

Synthese von Cyclopeptiden und deren vielfältige
Anwendung - Chirale Bausteine in
Koordinationsverbindungen und Rezeptoren für
Kationen

vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Kaiserslautern
zur Verleihung des akademischen Grades
'Doktor der Naturwissenschaften'
genehmigte Dissertation

D 386



Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 13.04.2018

vorgelegt von

Master of Science Michaela Klische

geboren am 05.05.1987 in Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. S. Kubik

29. April 2018

„Keine Zukunft vermag gut zu machen, was du in der Gegenwart versäumst.“

(Albert Schweitzer)

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan Kubik in der Zeit von September 2012 bis Februar 2016 im Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern angefertigt.

Dekan: Prof. Dr. Werner R. Thiel

Betreuer: Prof. Dr. Stefan Kubik

Prüfungskommission

Vorsitzender: Prof. Hans-Jörg Krüger, Ph.D.

1. Gutachter: Prof. Dr. Stefan Kubik

2. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Jens Hartung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet sowie Literaturzitate kenntlich gemacht habe. Ich erkläre außerdem, dass diese Arbeit weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Leipzig, den

Michaela Klische

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich den Menschen meinen Dank aussprechen, welche mich die letzten Jahre auf diesem Weg begleitet haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Stefan Kubik für die Aufnahme in den Arbeitskreis, die Vergabe der interessanten Themen und seine fortwährende Unterstützung. In diesem Zug danke ich den ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreises Sebastian Anders, Beatrice Andrae, Julia Bartl, Daniel Bauer, Dr. Fabian Sommer, Dr. Alexander Ganß, Arnold Leidner, Viktoria Leonhardt, Ligia Mesquita, Dr. Disha Mungalpara, Lena Reinke, Björn Schäfgen, Dr. Astrid Schaly, Stephanie Scheib, Theresa Schitter, Dr. Christian Schneider, Dr. Serap Yapar und Dr. Michael Zengerle. Besonderer Dank gilt meinen beiden Forschungspraktikanten Steffen Schlicher und Christina Bub, die mit ihren präparativen Arbeiten zu dieser Dissertation beitrugen.

Für die gute Zusammenarbeit im INTERREG IV Kooperationsprojekt danke ich Herrn Prof. Dr. Stefan Bräse, Frau Dr. Christin Bednarek, Dr. Alexandra Schade, Mathias Lang und Isabelle Wessely vom Karlsruher Institut für Technologie sowie Dr. Mark Busch und Dr. Thierry Muller. Ich danke Herrn Prof. Mir Wais Hosseini, Frau Prof. Véronique Bulach, Frau Dr. Aurélie Guenet, Dr. Elena Vulpe von der Universität de Strasbourg. Besonderer Dank gilt Dr. Chaojie Xu, welche die Kristallstrukturanalyse des Cyclopeptids durchgeführt hat. Für die Durchführung der Kristallstrukturanalyse des Cyclopeptid-Palladium-Komplexes bedanke ich mich bei Herrn Dr. Richard Goddard vom Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr.

Ein Dank geht an alle Mitarbeiter der Arbeitskreise von Prof. Dr.-Ing. Jens Hartung und Prof. Lukas J. Gooßen für die angenehme Zusammenarbeit während dieser Zeit, welche immer von Hilfsbereitschaft geprägt war. Zudem möchte ich Prof. Dr.-Ing. Jens Hartung für die Anfertigung des Zweitgutachtens sowie Prof. Hans-Jörg Krüger für die Übernahme des Vorsitzes der Prüfungskommission danken.

Ich danke Dr. Harald Kelm sowie Frau Christiane Müller für die Aufnahme der NMR-Spektren, allen Mitarbeitern der Analytikabteilung der organischen Chemie für die durchgeführten Elementaranalysen und Dr. Maximilian Gaffga und Dr. Johannes Lang für die Durchführung von ESI/MS-Messungen.

Dank gilt Ludvik Napast, Jürgen Rahm und Frank Schröer, die neben der Bereitstellung von Chemikalien auch bei anderen Problemen stets hilfreich mit Rat und Tat zur Seite standen. Für die organisatorische und administrative Unterstützung danke ich der guten Seele aus dem Sekretariat, Susanne Zeigner, und Heike Schramm vom Dekanat.

Ich danke meinen ehemaligen Laborkollegen und den Freunden die ich unter ihnen gefunden habe für die schöne Zeit in und außerhalb des Labors sowie für ihre Unterstützung. Ihr habt bewirkt, dass ich Kaiserslautern vermisse.

Ich danke meiner 'zweiten' Familie: Mario, Martin, Lisa, Susanne, Thomas und Tristan.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, deren Vertrauen und Verständnis mir immer die größte Stütze waren.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
1 Einleitung	1
1.1 Natürliche Cyclopeptide	1
1.2 Synthetische Cyclopeptide	4
2 Cyclotetrapeptide - Chirale Bausteine in Koordinationsverbindungen	9
2.1 Einleitung	9
2.1.1 Zweidimensionale supramolekulare Koordinationskomplexe	10
2.1.2 Dreidimensionale supramolekulare Koordinationskomplexe	13
2.2 Aufgabenstellung	20
2.3 Ergebnisse & Diskussion	22
2.3.1 Darstellung von Pro-Glu-haltigen Cyclotetrapeptiden	22
2.3.2 Synthese von Ala- bzw. Phe-haltigen Cyclotetrapeptiden	28
2.3.3 Funktionalisierung von <i>cyclo</i> [p-Phe-4 <i>S</i> -Azp] ₂	32
2.3.4 Synthese von Nitro-Phe-haltigen Cyclotetrapeptiden	42
2.3.5 Untersuchungen zur Eignung der dargestellten Cyclotetrapeptide als Liganden für Übergangsmetalle	46
2.4 Zusammenfassung & Ausblick	52
3 Cyclohexapeptide mit Pyridon-Untereinheiten als Rezeptoren für Kationen	55
3.1 Einleitung	55
3.1.1 Katalytische Systeme	55
3.1.2 Ionenselektive Liganden	56
3.1.3 Ionentransport	57
3.2 Aufgabenstellung	58
3.3 Ergebnisse & Diskussion	59
3.3.1 Synthese der Pyridon-Untereinheiten	59
3.3.2 Synthese des Cyclohexapeptids mit Ph-4-Pyridon-Untereinheiten	63
3.3.3 Spektrendiskussion von CHP-Ph	65
3.4 Zusammenfassung & Ausblick	66
4 Experimenteller Teil	67
4.1 Verwendete Chemikalien und Reagenzien	67
4.2 Apparatives & Analytische Methoden	67
4.3 Nomenklatur	69
4.4 Synthsevorschriften	70
5 Literaturverzeichnis	104
6 Anhang	107

Abkürzungsverzeichnis

AS	Aminosäure
ATR	attenuated total reflection
Äq.	Äquivalent
ber.	berechnet
Boc	<i>t</i> Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
CSI	Cold-Spray Ionization
d	Dublett
DCM	Methylenchlorid
dd	Dublett von Dubletts
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
en	Ethylendiamin
ESI	Elektronen-Spray-Ionisation
EtOH	Ethanol
gef.	gefunden
h	Stunden
IR	Infrarot
m	Multiplett
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Nuklearmagnetresonanz
s	Singulett
t	Triplett
TBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium tetrafluoroborat
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
UV/Vis	Ultraviolett/Visible

1 Einleitung

Peptide sind Kondensationsprodukte aus Bausteinen der Natur, den Aminosäuren. Je nach Anzahl der Aminosäuren ergeben sich Di-, Tri-, Tetrapeptide und so weiter. Ab einer Anzahl von 10 bis 15 Aminosäuren in einer Kette spricht man von Polypeptiden, darunter von Oligopeptiden. Abbildung 1.1 stellt die verschiedenen Peptidstrukturen schematisch dar. Die Anzahl und Reihenfolge (Sequenz) der Aminosäuren in der Peptidkette beschreibt die Primärstruktur.

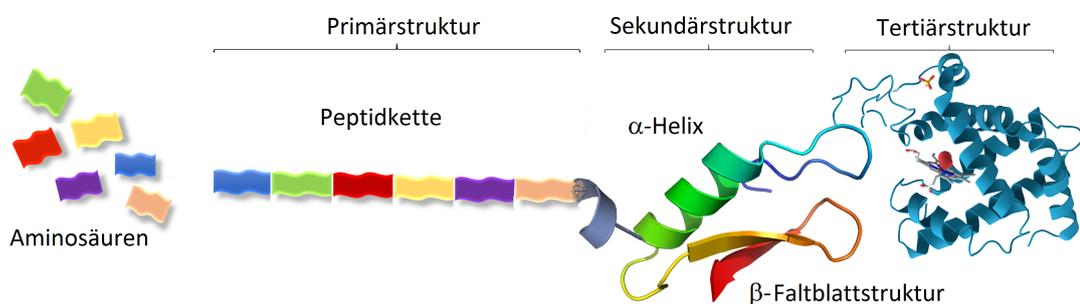


Abbildung 1.1: Wichtige Peptidstrukturen.

Die räumliche Anordnung der Aminosäuren in einem Peptid wird als Sekundärstruktur bezeichnet. Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen nicht direkt benachbarten Aminosäuren führt zu Strukturelementen wie α -Helices und β -Faltblättern. Wechselwirkungen zwischen Aminosäuren, welche in der Kette weiter entfernt sind oder in den Seitenketten liegen, führen zu nichtperiodischen Faltungen der Peptidkette, sogenannten globulären Bereichen. Die sich daraus ergebende Struktur wird insgesamt als Tertiärstruktur bezeichnet. Proteine, Polypeptide mit mehr als 50 Aminosäureeinheiten beinhalten oftmals mehrere solcher Strukturelemente und können komplexe Aufgaben im Organismus erfüllen.

