1)
O(5)	833(2)	3275(1)	2364(2)	45(1)	C(8)	1728(3)	3457(2)	6187(2)	32(1)
O(6)	5808(2)	3510(1)	4875(2)	55(1)	C(9)	201(3)	3259(2)	5620(3)	41(1)
N(1)	2026(2)	4715(1)	4442(2)	31(1)	C(10)	-252(3)	2444(2)	5699(3)	47(1)
N(2)	3266(2)	3565(1)	3646(2)	29(1)	C(11)	793(4)	1845(2)	6355(3)	47(1)
C(1)	3032(3)	4460(2)	3657(2)	29(1)	C(12)	2303(3)	2050(2)	6910(3)	48(1)
C(2)	2359(3)	4802(2)	2189(3)	32(1)	C(13)	2782(3)	2857(2)	6828(3)	40(1)

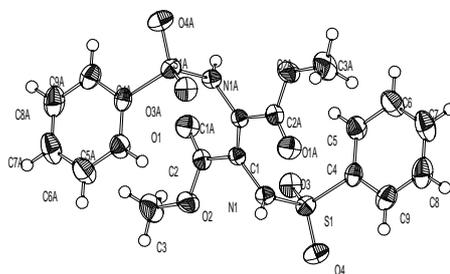
Tabelle 15: Bindungslängen von **60** [Å].

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
S(1)-O(2)	1.429(2)	O(6)-C(7)	1.198(3)	C(6)-C(7)	1.504(4)
S(1)-O(1)	1.434(2)	N(1)-C(1)	1.444(3)	C(8)-C(13)	1.383(4)
S(1)-N(1)	1.619(2)	N(2)-C(4)	1.385(3)	C(8)-C(9)	1.387(4)
S(1)-C(8)	1.776(3)	N(2)-C(7)	1.405(3)	C(9)-C(10)	1.382(4)
O(3)-C(2)	1.199(3)	N(2)-C(1)	1.453(3)	C(10)-C(11)	1.382(4)
O(4)-C(2)	1.320(3)	C(1)-C(2)	1.528(3)	C(11)-C(12)	1.374(4)
O(4)-C(3)	1.449(3)	C(4)-C(5)	1.494(4)	C(12)-C(13)	1.379(4)
O(5)-C(4)	1.209(3)	C(5)-C(6)	1.525(4)		

Tabelle 16: Bindungswinkel von **60** [°].

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
O(2)-S(1)-O(1)	119.90(12)	N(1)-C(1)-N(2)	113.9(2)	O(6)-C(7)-N(2)	124.0(3)
O(2)-S(1)-N(1)	107.84(11)	N(1)-C(1)-C(2)	106.8(2)	O(6)-C(7)-C(6)	129.2(3)
O(1)-S(1)-N(1)	105.61(11)	N(2)-C(1)-C(2)	111.5(2)	N(2)-C(7)-C(6)	106.7(2)
O(2)-S(1)-C(8)	108.05(12)	O(3)-C(2)-O(4)	125.8(2)	C(13)-C(8)-C(9)	121.1(3)
O(1)-S(1)-C(8)	107.13(12)	O(3)-C(2)-C(1)	123.2(2)	C(13)-C(8)-S(1)	119.6(2)
N(1)-S(1)-C(8)	107.78(11)	O(4)-C(2)-C(1)	110.9(2)	C(9)-C(8)-S(1)	119.3(2)
C(2)-O(4)-C(3)	116.2(2)	O(5)-C(4)-N(2)	122.5(2)	C(10)-C(9)-C(8)	118.7(3)
C(1)-N(1)-S(1)	123.2(2)	O(5)-C(4)-C(5)	129.3(2)	C(9)-C(10)-C(11)	120.4(3)
C(4)-N(2)-C(7)	113.7(2)	N(2)-C(4)-C(5)	108.2(2)	C(12)-C(11)-C(10)	120.2(3)
C(4)-N(2)-C(1)	121.4(2)	C(4)-C(5)-C(6)	105.4(2)	C(11)-C(12)-C(13)	120.2(3)
C(7)-N(2)-C(1)	124.9(2)	C(7)-C(6)-C(5)	106.0(2)	C(8)-C(13)-C(12)	119.3(3)

## Röntgenstrukturanalyse des Benzolsulfonamid-Dimeren **AS-3E**



Kristallstrukturdaten von **AS-3E**: Kennziffer Zeitler6 Steglich M1903 5/98; Meßtemperatur 293 (2) K;  $\lambda = 0.71073$  Å; Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe P21/n;  $a = 5.1315$  (7) Å  $\alpha = 90^\circ$   $b = 23.409$  (3) Å  $\beta = 96.482$  (9)°  $c = 8.3981$  (8) Å  $\gamma = 90^\circ$ ;  $V = 1002.4$ (2) Å<sup>3</sup>;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{ber.}} 1.506$  Mg/m<sup>3</sup>; Absorptionskoeffizient 0.316 mm<sup>-1</sup>; F(000) 472; Größe des Kristalls 0.57 x 0.17 x 0.10 mm;  $\vartheta = 2.59$

to 23.97°;  $-5 \leq h \leq 0$ ,  $0 \leq k \leq 26$ ,  $-9 \leq l \leq 9$ ; Gesamtzahl der Reflexe 1754; Anzahl der unabhängigen Reflexe 1566 [ $R(\text{int}) = 0.0083$ ]; Absorptionskorrektur; max. und min. Transmissionen 0.9988 und 0.9823; Goodness-of-fit bezogen auf  $F^2$  1.076; Endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ]  $R^1 = 0.0396$ ,  $wR^2 = 0.0982$ ;  $R^1$  (alle Daten) = 0.0493,  $wR^2$  (alle Daten) = 0.1048; Restelektronendichte 0.383 und -0.491 eÅ<sup>-3</sup>.

Tabelle 17: Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>  $\times 10^3$ ) von **AS-3E**. Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)	Atom	x	y	z	U(eq)
C(1)	399(4)	5064(1)	767(3)	26(1)	C(9)	-1989(6)	6933(1)	452(4)	46(1)
C(2)	2586(5)	4732(1)	1692(3)	30(1)	S(1)	865(1)	6089(1)	2059(1)	32(1)
C(3)	4193(7)	4345(2)	4180(4)	60(1)	O(1)	4339(4)	4512(1)	1074(2)	45(1)
C(4)	1(5)	6535(1)	388(3)	34(1)	O(2)	2262(4)	4695(1)	3220(2)	43(1)
C(5)	1198(5)	6459(1)	-986(4)	43(1)	O(3)	3588(3)	5941(1)	2112(2)	40(1)
C(6)	397(7)	6782(1)	-2322(4)	57(1)	O(4)	-111(4)	6339(1)	3418(2)	49(1)
C(7)	-1558(6)	7182(1)	-2270(4)	59(1)	N(1)	-771(4)	5493(1)	1635(2)	29(1)
C(8)	-2738(6)	7259(1)	-889(5)	58(1)					

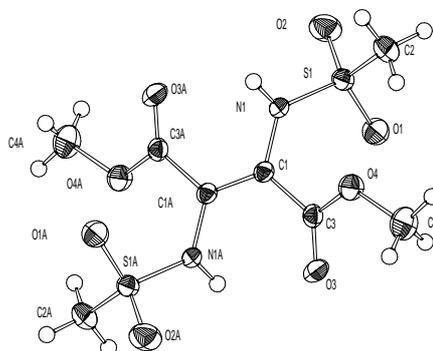
Tabelle 18: Bindungslängen von **AS-3E** [Å].

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
C(1)-C(1)#1	1.341(5)	C(4)-C(5)	1.379(4)	C(8)-C(9)	1.379(4)
C(1)-N(1)	1.414(3)	C(4)-C(9)	1.387(4)	S(1)-O(4)	1.423(2)
C(1)-C(2)	1.506(3)	C(4)-S(1)	1.765(3)	S(1)-O(3)	1.435(2)
C(2)-O(1)	1.203(3)	C(5)-C(6)	1.377(4)	S(1)-N(1)	1.648(2)
C(2)-O(2)	1.315(3)	C(6)-C(7)	1.376(5)		
C(3)-O(2)	1.457(3)	C(7)-C(8)	1.380(5)		

Tabelle 19: Bindungswinkel von **AS-3E** [°].

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(1)#1-C(1)-N(1)	123.5(3)	C(9)-C(4)-S(1)	119.1(2)	O(3)-S(1)-N(1)	105.76(11)
C(1)#1-C(1)-C(2)	120.6(3)	C(6)-C(5)-C(4)	119.3(3)	O(4)-S(1)-C(4)	108.34(13)
N(1)-C(1)-C(2)	115.8(2)	C(7)-C(6)-C(5)	120.0(3)	O(3)-S(1)-C(4)	108.93(12)
O(1)-C(2)-O(2)	125.1(2)	C(6)-C(7)-C(8)	120.4(3)	N(1)-S(1)-C(4)	104.67(11)
O(1)-C(2)-C(1)	123.2(2)	C(9)-C(8)-C(7)	120.4(3)	C(2)-O(2)-C(3)	115.1(2)
O(2)-C(2)-C(1)	111.6(2)	C(8)-C(9)-C(4)	118.6(3)	C(1)-N(1)-S(1)	118.6(2)
C(5)-C(4)-C(9)	121.3(3)	O(4)-S(1)-O(3)	120.29(12)		
C(5)-C(4)-S(1)	119.5(2)	O(4)-S(1)-N(1)	107.76(12)		

## Röntgenstrukturanalyse des Methansulfonamid-Dimeren AS-19E



Kristallstrukturdaten von **AS-19E**: Kennziffer Zeitler2 Steglich M1887 4/98; Meßtemperatur 293(2) K;  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ; Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe P21/c;  $a = 4.8605 (7) \text{ \AA}$   $\alpha = 90.000 (9)^\circ$   $b = 12.4389 (11) \text{ \AA}$   $\beta = 98.201 (10)^\circ$   $c = 11.3002 (13) \text{ \AA}$   $\gamma = 90.000(10)^\circ$ ;  $V = 676.22 (14) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.622 \text{ Mg/m}^3$ ; Absorptionskoeffizient  $0.433 \text{ mm}^{-1}$ ; F(000) 344; Größe des Kristalls  $0.53 \times 0.27 \times 0.17 \text{ mm}$ ;  $\vartheta = 3.28$  to  $23.97^\circ$ ;  $-5 \leq h \leq 0$ ,  $0 \leq k \leq 14$ ,  $-12 \leq l \leq 12$ ; Gesamtzahl der Reflexe 1193; Anzahl der unabhängigen Reflexe 1058 [R(int) = 0.0076]; Absorptionskorrektur; max. und min. Transmissionen 0.9998 und 0.9737; Goodness-of-fit bezogen auf  $F^2$  1.074; endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ]  $R^1 = 0.0318$ ,  $wR^2 = 0.0825$ ;  $R^1$  (alle Daten) = 0.0350,  $wR^2$  (alle Daten) = 0.0855; Restelektronendichte 0.397 und  $-0.416 \text{ e \AA}^{-3}$ .

Tabelle 20: Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) von **AS-19E**. Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)	Atom	x	y	z	U(eq)
S(1)	5729(1)	2464(1)	874(1)	25(1)	N(1)	4079(3)	1322(1)	593(2)	25(1)
O(4)	7383(3)	479(1)	2458(1)	35(1)	C(1)	5410(4)	336(2)	462(2)	20(1)
O(1)	8624(3)	2248(1)	891(2)	40(1)	C(3)	7709(4)	31(2)	1424(2)	23(1)
O(2)	4418(4)	3244(1)	61(2)	43(1)	C(2)	5121(5)	2829(2)	2311(2)	38(1)
O(3)	9573(3)	-576(1)	1289(1)	34(1)	C(4)	9613(7)	318(2)	3440(2)	54(1)

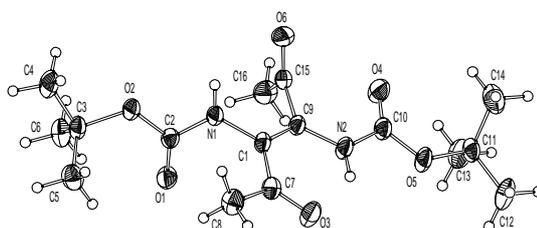
Tabelle 21: Bindungslängen von **AS-19E** [ $\text{\AA}$ ].

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
S(1)-O(2)	1.422(2)	O(4)-C(3)	1.324(3)	C(1)-C(1)#1	1.352(4)
S(1)-O(1)	1.430(2)	O(4)-C(4)	1.451(3)	C(1)-C(3)	1.493(3)
S(1)-N(1)	1.640(2)	O(3)-C(3)	1.205(3)		
S(1)-C(2)	1.751(2)	N(1)-C(1)	1.405(3)		

Tabelle 22: Bindungswinkel von **AS-19E** [°].

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
O(2)-S(1)-O(1)	119.08(11)	N(1)-S(1)-C(2)	105.14(11)	N(1)-C(1)-C(3)	117.0(2)
O(2)-S(1)-N(1)	107.73(10)	C(3)-O(4)-C(4)	116.5(2)	O(3)-C(3)-O(4)	124.2(2)
O(1)-S(1)-N(1)	107.04(9)	C(1)-N(1)-S(1)	123.87(14)	O(3)-C(3)-C(1)	124.4(2)
O(2)-S(1)-C(2)	107.62(11)	C(1)#1-C(1)-N(1)	122.1(2)	O(4)-C(3)-C(1)	111.3(2)
O(1)-S(1)-C(2)	109.37(12)	C(1)#1-C(1)-C(3)	120.9(2)		

### Röntgenstrukturanalyse des Methylketon-Dimeren **95-E**



Kristallstrukturdaten von **95-E**: Kennziffer Zeitler10 Steglich M1968 8/99; Meßtemperatur 293 (2) K;  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$  Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe C2/c;  $a = 22.428 (5) \text{ \AA}$   $\alpha = 90^\circ$   $b = 6.2600 (8) \text{ \AA}$   $\beta = 108.33(2)^\circ$   $c = 28.739 (8) \text{ \AA}$   $\gamma = 90^\circ$ ;  $V = 3830.2 (14) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 8$ ;  $\rho_{\text{ber.}} 1.188 \text{ Mg/m}^3$ ; Absorptionskoeffizient  $0.091 \text{ mm}^{-1}$ ;  $F(000) 1472$ ; Größe des Kristalls  $0.53 \times 0.43 \times 0.27 \text{ mm}$ ;  $\vartheta = 2.02$  to  $23.96^\circ$ ;  $-25 \leq h \leq 24$ ,  $0 \leq k \leq 7$ ,  $0 \leq l \leq 32$ ; Gesamtzahl der Reflexe 3062; Anzahl der unabhängigen Reflexe 2984 [ $R(\text{int}) = 0.0389$ ]; Absorptionskorrektur; max. und min. Transmissionen 0.9996 und 0.9728; Goodness-of-fit bezogen auf  $F^2$  1.145; endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ]  $R^1 = 0.0512$ ,  $wR^2 = 0.1285$ ;  $R^1$  (alle Daten) = 0.0768,  $wR^2$  (alle Daten) = 0.1532; Restelektronendichte 0.240 und  $-0.311 \text{ e\AA}^{-3}$ .

Tabelle 23: Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) von **95-E**. Äquivalente isotrope  $U$  als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)	Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	770(1)	-888(4)	-44(1)	57(1)	C(5)	-124(2)	549(7)	-1026(1)	66(1)
O(2)	1017(1)	278(4)	-710(1)	51(1)	C(6)	418(2)	-2975(6)	-1043(1)	67(1)
O(3)	1368(1)	3427(5)	1117(1)	69(1)	C(7)	1297(2)	3094(6)	683(1)	49(1)
O(4)	3342(1)	-554(5)	1588(1)	71(1)	C(8)	773(2)	4135(6)	297(1)	63(1)
O(5)	2973(1)	1240(4)	2127(1)	58(1)	C(9)	2244(1)	828(5)	853(1)	41(1)
O(6)	2995(1)	-9(4)	457(1)	60(1)	C(10)	2959(2)	514(6)	1687(1)	50(1)
N(1)	1606(1)	1269(5)	21(1)	45(1)	C(11)	3500(2)	704(6)	2574(1)	53(1)
N(2)	2410(1)	1190(5)	1350(1)	51(1)	C(12)	3307(2)	1843(8)	2969(1)	82(1)
C(1)	1734(1)	1701(5)	533(1)	42(1)	C(13)	3525(2)	-1672(7)	2652(1)	75(1)
C(2)	1093(2)	115(5)	-230(1)	43(1)	C(14)	4103(2)	1597(9)	2533(2)	97(2)
C(3)	447(2)	-565(6)	-1081(1)	53(1)	C(15)	2647(2)	-676(6)	668(1)	45(1)
C(4)	566(2)	69(8)	-1553(1)	77(1)	C(16)	2527(2)	-2995(6)	713(1)	63(1)

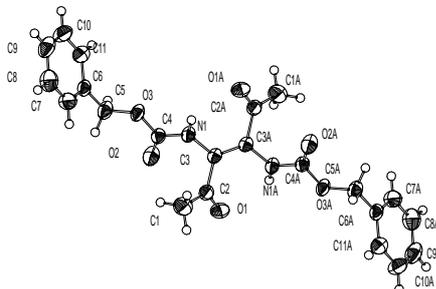
Tabelle 24: Bindungslängen von **95-E** [Å].

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
O(1)-C(2)	1.205(4)	N(1)-C(2)	1.358(4)	C(3)-C(4)	1.517(5)
O(2)-C(2)	1.339(4)	N(1)-C(1)	1.431(4)	C(7)-C(8)	1.489(5)
O(2)-C(3)	1.479(4)	N(2)-C(10)	1.372(4)	C(9)-C(15)	1.515(5)
O(3)-C(7)	1.226(4)	N(2)-C(9)	1.375(4)	C(11)-C(14)	1.500(5)
O(4)-C(10)	1.191(4)	C(1)-C(9)	1.339(4)	C(11)-C(13)	1.502(5)
O(5)-C(10)	1.334(4)	C(1)-C(7)	1.475(5)	C(11)-C(12)	1.516(5)
O(5)-C(11)	1.484(4)	C(3)-C(5)	1.510(5)	C(15)-C(16)	1.490(5)
O(6)-C(15)	1.203(4)	C(3)-C(6)	1.516(5)		

Tabelle 25: Bindungswinkel von **95-E** [°].

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(2)-O(2)-C(3)	121.0(3)	C(5)-C(3)-C(6)	113.3(4)	O(5)-C(10)-N(2)	108.3(3)
C(10)-O(5)-C(11)	121.2(3)	O(2)-C(3)-C(4)	101.3(3)	O(5)-C(11)-C(14)	109.9(3)
C(2)-N(1)-C(1)	120.7(3)	C(5)-C(3)-C(4)	111.4(3)	O(5)-C(11)-C(13)	109.6(3)
C(10)-N(2)-C(9)	124.9(3)	C(6)-C(3)-C(4)	110.4(3)	C(14)-C(11)-C(13)	112.8(4)
C(9)-C(1)-N(1)	118.9(3)	O(3)-C(7)-C(1)	120.9(3)	O(5)-C(11)-C(12)	101.9(3)
C(9)-C(1)-C(7)	122.8(3)	O(3)-C(7)-C(8)	120.3(3)	C(14)-C(11)-C(12)	111.0(4)
N(1)-C(1)-C(7)	118.3(3)	C(1)-C(7)-C(8)	118.8(3)	C(13)-C(11)-C(12)	111.0(3)
O(1)-C(2)-O(2)	126.8(3)	C(1)-C(9)-N(2)	122.8(3)	O(6)-C(15)-C(16)	123.1(3)
O(1)-C(2)-N(1)	124.6(3)	C(1)-C(9)-C(15)	119.1(3)	O(6)-C(15)-C(9)	121.0(3)
O(2)-C(2)-N(1)	108.6(3)	N(2)-C(9)-C(15)	118.1(3)	C(16)-C(15)-C(9)	115.5(3)
O(2)-C(3)-C(5)	109.3(3)	O(4)-C(10)-O(5)	127.7(3)		
O(2)-C(3)-C(6)	110.6(3)	O(4)-C(10)-N(2)	124.0(3)		

## Röntgenstrukturanalyse des Methylketon-Dimeren **97-E**



Kristallstrukturdaten von **97-E**: Kennziffer Zeidler13 Steglich M2068 1/99; Meßtemperatur 293 (2) K;  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$  Kristallsystem: triklin; Raumgruppe P-1;  $a = 4.7452(10) \text{ \AA}$   $\alpha = 73.89 (2)^\circ$   $b = 10.092 (3) \text{ \AA}$   $\beta = 84.34 (2)^\circ$   $c = 11.401 (3) \text{ \AA}$   $\gamma = 77.23 (2)^\circ$ ;  $V = 511.1(2) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 1$ ;  $\rho_{\text{ber.}} 1.333 \text{ Mg/m}^3$ ; Absorptionskoeffizient  $0.098 \text{ mm}^{-1}$ ; F(000) 216; Größe des Kristalls  $0.60 \times 0.40 \times 0.27 \text{ mm}$ ;  $\vartheta = 2.44 \text{ to } 23.97^\circ$ ;  $0 \leq h \leq 5$ ,  $-11 \leq k \leq 11$ ,  $-12 \leq l \leq 12$ ; Gesamtzahl der Reflexe 1820; Anzahl der unabhängigen Reflexe 1602 [R(int) = 0.0073]; Absorptionskorrektur; max. und min. Transmissionen 0.9984 und 0.9583; Goodness-of-fit bezogen auf  $F^2$  1.100; endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ]  $R^1 = 0.0353$ ,  $wR^2 = 0.0938$ ;  $R^1$  (alle Daten) = 0.0406,  $wR^2$  (alle Daten) = 0.0986; Restelektronendichte 0.181 und  $-0.182 \text{ e\AA}^{-3}$ .

Tabelle 26: Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) von **97-E**. Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)	Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	6598(3)	3703(1)	-661(1)	54(1)	C(5)	8688(4)	2796(2)	4729(1)	49(1)
O(2)	6677(2)	3305(1)	2496(1)	54(1)	C(6)	10747(3)	2292(2)	5748(1)	40(1)
O(3)	10390(2)	3242(1)	3614(1)	43(1)	C(7)	12370(4)	939(2)	6006(2)	52(1)
N(1)	10783(3)	4004(1)	1600(1)	37(1)	C(8)	14341(4)	475(2)	6922(2)	62(1)
C(1)	9921(5)	1812(2)	521(2)	63(1)	C(9)	14704(4)	1372(2)	7576(2)	61(1)
C(2)	8534(3)	3334(2)	47(1)	39(1)	C(10)	13097(5)	2712(2)	7336(2)	61(1)
C(3)	9811(3)	4394(2)	403(1)	32(1)	C(11)	11106(4)	3168(2)	6432(2)	50(1)
C(4)	9066(3)	3504(2)	2569(1)	35(1)					

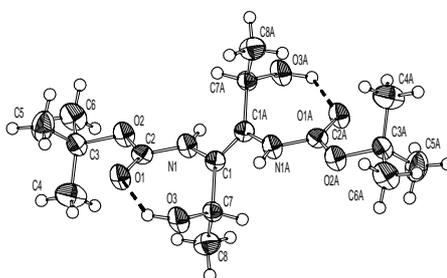
Tabelle 27: Bindungslängen von **97-E** [ $\text{\AA}$ ].

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
O(1)-C(2)	1.209(2)	C(1)-C(2)	1.499(2)	C(7)-C(8)	1.383(3)
O(2)-C(4)	1.208(2)	C(2)-C(3)	1.501(2)	C(8)-C(9)	1.369(3)
O(3)-C(4)	1.335(2)	C(3)-C(3)#1	1.347(3)	C(9)-C(10)	1.366(3)
O(3)-C(5)	1.453(2)	C(5)-C(6)	1.496(2)	C(10)-C(11)	1.381(3)
N(1)-C(4)	1.354(2)	C(6)-C(11)	1.376(2)		
N(1)-C(3)	1.405(2)	C(6)-C(7)	1.379(3)		

Tabelle 28: Bindungswinkel von **97-E** [°].

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(4)-O(3)-C(5)	116.06(12)	N(1)-C(3)-C(2)	116.15(13)	C(7)-C(6)-C(5)	120.4(2)
C(4)-N(1)-C(3)	120.94(12)	O(2)-C(4)-O(3)	124.69(14)	C(6)-C(7)-C(8)	120.8(2)
O(1)-C(2)-C(1)	121.5(2)	O(2)-C(4)-N(1)	124.59(14)	C(9)-C(8)-C(7)	119.7(2)
O(1)-C(2)-C(3)	121.04(14)	O(3)-C(4)-N(1)	110.72(12)	C(10)-C(9)-C(8)	120.1(2)
C(1)-C(2)-C(3)	117.25(14)	O(3)-C(5)-C(6)	106.45(13)	C(9)-C(10)-C(11)	120.1(2)
C(3)#1-C(3)-N(1)	121.8(2)	C(11)-C(6)-C(7)	118.5(2)	C(6)-C(11)-C(10)	120.7(2)
C(3)#1-C(3)-C(2)	121.9(2)	C(11)-C(6)-C(5)	121.1(2)		

### Röntgenstrukturanalyse des Hexen-2,5-diols *meso*-115-E



Kristallstrukturdaten von *meso*-115-E: Kennziffer Zeitler20 Steglich M2262 7/00; Meßtemperatur 293 (2) K;  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$  Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe P21/n;  $a = 6.125 (4) \text{ \AA}$   $\alpha = 90^\circ$   $b = 16.194 (14) \text{ \AA}$   $\beta = 91.42 (5)^\circ$   $c = 9.962 (6) \text{ \AA}$   $\gamma = 90^\circ$ ;  $V = 987.8 (12) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.165 \text{ Mg/m}^3$ ; Absorptionskoeffizient  $0.088 \text{ mm}^{-1}$ ;  $F(000) 376$ ; Größe des Kristalls  $0.53 \times 0.30 \times 0.10 \text{ mm}$ ;  $\vartheta = 3.24$  to  $23.97^\circ$ ;  $0 \leq h \leq 7$ ,  $-18 \leq k \leq 0$ ,  $-11 \leq l \leq 11$ ; Gesamtzahl der Reflexe 1691; Anzahl der unabhängigen Reflexe 1536 [ $R(\text{int}) = 0.0271$ ]; Absorptionskorrektur; max. und min. Transmissionen 0.9992 und 0.9788; Goodness-of-fit bezogen auf  $F^2$  1.174; endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ]  $R^1 = 0.0741$ ,  $wR^2 = 0.1711$ ;  $R^1$  (alle Daten) = 0.1339,  $wR^2$  (alle Daten) = 0.2105; Restelektronendichte 0.241 und  $-0.271 \text{ e\AA}^{-3}$ .

Tabelle 29: Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) von *meso*-115-E. Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)	Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	3950(4)	1636(2)	7993(3)	43(1)	C(3)	7381(7)	2421(3)	6697(5)	39(1)
O(2)	7565(4)	1707(2)	7597(3)	42(1)	C(4)	6039(9)	2212(4)	5458(5)	66(2)
O(3)	1008(4)	502(2)	8816(3)	48(1)	C(5)	6535(9)	3159(3)	7430(6)	64(2)
N(1)	6308(5)	641(2)	8717(4)	38(1)	C(6)	9769(7)	2565(3)	6344(5)	57(2)
C(1)	4763(6)	142(3)	9383(4)	32(1)	C(7)	2706(6)	-85(3)	8603(5)	37(1)
C(2)	5792(6)	1348(3)	8088(4)	32(1)	C(8)	3014(8)	-244(3)	7133(5)	57(2)

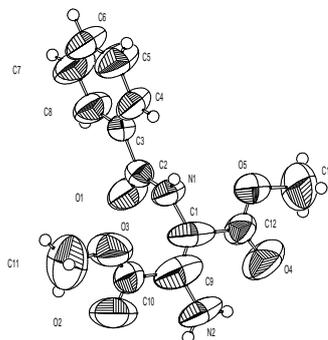
Tabelle 30: Bindungslängen von *meso-115-E* [Å].