1.1 Natürliche Cyclopeptide

Peptide müssen jedoch nicht nur in Form linearer Ketten vorliegen. Auch cyclische Peptide sind bekannt. Man kann dabei zwischen homodetischen Peptiden unterscheiden, welche ausschließlich durch Amid-Bindungen aufgebaut sind, und heterodetischen Peptiden, welche auch andere Bindungen enthalten können, beispielsweise Ester-Bindungen oder Disulfid-Brücken. Viele cyclische Peptide sind biologisch aktiv und wirken als Hormone, Antibiotika, Kanzerostatika und so weiter. Sie können aus natürlichen Quellen, wie Bakterien, Pilzen, Pflanzen oder marinen Lebewesen, gewonnen werden. Das kleinste denkbare Cyclopeptid ist ein Dipeptid. Ein natürlich vorkommendes Cyclodipeptid ist Baretin, welches aus einem Meeresschwamm namens *Geodia barretti* 1986 von LIDGREN und BOHLIN erstmals isoliert wurde.^[1] Die Struktur ist in Abbildung 1.2 rot dargestellt. Es besitzt eine Diketopiperazin-Grundstruktur, welche zusätzlich eine Arginin-Seitenkette und eine Seitenkette mit einer bromierten Indolgruppe trägt. Beim *Geodia barretti* dient das Cy-

1 Einleitung

clodipeptid zur Abschreckung. Durch die Freisetzung dieser Substanz wird die Ansiedlung von Seepocken in der Umgebung des Schwammes verhindert.^[2] Als therapeutisches Mittel ist das Peptid nicht nur als antimikrobielle Substanz (Antimykotikum), sondern auch als Chemotherapeutikum für Krebszellen vielversprechend. Zusätzlich hat es als Insektizid und Wurmmittel Potential.^[3] Cyclomarin A (in Abbildung 1.2 blau dargestellt), welches aus marinen Streptomycceten isoliert wurde, zeigte in ersten Experimenten ebenfalls eine Erfolg versprechende Cytotoxizität gegen kanzeröse Zellen und wirkt außerdem entzündungshemmend.^[4]

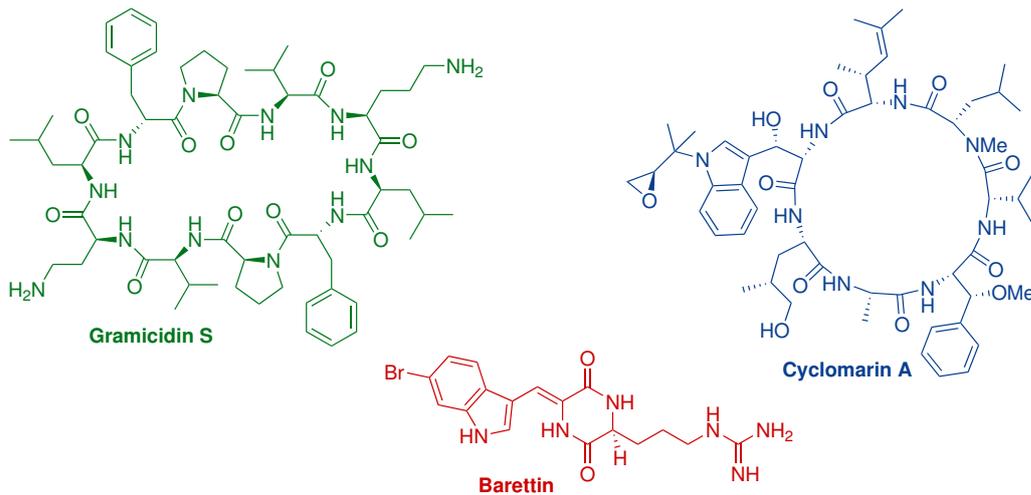


Abbildung 1.2: Beispiele für natürliche Cyclopeptide.^[1,4,5]

Durch ihre ringförmige Struktur weisen Cyclopeptide oftmals eine ausgeprägte Beständigkeit gegen Proteolyse und erhöhte Temperaturen auf. Der enzymatische Abbau wird teilweise auch durch den Einbau von *D*-Aminosäuren oder α -Hydroxycarbonsäuren erschwert. Ein Beispiel für ein Cyclopeptid, welches *D*-Aminosäure-Einheiten enthält, ist Gramicidin S, grün in Abbildung 1.2 gekennzeichnet. Es ist ein Antibiotikum, welches aus *Bacillus brevis* gewonnen wird und ausschließlich gegen grampositive Bakterien wirkt. Es wurde 1944 erstmals isoliert. Während der Biosynthese wird *L*-Phenylalanin durch ein Enzym aktiviert und epimerisiert, wodurch *D*-Phenylalanin erhalten wird, welches in die Peptidkette integriert wird.^[5,6]

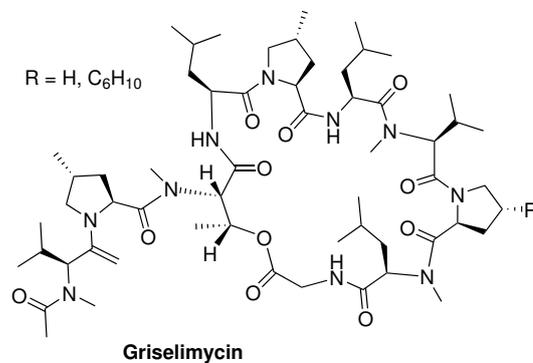


Abbildung 1.3: Struktur von Griselimycin.^[7]

1.1 Natürliche Cyclopeptide

Aus der Natur können viele interessante Strukturen für die Wissenschaft gewonnen werden. Wie bei dem folgenden Beispiel ist jedoch weitere Forschung nötig, um die natürlichen Strukturen noch effektiver zu gestalten. Die Gruppe von ROLF MÜLLER beschäftigt sich mit Griselimycin, welches aus *Streptomyces* gewonnen wird (Abbildung 1.3). Das Peptid wurde bereits in den 1960er Jahren entdeckt und man beobachtete eine antimykobakterielle Wirkung.^[7] Seine ungünstigen pharmakokinetischen Eigenschaften machten weitere Forschungen nötig und durch die Funktionalisierung eines Prolin-Rings mit einem Cyclohexylrests (Rest R) konnte die metabolische Stabilität des Cyclopeptids deutlich verbessert werden. Griselimycine können die DNA-Polymerase inhibieren, indem sie an eine DNA-Klammer binden. Die Vermehrung der Mykobakterien wird somit verhindert, da weder DNA-Replikation noch -Reparatur durchgeführt werden kann. Dieses Cyclopeptid stellt eine attraktive Verbindung zur Behandlung von Tuberkulose dar.^[8]

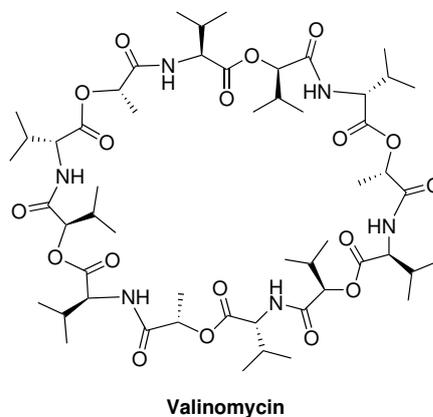


Abbildung 1.4: Struktur von Valinomycin.^[9-11]

Das Antibiotikum Valinomycin (Abbildung 1.4) wird ebenfalls aus einigen Arten von Streptomyceten, wie *Streptomyces fulvissimus*, gewonnen. Der Makrocyclus ist aus L- und D-Valin, L-Milchsäure und D-Hydroxyisovalerinsäureeinheiten aufgebaut, welche durch sechs Peptid- und sechs Esterbindungen verknüpft sind. Aufgrund der Anwesenheit von Hydroxycarbonsäuren zählt Valinomycin zu den sogenannten Depsipeptiden (heterodetisches Peptid). Die sechs Carbonyl-Gruppen der Ester zeigen ins Innere des Makrocyclus und bilden somit eine perfekte Umgebung zur Bindung kationischer Gäste. Besonders Kalium-Ionen werden sehr gut gebunden. Valinomycin vermag es, Zellmembranen zu passieren und so Kalium ins Zellinnere zu transportieren. Das empfindliche Membranpotential wird somit gestört und das Absterben des Bakteriums herbeigeführt.^[9-11]

1.2 Synthetische Cyclopeptide

Das Interesse an der Synthese von Cyclopeptiden ist hoch und die Gründe dafür vielfältig. Zum Einen ist die Synthese oftmals unumgänglich, wenn größere Mengen eines Cyclopeptids z.B. für biologische oder medizinische Studien oder für kommerzielle pharmazeutische Anwendungen zur Verfügung gestellt werden müssen und die natürlichen Quellen dafür nicht ergiebig genug sind. Zum Anderen ist es bei der Totalsynthese möglich, Strukturen zu variieren und ggf. zu optimieren, sodass Struktur-Aktivitäts-Studien durchgeführt werden können. Die synthetischen Cyclopeptide können auch als Modell-Verbindungen dienen, um natürliche Peptid-Strukturen nachzubilden und diese somit besser zu verstehen.^[12] Durch die Cyclisierung kann eventuell auch die Affinität natürlicher biologisch aktiver linearer Peptide zum entsprechenden Protein erhöht werden, da man die biologisch aktive Konformation stabilisiert.^[13] Synthetische Cyclopeptide können auch als Rezeptoren für geladene oder neutrale Gäste dienen, wie nachfolgend in diesem Abschnitt noch gezeigt wird.^[14–16] Die Anwendungsmöglichkeiten dieser Substanzklasse sind also sehr umfangreich.

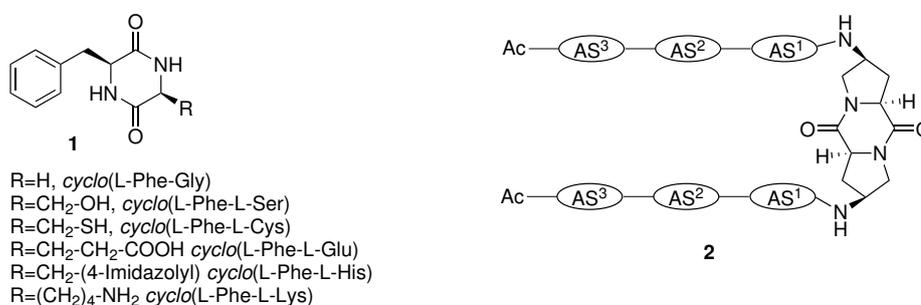


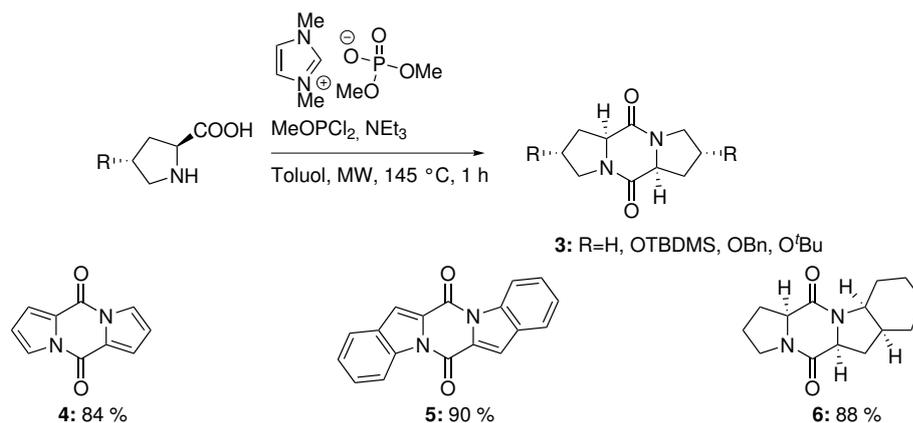
Abbildung 1.5: Strukturen von Diketopiperazinen als Hydrogel-Bildner (links) und Rezeptoren für kleine Peptide (rechts).^[17,18]