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
O(1)-C(2)	1.222(5)	N(1)-C(2)	1.340(5)	C(3)-C(5)	1.500(7)
O(2)-C(2)	1.335(5)	N(1)-C(1)	1.421(5)	C(3)-C(4)	1.504(7)
O(2)-C(3)	1.466(5)	C(1)-C(1)#1	1.338(8)	C(3)-C(6)	1.530(6)
O(3)-C(7)	1.429(5)	C(1)-C(7)	1.510(6)	C(7)-C(8)	1.503(7)

Tabelle 31: Bindungswinkel von *meso-115-E* [°].

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(2)-O(2)-C(3)	121.1(3)	O(1)-C(2)-N(1)	124.7(4)	C(5)-C(3)-C(6)	109.5(4)
C(2)-N(1)-C(1)	123.5(3)	O(2)-C(2)-N(1)	111.0(3)	C(4)-C(3)-C(6)	110.6(4)
C(1)#1-C(1)-N(1)	119.5(4)	O(2)-C(3)-C(5)	110.7(4)	O(3)-C(7)-C(8)	111.6(4)
C(1)#1-C(1)-C(7)	123.3(5)	O(2)-C(3)-C(4)	110.9(4)	O(3)-C(7)-C(1)	111.2(3)
N(1)-C(1)-C(7)	117.1(4)	C(5)-C(3)-C(4)	113.0(4)	C(8)-C(7)-C(1)	114.8(4)
O(1)-C(2)-O(2)	124.3(4)	O(2)-C(3)-C(6)	101.6(3)		

## Röntgenstrukturanalyse des Monobenzoyldimeren *AS-23E*



Kristallstrukturdaten von **AS-23E**: Kennziffer Schumann2 Steglich M1415 4/96; Meßtemperatur 293 (2) K;  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$  Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe C2/c;  $a = 21.048 (4) \text{ \AA}$   $\alpha = 90.00 (2)^\circ$   $b = 9.983 (2) \text{ \AA}$   $\beta = 114.09 (2)^\circ$   $c = 14.684 (4) \text{ \AA}$   $\gamma = 90.000 (14)^\circ$ ;  $V = 2816.9 (10) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 8$ ;  $\rho_{\text{ber.}} 1.312 \text{ Mg/m}^3$ ; Absorptionskoeffizient  $0.102 \text{ mm}^{-1}$ ;  $F(000) 1168$ ; Größe des Kristalls  $.53 \times .37 \times .10 \text{ mm}$ ;  $\vartheta = 2.91 \text{ to } 22.97^\circ$ ;  $-23 \leq h \leq 0$ ,  $0 \leq k \leq 10$ ,  $-14 \leq l \leq 16$ ; Gesamtzahl der Reflexe 2011; Anzahl der unabhängigen Reflexe 1949 [ $R(\text{int}) = 0.0110$ ]; Absorptionskorrektur; max. und min. Transmissionen 0.9998 und 0.9625; Goodness-of-fit bezogen auf  $F^2$  1.086; endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ]  $R^1 = 0.1054$ ,  $wR^2 = 0.2699$ ;  $R^1$  (alle Daten) = 0.1585,  $wR^2$  (alle Daten) = 0.3041; Restelektronendichte 0.328 und  $-0.153 \text{ e\AA}^{-3}$ .

Tabelle 32: Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) von **AS-23E**. Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)	Atom	x	y	z	U(eq)
N(1)	2741(2)	2035(5)	7571(4)	90(2)	C(4)	1279(3)	2547(9)	6989(6)	112(3)
N(2)	4626(3)	1432(7)	8735(6)	147(3)	C(5)	561(4)	2745(10)	6660(9)	151(4)
O(1)	2486(2)	-79(6)	7136(5)	134(2)	C(6)	125(4)	1699(12)	6351(8)	140(3)
O(2)	4122(3)	216(11)	9912(6)	203(4)	C(7)	380(4)	503(11)	6303(9)	160(4)
O(3)	3215(4)	1413(9)	9544(5)	173(3)	C(8)	1072(4)	307(8)	6549(7)	128(3)
O(4)	4250(3)	2353(9)	6939(5)	179(3)	C(9)	3931(5)	1518(10)	8531(10)	152(4)
O(5)	3175(3)	2949(8)	6221(5)	178(3)	C(10)	3718(5)	997(12)	9397(6)	125(3)
C(1)	3471(4)	1906(8)	7779(8)	129(4)	C(11)	3146(8)	902(18)	10413(12)	271(9)
C(2)	2291(3)	1057(7)	7231(5)	83(2)	C(12)	3679(4)	2434(9)	6924(6)	108(3)
C(3)	1538(3)	1328(7)	6934(4)	77(2)	C(13)	3421(7)	3378(19)	5420(9)	275(10)

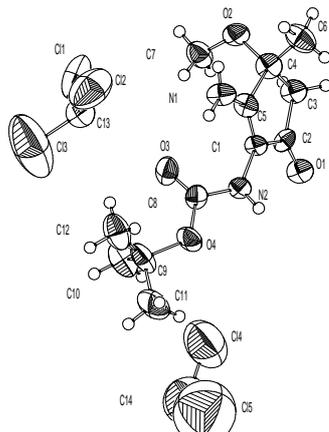
Tabelle 33: Bindungslängen von **AS-23E** [ $\text{\AA}$ ].

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
N(1)-C(2)	1.308(7)	O(4)-C(12)	1.195(8)	C(3)-C(8)	1.367(9)
N(1)-C(1)	1.445(9)	O(5)-C(12)	1.249(8)	C(4)-C(5)	1.400(10)
N(2)-C(9)	1.371(9)	O(5)-C(13)	1.528(11)	C(5)-C(6)	1.341(11)
O(1)-C(2)	1.234(7)	C(1)-C(9)	1.198(13)	C(6)-C(7)	1.323(12)
O(2)-C(10)	1.174(10)	C(1)-C(12)	1.581(12)	C(7)-C(8)	1.364(11)
O(3)-C(10)	1.235(10)	C(2)-C(3)	1.488(8)	C(9)-C(10)	1.598(14)
O(3)-C(11)	1.436(12)	C(3)-C(4)	1.349(9)		

Tabelle 34: Bindungswinkel von **AS-23E** [ $^\circ$ ].

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(2)-N(1)-C(1)	123.7(6)	C(4)-C(3)-C(8)	117.3(6)	C(1)-C(9)-C(10)	117.1(9)
C(10)-O(3)-C(11)	116.2(9)	C(4)-C(3)-C(2)	123.6(6)	N(2)-C(9)-C(10)	115.2(10)
C(12)-O(5)-C(13)	108.1(7)	C(8)-C(3)-C(2)	119.0(7)	O(2)-C(10)-O(3)	123.9(9)
C(9)-C(1)-N(1)	127.9(11)	C(3)-C(4)-C(5)	120.7(7)	O(2)-C(10)-C(9)	111.4(10)
C(9)-C(1)-C(12)	117.3(9)	C(6)-C(5)-C(4)	120.0(8)	O(3)-C(10)-C(9)	124.6(9)
N(1)-C(1)-C(12)	114.7(7)	C(7)-C(6)-C(5)	119.0(8)	O(4)-C(12)-O(5)	123.5(8)
O(1)-C(2)-N(1)	120.4(6)	C(6)-C(7)-C(8)	121.8(9)	O(4)-C(12)-C(1)	124.4(8)
O(1)-C(2)-C(3)	119.9(6)	C(7)-C(8)-C(3)	120.7(8)	O(5)-C(12)-C(1)	112.1(7)
N(1)-C(2)-C(3)	119.7(6)	C(1)-C(9)-N(2)	127.7(13)		

## Röntgenstrukturanalyse des Cyclopentenons 148



Kristallstrukturdaten von **148**: Kennziffer Zeidler11 M2008 10/98; Meßtemperatur 293 (2) K;  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$  Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe C2/c;  $a = 28.346 (13) \text{ \AA}$   $\alpha = 90.00 (3)^\circ$   $b = 12.613 (6) \text{ \AA}$   $\beta = 96.31 (3)^\circ$   $c = 11.984 (3) \text{ \AA}$   $\gamma = 90.00 (4)^\circ$ ;  $V = 4259(3) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 8$ ;  $\rho_{\text{ber.}} 1.353 \text{ Mg/m}^3$ ; Absorptionskoeffizient  $0.636 \text{ mm}^{-1}$ ;  $F(000) 1788$ ; Größe des Kristalls  $0.60 \times 0.43 \times 0.30 \text{ mm}$ ;  $\vartheta = 3.78 \text{ to } 23.97^\circ$ ;  $-32 \leq h \leq 25$ ,  $0 \leq k \leq 13$ ,  $0 \leq l \leq 13$ ; Gesamtzahl der Reflexe 2369; Anzahl der unabhängigen Reflexe 2255 [ $R(\text{int}) = 0.0164$ ]; keine Absorptionskorrektur; Goodness-of-fit bezogen auf  $F^2$  1.240; endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ]  $R^1 = 0.1168$ ,  $wR^2 = 0.3162$ ;  $R^1$  (alle Daten) = 0.1521,  $wR^2$  (alle Daten) = 0.3434; Restelektronendichte  $0.946$  und  $-0.909 \text{ e\AA}^{-3}$ .

Tabelle 35: Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) von **148**. Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)	Atom	x	y	z	U(eq)
N(1)	2477(3)	6674(7)	3747(6)	53(2)	C(10)	527(4)	4714(12)	3705(11)	87(4)
N(2)	1967(3)	4559(6)	3271(6)	41(2)	C(11)	824(5)	3536(12)	5315(15)	119(6)
O(1)	2205(2)	3950(6)	1021(5)	51(2)	C(12)	981(5)	5459(12)	5487(11)	89(4)
O(2)	2570(3)	7510(6)	1501(5)	57(2)	C(13)	975(8)	8084(22)	3342(18)	159(34)
O(3)	1428(3)	5861(7)	3372(6)	64(2)	Cl(1)	958(8)	8821(19)	2125(20)	130(7)
O(4)	1363(2)	4280(6)	4234(6)	61(2)	Cl(2)	1422(9)	8543(21)	4316(28)	159(10)
C(1)	2252(3)	5139(8)	2568(7)	35(2)	Cl(3)	436(8)	8171(44)	3881(28)	273(21)
C(2)	2343(3)	4789(8)	1483(8)	39(2)	C(13A)	1016(7)	8145(20)	3443(21)	79(17)
C(3)	2639(4)	5599(8)	967(8)	53(3)	Cl(1A)	1035(10)	8982(22)	2307(21)	167(12)
C(4)	2736(4)	6484(9)	1840(8)	54(3)	Cl(2A)	1320(13)	8712(36)	4620(28)	203(16)
C(5)	2461(3)	6077(9)	2820(7)	43(3)	Cl(3A)	433(5)	7925(16)	3664(23)	157(10)
C(6)	3270(4)	6638(11)	2224(10)	77(4)	C(14)	0	1013(14)	2500	210(16)
C(7)	2066(4)	7580(10)	1266(10)	65(3)	Cl(4)	427(2)	1851(8)	1975(8)	208(4)
C(8)	1572(3)	4975(9)	3594(8)	48(3)	Cl(5)	338(5)	645(13)	3850(9)	375(10)
C(9)	903(4)	4544(11)	4675(10)	70(4)					

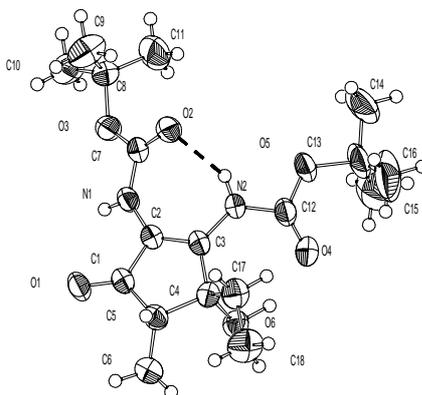
Tabelle 36: Bindungslängen von **148** [Å].

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
N(1)-C(5)	1.339(12)	C(1)-C(2)	1.424(12)	C(13)-Cl(1)	1.726(12)
N(2)-C(8)	1.331(11)	C(2)-C(3)	1.498(13)	C(13A)-Cl(3A)	1.724(12)
N(2)-C(1)	1.429(10)	C(3)-C(4)	1.534(14)	C(13A)-Cl(2A)	1.725(12)
O(1)-C(2)	1.237(11)	C(4)-C(6)	1.55(2)	C(13A)-Cl(1A)	1.728(12)
O(2)-C(4)	1.422(13)	C(4)-C(5)	1.566(12)	C(14)-Cl(4)	1.773(9)
O(2)-C(7)	1.429(12)	C(9)-C(12)	1.51(2)	C(14)-Cl(4)#1	1.773(9)
O(3)-C(8)	1.210(11)	C(9)-C(11)	1.51(2)	C(14)-Cl(5)#1	1.846(8)
O(4)-C(8)	1.345(11)	C(9)-C(10)	1.50(2)	C(14)-Cl(5)	1.846(8)
O(4)-C(9)	1.498(11)	C(13)-Cl(3)	1.726(13)	Cl(4)-Cl(5)#1	2.741(11)
C(1)-C(5)	1.343(13)	C(13)-Cl(2)	1.725(13)	Cl(5)-Cl(4)#1	2.741(11)

Tabelle 37: Bindungswinkel von **148** [°].

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(8)-N(2)-C(1)	121.1(8)	C(3)-C(4)-C(5)	101.9(8)	Cl(3)-C(13)-Cl(2)	109.9(10)
C(4)-O(2)-C(7)	114.0(8)	C(6)-C(4)-C(5)	111.8(8)	Cl(3)-C(13)-Cl(1)	109.7(10)
C(8)-O(4)-C(9)	120.8(8)	N(1)-C(5)-C(1)	131.0(8)	Cl(2)-C(13)-Cl(1)	110.0(10)
C(5)-C(1)-N(2)	125.6(8)	N(1)-C(5)-C(4)	117.6(9)	Cl(3A)-C(13A)-Cl(2A)	110.0(9)
C(5)-C(1)-C(2)	111.0(8)	C(1)-C(5)-C(4)	111.4(8)	Cl(3A)-C(13A)-Cl(1A)	109.4(9)
N(2)-C(1)-C(2)	123.4(8)	O(3)-C(8)-N(2)	125.1(9)	Cl(2A)-C(13A)-Cl(1A)	109.5(9)
O(1)-C(2)-C(1)	126.4(9)	O(3)-C(8)-O(4)	124.6(9)	Cl(4)-C(14)-Cl(4)#1	106.8(8)
O(1)-C(2)-C(3)	124.2(8)	N(2)-C(8)-O(4)	110.3(9)	Cl(4)-C(14)-Cl(5)#1	98.4(5)
C(1)-C(2)-C(3)	109.4(8)	O(4)-C(9)-C(12)	109.0(9)	Cl(4)#1-C(14)-Cl(5)#1	98.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)	106.3(7)	O(4)-C(9)-C(11)	100.0(9)	Cl(4)-C(14)-Cl(5)	98.8(5)
O(2)-C(4)-C(3)	116.0(8)	C(12)-C(9)-C(11)	109.5(11)	Cl(4)#1-C(14)-Cl(5)	98.4(5)
O(2)-C(4)-C(6)	104.7(9)	O(4)-C(9)-C(10)	109.2(9)	Cl(5)#1-C(14)-Cl(5)	150.9(14)
C(3)-C(4)-C(6)	113.0(9)	C(12)-C(9)-C(10)	115.5(11)	C(14)-Cl(4)-Cl(5)#1	41.8(3)
O(2)-C(4)-C(5)	109.6(8)	C(11)-C(9)-C(10)	112.3(12)	C(14)-Cl(5)-Cl(4)#1	39.8(3)

## Röntgenstrukturanalyse des *trans*-Cyclopentenons *trans*-156



Kristallstrukturdaten von *trans*-156: Kennziffer Zeitler18 Steglich M2253 5/00; Meßtemperatur 293 (2) K;  $\lambda = 0.71073$  Å Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe P21/c;  $a = 17.228$  (3) Å  $\alpha = 90^\circ$   $b = 6.5310$  (14) Å  $\beta = 110.241$  (9) $^\circ$   $c = 20.234$  (2) Å  $\gamma = 90^\circ$ ;  $V = 2136.1$  (6) Å<sup>3</sup>;  $Z = 4$ ;  $\rho_{\text{ber.}} 1.152$  Mg/m<sup>3</sup>; Absorptionskoeffizient 0.086 mm<sup>-1</sup>; F(000) 800; Größe des Kristalls 0.13 x 0.47 x 0.53 mm;  $\vartheta = 2.52$  to 23.98 $^\circ$ ;  $-19 = h = 18, 0 = k = 7, 0 = l = 23$ ; Gesamtzahl der Reflexe 3460; Anzahl der unabhängigen Reflexe 3347 [R(int) = 0.0324]; Absorptionskorrektur; max. und min. Transmissionen 0.9991 und 0.8820; Goodness-of-fit bezogen auf F<sup>2</sup> 1.105; endverfeinerte Parameter [I > 2 $\sigma$ (I)]  $R^1 = 0.0561$ ,  $wR^2 = 0.1484$ ;  $R^1$  (alle Daten) = 0.0800,  $wR^2$  (alle Daten) = 0.1668; Restelektronendichte 0.202 und -0.259 eÅ<sup>-3</sup>.

Tabelle 38: Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>  $\times 10^3$ ) von *trans*-156. Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen U<sub>ij</sub>-Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)	Atom	x	y	z	U(eq)
N(1)	1325(1)	6085(3)	8341(1)	46(1)	C(6)	820(2)	1320(7)	6427(2)	81(1)
N(2)	3037(1)	4501(4)	8454(1)	48(1)	C(7)	1748(2)	6901(4)	8979(1)	45(1)
O(1)	154(1)	3491(3)	7408(1)	59(1)	C(8)	1573(2)	9666(5)	9743(2)	58(1)
O(2)	2398(1)	6262(3)	9383(1)	60(1)	C(9)	1507(3)	8264(7)	10308(2)	94(1)
O(3)	1336(1)	8541(3)	9075(1)	57(1)	C(10)	924(2)	11335(6)	9577(2)	84(1)
O(4)	3897(1)	3924(4)	7827(1)	70(1)	C(11)	2420(2)	10579(7)	9914(3)	101(1)
O(5)	4316(1)	5598(4)	8869(1)	66(1)	C(12)	3774(2)	4597(5)	8336(2)	52(1)
O(6)	2382(1)	2865(3)	6889(1)	52(1)	C(13)	5163(2)	6045(8)	8885(2)	87(1)
C(1)	886(2)	3194(4)	7529(1)	44(1)	C(14)	5500(3)	7306(11)	9550(2)	147(3)
C(2)	1548(1)	4413(4)	8013(1)	41(1)	C(15)	5126(3)	7291(9)	8250(2)	123(2)
C(3)	2285(1)	3730(4)	8012(1)	42(1)	C(16)	5627(3)	4078(11)	8944(3)	143(2)
C(4)	2191(2)	2033(4)	7472(1)	44(1)	C(17)	2726(2)	137(5)	7768(2)	58(1)
C(5)	1256(2)	1539(4)	7212(1)	49(1)	C(18)	2641(3)	-1484(5)	7210(2)	81(1)

Tabelle 39: Bindungslängen von *trans*-156 [Å].

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
N(1)-C(7)	1.353(3)	O(5)-C(12)	1.329(3)	C(5)-C(6)	1.511(4)
N(1)-C(2)	1.399(3)	O(5)-C(13)	1.478(3)	C(8)-C(9)	1.501(5)
N(2)-C(12)	1.372(3)	O(6)-C(4)	1.436(3)	C(8)-C(11)	1.501(5)
N(2)-C(3)	1.391(3)	C(1)-C(2)	1.457(4)	C(8)-C(10)	1.514(5)
O(1)-C(1)	1.214(3)	C(1)-C(5)	1.506(4)	C(13)-C(16)	1.496(7)
O(2)-C(7)	1.209(3)	C(2)-C(3)	1.346(3)	C(13)-C(15)	1.504(6)
O(3)-C(7)	1.336(3)	C(3)-C(4)	1.525(4)	C(13)-C(14)	1.511(6)
O(3)-C(8)	1.466(3)	C(4)-C(17)	1.536(4)	C(17)-C(18)	1.517(5)
O(4)-C(12)	1.204(3)	C(4)-C(5)	1.546(4)		

Tabelle 40: Bindungswinkel von *trans*-156 [°].

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(7)-N(1)-C(2)	128.0(2)	O(6)-C(4)-C(17)	110.4(2)	O(3)-C(8)-C(10)	102.0(2)
C(12)-N(2)-C(3)	128.1(2)	C(3)-C(4)-C(17)	114.0(2)	C(9)-C(8)-C(10)	111.3(3)
C(7)-O(3)-C(8)	122.9(2)	O(6)-C(4)-C(5)	107.8(2)	C(11)-C(8)-C(10)	110.4(3)
C(12)-O(5)-C(13)	121.7(2)	C(3)-C(4)-C(5)	103.6(2)	O(4)-C(12)-O(5)	126.3(2)
O(1)-C(1)-C(2)	124.4(2)	C(17)-C(4)-C(5)	112.2(2)	O(4)-C(12)-N(2)	125.4(3)
O(1)-C(1)-C(5)	126.3(2)	C(1)-C(5)-C(6)	112.6(3)	O(5)-C(12)-N(2)	108.2(2)
C(2)-C(1)-C(5)	109.2(2)	C(1)-C(5)-C(4)	104.5(2)	O(5)-C(13)-C(16)	109.2(4)
C(3)-C(2)-N(1)	132.3(2)	C(6)-C(5)-C(4)	117.3(2)	O(5)-C(13)-C(15)	109.8(3)
C(3)-C(2)-C(1)	109.7(2)	O(2)-C(7)-O(3)	126.3(2)	C(16)-C(13)-C(15)	113.4(4)
N(1)-C(2)-C(1)	117.8(2)	O(2)-C(7)-N(1)	125.2(3)	O(5)-C(13)-C(14)	101.5(3)
C(2)-C(3)-N(2)	123.3(2)	O(3)-C(7)-N(1)	108.5(2)	C(16)-C(13)-C(14)	111.5(4)
C(2)-C(3)-C(4)	112.1(2)	O(3)-C(8)-C(9)	109.1(3)	C(15)-C(13)-C(14)	110.8(4)
N(2)-C(3)-C(4)	124.6(2)	O(3)-C(8)-C(11)	110.5(3)	C(18)-C(17)-C(4)	112.5(3)
O(6)-C(4)-C(3)	108.4(2)	C(9)-C(8)-C(11)	113.0(3)		



---

## 14 Literaturverzeichnis

- [1] H.-D. Jakubke, *Peptide: Chemie und Biologie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1996**.
- [2] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, VCH, Weinheim **1994**.
- [3] A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303-1326.
- [4] G. Gante, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1780-1802.
- [5] R. M. J. Liskamp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, *113*, 1-19.
- [6] D. H. R. Barton, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 827-834.
- [7] E. Fischer, *Chem. Ber.* **1894**, *3*, 2985-2993.
- [8] F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2456-2467.
- [9] D. E. Koshland, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1958**, *44*, 98-104.
- [10] D. E. Koshland, Jr., *Science* **1963**, *142*, 1533-1540.
- [11] D. E. J. Koshland, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2468-2472.
- [12] H. Kessler, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 509 - 520.
- [13] V. J. Hruby, F. Al-Obeidi, W. Kazmierski, *Biochem. J.* **1990**, *268*, 249-262.
- [14] J. P. Schneider, J. W. Kelly, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2169-2187.
- [15] D. F. Veber, R. M. Freidinger, *Trends Neurosci.* **1985**, *8*, 392-396.
- [16] H. Kessler, B. Diefenbach, D. Finsinger, A. Geyer, M. Gurrath, S. L. Goodman, G. Hölzemann, R. Haubner, A. Jonczyk, G. Müller, E. G. von Roedern, J. Wermuth, *Lett. Pept. Sci* **1995**, *2*, 155-160.
- [17] R. Haubner, R. Gratias, B. Diefenbach, S. L. Goodman, A. Jonczyk, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7461-7472.
- [18] R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1440-1456.
- [19] G. Müller, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2941-2943.
- [20] IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, *Eur. J. Biochem.* **1984**, *138*, 9-37.
- [21] M. A. Dechantsreiter, E. Planker, B. Mathä, E. Lohof, G. Hölzemann, A. Jonczyk, S. L. Goodman, H. Kessler, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3033-3040.
- [22] W. H. Miller, R. M. Keenan, R. N. Willette, M. W. Lark, *Drug Dis. Today* **2000**, *5*, 397-408.
- [23] P. C. Brooks, A. M. P. Montgomery, M. Rosenfeld, R. A. Reisfeld, T. Hu, G. Klier, D. A. Cheresch, *Cell* **1994**, *79*, 1157-1164.
- [24] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1996**.
- [25] A. E. P. Adang, P. H. H. Hermkens, J. T. M. Linders, H. C. J. Ottenheijm, C. J. van Staveren, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, *113*, 63-78.
- [26] G. L. Olson, D. R. Bolin, M. P. Bonner, M. Bös, C. M. Cook, D. C. Fry, B. J. Graves, M. Hatada, D. E. Hill, M. Kahn, V. S. Madison, V. K. Rusiecki, R. Sarabu, J. Sepinwall, G. P. Vincent, M. E. Voss, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3039-3049.
- [27] A. Giannis, F. Rübsam, *Adv. Drug. Res.* **1997**, *29*, 1-78.
- [28] V. J. Hruby, P. M. Balse, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 945-970.
- [29] H. Nakanishi, M. Kahn in: *Bioorganic Chemistry: Peptides and Proteins* (Hrsg.: S. M. Hecht), Oxford University Press, New York **1998**, S. 395-419.

- 
- [30] Y. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2177-2209.
- [31] N. Fusetani, S. Matsunaga, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1793-1806.
- [32] P. Wipf, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115-2134.
- [33] K. Harada, K. Fujii, T. Shimada, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1511-1515.
- [34] H. Morita, T. Kayashita, A. Shishido, K. Takeya, H. Itokawa, M. Shiro, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1165-1176.
- [35] W. F. Broekaert, B. P. A. Cammue, M. F. C. De Bolle, K. Thevissen, G. W. De Samblanx, R. W. Osborn, *Crit. Rev. Plant Sci.* **1997**, *16*, 297-323.
- [36] L. J. Otvos, *J. Pept. Sci.* **2000**, *6*, 497-511.
- [37] U. Schmidt, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1989**, *37*, 1034-1043.
- [38] W. F. Degrado, *Adv. Prot. Chem.* **1988**, *39*, 51-124.
- [39] R. Chandrasekaran, A. V. Lakshminarayanan, U. V. Pandya, G. N. Ramachandran, *Biochem. Biophys. Acta* **1973**, *303*, 14-27.
- [40] H. Kessler, R. Gratias, G. Hessler, M. Gurrath, G. Müller, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1201-1205.
- [41] R. M. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2672-2702.
- [42] R. M. Wenger, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 88-96.
- [43] D. Obrecht, M. Altorfer, J. A. Robinson, *Adv. Med. Chem.* **1999**, *4*, 1-68.
- [44] K. L. Rinehart, J. B. Gloer, J. C. Cook, S. A. Mizsak, T. A. Scahill, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1857-1859.
- [45] R. Sakai, J. G. Stroh, D. W. Sullins, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3734-3748.
- [46] R. E. A. Callens, M. J. O. Anteunis, *Biochim. Biophys. Acta* **1979**, *577*, 324-336.
- [47] *Römpf Lexikon Naturstoffe*; (Hrsg.: W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann), Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1997**.
- [48] D. L. Boger, M. W. Ledebor, M. Kume, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1098-1099.
- [49] M. A. Ciufolini, D. Valognes, N. Xi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2612-2614.
- [50] M. A. Ciufolini, N. Xi, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 437-451.
- [51] K. Isshiki, T. Sawa, H. Naganawa, Y. Koizumi, N. Matsuda, M. Hamada, T. Takeuchi, M. Iijima, M. Osono, T. Masuda, M. Ishizuka, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1195-1198.
- [52] T. M. Kamenecka, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3164-3166.
- [53] S. J. Danishefsky, T. M. Kamenecka, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 41-63.
- [54] K. Umezawa, Y. Ikeda, Y. Uchihata, H. Naganawa, S. Kondo, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 459-463.
- [55] U. Schmidt, B. Riedl, *Synthesis* **1993**, 809-814.
- [56] U. Schmidt, B. Riedl, *Synthesis* **1993**, 815-818.
- [57] U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1988**, 159-172.
- [58] J. Engelberth, T. Koch, F. Kühnemann, W. Boland, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1928-1930.
- [59] U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Griesser, F. Bartkowiak, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 310-311.
- [60] J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243-2266.
- [61] J. Frackenpohl, P. I. Arvidsson, J. V. Schreiber, D. Seebach, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 445-455.