Das kleinste mögliche Cyclopeptid ist ein Dipeptid. Diese sechsgliedrigen Ringe, Diketopiperazine genannt, sind in der Regel stabil gegen Proteolyse und kommen in vielen natürlichen Verbindungen als Grundgerüst vor. Diketopiperazine sind aber nicht nur als biologisch aktive Substanzen mit antimykotischen, antiviralen oder antibakteriellen Eigenschaften von Interesse, sie können auch als Hydrogel-bildende Einheiten dienen, wie Arbeiten von KLEINSMANN und NACHTSHEIM zeigen. Sie zeigten 2013 dass, Cyclodipeptide aus Phenylalanin und einer Reihe von anderen proteinogenen Aminosäuren die bis dahin kleinsten beschriebenen Peptid-basierten Hydrogel-Bildner **1** darstellen (Abbildung 1.5). Die Hydrogele haben gute selbst-heilende Eigenschaften und sind stabil. Außerdem besitzen sie pH-Wert-abhängige Eigenschaften, wodurch sie sich als Materialien eignen, aus denen ein pharmazeutischer Wirkstoff verzögert freigesetzt werden kann.^[17]

Von der Gruppe um WENNEMERS wurde ein selektiver Rezeptor **2** für kleine Peptide vorgestellt, welcher schematisch in Abbildung 1.5 rechts dargestellt ist. Er besitzt ein rigides Rückgrat aus zwei Prolin-Einheiten, welche zum Ring geschlossen wurden. An 4-Position sind die Prolin-Ringe jeweils mit einer kurzen Peptidkette aus drei Aminosäuren funktionalisiert. Strukturelle und funktionelle Veränderungen sind an diesem Rezeptor somit einfach und schnell durchzuführen. Screening-Experimente mit verschiedenen, Farbstoff-markierten Rezeptoren zeigten, dass diese Verbindungen eine hohe Bindungsaffinität für kleine, kurzkettige Peptide besitzen und dass strukturelle Veränderungen einen großen Einfluss auf die Bindungseigenschaften haben.^[18,19]

1.2 Synthetische Cyclopeptide

Auch an der Optimierung der Synthese solcher Cyclopeptide wird geforscht. Oft werden Standardprozeduren zur Peptidsynthese herangezogen. Diese bestehen aus mehreren Schritten besteht und beinhalten Schutzgruppenchemie sowie Aktivierungs- und Kupplungsschritte. Als Alternative wurde in der Gruppe von BRÄSE wurde eine Phosphatgeförderte Methode mit Mikrowellenstrahlung induziertem Erhitzen entwickelt (Schema 1.1, 3), bei der von den ungeschützten, freien Aminosäuren ausgegangen wird. Es werden optisch reine symmetrisch und unsymmetrisch funktionalisierte Diketopiperazine in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Auch sterisch anspruchsvolle Derivate sind zugänglich (4-6).^[20]



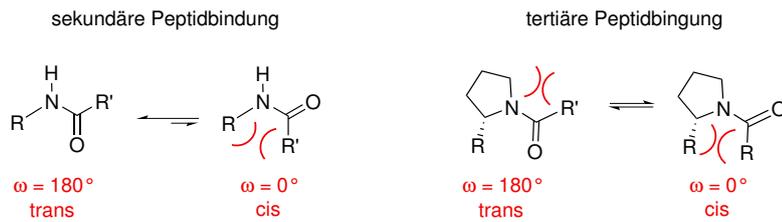
Schema 1.1: Synthese und Struktur von *cyclo*(Pro-Pro) und substituierten Derivaten.^[20]

Die Synthese von cyclischen Tri- und Tetrapeptiden gestaltet sich problematischer. Bei dem Versuch, lineare Tripeptide zu cyclisieren wird man in den meisten Fällen eine Cyclodimerisierung zum entsprechenden Cyclohexapeptid beobachten, da Cyclotripeptide sehr gespannt sind. Es sind darum nur wenige cyclische Tripeptide bekannt. Alle besitzen *N*-substituierte Glycin-, Prolin- oder Hydroxyprolin-Einheiten.^[21] ROTHE et al. haben in ihren Forschungen ermittelt, dass wenigstens zwei Aminosäure-Einheiten mit sekundären Aminen vorhanden sein müssen, um ein stabiles Cyclotripeptid zu erhalten. Peptidbindungen besitzen einen partiellen Doppelbindungs-Charakter und Peptide nehmen bevorzugt eine *trans*-Konformation ein. Um die Cyclisierung zu ermöglichen und zu verbessern, ist die Anwesenheit tertiärer Peptidgruppen, z.B. an Prolin-Einheiten, hilfreich, da diese in einem größeren Umfang als sekundäre Peptide die *cis*-Konformation annehmen. Dies induziert im linearen Peptid einen sogenannten Turn, eine Schleife, weswegen es einfacher zu cyclisieren ist.

In Schema 1.2 sind die *cis*- und *trans*-Konformationen der Amidgruppe an Prolin dargestellt. Die *trans*-Konformation ist aufgrund sterischer Effekte im Vergleich zu der sekundären Peptidbindung einer nicht-cyclischen Aminosäure destabilisiert, weswegen die *cis*-Konformation im Gleichgewicht an Bedeutung gewinnt.

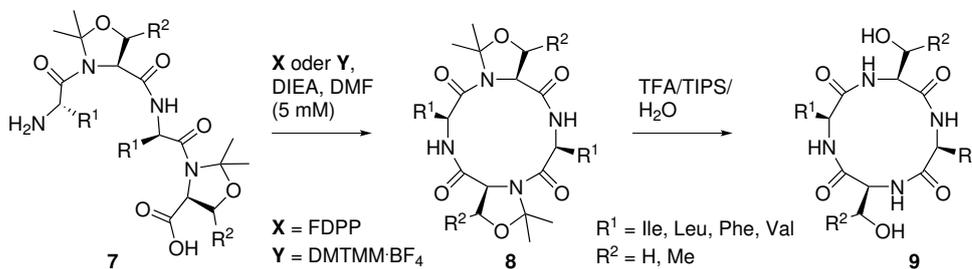
Eine alternierende Aminosäure-Sequenz aus *D*- und *L*-Aminosäuren hat sich ebenfalls als förderlich für die Cyclisierung erwiesen.^[12] Vereinzelt gibt es Synthesestrategien, um sehr gespannte Cyclotetrapeptide bestehend einzig aus *L*-Aminosäuren darzustellen.^[22-24] Ein Beispiel kommt aus der Gruppe von JOLLIFFE. Hierbei werden während der Synthese zunächst Pseudoprolin in das lineare Tetrapeptid integrierte, welche die Cyclisierung er-

1 Einleitung



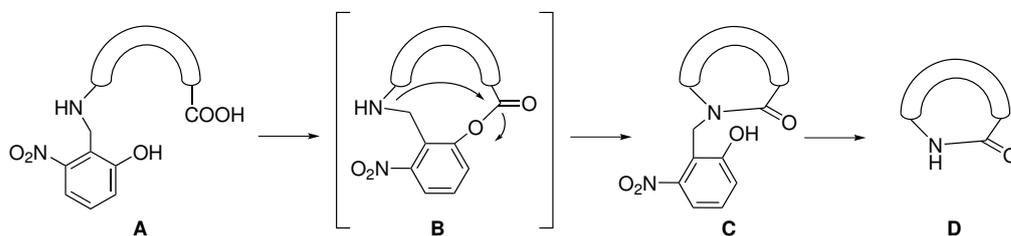
Schema 1.2: Schematische Darstellung der *cis*- und *trans*-Konformationen in sekundären und tertiären Peptidbindungen.^[12]

möglichten (Schema 1.3). Nach der Cyclisierung werden die Pseudoprolin-Ringe gespalten, sodass ein Cyclopeptid aus vier nicht-cyclischen L-Aminosäuren entsteht.^[25]



Schema 1.3: Synthese eines C_2 -symmetrischen L-Cyclotetrapeptids mit vier nicht-cyclischen L-Aminosäuren über ein Cyclopeptid mit zwei Pseudoprolin-Einheiten.^[25]

Eine ähnliche Herangehensweise nutzten zuvor auch SMYTHE et al., um *cyclo*[Tyr-Arg-Phe-Ala] darzustellen.^[26] Hierbei nutzten sie 2-Hydroxy-6-nitrobenzyl (HnB) als Rückgrat-Auxiliar, welches die Cyclisierung des linearen Peptids ermöglichte (**A**, Schema 1.4). Es entsteht intermediär ein reaktiver Nitrophenylester **B**, welcher eine Ring-Kontraktion durch einen O-zu-N-Acyl-Transfer eingeht, wodurch der 12-gliedrige Tetrapeptidring **C** erhalten wird. Das HnB-Auxiliar ist photolabil und kann im letzten Schritt entfernt werden (**D**).

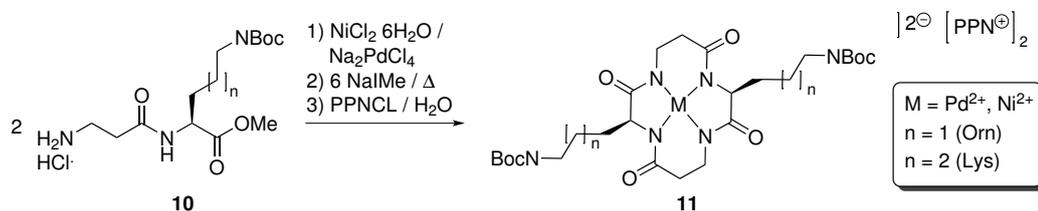


Schema 1.4: Syntheschema eines Cyclotetrapeptids durch Ringkontraktion mittels photolabilen HnB-Auxiliars.^[26]

In der Gruppe von BECK werden *cyclo*- β -Tetrapeptide aus nicht-aktivierten Dipeptiden durch Cyclokondensation mittels Metall-Templat (Cu^{2+} , Ni^{2+} , Pd^{2+}) hergestellt.^[27] Es werden keine Schutzgruppen, Aktivierungsgruppen oder Kupplungsreagenzien benötigt. Das

1.2 Synthetische Cyclopeptide

Schema 1.5 zeigt ein Beispiel ihrer Arbeiten. Die Dipeptide β -Ala-L-Lys(Boc)-OMe und β -Ala-L-Orn(Boc)-OMe wurden mit Na_2PdCl_4 oder NiCl_2 zu den entsprechenden Metall-Komplexen umgesetzt. Durch Behandlung mit einer methanolischen Salzsäure-Lösung konnte das freie β -Cyclotetrapeptid erhalten werden.