- 
- [62] T. M. Zabriskie, J. A. Klocke, C. M. Ireland, A. H. Marcus, T. F. Molinski, D. J. Faulkner, C. Xu, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3123-3124.
- [63] G. Cardillo, C. Tomasini, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 117-128.
- [64] K. Gademann, T. Hintermann, J. V. Schreiber, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 905-925.
- [65] D. Seebach, J. L. Matthews, *Chem. Commun.* **1997**, 2015-2022.
- [66] S. Abele, D. Seebach, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1-15.
- [67] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180.
- [68] N. Fusetani, S. Matsunaga, H. Matsumoto, Y. Takebayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7053-7057.
- [69] M. Hagihara, N. J. Anthony, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6568-6570.
- [70] T. Kolter, A. Klein, A. Giannis, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1394-1395.
- [71] G. Abbenante, D. P. Fairlie, L. R. Gahan, L. R. Hanson, G. K. Pierens, A. L. van den Brenk, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10384-10388.
- [72] T. Ishida, M. Tanaka, M. Nabae, M. Inoue, S. Kato, Y. Hamada, T. Shioiri, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 107-112.
- [73] J. P. Michael, G. Pattenden, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1-24.
- [74] A. B. Smith III, T. P. Keenan, R. C. Holcomb, P. A. Sprengeler, M. C. Guzman, J. L. Wood, P. J. Carroll, R. Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10672-10674.
- [75] S. Nomoto, T. Teshima, T. Wakamiya, T. Shiba, *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 955-999.
- [76] T. Wakamiya, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2502-2508.
- [77] M. S. Brown, A. E. Doro, H. A. I. McArthur, B. K. Morse, T. K. Murphy, R. G. Wax, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 696-697.
- [78] R. G. Linde II, N. C. Birsner, J. C. Chandrasekaran, R. J. Howe, J. P. Lyssikatos, C. P. MacLelland, T. V. Magee, J. W. Petitpas, J. P. Rainville, W.-G. Su, C. B. Vu, D. A. Whipple, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1149-1152.
- [79] E. Pinet, J.-M. Neumann, I. Dahse, G. Girault, F. Andre, *Biopolymers* **1995**, *36*, 135-152.
- [80] F. Cavelier, J. Verducci, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4425-4428.
- [81] M. J. Smith, D. Kim, B. A. Horenstein, K. Nakanishi, K. Kustin, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 117-124.
- [82] R. J. Stonard, R. J. Andersen, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2121-2126.
- [83] R. J. Stonard, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3687-3691.
- [84] G. Jung, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1067-1084.
- [85] D. Kaiser, R. W. Jack, G. Jung, *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 97-104.
- [86] H.-G. Sahl, R. W. Jack, G. Bierbaum, *Eur. J. Biochem.* **1995**, *230*, 827-853.
- [87] H. Kessler, S. Steuernagel, M. Will, G. Jung, R. Kellner, D. Gillessen, T. Kamiyama, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1924-1929.
- [88] C. Ireland, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5688-5691.
- [89] T. Ishida, H. Oishi, M. Inoue, M. Kamigauchi, M. Sugiura, N. Takao, S. Kato, Y. Hamada, T. Shioiri, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5537-5543.
- [90] T. Shioiri, Y. Hamada, S. Kato, M. Shibata, Y. Kondo, H. Nakagawa, K. Kohda, *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 4181-4185.

- 
- [91] F. Itagaki, H. Shigemori, M. Ishibashi, T. Nakamura, T. Sasaki, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5540-5542.
- [92] A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Chem. Rev* **1995**, *95*, 2135-2167.
- [93] D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. K. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2864-2868.
- [94] D. A. Evans, C. D. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. K. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2868-2872.
- [95] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, R. Hughes, C. Smethurst, S. Y. Cho, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1126-1130.
- [96] D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264-1286.
- [97] D. L. Boger, S. H. Kim, S. Miyazaki, H. Strittmatter, J.-H. Weng, Y. Mori, O. Rogel, S. L. Castle, J. J. McAtee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7416-7417.
- [98] R. B. Bates, J. R. Cole, J. J. Hoffmann, G. R. Kriek, G. S. Linz, S. J. Torrance, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1343-1347.
- [99] D. L. Boger, M. A. Patane, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8544-8556.
- [100] D. P. Fairlie, M. L. West, A. K. Wong, *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 29-62.
- [101] S. E. O'Connor, B. Imperiali, *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 427-437.
- [102] S. Yahara, C. Shigeyama, T. Nohara, H. Okuda, K. Wakamatsu, T. Yasuhara, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6041-6042.
- [103] U. Schmidt, F. Stäbler, *Chem. Comm.* **1992**, 1353-1354.
- [104] H. Morita, N. Yoshida, K. Takeya, H. Itokawa, O. Shirota, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2795-2802.
- [105] N. Lindquist, W. Fenical, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2303-2304.
- [106] S. Jeong, X. Chen, P. G. Harran, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8640-8641.
- [107] X. Chen, L. Esser, P. G. Harran, *Angew. Chem* **2000**, *112*, 967-970.
- [108] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, K. B. Simonsen, A. E. Koumbis, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3615-3620.
- [109] E. Vedejs, J. Wang, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1031-1032.
- [110] E. Vedejs, D. A. Barda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1033-1035.
- [111] D. E. Fuerst, B. M. Stoltz, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3521-3523.
- [112] E. Vedejs, M. A. Zajac, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2451-2454.
- [113] S. Matsunaga, N. Fusetani, K. Hashimoto, M. Walchli, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2582-2588.
- [114] R. Kober, W. Hammes, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 213-214.
- [115] G. Apitz, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3163-3166.
- [116] G. Apitz, M. Jäger, S. Jaroch, M. Kratzel, L. Schäffeler, W. Steglich, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8223-8232.
- [117] G. Trojandt, U. Herr, K. Polborn, W. Steglich, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1254-1268.
- [118] P. K. Tripathy, A. K. Mukerjee, *Synthesis* **1985**, 285-288.
- [119] M. D. Grim, C. Virander, Y. Shimohigashi, A. J. Kolar, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2671-2673.
- [120] U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1984**, 53-60.

- 
- [121] U. Schmidt, H. Griesser, V. Leitenberger, A. Lieberknecht, R. Mangold, R. Meyer, B. Riedl, *Synthesis* **1991**, 487-490.
- [122] P. A. Coghlan, C. J. Easton, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4745-4748.
- [123] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9575-9578.
- [124] S. A. Burrage, T. Raynham, M. Bradley, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2831-2834.
- [125] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1999**, 3697-3703.
- [126] M. Yamada, T. Miyajima, H. Horikawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 289-292.
- [127] M. Royo, J. C. Jiménez, A. López-Macià, E. Giralt, F. Albericio, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 45-48.
- [128] W. Steglich, M. Jäger, S. Jaroch, P. Zistler, *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2167-2170.
- [129] R. Kober, W. Steglich, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 599-609.
- [130] M. Jäger, Dissertation, LMU München **1995**.
- [131] S. Schumann, Dissertation, LMU München **1998**.
- [132] K. Zeitler, Diplomarbeit, LMU München **1997**.
- [133] S. Schumann, K. Zeitler, M. Jäger, W. Steglich, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4187-4195.
- [134] T. Benneche, P. Strande, U. Wiggen, *Acta Chem. Scand.* **1988**, *43*, 74-77.
- [135] B. H. Lipshutz, P. A. Blomgren, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1869-1871.
- [136] A. M. d. A. Rocha Gonsalves, A. M. T. D. P. V. Cabral, T. M. V. D. Pinho e Melo, T. L. Gilchrist, *Synthesis* **1997**, 673-676.
- [137] T. M. V. D. Pinho e Melo, A. M. d. A. Rocha Gonsalves, S. M. S. Carrapato, M. O. M. P. Taborda, *Molecules* **1999**, *4*, 219-231.
- [138] T. J. Nitz, E. M. Holt, B. Rubin, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2667-2671.
- [139] D. E. Ward, A. Vázquez, M. Soledade, C. Pedras, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8008-8009.
- [140] D. E. Ward, A. Vázquez, M. Soledade, C. Pedras, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1657-1666.
- [141] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, New York **1994**.
- [142] C.-G. Shin, Y. Yonezawa, T. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2825-2831.
- [143] E. S. Stern, C. J. Timmons, *Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry*, Edward Arnold, London **1970**.
- [144] C. J. Timmons, *Applications of Electronic Absorption Spectroscopy*, Wiley-Interscience, New York **1972**.
- [145] Y. Omote, S. Imada, R. Matsuzak, K. Fujiki, T. Nishio, G. Kashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3397-4002.
- [146] S. Ganapathy, R. G. Zimmermann, R. G. Weiss, *J. Org. Chem.* **1985**, *51*, 2529-2535.
- [147] S. N. Filigheddu, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3857-3860.
- [148] K. Y. Tsang, H. Diat, N. Graciani, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3988-4005.
- [149] P. Chitnumsub, W. Fiori, H. A. Lashuel, H. Diaz, J. W. Kelly, *Bioorg. Med. Chem* **1999**, *7*, 39-60.
- [150] J. F. Callahan, K. A. Newlander, J. L. Burgess, D. S. Eggleston, A. Nichols, A. Wong, W. F. Huffman, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3479-3488.
- [151] R. R. Gardner, G.-B. Liang, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3280-3281.
- [152] P. Wipf, T. C. Henninger, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1586-1587.

- 
- [153] P. Wipf, T. C. Henninger, S. J. Geib, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6088-6089.
- [154] M. M. Vasbinder, E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2906-2909.
- [155] M. D. Fletcher, M. M. Campbell, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 763-795.
- [156] J. A. Smith, L. G. Pease, *CRC Crit. Rev. Biochem.* **1980**, *8*, 315-399.
- [157] G. D. Rose, L. M. Gierasch, J. A. Smith, *Adv. Protein Chem.* **1985**, *37*, 1-109.
- [158] K.-C. Chou, *Analyt. Biochem.* **2000**, *286*, 1-16.
- [159] C. Toniolo, *CRC Crit. Rev. Biochem.* **1980**, *9*, 1-44.
- [160] W. Kabsch, C. Sander, *Biopolymers* **1983**, *22*, 2577-2637.
- [161] E. G. Hutchinson, J. M. Thornton, *Protein Sci.* **1994**, *3*, 2207-2216.
- [162] F. Schumann, A. Müller, M. Kopsch, G. Müller, N. Sewald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12009-12010.
- [163] F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440-467.
- [164] Weitere Informationen zu MacroModel finden sich unter  
<http://www.columbia.edu/cu/chemistry/mmod/mmod.html> bzw.  
<http://www.schrodinger.com/Products/macromodel.html> .
- [165] S. B. Shuker, P. J. Hajduk, R. P. Meadows, S. W. Fesik, *Science* **1996**, *274*, 1531-1534.
- [166] M. Mayer, B. Meyer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1902-1906.
- [167] D. J. Craik, K. J. Nielsen, K. A. Higgins, *Annu. Rev. Spectrosc.* **1996**, *32*, 143-213.
- [168] U. Holzgrabe, B. W. K. Diehl, I. Wawer, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1998**, *17*, 557-616.
- [169] L. M. Jackman, F. A. Cotton, *Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Academic Press, New York **1975**.
- [170] J. K. M. Sanders, B. K. Hunter, *Modern NMR Spectroscopy*, Oxford University Press, Oxford **1993**.
- [171] H.-O. Kalinowski, H. Kessler, *Top. Stereochem.* **1973**, *7*, 295-383.
- [172] J. Sandström, *Top. Stereochem.* **1983**, *14*, 83-181.
- [173] H.-O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, *<sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1984**.
- [174] P. E. Hansen, *Org. Magn. Reson.* **1978**, *11*, 215-233.
- [175] J. L. Marshall, D. E. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8305-8308.
- [176] H. Kessler, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 237-253.
- [177] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, VCH, Weinheim **1988**.
- [178] G. Scherer, M. L. Kramer, M. Schutkowski, U. Reimer, G. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5568-5574.
- [179] D. Crich, M. Bruncko, S. Natarajan, B. K. Teo, D. A. Tocher, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2215-2228.
- [180] R. M. Moriarty, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 600-603.
- [181] J. Elguero, P. Goya, I. Rozas, J. Catalan, J. L. G. De Paz, *THEOCHEM* **1989**, *53*, 115-129.
- [182] C. M. Breneman, L. W. Weber, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1271-1282.
- [183] G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer, New York **1991**.
- [184] P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10405-10417.
- [185] G. Gilli, P. Gilli, *J. Mol. Struct.* **2000**, *552*, 1-15.

- 
- [186] K. Ogawa, Y. Kasahara, Y. Ohtani, J. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7107-7108.
- [187] A. Filarowski, T. Glowiaaka, A. Koll, *J. Mol. Struct.* **1999**, *484*, 75-89.
- [188] R. D. Connell, M. Tebbe, A. R. Gangloff, P. Helquist, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5445-5459.
- [189] G. D. Fallon, B. M. Gatehouse, A. Pring, I. D. Rae, J. A. Weigold, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1821-1828.
- [190] R. E. Hurd, B. K. John, *J. Magn. Reson.* **1997**, *91*, 648-653.
- [191] T. Parella, *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 467-495.
- [192] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1995**.
- [193] S. Berger, S. Braun, H.-O. Kalinowski, *NMR Spectroscopy of the Non-Metallic Elements*, Wiley, New York **1997**.
- [194] G. E. Martin, C. E. Hadden, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 543-585.
- [195] J. M. Ulgade, I. Alkorta, J. Elguero, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 733-737.
- [196] A. J. Dingley, J. E. Masse, R. D. Peterson, M. Barfield, J. Feigon, S. Grzesiek, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6019-6027.
- [197] G. Gemmecker, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1276-1279.
- [198] F. Weinhold, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1997**, *398-399*, 181-197.
- [199] H. Benedict, I. G. Shenderovich, O. L. Malkina, V. G. Malkin, G. S. Denisov, N. S. Golubev, H.-H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1979-1988.
- [200] D. H. Rich, J. Tam, P. Mathiaraman, J. Grant, *Synthesis* **1975**, 402-404.
- [201] D. H. Rich, P. Bhatnagar, P. Mathiaraman, J. A. Grant, J. P. Tam, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 296-302.
- [202] H. Meerwein, *Org. Synth.* **1966**, *46*, 113-115.
- [203] M. J. Diem, D. F. Burow, J. L. Fry, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1801-1802.
- [204] D. W. Hansen, D. Pilipauskas, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 945-950.
- [205] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie: ein weiterführendes Lehrbuch*, VCH, Weinheim **1995**.
- [206] R. M. J. Liskamp, J. F. Reichwein, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1243-1246.
- [207] T. Pietzonka, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1534-1535.
- [208] T. Yamamoto, M. Hori, I. Watanabe, H. Tsutsui, S. Ikeda, H. Ohtaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1317-1320.
- [209] B. E. Blass, T. M. Burt, S. Liu, D. E. Portlock, E. M. Swing, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2063-2066.
- [210] F. L. Zumpe, U. Kazmaier, *Synthesis* **1999**, 1785-1791.
- [211] P. D. Bailey, J. Clayson, A. N. Boa, *Contemp. Org. Synth* **1995**, *2*, 173-187.
- [212] C. Paulitz, W. Steglich, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8474-8478.
- [213] C. Paulitz, Dissertation **1998**.
- [214] T. Bretschneider, W. Miltz, P. Münster, W. Steglich, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5403-5414.
- [215] Y. Okada, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 1-43.
- [216] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannawarth, D. Gillisen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927-1930.
- [217] W. D. Kingsbury, J. C. Boehm, R. J. Mehta, S. F. Grappel, C. Gilvarg, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1447-1451.
- [218] C. Stark, Diplomarbeit, LMU München **1996**.

- 
- [219] C. Stark, Dissertation, LMU München **2000**.
- [220] G. Barany, A. L. Schroll, A. W. Mott, D. A. Halsrud, *J. Org. Chem.* **1983**, *47*, 4750-4761.
- [221] M. Heidl, Dissertation, LMU München **2000**.
- [222] D. B. A. De Bont, K. M. Sliedregt-Bol, L. J. F. Hofmeyer, R. M. J. Liskamp, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1043-1047.
- [223] M. C. F. Monnee, M. F. Marijne, A. J. Brouwer, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7991-7995.
- [224] W. J. Moree, G. A. van der Marel, R. M. J. Liskamp, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5157-5169.
- [225] C. Gennari, B. Salom, D. Potenza, C. Longari, E. Fioravanzo, O. Carugo, N. Sardone, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 644-655.
- [226] J. M. Langenhan, J. D. Fisk, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2559-2562.
- [227] C. Gennari, M. Gude, D. Potenza, U. Piarulli, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1924-1931.
- [228] C. Miksch, Diplomarbeit, LMU München **1998**.
- [229] C.-B. Cui, H. Kakeya, G. Okada, R. Onose, H. Osada, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 527-533.
- [230] C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12651-12666.
- [231] C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 59-72.
- [232] F. von Nussbaum, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2259-2262.
- [233] D. L. Boger, B. E. Fink, M. P. Hedrick, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1019-1020.
- [234] J. Liebscher, S. Jin, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 251-259.
- [235] Y. Hayashi, S. Orikasa, K. Tanaka, K. Kanoh, Y. Kiso, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8402-8405.
- [236] K. Kanoh, S. Kohno, J. Katada, J. Takahashi, I. Uno, Y. Hayashi, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1451-1457.
- [237] T. W. Badran, C. J. Easton, E. Horn, K. Kociuba, B. L. May, D. M. Schliebs, E. R. T. Tiekink, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 197-200.
- [238] C. J. Easton, M. J. Pitt, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3471-3474.
- [239] C. Haug, Diplomarbeit, LMU München **1996**.
- [240] D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359-373.
- [241] P. C. Meltzer, A. Y. Liang, P. Matsudaira, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4305-4308.
- [242] D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2724-2772.
- [243] C. Bailly, R. Houssin, J.-L. Bernier, J.-P. Henichart, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5833-5843.
- [244] S. H. Cheon in: *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 2* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York **1995**, S. 1487-1488.
- [245] M. Groarke, B. Hartzoulakis, M. A. McKerverey, B. Walker, C. H. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 153-155.
- [246] P. S. Dragovich, T. J. Prins, R. Zhou, S. A. Fuhrman, A. K. Patick, D. A. Matthews, C. E. Ford, J. W. Meador III, R. A. Ferre, S. T. Worland, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1203-1212.
- [247] R. Henning, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, *38*, 460-464.
- [248] Y. Aoyagi, R. M. Williams, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10419-10433.
- [249] M. Medou, G. Priem, L. Rocheblave, G. Pepe, M. Meyer, J.-C. Chermann, J.-L. Kraus, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *1999*, 625-638.
- [250] P. Carmeliet, R. K. Jain, *Nature* **2000**, *407*, 249-257.
- [251] G. Deplanque, A. L. Harris, *Eur. J. Canc.* **2000**, *36*, 1713-1724.
- [252] S. R. Kerbel, *Carcinogenesis* **2000**, *21*, 505-515.

- 
- [253] N. Sin, L. Meng, H. Auth, C. M. Crews, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1209-1217.
- [254] J. W. Young (Sepracor Inc., USA), WO 9938504, **1999** [Chem. Abstr., **1999**, *131*, 134652].
- [255] J. R. McCullough, P. D. Rubin (Sepracor Inc., USA), WO 9938503, **1999** [Chem. Abstr., **1999**, *131*, 134651].
- [256] Q. K. Fang, Z. Han, P. Grover, D. Kessler, C. H. Senanayake, S. A. Wald, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3659-3663.
- [257] J. A. Ascher, J. O. Cole, J.-N. Colin, J. P. Feighner, R. M. Ferris, H. C. Fibiger, R. N. Golden, M. P., W. Z. Potter, E. Richelson, F. Sulser, *J. Clin. Psychiatry* **1995**, *56*, 395-401.
- [258] B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795-819.
- [259] A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Elsevier Science, New York **1996**.
- [260] F. Ledl, E. Schleicher, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 579-626.
- [261] L. Pripis-Nicolau, G. De Revel, A. Bertrand, A. Maujean, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 3761-3766.
- [262] S. Jaroch, Dissertation, LMU München **1993**.
- [263] L. E. Fisher, J. M. Muchowski, *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, *22*, 399-484.
- [264] N. J. Lawrence, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1739-1749.
- [265] C. G. Knudsen, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2260-2266.
- [266] G. L. Buchanan, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 91-109.
- [267] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- [268] J. Singh, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 340-347.
- [269] M. N. Mattson, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6071-6074.
- [270] S. Sengupta, S. Mondal, D. Das, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4107-4110.
- [271] L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1519-1521.
- [272] B. F. Bonini, M. Comes-Franchini, M. Fochi, G. Mazzanti, A. Ricci, G. Varchi, *Synlett* **1998**, 1013-1015.
- [273] M. P. Gamble, M. P. Giblin, J. G. Montana, P. O'Brien, T. P. Ockendon, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7457-7460.
- [274] R. Kober, K. Papadopoulos, W. Miltz, D. Enders, W. Steglich, H. Reuter, H. Puff, *Tetrahedron* **1987**, *41*, 1693-1701.
- [275] P. Münster, W. Steglich, *Synthesis* **1987**, 223-225.
- [276] C. Weckbecker, Dissertation, LMU München **1993**.
- [277] C. Haug, Dissertation, LMU München **2000**.
- [278] C. D. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476-482.
- [279] T. R. Barbee, H. Guy, M. J. Heeg, K. F. Albizati, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6773-6781.
- [280] L. Hoegl, H. C. Korting, G. Klebe, *Pharmazie* **1999**, *54*, 319-329.
- [281] R. M. Williams, *Methods Mol. Med.* **1999**, *23*, 339-356.
- [282] S. B. Kadin, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 620-622.
- [283] J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227.
- [284] J. Bach, R. Berenguer, J. Garcia, T. Loscertales, J. Manzanal, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1091-1094.

- 
- [285] J. Bach, R. Berenguer, J. Garcia, M. López, J. Manzanal, J. Vilarassa, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14947-14962.
- [286] M. S. South, T. L. Jakuboski, M. D. Westmeyer, D. R. Dukesherer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8921-8934.
- [287] C. Alvarez-Ibarra, A. G. Csáky, C. Gómez de la Oliva, E. Rodríguez, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2129-2131.
- [288] F. Bernardi, M. A. Robb, H. B. Schlegel, G. Tonachini, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1198-1202.
- [289] B. A. Hess, L. J. Schaad, J. Pancir, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 149-154.
- [290] R. Clemo, S. Graham, *J. Chem. Soc.* **1930**, 213-215.
- [291] K. Herbig, R. Huisgen, H. Huber, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2546-2555.
- [292] C. Avendano Lopez, G. Gonzalez Trigo, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985**, *38*, 177-228.
- [293] E. Ware, *Chem. Rev.* **1950**, *46*, 403-476.
- [294] M. L. Brown, C. C. Zha, C. C. van Dyke, G. B. Brown, W. J. Brouillette, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1537-1545.
- [295] G. R. Pettit, C. L. Herald, J. E. Leet, R. Gupta, D. E. Schaufelberger, R. B. Bates, P. J. Clewlow, D. L. Doubek, K. P. Manfredi, K. Rützler, J. M. Schmidt, L. P. Tackett, F. B. Ward, M. Bruck, F. Camou, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1621-1624.
- [296] G. Groszek, D. Kantoci, G. R. Pettit, *Liebigs Ann.* **1995**, 715-716.
- [297] A. D. Patil, A. J. Freyer, L. Killmer, G. Hofmann, R. K. Johnson, *Nat. Prod. Lett.* **1997**, *9*, 201-207.
- [298] K. Inaba, H. Sato, M. Tsuda, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 693-695.
- [299] B. A. Dressman, L. A. Spangle, S. W. Kaldor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 937-940.
- [300] X.-Y. Xiao, K. Ngu, C. Chao, D. V. Patel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6968-6973.
- [301] A. Nefzi, J. M. Ostresh, M. Giulianotti, R. A. Houghten, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8199-8202.
- [302] P. A. Petillo, P. Y. Chong, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2493-2496.
- [303] E. Kleinpeter, M. Heydenreich, L. Kalder, A. Koch, D. Henning, G. Kempter, R. Benassi, F. Taddei, *J. Mol. Struct.* **1997**, *403*, 111-122.
- [304] E. Ösz, L. Szilágyi, J. Marton, *J. Mol. Struct.* **1998**, *442*, 267-274.
- [305] H. U. Stilz, W. Guba, B. Jablonka, M. Just, O. Klingler, W. König, V. Wehner, G. Zoller, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1158-1176.
- [306] U. Beyer, M. Krüger, P. Schumacher, C. Unger, F. Kratz, *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 91-102.
- [307] W. H. Farmer, Z. Y. Yuan, *Anal. Biochem.* **1991**, *197*, 347-352.
- [308] M. V. Roux, P. Jiménez, M. A. Martín-Luengo, J. Z. Dávalos, Z. Su, R. S. Hosmane, J. F. Liebman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2732-2737.
- [309] von Sonntag, W. Knolle, *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry* **2000**, *2000*, 133-139.
- [310] B. M. Trost, L. S. Kallander, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5427-5435.
- [311] E. F. Elstner, D. M. Carnes, R. J. Suhadolnik, G. P. Kreishman, M. P. Schweizer, R. K. Robins, *Biochemistry* **1973**, *12*, 4992-4997.
- [312] U. Pindur, Y. S. Kim, F. Mehrabani, *Curr. Med. Chem* **1999**, *6*, 29-69.
- [313] W. Steglich, B. Steffan, L. Kopanski, G. Eckhardt, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 463-464.