Schema 1.5: Synthese von *cyclo*- β -Tetrapeptiden mittels Metall-Templat.^[27]

Für Beispiele zur Eignung von Cyclopeptiden als Rezeptoren sollen an dieser Stelle auf die Arbeiten aus der Gruppe von KUBIK eingegangen werden. Mittig ist in der Abbildung 1.6 ein C_3 -symmetrisches Cyclohexapeptid aus L-Prolin- und aromatischen Aminosäure-Untereinheiten dargestellt. Es handelt sich um einen ditopen Rezeptor, der in der Lage ist, sowohl Kationen als auch Anionen zu binden. Kationen werden über Wechselwirkungen mit den aromatischen Einheiten gebunden. Anionen, z.B. Iodid oder Tosylat, können über Wasserstoffbrücken von den Amid-Protonen des Peptids gebunden werden.^[14] Es zeigte sich, dass das entsprechende Cyclotetrapeptid (Abbildung 1.6, 12) eine weitaus geringere Bindungsaffinität zu Kationen besitzt als das entsprechende Hexapeptid.^[28]

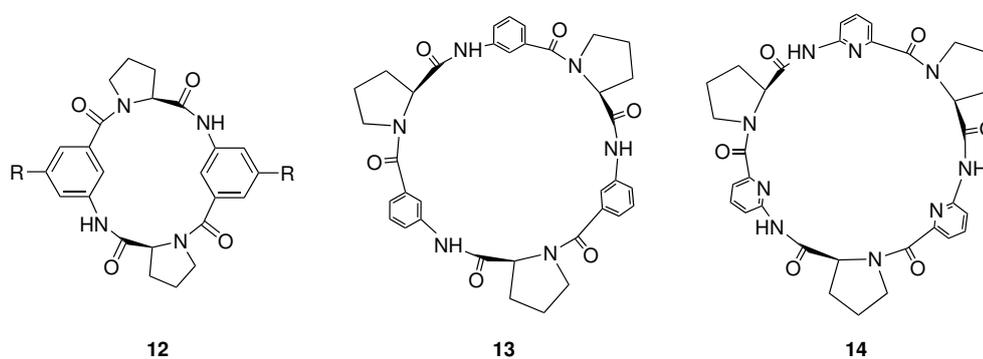


Abbildung 1.6: Beispiele für ein Cyclotetrapeptid und Cyclohexapeptide aus L-Prolin und 3-Aminobenzoesäure bzw. 6-Aminopicolinsäure.^[14,28]

Die Anionenaffinität des Cyclohexapeptid-Rezeptors **13** konnte dadurch erhöht werden, dass man die 3-Aminobenzoesäure-Einheiten durch 6-Aminopicolinsäure ersetzte (Abbildung 1.6, **14**). Die Ringstickstoffatome der aromatischen Einheiten sorgen für eine konvergierende Anordnung der drei NH-Gruppen.^[14] Die gezeigte Cyclohexapeptid-Struktur eignet sich jedoch auch zur Bindung von neutralen Gästen, wie Monosacchariden.^[29] In der Natur werden Zucker von Kohlenhydrat-Rezeptoren gebunden. Die Bindung erfolgt unter anderem durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit Carboxylat-Gruppen in den Seitenketten von Glutaminsäure- oder Asparaginsäure-Einheiten. Das Cyclohexapeptid **13** wurde darum an den aromatischen Untereinheiten in 5-Position mit solchen Carboxylat-Resten funktionalisiert und es konnte gezeigt werden, dass die erhaltenen Derivate verschiedene Monosaccharide binden. Dasselbe Cyclohexapeptid **13** bildete die Grundstruktur für einen

1 Einleitung

Rezeptor, der unterschiedliche Affinitäten zu den zwei Enantiomeren eines chiralen quartären Ammoniumsalzes aufweist.^[30] Das Potential von Cyclopeptiden als chirale Rezeptoren ist somit gegeben.

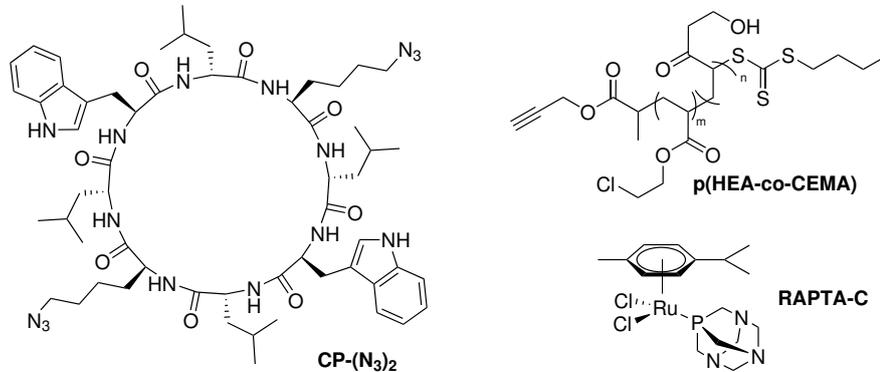


Abbildung 1.7: Cyclooctapeptid aus D-Leucin, L-Tryptophan und L-Azidolysin. Daneben ist die **p(HEA-co-CEMA)**-Seitenkette und der Ruthenium-basierte krebshemmende Wirkstoff **RAPTA-C** gezeigt.^[31]

Das in Abbildung 1.7 gezeigte Cyclooctapeptid **CP-(N₃)₂** wurde von JOLIFFE, PERRIER und STENZEL als Grundstruktur für Nanoröhren verwendet.^[31] Über Click-Reaktionen wurde es mit **p(HEA-co-CEMA)**-Gruppen modifiziert, welche den Anti-Krebs-Wirkstoff **RAPTA-C** binden können. Das Cyclooctapeptid bildete gut lösliche Nanoröhren aus, welche als sogenannte Drug-Carrier dienen können. Erste Untersuchungen damit zeigten eine erhöhte Inhibierung des Krebswachstums im Vergleich zum reinen Wirkstoff **RAPTA-C**.

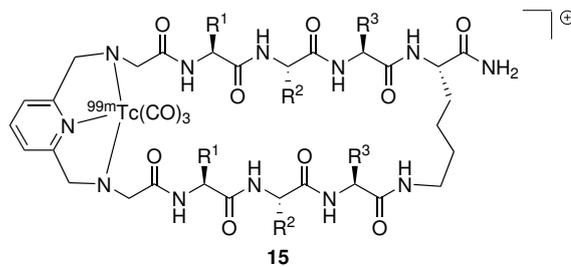


Abbildung 1.8: Ein mit radioaktivem ^{99m}Tc markiertes Peptid.^[32]

In der Gruppe um LUYT wurde ein macrocyclisches Peptidgerüst entwickelt, welches einen Chelat-Liganden enthält, der ^{99m}Tc binden und somit als Radiopharmazeutikum dienen kann.^[32] Für gewöhnlich werden die Metall-bindenden Liganden mit einer kovalent gebundenen Peptid- oder Targeting-Einheit ausgestattet. Durch das in Abbildung 1.8 dargestellte integrierte Design von **15** erhofft man sich eine höhere Aktivität, da der Metallkomplex räumlich näher an das biologisch aktive Zentrum zu rücken vermag.

2 Cyclotetrapeptide - Chirale Bausteine in Koordinationsverbindungen

2.1 Einleitung

Die Koordinationschemie hat im letzten Jahrhundert eine rasante Entwicklung durchgemacht. Angefangen bei der Synthese erster Platin(II)-Komplexe durch KURNAKOV, über ALFRED WERNER, der für seine Vorstellungen zum Aufbau von Komplexverbindungen den Nobelpreis 1913 erhielt, bis hin zu den Beiträgen in der Supramolekularen Chemie, die Ende der 60er Jahre mit JEAN-MARIE LEHN begannen.^[33]

In der Supramolekularen Chemie wächst das Interesse am Design und der Synthese von Metall-basierten dreidimensionalen Kapseln und Nanokavitäten, welche als Wirte zum Einschluss von Gästen dienen könnten, stetig. Dabei können die synthetisierten Koordinationsverbindungen in zwei Klassen unterteilt werden: zum einen in Metallorganische Netzwerke (metal-organic frameworks - MOFs) und zum anderen in Supramolekulare Koordinationskomplexe (supramolecular coordination complexes - SCCs). MOFs sind metallorganische, poröse Koordinationspolymere, bestehend aus Metallionen oder Clustern mit organischen Linkern, welche miteinander durch koordinative Bindungen verknüpft sind. Die Linker sind befähigt, an die Metallzentren zu koordinieren, welche die Knotenpunkte des dreidimensionalen Netzwerkes darstellen. Das Design der Linker beeinflusst auch die Porengröße. Die SCCs hingegen sind diskrete, wohldefinierte Moleküleinheiten, welche sich aus Metallionen und Liganden mit mehreren Bindungsstellen durch Selbstassemblierung zusammensetzen. Solche rational entworfene molekulare Koordinationsverbindungen haben eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten. Sie können zur molekularen Erkennung von Gästen dienen oder als Sensoren und Sonden verwendet werden. Auch der Einsatz als Nanoreaktoren, Katalysatoren oder zur Wirkstofffreisetzung (drug delivery) ist denkbar.^[34]

Die Strukturen und Eigenschaften diskreter Metallkomplexe M_xL_y (M = Metall, L = Ligand), welche in ihrer Größe zwischen wenigen \AA^3 und über einem nm^3 liegen können, werden maßgeblich durch die Art der enthaltenen Metallzentren und die Form und Größe der Liganden beeinflusst. Durch das Metall-Ligand-Verhältnis, die Koordinationsgeometrie des Metalls sowie die Beschaffenheit des Liganden, wie seine Größe oder Anzahl der Bindungsstellen, lassen sich Vorhersagen über die resultierende Struktur des Komplexes machen.^[34] FUJITA prägte hier die Vorstellung, dass man durch die richtige Wahl von Komponenten ein strukturell vorhersagbares Produkt erhält. Dies wird in Abbildung 2.1 A verdeutlicht. Hier ist schematisch ein Ligand gezeigt, welcher zwei konvergierende Bindungsstellen besitzt. Zwei dieser Liganden können zwei Metallionen umschließen und so ein größeres, diskretes Aggregat bilden. Umgekehrt kann der Ligand divergierende Bindungsstellen besitzen und das Metall die konvergierende Komponente darstellen, z.B. wenn an das Metall bereits ein blockierender Ligand koordiniert ist (Abb. 2.1 B). Eine häufig zur Stabilisierung von Metallionen eingesetzte Verbindung ist Ethylendiamin (en). Auch auf diese Weise ist die Generierung einer definierten Spezies möglich. Haben jedoch beide Komponenten divergierende Koordinationsstellen, wie in Abb. 2.1 C schematisch darge-

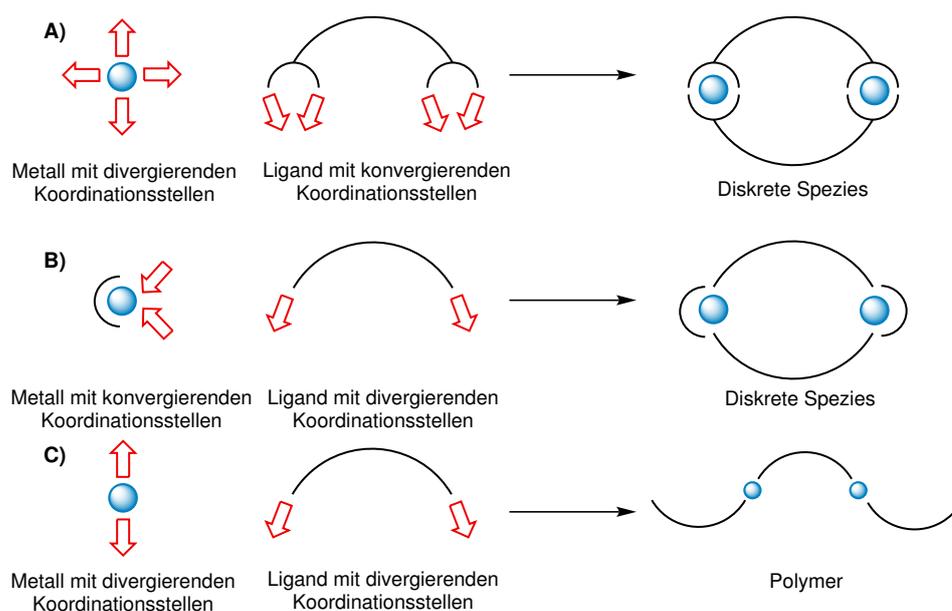


Abbildung 2.1: Strategien zum Aufbau von Koordinationskapseln oder -polymeren.^[35]

stellt, ist die Chance hoch, dass man eine polymere Struktur als Produkt erhält.^[35]

Für die Darstellung von Koordinationscyclen und -käfigen wurden mit der Zeit verschiedenste Ansätze entwickelt. Drei der wichtigsten sind: **direktionale Bindung**, **Symmetrie Interaktion** und **molekulares Paneling**. Beim ersten Ansatz (Abb. 2.2 a) werden rational designte Polygone und Polyeder durch Koordination starrer organischer Linker an Metalle in geeignetem Verhältnis erhalten. Diese Methode, auch **Kanten-dirigierte Selbstassemblierung** genannt, wurde durch die Gruppe von STANG etabliert.^[37-39] Die **Symmetrie Interaktions-Strategie** (Abb. 2.2 b) beinhaltet vielfach verzweigte Liganden, welche nackte Metall-Ionen chelatisieren, wodurch hochsymmetrische Koordinationscluster entstehen (RAYMOND et al.).^[40-42] Die sogenannte **Flächen-dirigierte Selbstassemblierung** (**molekulares Paneling**, Abb. 2.2 c), von FUJITA et al. begründet, wird hauptsächlich genutzt, um dreidimensionale Koordinationskäfige mit einem großen Innenraum zu erhalten.^[43-45] Es gibt noch zahlreiche andere Möglichkeiten, einen supramolekularen Koordinationskomplex zu bilden, z.B. unter kinetischer anstelle unter thermodynamischer Kontrolle. In den nachfolgenden Synthesebeispielen werden aber nur die gängigsten Methoden dargestellt.

2.1.1 Zweidimensionale supramolekulare Koordinationskomplexe

Ein selbstassembliertes Quadrat wurde 1990 von FUJITA et al. dargestellt, wobei der in Abbildung 2.1 B gezeigte Ansatz verfolgt wurde.^[46] Zwei Koordinationsstellen des quadratisch-planaren Pd(II)-Zentrums werden durch einen Ethylendiamin-Liganden (en) besetzt, wodurch es zu einem Metallzentrum mit konvergierenden Koordinationsstellen wird. Als divergenter Ligand dient 4,4'-Bipyridin (Abbildung 2.3, **16**). Der Komplex fällt quantitativ ohne Anwendung spezieller Reaktionsbedingungen, wie Hochverdünnung, allein unter thermodynamischer Kontrolle an. Das besondere an diesem Komplex ist, dass er die molekulare Erkennung in wässrigen Medium erlaubt. Durch seine kationische Struktur ist er sehr gut wasserlöslich, besitzt aber eine hydrophobe Kavität, in der neutrale organische Gäste erkannt werden können. ¹H-NMR-Studien zeigten, dass unter anderem

2.1 Einleitung

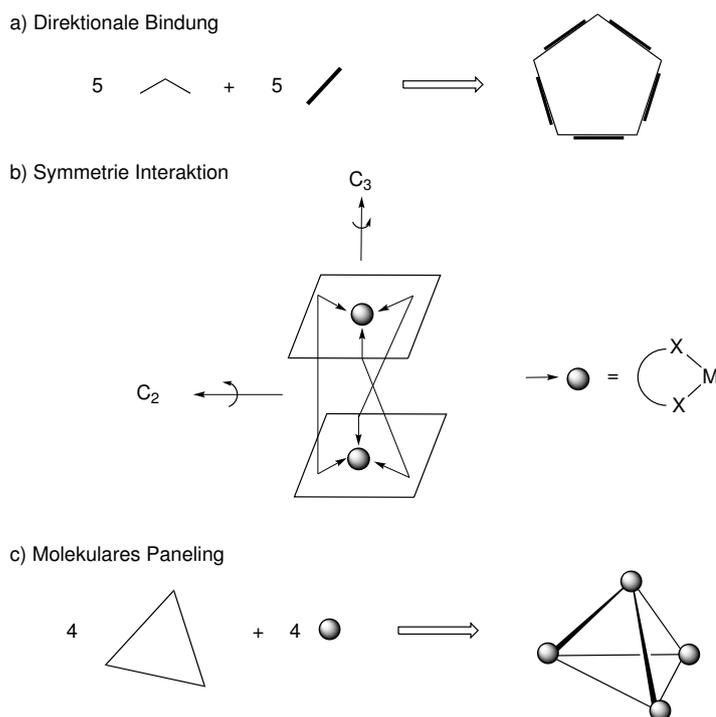


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung für Ansätze zur Synthese von SCCs.^[34,36]

1,3,5-Trimethoxybenzol **17** in der Kavität, deren Größe auf $7.8 \text{ \AA} \times 7.8 \text{ \AA} \times 6.5 \text{ \AA}$ geschätzt wurde, aufgenommen werden kann. Für die Signale von 1,3,5-Trimethoxybenzol wurden bei Komplexbildung Hochfeldverschiebungen um bis zu 1.56 ppm beobachtet. Es wurde eine Assoziationskonstante K_a von $750 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ bestimmt und ein Wirt-Gast-Verhältnis von 1:1 angenommen.^[43]

Die Mehrheit von rechteckigen Metallcyclen enthalten lineare organische Liganden als

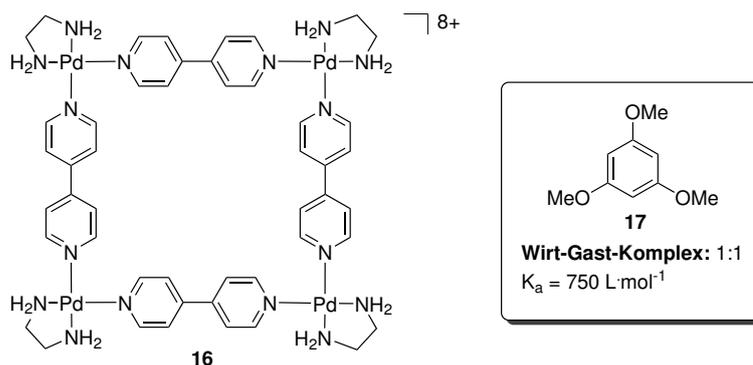


Abbildung 2.3: Selbstassembliertes, molekulares Quadrat aus $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$ und 4,4'-Bipyridin-Einheiten von FUJITA.^[46]

Kanten und quadratisch-planare *cis*-konfigurierte Pd(II)- und Pt(II)-Metall-zentren als Ecken. Alternativ kann man Metallcyclen auch aus Liganden aufbauen, deren Koordinationsstellen in einem 90° Winkel angeordnet sind, während an den Metallzentren 180° Winkel vorliegen. Die wenigsten organischen Liganden weisen allerdings den optimalen

2 Cyclotetrapeptide - Chirale Bausteine in Koordinationsverbindungen

90° Winkel auf. CHOW, CAO und KUCK haben 2015 einen Komplex **18** vorgestellt, der einen chiralen, gewinkelten Eck-Liganden besitzt und Platin-Diacetylen-Kanten (Abbildung 2.4).^[47] Aus der Kristallstruktur geht hervor, dass das Quadrat Kantenlängen von ca. 18.7 Å besitzt, die Struktur jedoch nicht vollkommen planar ist. Zusätzlich assemblieren diese Komplexe in der Festphase zu Mikrosphären mit einem Durchmesser von ungefähr 300 nm, was durch Rasterelektronenmikroskopie bestimmt wurde. Diese Moleküle könnten die enantioselektive Bindung chiraler Gastmoleküle erlauben.

Die Darstellung von dreieckigen Strukturen ist anspruchsvoller, da die Innenwinkel klei-

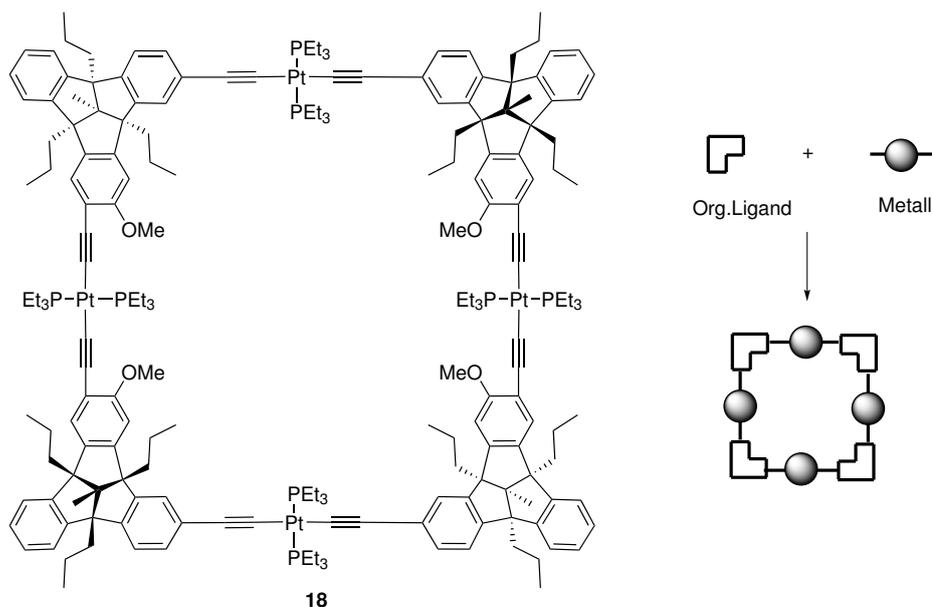


Abbildung 2.4: Selbstassembliertes, molekulares Quadrat aus linearen Metall-Zentren und chiralen, organischen Eck-Einheiten.^[47]

ner als 90° sein müssen. Eine Lösung fanden FUJITA et al., indem sie die Bipyridin-Liganden verlängerten (X-Reste in Abbildung 2.5) und sie dadurch flexibler gestalteten. Dadurch wurden molekulare Dreiecke der allgemeinen Form **19** erhalten, die in einem Gleichgewicht mit der quadratischen Struktur **20** vorliegen.^[43] Die Lage des Gleichgewichts ist nicht nur Konzentrationsabhängig, sondern kann auch durch den Gast beeinflusst werden, wie HONG et al. feststellten.^[48] Sie beobachteten einen Induced-fit-Effekt: entsprechend der Größe des Gastes wurde die Bildung entweder des dreieckigen oder des viereckigen Aggregats bevorzugt.