- 
- [314] H. C. Vervoort, S. E. Richards-Gross, W. Fenical, A. Y. Lee, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1486-1490.
- [315] A. Terpin, C. Winklhofer, S. Schumann, W. Steglich, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1745-1752.
- [316] R. G. S. Berlinck, R. Britton, E. Piers, L. Lim, M. Roberge, R. Moreira da Rocha, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9850-9856.
- [317] D. E. Nettleton, T. W. Doyle, B. Krishnan, G. K. Matsumoto, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4011-4014.
- [318] M. Prudhomme, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1189-1212.
- [319] A. S. Kalgutkar, B. C. Crews, J. Marnett, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1692-1703.
- [320] A. Terpin, K. Polborn, W. Steglich, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9941-9946.
- [321] M. M. Faul, L. L. Winneroski, C. A. Krumrich, K. A. Sullivan, J. R. Gillig, D. A. Neel, C. J. Rito, M. R. Jirousek, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1961-1973.
- [322] H. N. Borah, R. C. Boruah, J. S. Sandhu, *J. Chem. Res.* **1998**, 272-273.
- [323] M. Brenner, H. Rexhausen, B. Steffan, W. Steglich, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2887-2892.
- [324] M. M. Faul, L. L. Winneroski, C. A. Krumrich, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1109-1112.
- [325] H. Leismann, G. Marzolph, H.-D. Scharf, M. Behruzi, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2591-2615.
- [326] A. Tillack, M. Michalik, D. Fenske, H. Goesmann, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *482*, 85-91.
- [327] G. Mayer, Dissertation, LMU München **1996**.
- [328] P. W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533-1564.
- [329] *Prostaglandins, Leucotrienes and Other Eicosanoids. From Biogenesis to Clinical Applications*; (Hrsg.: F. Marks, G. Fürstenberger), Wiley-VCH, Weinheim **1999**.
- [330] P. R. Colville-Nash, D. W. Gilroy, *Prostaglandins & other Lipid Mediators* **2000**, *62*, 33-43.
- [331] A. Rossi, G. Elia, M. G. Santoro, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 32192-32196.
- [332] M. Suzuki, M. Mori, T. Niwa, R. Hirata, K. Furuta, T. Ishikawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2376-2385.
- [333] C. Rozera, A. Carattoli, A. De Marco, C. Amici, C. Giorgi, M. G. Santoro, *J. Clin. Invest.* **1996**, *97*, 1795-1803.
- [334] M. A. Tius, G. M. L. Patterson, D. P. Astrab, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1061-1067.
- [335] T. Hofmann, *J. Agri. Food Chem.* **1998**, *46*, 3918-3928.
- [336] R. J. K. Taylor, L. Alcaraz, I. Kapfer-Eyer, G. Macdonald, X. Wei, N. Lewis, *Synthesis* **1998**, 775-790.
- [337] I. Sattler, R. Thiericke, A. Zeeck, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 221-240.
- [338] J. Kohno, M. Nishio, K. Kawano, N. Nakanishi, S. Suzuki, T. Uchida, S. Komatsubara, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1212-1220.
- [339] J. J. C. Grové, X. Wei, R. J. K. Taylor, *Chem. Comm.* **1999**, 421-422.
- [340] G. Macdonald, L. Alcaraz, X. Wei, N. J. Lewis, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9823-9836.
- [341] H. Brockmann, H. U. May, W. Lenk, H. J. Brockmann, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3217-3223.
- [342] R. A. Ellison, *Synthesis* **1973**, 397-412.
- [343] G. Piancatelli, M. D'Auria, F. D'Onofrio, *Synthesis* **1994**, 867-889.
- [344] A. M. Celli, L. R. Lampariello, S. Chimichi, R. Nesi, M. Scotton, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1327-1332.

- 
- [345] G. Adembri, C. Anselmi, A. Camparini, A. M. Celli, M. Scotton, *Gazz. Chim. Ital.* **1983**, *113*, 489-492.
- [346] C.-K. Sha, W.-Y. Ho, *Chem. Comm.* **1998**, 2709-2710.
- [347] J. L. Chen, M. F. Moghaddam, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1205-1210.
- [348] C. F. Sturino, P. Doussot, L. A. Paquette, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8913-8926.
- [349] L. A. Paquette, C. F. Sturino, P. Doussot, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9456-9457.
- [350] S. Y. Liu, S. Hisada, I. Inagaki, *Phytochemistry* **1973**, *12*, 233.
- [351] B. Sontag, J. Dasenbrock, N. Arnold, W. Steglich, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1051-1055.
- [352] M. R uth, Dissertation, LMU München **2000**.
- [353] B. Irlinger, Dissertation in Vorbereitung, LMU München.
- [354] O. P. Shestak, V. L. Novikov, N. G. Prokof'eva, E. L. Chaikina, *Pharm. Chem. J.* **1999**, *33*, 631-634.
- [355] C. Cativiela, M. D. D az-de-Villegas, *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 645-732.
- [356] H. Ohki, Y. Inamoto, K. Kawabata, T. Kamimura, K. Sakane, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 546-549.
- [357] M. Matzke, H.-C. Militzer, J. Mittendorfer, F. Kunisch, A. Schmidt, W. Schoenfeld, K. Ziegelbauer (Bayer AG), EP-754702 A2, **1997** [Chem. Abstr., **1997**, *126*, 171902].
- [358] D. N teberg, J. Br nalt, I. Kvarnstr m, M. Linschoten, D. Musil, J.-E. Nyström, G. Zuccarello, B. Samuelsson, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1705-1713.
- [359] C. J. Maring, Y.-G. Gu, Y. Chen, D. A. DeGoey, V. L. Giranda, D. J. Grampovnik, W. M. Kati, D. J. Kempf, A. Kennedy, Z. Lin, D. L. Madigan, S. W. Muchmore, H. L. Sham, K. D. Stewart, V. S. Stoll, M. Sun, G. T. Wang, S. Wang, M. C. Yeung, C. Zhao (Abbott Laboratories, USA), WO-9954290 A1, **1999** [Chem. Abstr., **1999**, *131*, 299243].
- [360] Y. Guan, M. A. Green, D. E. Bergstrom, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 297-300.
- [361] S. Schumann, unveröffentlichte Ergebnisse .
- [362] P. P. M. A. Dols, A. J. H. Klunder, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8515-8538.
- [363] A. J. Hubert, H. Reimlinger, *Synthesis* **1969**, 97-112.
- [364] R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, M. V. Gil, M. Petrini, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1265-1267.
- [365] P. Carter, J. A. Wells, *Nature* **1988**, *332*, 564-568.
- [366] D. M. Coltart, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3449-3491.
- [367] H. Paulus, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 375-386.
- [368] S. P. Bew, S. D. Bull, S. G. Davies, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7577-7581.
- [369] S. W. McCombie, T. L. Nagabhushan, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5385-5398.
- [370] M. A. Ogliaruso, M. G. Romanelli, E. I. Becker, *Chem. Rev.* **1965**, *65*, 261-367.
- [371] J. W. Barton, M. K. Shepherd, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 961-966.
- [372] S. Greenfield, K. Mackenzie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1986**, 1651-1666.
- [373] T. Sugahara, Y. Kuroyanagi, O. K., *Synthesis* **1996**, 1101-1108.
- [374] A. J. H. Klunder, J. Zhu, B. Zwanenburg, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1163-1190.
- [375] T. M. Morwick, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 146-152.
- [376] G. Bartoli, M. C. Belluci, M. Petrini, E. Marcantoni, L. Sambri, E. Torregiani, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1791-1793.
- [377] D. S. Kemp, J. S. Carter, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4641-4644.
- [378] T. Moriya, N. Yoneda, M. Miyoshi, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 94-98.
- [379] R. T. Arnold, O. C. Elmer, R. M. Dodson, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4359-4361.

- 
- [380] J. March, *J. Chem. Ed.* **1963**, *40*, 212-213.
- [381] J. C. Reubi, *J. Nucl. Med* **1995**, *36*, 1825-1835.
- [382] P. Clezardin, *Cell. Mol. Life Sci.* **1998**, *54*, 541-548.
- [383] R. Haubner, H.-J. Wester, U. Reuning, R. Senekowitsch-Schmidtke, B. Diefenbach, H. Kessler, G. Stöcklin, M. Schwaiger, *J. Nucl. Med.* **1999**, *40*, 1061-1071.
- [384] Y. C. Patel, C. B. Srikant, *Trends Endocrinol. Metab.* **1997**, *8*, 398-405.
- [385] R.-H. Mattern, S. B. Moore, T.-A. Tran, J. K. Rueter, M. Goodman, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9819-9831.
- [386] W. Bauer, U. Briner, W. Doepfner, R. Haller, R. Huguenin, P. Merbach, T. J. Petcher, J. Pless, *Life Sci.* **1982**, *31*, 1133-1140.
- [387] E. P. Krenning, D. J. Kwekkeboom, W. H. Bakker, W. A. P. Breeman, P. P. M. Kooji, H. Y. Oei, M. van Hagen, P. T. E. Postema, M. de Jong, J. C. Reubi, T. J. Visser, A. E. M. Reijts, L. J. Hofland, J. W. Koper, S. W. J. Lamberts, *Eur. J. Nucl. Med.* **1993**, *20*, 716-731.
- [388] D. Kwekkeboom, E. P. Krenning, M. De Jong, *J. Nucl. Med.* **2000**, *41*, 1704-1713.
- [389] G. Stöcklin, H.-J. Wester in: *Positron Emission Tomography: A Critical Assessment of Recent Trends* (Hrsg.: B. Gulyas, H. W. Müller-Gärtner), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht **1998**.
- [390] A. Heppeler, S. Froidevaux, A. N. Eberle, H. R. Mäcke, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 971-994.
- [391] A. Heppeler, S. Froidevaux, H. R. Mäcke, E. Jermann, M. Béhé, P. Powell, M. Hennig, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1974-1981.
- [392] F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1681-1712.
- [393] M. Fischer, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 934-955.
- [394] F. Vögtle, S. Gestermann, R. Hesse, H. Schwierz, B. Windisch, *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 987-1041.
- [395] G. E. Oosterom, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1878-1901.
- [396] W. Krause, N. Hackmann-Schlichter, F. K. Maier, R. Müller, *Top. Curr. Chem.* **2000**, *210*, 261-308.
- [397] D. Seebach, P. B. Rheiner, G. Greiveldinger, T. Butz, H. Sellner, *Top. Curr. Chem.* **1998**, *197*, 125-164.
- [398] R. G. Denkwalter, J. F. Kolc, W. J. Lukasavage (Allied Corporation), US-4,410,688, **1981** [Chem. Abstr. **1984**, *100*, 103907p].
- [399] S. J. E. Mulders, A. J. Brouwer, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3085-3088.
- [400] Y. Kim, F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2133-2138.
- [401] J. Kress, A. Rosner, A. Hirsch, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 247-257.
- [402] D. K. Smith, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1353-1361.
- [403] B. ElAmin, G. M. Anantharamaiah, G. P. Royer, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3442-3444.
- [404] H. W. I. Peerlings, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1563-1570.
- [405] S. Hecht, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 76-94.
- [406] S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371-388.
- [407] R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450.

- 
- [408] *Alkene Metathesis in Organic Synthesis (Topics in Organometallic Chemistry)*; (Hrsg.: A. Fürstner), Springer, Berlin **1998**.
- [409] A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140-3172.
- [410] M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124-2144.
- [411] S. F. Martin, J. M. Humphrey, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866-867.
- [412] K. C. Nicolaou, N. King, Y. He, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 73-104.
- [413] T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29.
- [414] M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554.
- [415] S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- [416] A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945-950.
- [417] M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250.
- [418] J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678.
- [419] T. Weskamp, W. Hieringer, D. Gleich, H. W. A., *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2573-2576.
- [420] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- [421] L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787-4790.
- [422] U. H. F. Bunz, L. Kloppenburg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 503-505.
- [423] R. Stragies, S. Blechert, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8179-8188.
- [424] A. J. Phillips, A. D. Abell, *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 75-89.
- [425] K. Hammer, K. Undheim, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5925-5936.
- [426] A. D. Piscopio, J. F. Miller, K. Koch, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189-8198.
- [427] S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9606-9614.
- [428] J. F. Reichwein, B. Wels, J. A. W. Kruijtzter, C. Versluis, R. M. J. Liskamp, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3906-3910.
- [429] H. E. Blackwell, J. D. Sadowsky, R. J. Howard, J. N. Sampson, J. A. Chao, W. E. Steinmetz, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5291-5302.
- [430] D. L. Boger, W. Chai, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7220-7225.
- [431] T. D. Clark, K. Kobayashi, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 782-792.
- [432] H. S. Overkleeft, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 547-550.
- [433] S. S. Kinderman, J. H. van Maarseveen, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2045-2048.
- [434] A. Fürstner, L. Ackermann, *Chem. Comm.* **1999**, 95-96.
- [435] J. T. Feutrill, G. A. Holloway, F. Hilli, H. M. Hugel, M. A. Rizzacasa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8569-8572.
- [436] A. Fürstner, N. Kindler, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7005-7008.
- [437] Z. Gao, N. P. Peet, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 375-388.
- [438] T. Doi, I. Kamo, S. Imai, S. Okanishi, T. Ishimaru, Y. Ikeura, H. Natsugari, *Eur. J. Pharm.* **1999**, *383*, 297-303.
- [439] J. F. Callahan, W. F. Huffman (Smithkline Beecham Corp.), US-5,539,104, **1996** [Chem. Abstr. **1996**, *125*, 196387].