2.1 Einleitung

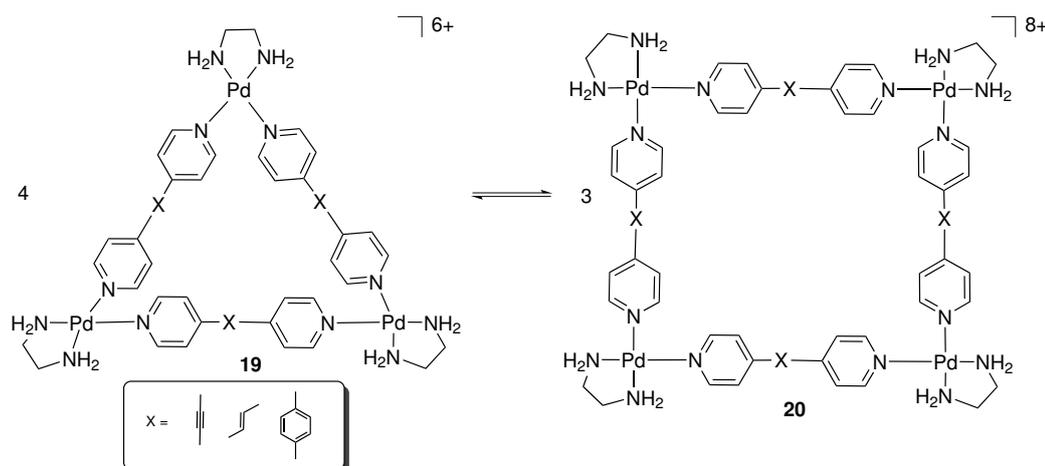


Abbildung 2.5: Selbstassembliertes, molekulares Dreieck bzw. Viereck aus $[Pd(en)]^{2+}$ und verschiedenen Liganden von FUJITA.^[43]

2.1.2 Dreidimensionale supramolekulare Koordinationskomplexe

In weiteren Arbeiten der Gruppe FUJITA wurde der Ansatz verfolgt, einen divergenten Liganden und ein ungeschütztes Metallzentrum zu verwenden. Der in Abbildung 2.6 dargestellte Ligand **21** wurde hierfür mit $Pd(NO_3)_2$ in DMSO umgesetzt. Das CSI-MS belegt die Bildung eines Aggregats mit der Zusammensetzung M_4L_8 .^[49] Die NMR-Experimente zeigten, dass zwei verschiedene Strukturen vorliegen: ein doppelwandiges Dreieck oder ein tetraedrischer Komplex mit zwei Kanten, die von je zwei Liganden flankiert werden. Das

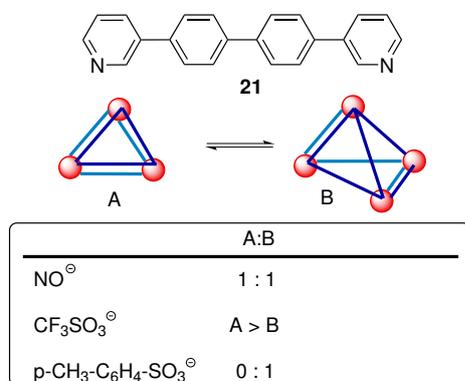


Abbildung 2.6: Selbstassembliertes, molekulares Dreieck und Tetraeder.^[49]

Gleichgewicht ist abhängig von dem verwendeten Anion. Bei Nitrat beträgt das Verhältnis der beiden Strukturen 1:1, mit Triflat als Gegenion wird hauptsächlich das Dreieck beobachtet und ein vernachlässigbarer Anteil des Tetraeders. Mit Tosylat wird ausschließlich der tetraedrische Komplex gebildet, von dem auch eine Kristallstruktur erhalten werden konnte.

Die Gruppe von RAYMOND haben eine Reihe verschiedener Liganden auf Catechol-(1,2-Dihydroxybenzol)-Basis entwickelt, welche nach zweifacher Deprotonierung eine hohe Affinität zu harten Metallen, wie Fe(III) und Ga(III), aufweisen.^[40] Auf diese Weise werden

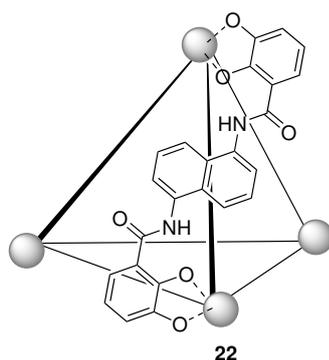


Abbildung 2.7: Struktur eines selbstassemblierten Cluster $[\text{Ga}_4\text{L}_6]^{12-}$.^[40]

stabile trigonal-pyramidale oder oktaedrische Koordinationskäfige gebildet. Diese anionischen Komplexe schließen für gewöhnlich Kationen in ihre zwischen $300\text{-}500 \text{ \AA}^3$ großen Kavitäten ein. Der in Abbildung 2.7 gezeigte Komplex **22** ist in der Lage, eine Reihe von reaktiven metallorganischen Verbindungen zu binden. Durch die rigide und chirale Umgebung ist es möglich, die Stereo- oder Regioselektivität eines gebundenen Katalysators zu beeinflussen.^[50] In ersten Versuchen konnten chirale Ir(III)-Verbindungen, welche zur CH-Aktivierung von Aldehyden Einsatz finden, verkapselt werden. Durch den Einschluss in der chiralen Umgebung wurde das Diastereomeren-Verhältnis der gebildeten Produkte beeinflusst.^[51]

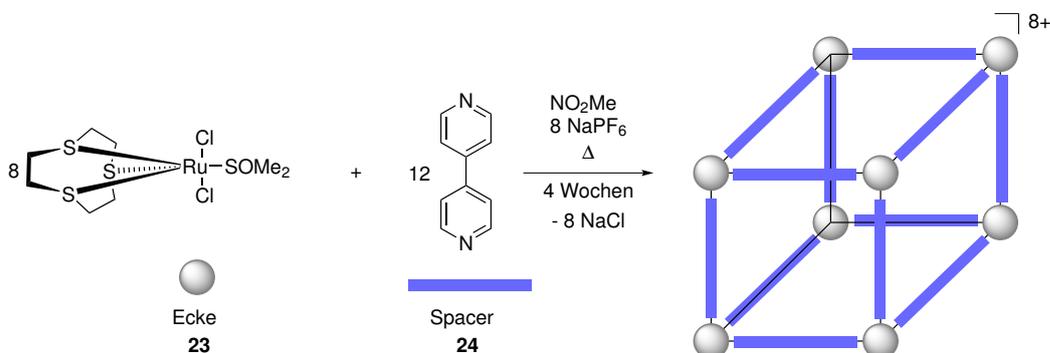


Abbildung 2.8: Synthese eines supramolekularen Würfels.^[52]

THOMAS et al. gelang es, einen supramolekularen Würfel zu synthetisieren.^[52] Sie verfolgten Variante B, welche in Abbildung 2.1 dargestellt ist, wobei sie ein Metallzentrum mit konvergierenden Koordinationsstellen mit dem divergenten Ligand **24** kombinierten. Für die Ecken wurde der Ru(II)-Komplex $[\text{Ru}(\text{[9]ane-S}_3)\text{Cl}_2(\text{DMSO})]^{2+}$ **23** verwendet. Das [9]ane-S₃ blockiert drei Bindungsstellen des oktaedrisch koordinierten Ru(II)-Zentrums. Es verbleiben noch drei weitere Bindungsstellen in facialer Anordnung, die durch labile, leicht zu ersetzende Cl- und DMSO-Liganden besetzt sind. Nach vier Wochen Erhitzen unter Rückfluss konnte die Bildung des gewünschten einheitlichen Produkts NMR-spektroskopisch belegt werden.

Das erste Beispiel für einen viersträngigen helikalen Komplex lieferten MC MORRAN und STEEL 1998.^[53] Bei dem Komplex **25** in Abbildung 2.9 handelt es sich um eine linksgän-

2.1 Einleitung

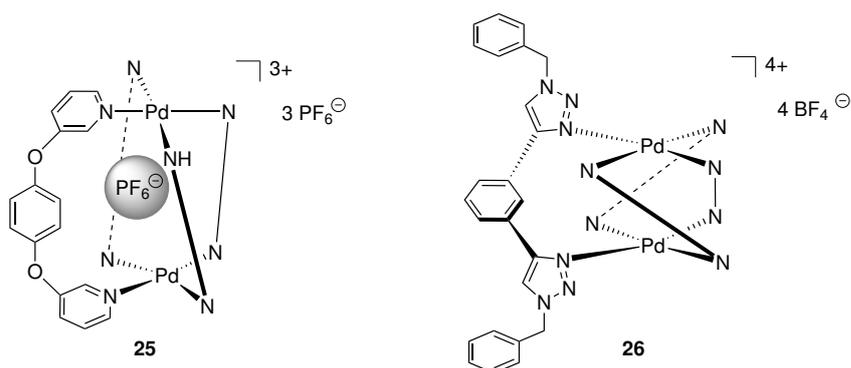


Abbildung 2.9: Helikale Pd(II)-Komplexe des Typs M_2L_4 .^[53–55]

gige Helix mit einem Azimutalwinkel von $\theta = 45^\circ$. In Abbildung 2.11 ist zum besseren Verständnis der Azimutalwinkel und die helikale Komplex-Struktur schematisch dargestellt. Zwei quadratisch-planare Pd(II)-Zentren werden von vier Liganden verbrückt. Der Abstand zwischen den beiden Pd-Kernen beträgt 8.840 Å, die Abstände zwischen gegenüberliegenden Einheiten beträgt 8.849 Å und 8.925 Å. Drei PF_6^- -Gegenionen und zwei Acetonitril-Moleküle sind außerhalb des Metallkäfigs angeordnet. Zu beachten ist, dass ein PF_6^- -Ion sich innerhalb der Kavität befindet und durch schwache Pd \cdots F-Interaktionen als verbrückender Ligand zwischen den Metallzentren agiert. Für gewöhnlich ist PF_6^- ein nicht-kordinierendes Anion.

Wie aus den vorangegangenen Beispielen hervorgeht, sind Metall-Pyridin-Interaktionen

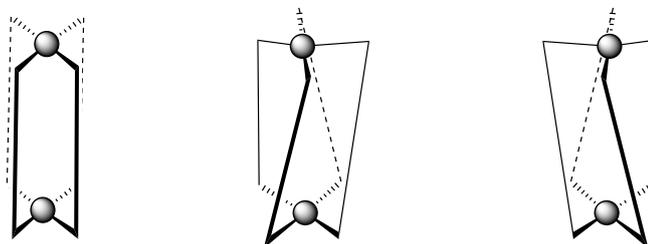


Abbildung 2.10: Vereinfacht dargestellte M_2L_4 -Komplexe mit einem Azimutalwinkel von $\theta = 0^\circ$: nicht-helikal (links), $\theta > 0^\circ$: rechtsgängige (*P*) Helix (Mitte) und linksgängige (*M*) Helix (Rechts).^[34]

sehr häufig genutzte Wechselwirkungen, um zu supramolekularen Koordinationskomplexen zu gelangen. Von CROWLEY et al. wurden 1,4-substituierte 1,2,3-Triazol-Liganden als Alternative zu den Pyridin-Motiven verwendet.^[54,55] Der Vorteil ist, dass 1,2,3-Triazolringe leicht durch Cu(I)-katalysierte Azid-Alkin-1,3-Cycloaddition (CuAAC-Reaktion) darzustellen sind und einfach funktionalisiert werden können. Kristallstrukturen zeigten, dass ausgehend von einem geeigneten Bis(triazol) sowohl links- als auch rechtsgängige, helikale Komplexe der Struktur **26** (Abbildung 2.9) mit einer Ganghöhe von 90° erhalten werden. Die vier bidentaten Liganden komplexieren durch die N3 Stickstoff-Atome die zwei Pd(II)-Zentren auf quadratisch-planare Weise, wodurch ein Käfig mit einem Innenraum von 3.3 Å x 3.3 Å x 4.9 Å aufgebaut wird. Der Hohlraum ist zu klein, um Gäste aufnehmen zu können. Zusätzlich wird der Komplex durch face to face $\pi \cdots \pi$ stacking-Interaktion stabilisiert.

Ein weiteres Beispiel aus der Gruppe von CROWLEY ist ein Pd(II)-Komplex basierend auf

2 Cyclotetrapeptide - Chirale Bausteine in Koordinationsverbindungen

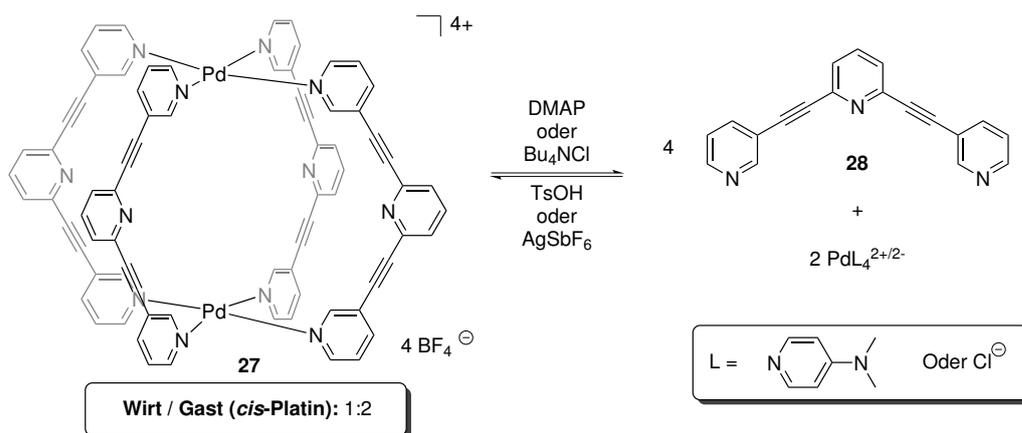


Abbildung 2.11: Selbstassemblierung und Dissoziation eines Pd(II)-Komplexes des Typs M_2L_4 durch unterschiedliche Stimuli, welcher als Wirt für das Krebstherapeutikum Cisplatin dienen kann.^[56,57]

dem rigiden Alkin-Liganden **28**. Der entsprechende Komplex **27** (Abbildung 2.11) ist in der Lage, unter bestimmten Bedingungen zu dissoziieren bzw. sich selbst wieder zusammen zu setzen.^[56,57] Er fällt quantitativ an, wenn man **28** mit $[Pd(NCCH_3)_4(BF_4)_2]$ im Verhältnis 2:1 in Acetonitril mischt. Die Dissoziation des Komplexes kann durch kompetitive Liganden, wie DMAP und Cl^- , herbeigeführt werden. Gleichfalls bewirkt das Abfangen dieser Liganden, z.B. durch Protonierung mit einer Säure oder die Zugabe von Silber-Kationen, dass sich **27** erneut bildet. Diese Eigenschaft macht den Komplex unter anderem zu einem interessanten Kandidaten für die gezielte Medikamentenabgabe (drug delivery), insbesondere von Cisplatin, einer Substanz zur Behandlung von Krebs, von der zwei Moleküle in die Kavität von **27** aufgenommen werden können, wie eine Röntgenkristallstrukturanalyse zeigte. Dabei werden die Cisplatin Moleküle durch Wasserstoffbrückenbindungen ($N \cdots H-N$ und $C-H \cdots Cl$) stabilisiert. Die Gast-Moleküle bilden untereinander Wasserstoffbrücken ($Cl \cdots H-N$) aus und es kommt zu Metall-Metall-Interaktionen ($Pt \cdots Pt$, 3,32 Å). Durch die Zugabe der kompetitiven Liganden werden die Cisplatin-Moleküle freigesetzt.

Ein interessantes Beispiel für molekulares Panelling stammt aus der Gruppe von MUKHERJEE.^[58,59] Dabei wurde ein dreidimensionaler Käfig **K** aus mehreren planaren Molekülen aufgebaut, welche die Flächen ausbilden. Die rechteckigen und dreieckigen Liganden wurden über *cis*-geschützte Pd(II)-Komplexe verbrückt (Abbildung 2.12). MUKHERJEE et al. zeigten außerdem, dass **K** KNOEVENAGEL-Kondensationen katalysieren kann. Verschiedene aromatische Aldehyde **30** konnten verkapselt und mit 1,3-Dimethylbarbitursäure **29** umgesetzt werden. In Abbildung 2.12 werden die Ausbeuten verglichen, welche in Gegenwart und in Abwesenheit von **K** erzielt wurden. Dabei wird bei drei von vier Beispielen ersichtlich, dass die Ausbeuten bei den Reaktionen in Gegenwart von **K** deutlich höher ausfallen. Inspiriert von selbstassemblierten, sphärischen Virus-Kapseln und Protein-Käfigen aus der Natur, beschäftigt sich die Gruppe von FUJITA mit der Darstellung von großen, hohlen, kugelförmigen Metall-Komplexen sowie deren Anwendungen. Verwendet man leicht gebogene, lineare, ditope Liganden und Metallzentren, welche eine quadratisch-planare Koordinationsgeometrie besitzen, so erhält man eine Reihe von sphärischen Polyedern, die mit der allgemeinen Formel M_nL_{2n} beschrieben werden können (Abbildung 2.13).^[60,61] Für n sind aufgrund geometrischer Beschränkungen die Zahlen 6, 12, 24, 30 und 60 vorgegeben. Vari-

2.1 Einleitung

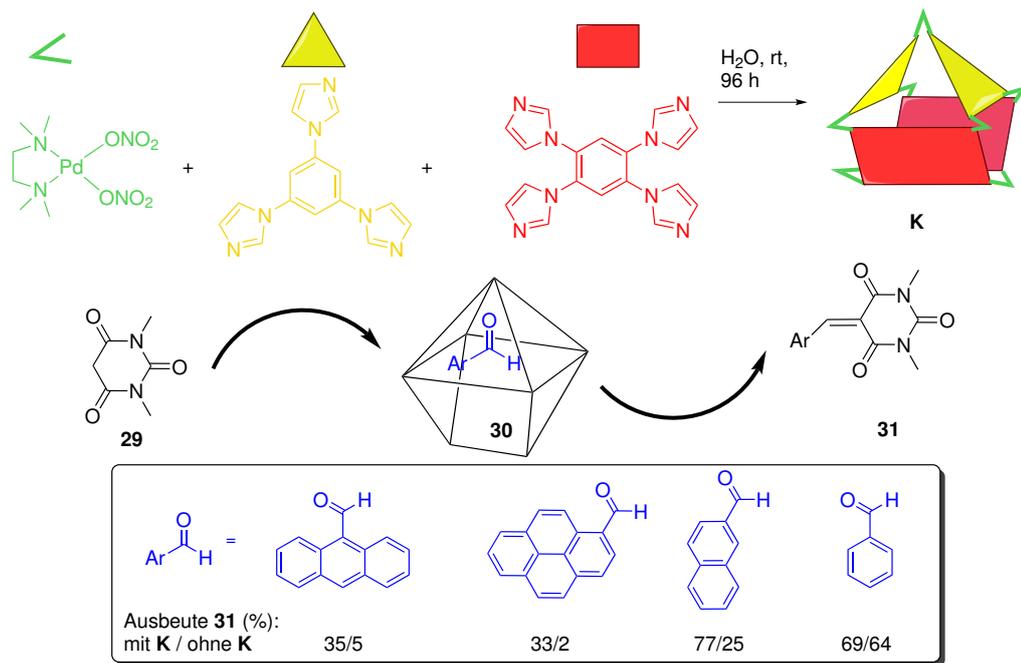


Abbildung 2.12: Selbstassemblierung eines molekularen Käfigs als Katalysator für die KNOEVENAGEL-Kondensation.^[58,59]

iert man den Beugungswinkel (θ) des Liganden, so lässt sich Einfluss auf die Struktur des Polyeders nehmen. Liegt der Winkel über 134° , so werden bevorzugt Rhombenkuboktaeder ($\text{M}_{24}\text{L}_{48}$) gebildet, unter 131° eher Kuboktaeder ($\text{M}_{12}\text{L}_{24}$).