- 
- [440] A. A. Mazurov, S. A. Adronati, T. I. Korotenko, N. I. Sololenko, A. I. Dyadenko, Y. E. Shapiro, V. Y. Gorbatyuk, T. A. Voronina, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2595-2600.
- [441] C. J. Creighton, A. B. Reitz, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 893-895.
- [442] J. F. Reichwein, R. M. J. Liskamp, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2335-2344.
- [443] K.-W. Kim, F. Sugawara, S. Yoshida, N. Murofushi, N. Takahashi, R. W. Curtis, *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1993**, *57*, 240-243.
- [444] M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2153-2157.
- [445] R. M. Williams, J. Liu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2130-2132.
- [446] N. B. Mehta, A. P. Phillips, F. F. Lui, R. E. Brooks, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1012-1015.
- [447] T. Yoshida, M. Toyota, Y. Asakawa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1975-1978.
- [448] B. Hille, *Ionic Channels of Excitable Membranes*, Sinauer, Sunderland **1992**.
- [449] S. G. Schultz, T. E. Andreoli, A. M. Brown, D. M. Fambrough, J. F. Hoffman, J. F. Welsh, *Molecular Biology of Membrane Disorders*, Plenum, New York **1996**.
- [450] M. Laniado, E.-L. Lalani, *Chemistry & Industry* **1999**, 100-104.
- [451] U. Koert, *Chem. i. u. Z.* **1997**, *31*, 20-26.
- [452] G. J. Kirkovits, C. D. Hall, *Adv. Supramol. Chem.* **2000**, *7*, 1-47.
- [453] G. W. Gokel, O. Murillo, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 425-432.
- [454] L. K. Ramachandran, *Biochem. Rev.* **1975**, *46*, 1-17.
- [455] J. Bolard, *Biochim. Biophys. Acta* **1986**, *864*, 257-304.
- [456] A. Pullman, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 793-812.
- [457] D. W. Urry, *Top. Curr. Chem.* **1985**, *128*, 175-218.
- [458] L. A. Blais, J. W. ApSimon, B. A. Blackwell, R. Greenhalgh, J. D. Miller, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1281-1287.
- [459] G. G. Cross, T. M. Fyles, T. D. James, M. Zojaji, *Synlett* **1993**, 449-460.
- [460] Y. Nawata, Y. Iitaka, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1133-1140.
- [461] Y. Kobuke, K. Ueda, M. Sokabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7618-7622.
- [462] T. D. Clark, L. K. Bühler, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 651-656.
- [463] J. D. Hartgerink, T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1367-1372.
- [464] A. Schrey, A. Vescovi, A. Knoll, C. Rickert, U. Koert, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 928-931.
- [465] H.-D. Arndt, A. Knoll, U. Koert, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2137-2140.
- [466] N. Voyer, L. Potvin, É. Rousseau, *J. Perkin Trans. 2* **1997**, 1469-1471.
- [467] G. Bartoli, M. Bosco, E. Marcatoni, L. Sambri, E. Torregiani, *Synlett* **1998**, 209-211.
- [468] S. Hatekeyama, H. Irie, T. Shintani, Y. Noguchi, H. Yamada, M. Nishizawa, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13369-13376.
- [469] O. S. Smart, J. Breed, G. R. Smith, M. S. P. Sanson, *Biophys. J.* **1997**, *72*, 1109-1126.
- [470] A. Knoll, persönliche Mitteilung **2000**.
- [471] W. Hu, T. A. Cross, *Biochemistry* **1995**, *34*, 14147-14155.
- [472] O. S. Andersen, D. V. Greathouse, L. L. Providence, M. D. Becker, R. E. Koeppe II, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5142-5146.
- [473] P. J. Dunn, R. Häner, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5017-5025.
- [474] P. Merino, A. Lanaspá, F. L. Merchan, T. Tejero, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1813-1816.
- [475] Luo, M. A. Blaskovich, G. A. Lajoie, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6106-6111.
- [476] A. R. Robinson, C. Y. Lim, L. He, P. Ma, H.-Y. Li, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4141-4147.

- 
- [477] A. Sutherland, J. F. Caplan, J. C. Vederas, *Chem. Comm.* **1999**, 555-556.
- [478] P. N. Collier, I. Patel, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5953-5954.
- [479] R. M. Williams, G. J. Fegley, R. Gallegos, F. Schaefer, D. L. Pruess, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1149-1164.
- [480] F. A. Hochstein, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 679-680.
- [481] G. Ösapay, L. Prokai, H.-S. Kim, K. F. Medzihradzsky, D. H. Coy, G. Liapakis, T. Reisine, G. Melacini, Q. Zhu, S. H.-H. Wang, R.-H. Mattern, M. Goodman, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2241-2251.
- [482] B. Aguilera, L. B. Wolf, P. Nieczypor, F. P. J. T. Rutjes, H. S. Overkleeft, J. C. M. van Hest, H. E. Schoemaker, B. Wang, J. C. Mol, A. Fürstner, M. Overhand, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3584-3589.
- [483] N. Hernández, V. S. Martin, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4934-4938.
- [484] J. Efskind, T. Benneche, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1997**, 51, 942-952.
- [485] S. Rødbotton, T. Benneche, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1997**, 51, 873-880.
- [486] S. Neset, H. Hope, K. Undheim, *Tetrahedron* **1997**, 53, 10459-10470.
- [487] M. Lange, P. M. Fischer, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 2053-2061.
- [488] R. F. Nutt, R. G. Strachan, D. F. Veber, F. W. Holly, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3078-3080.
- [489] J. Hiebl, M. Blanka, A. Guttman, H. Kollmann, K. Leitner, G. Mayrhofer, F. Rovenszky, K. Winkler, *Tetrahedron* **1998**, 54, 2059-2074.
- [490] Y. Arakawa, T. Goto, K. Kawase, S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 674-680.
- [491] J. Hiebl, H. Kollmann, F. Rovenszky, K. Winkler, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1947-1952.
- [492] C. Alvarez-Ibarra, A. G. Csáký, B. Colmenero, M. L. Quiroga, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2478-2482.
- [493] E. Fernandez-Megia, M. M. Paz, F. J. Sardina, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7643-7652.
- [494] C. Riemer, T. Bayer, H. Kessler in: *Peptides 1998* (Hrsg.: S. Bajusz, F. Hudecz), Akadémiai Kiadó, Budapest **1999**, S. 690-691.
- [495] C. Riemer, Dissertation, TU München **1999**.
- [496] V. A. Burgess, C. J. Easton, M. P. Hay, P. J. Steel, *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 701-710.
- [497] D. J. O'Leary, S. J. Miller, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1689-1690.
- [498] Y. Gao, P. Lane-Bell, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2133-2143.
- [499] P. K. Bhatnagar, E. K. Agner, D. Alberts, B. E. Arbo, J. F. Callahan, A. S. Cuthbertson, S. J. Engelsen, H. Fjerdingsstad, M. Hartmann, D. Heerding, J. Hiebl, W. F. Huffman, M. Hysben, A. G. King, P. Kremminger, C. Kwon, S. LoCastro, D. Løvhaug, L. M. Pelus, S. Petteway, J. S. Takata, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3814-3819.
- [500] A. Rinaldi, M. Pellegrini, C. Crifò, C. de Marco, *Eur. J. Biochem.* **1981**, 117, 635-638.
- [501] P. K. Chang, L. J. Sciarini, R. E. Handschumacher, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 1277-1280.
- [502] A. Matilla, J. M. Tercero, N.-H. Dung, B. Viossat, J. M. Perez, C. Alonso, J. D. Martin-Ramos, J. Niclos-Gutierrez, *J. Inorg. Biochem.* **1994**, 55, 235-247.
- [503] H. McKennis, A. S. Yard, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 980-982.
- [504] J. F. Biernat, *Rocz. Chem.* **1971**, 45, 2081-2087.
- [505] H. U. Blaser, H. Steiner, M. Studer, in: *Transition Metals for Organic Synthesis, Vol. 2* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim **1998**, S. 81-94.

- 
- [506] J. M. Brown in: *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin **1999**, S. 121-182.
- [507] W. S. Knowles, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 222-225.
- [508] M. J. Burk, F. Bienewald in: *Transition Metals in Organic Synthesis, Vol. 2* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim **1998**, S. 13-24.
- [509] U. Nagel, J. Albrecht, *Top. Catal.* **1998**, *5*, 3-23.
- [510] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York **1994**.
- [511] C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1749-1754.
- [512] J. M. Buriak, J. C. Klein, D. G. Herrington, J. A. Osborn, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 139-150.
- [513] C. R. Landis, T. W. Brauch, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *270*, 285-297.
- [514] C. R. H. Landis, P. Hilfenhaus, S. Feldgus, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8741-8754.
- [515] I. D. Gridnev, N. Higashi, K. Asakura, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183-7194.
- [516] M. J. Burk, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363-372.
- [517] J. J. Almena Perea, A. Börner, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8073-8076.
- [518] J. J. Almena Perea, M. Lotz, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 375-384.
- [519] R. Kuwano, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1232-1237.
- [520] M. J. Burk, M. F. Gross, G. P. Harper, C. S. Kalberg, J. R. Lee, J. P. Martinez, *Pure Appl. Chem* **1996**, *68*, 37-44.
- [521] J. McGarrity, F. Spindler, R. Fuchs, M. Eyer (LONZA AG), EP-A 624 587 A2, **1995** [Chem. Abstr. **1995**, *122*, P81369q].
- [522] A. J. Robinson, P. Stanislawski, D. Mulholland, L. He, H.-Y. Li, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4148-4152.
- [523] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1996**.
- [524] U. Rosentreter, *Synthesis* **1985**, 210-212.
- [525] S. E. de Laszlo, S. V. Ley, R. A. Porter, *Chem. Comm.* **1986**, 344-346.
- [526] R. M. Moriarty, R. K. Vaid, M. P. Duncan, *Synth. Comm.* **1987**, *17*, 703-708.
- [527] D. J. Pasto, R. T. Taylor, *Org. React.* **1991**, *40*, 91-155.
- [528] E. Keinan, P. A. Gleize, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 477-480.
- [529] H. C. Brown, K. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4108-4109.
- [530] K. E. König, W. S. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7561-7564.
- [531] C. Detellier, G. Gelbard, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7556-7561.
- [532] A. Togni, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1581-1583.
- [533] A. Togni in: *Metallocenes: Synthesis - Reactivity - Applications* (Hrsg.: A. Togni, R. L. Haltermann), Wiley-VCH, Weinheim **1998**, S. 685-721.
- [534] A. S. Hussey, Y. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 643-647.
- [535] A. Hammadi, A. Ménez, R. Genet, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16115-16122.
- [536] P. Dupau, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 331-334.
- [537] I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, T. Suzuki, M. Yatabe, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1329-1334.
- [538] T. Yamagishi, S. Ikeda, M. Yatagai, M. Yamaguchi, M. Hida, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1787-1790.

- 
- [539] H.-J. Kreuzfeld, C. Döbler, H. W. Krause, C. Facklam, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2047-2051.
- [540] C. Peschko, W. Steglich, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 11 47-1152.
- [541] A. Crescenza, M. Botta, F. Corelli, A. Santini, A. Tafi, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3019-3025.
- [542] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York **1999**.
- [543] Y. Wu, D. C. Limburg, D. E. Wilkinson, M. J. Vaal, G. S. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2847-2849.
- [544] E. Marcantoni, M. Massaccesi, E. Torregiani, G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4430-4432.
- [545] K. Rossen, S. A. Weissman, J. Sager, R. A. Reamer, R. P. Askin, R. P. Volante, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6419-6422.
- [546] P. J. Pye, K. Rossen, R. A. Reamer, N. N. Tsou, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6207-6208.
- [547] D. Qiu, P. S. Shenkin, F. P. Hollinger, W. C. Still, *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 3005-3014.
- [548] E. Wünsch, *Methoden d. Org. Chemie (Houben-Weyl)*, Vol. Vol. XV/1 **1952**.
- [549] L. Moroder, A. Hallet, E. Wünsch, O. Keller, G. Wersin, *Z. Physiol. Chem.* **1976**, 537, 1651-1653.
- [550] K. H. Deimer, *Methoden d. Org. Chemie (Houben-Weyl)*, Vol. Vol. XV/1 **1952**.
- [551] T. Wieland, J. Faesel, H. Faulstich, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 713, 201-208.
- [552] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 788-798.
- [553] J. C. Sheehan, J. Preston, P. A. Cruickshank, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2492-2493.
- [554] B. Belleau, G. Malek, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1651-1652.
- [555] G. Apitz, Dissertation, Bonn **1992**.
- [556] S. Schumann, Diplomarbeit, München **1994**.
- [557] S. T. Cheung, N. L. Benoiton, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 906-910.
- [558] S. Schumann, persönl. Mitteilung.
- [559] E. J. Corey, I. Székely, C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 3529-3532.
- [560] M. Bodanszki, A. Bodanszki, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer, Berlin **1994**.
- [561] P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361-2364.
- [562] N. M. Yoon, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 843-848.
- [563] H. Rehwinkel, W. Steglich, *Synth. Comm.* **1982**, 826-827.
- [564] M. Bogenstätter, Dissertation, München **1997**.
- [565] R. Ledger, F. H. C. Stewart, *Aust. J. Chem.* **1967**, 20, 787-791.
- [566] K. Takeda, A. Akiyama, H. Nakamura, S. Takizawa, Y. Mizuno, H. Takayanagi, Y. Harigaya, *Synthesis* **1994**, 1063-1066.
- [567] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chemie* **1978**, 90, 556-557.
- [568] M. Oba, T. Terauchi, Y. Owari, Y. Imai, I. Motoyama, K. Nishiyama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1275-1281.
- [569] T. Matt, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 1845-1895.
- [570] P. Fresenius, K. Görlitzer, *Organisch-chemische Nomenklatur*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart **1991**.

- 
- [571] H. Moser, A. Fliri, A. Steiger, G. Costello, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1224-1262.
- [572] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**.
- [573] Y. Ohtsuka, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 827-830.
- [574] IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry, *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993)*, Blackwell Scientific **1993**.
- [575] M. M. Abelman, L. E. Overman, V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6959-6964.
- [576] S.-M. Yang, J.-M. Fang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 394-399.
- [577] J. Ohishi, *Synthesis* **1980**, 690-691.



# Lebenslauf

Name	Kirsten Zeitler
Geburtsdatum	17. Februar 1972
Geburtsort	Augsburg
Eltern	Robert Zeitler Karin Zeitler, geb. Trautmann

## Schulbildung

1978 - 1982	Grundschule Westheim, Neusäß/Westheim
1982 - 1991	Justus-von-Liebig-Gymnasium Neusäß
Juli 1991	Allgemeine Hochschulreife

## Studium

November 1991-März 1996	Stipendium nach Art. 10 Abs. 1 BayBFG.
1991-1994	Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München.
13. Mai 1994	Vordiplom
1994-1996	Hauptstudium mit Wahlpflichtfach Lebensmittelchemie an der Ludwig-Maximilians- Universität München.
18. Juli 1996	Mündliche Diplomhauptprüfung.
September 1996 - März 1997	Diplomarbeit bei Herrn Prof. Dr. W. Steglich. Thema: Beiträge zur Darstellung von zentral- verknüpften Tripeptiddimeren.

## Dissertation

April 1997 - Februar 2001	Experimentelle Arbeiten zur Dissertation am Institut für Organische Chemie der Ludwig- Maximilians-Universität München; Thema: Neue Methoden zur Synthese konformativ eingeschränkter Peptidmimetika auf Basis olefinisch verknüpfter Aminosäure- und Peptiddimere.
---------------------------	---

## Beschäftigungen

April 1997 - Oktober 2001	Wissenschaftliche Angestellte am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians- Universität München
---------------------------	---