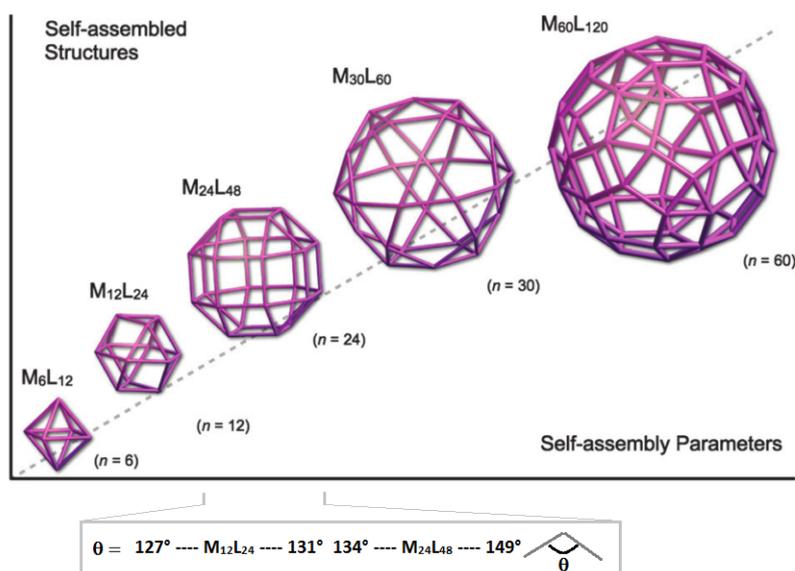


Abbildung 2.13: Nahezu sphärische Polyeder mit der allgemeinen Formel M_nL_{2n} , wobei Metall (M) und Liganden (L) entsprechend Ecken oder Kanten der Polyeder darstellen; Einfluss des Beugungswinkels θ auf die Bildung der Polyeder. Reproduziert mit der Erlaubnis der Royal Society of Chemistry.^[60]

Besonders gut erforscht ist die spontane Selbstassemblierung von 24 identischen Liganden zu $M_{12}L_{24}$ -Komplexen, was diese Systeme zu perfekten Kandidaten macht, um die Funktionalisierung von künstlichen, hohlen Strukturen zu untersuchen. Als proof-of-concept wurde von FUJITA et al. zunächst das Liganden-Rückgrat an der konvexen Position mit Zink-Porphyrin-Einheiten **34** modifiziert.^[62] Sie erhielten einen sphärischen $M_{12}L_{24}$ -Komplex, der in seiner Peripherie mit 24 Porphyrin-Einheiten ausgestattet ist (Abbildung 2.14 **34**). Es wurden auch Komplexe dargestellt, die an ihrer Oberfläche Zucker- **33** oder Hexapeptid-Ketten **35** besitzen.^[63] Diese Komplexe zeigten Zucker-abhängige Interaktionen mit speziellen Proteinen.^[64] Im Falle der Peptid-funktionalisierten Komplexe konnten Monolayer auf einer TiO_2 -Oberfläche abgeschieden werden.^[65] Durch die hohe Dichte von funktionellen Gruppen in der Peripherie der sphärischen Strukturen ist eine effiziente Mehrfachinteraktion möglich. Sonst schwache Wechselwirkungen, die z.B. in biomolekularen Erkennungsprozessen oder bei der Immobilisierung auf Oberflächen auftreten, werden dadurch um ein Vielfaches verstärkt.

Auch der Innenraum der Kapseln kann funktionalisiert werden. Hierzu wurden die Linker durch Ethylen-Gruppen verlängert, um einen größeren Kapselinnenraum zu erhalten (Abbildung 2.15 **39**). An der konkaven Position des Liganden können verschiedene Funktionalisierungen durchgeführt werden. Auf diese Weise kann der Hohlraum des sphärischen Komplexes vielfältig und auf wohl definierte Weise modifiziert werden. In Abbildung 2.15 sind Beispiele für mögliche Liganden gezeigt. So wurden die Liganden mit perfluorierten Alkyl-Ketten **36** versehen, um sogenannte fluorierte Nanodroplets (engl. Tröpfchen) herzustellen.^[66,67] Die Fluoralkylketten sind sehr flexibel und ungeordnet. Die fluorierte Phase im Inneren des Komplexes wird als Tropfen angesehen, der in seinen Eigenschaften einer Flüssigkeit ähnlich ist. In dieser flexiblen, anpassungsfähigen Umgebung können Fluoral-

2.1 Einleitung

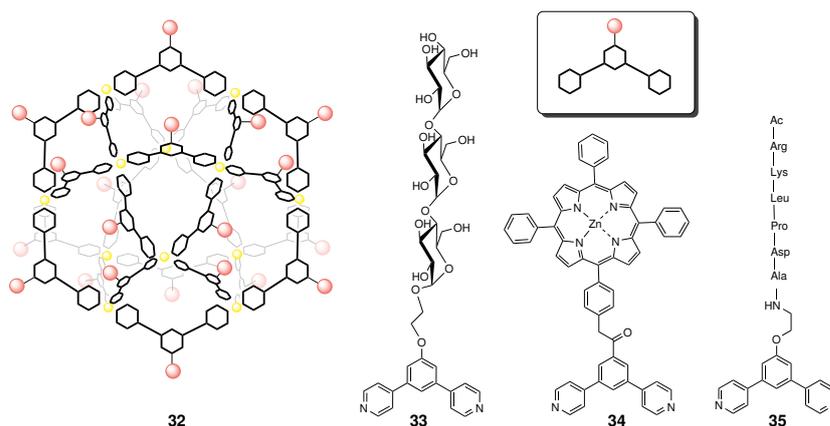


Abbildung 2.14: Exohedral funktionalisierter $M_{12}L_{24}$ -Komplex und verwendete Liganden.^[62,63,65]

kane, wie Perfluorooctan, aufgenommen und umhüllt werden. Es wurde auch ein Komplex dargestellt, dessen innere Oberfläche lichtgesteuert verändert werden kann, was die Aufnahme oder Abgabe eines Gastes ermöglicht. Hierfür wurden die Liganden mit Azobenzol-Einheiten **37** ausgestattet, welche unter Lichteinstrahlung oder Temperatur-Einfluss eine *cis-trans*-Isomerisierung erfahren.^[68,69] Damit verändern sie ihr Volumen und ihre Polarität und beeinflussen somit Wirt-Gast-Interaktionen. Durch die Anwesenheit von Peptidketten im Ligand **38** konnte eine chirale Kavität erzeugt werden, welche an enzymatische Bindungstaschen erinnert.^[70]

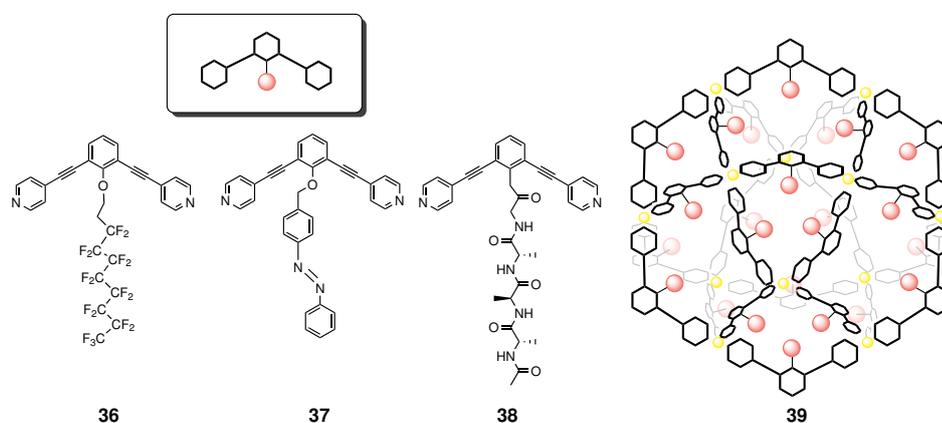


Abbildung 2.15: Endohedral funktionalisierter $M_{12}L_{24}$ -Komplex und mögliche Liganden.^[66,69,70]

Sogar große, natürlich vorkommende Proteine können im Inneren solcher Koordinationskäfige verkapselt werden. In einem ersten Beispiel wurde das Protein Ubiquitin kovalent an einen Liganden gebunden und mit 23 unfunktionalisierten aber ansonsten strukturell analogen Liganden zum $M_{12}L_{24}$ -Komplex umgesetzt.^[71] Auf lange Sicht könnte dies eine Möglichkeit sein, um Proteinfunktionen zu kontrollieren.

2.2 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war die Darstellung und Charakterisierung von verschiedenen chiralen Cyclotetrapeptiden und der Einsatz dieser Verbindungen als Liganden in Koordinationsverbindungen. Bei der Synthese von solchen kleinen Cyclotetrapeptiden ist es wichtig, eine Turn-bildende Einheit einzuführen.^[21] Dafür eignen sich beispielsweise Prolin-Untereinheiten. Außerdem ist es nützlich, die Cyclotetrapeptide aus alternierenden D- und L-Aminosäure-Bausteinen aufzubauen.^[12] In Abbildung 2.16 ist der schematische Aufbau der Zielverbindungen dargestellt. Das Peptid beinhaltet in alternierender Sequenz zwei Prolin-Einheiten und zwei identische nicht-cyclische Aminosäure-Bausteine, um eine C₂-symmetrische Struktur zu erhalten. Die farbigen Pfeile markieren die Positionen, an denen die LEWIS-basischen Gruppen für die Koordination an Metall-Zentren eingeführt werden können. Als geeignete Gruppen sind Carboxylate oder Pyridin-Einheiten denkbar.

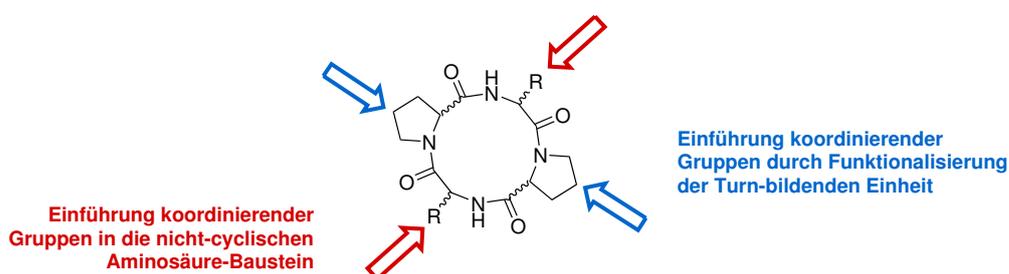


Abbildung 2.16: Allgemeine Struktur der Cyclopeptidzielverbindungen und mögliche Positionen für LEWIS-basische Gruppen.

Die blauen Pfeile markieren die 4-Position der Prolin-Untereinheiten. Ausgehend von *trans*-4-Hydroxy-L-prolin können in diesen Positionen beispielsweise Azid-Gruppen eingeführt werden, wobei das Cyclopeptid **CP-AzpAS** (Abbildung 2.17) erhalten wird. Die Azid-Funktion bietet viele Möglichkeiten zur Funktionalisierung mit koordinierenden Einheiten. Als zweite Aminosäure (AS) kann D-Phenylalanin oder D-Alanin, als sterisch weniger anspruchsvoller Grundbaustein dienen.

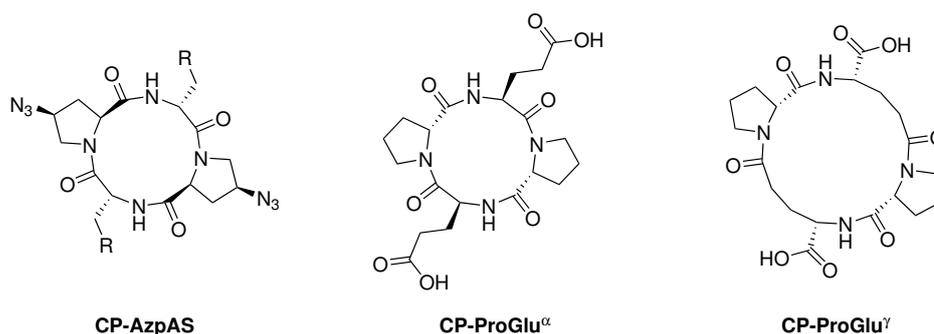


Abbildung 2.17: Zielstrukturen.

Eine zweite Möglichkeit ist die Einführung der koordinierenden Gruppen in die nicht-cyclische Aminosäureeinheit entlang des Cyclopeptidrings (rote Pfeile). Hierfür sollen D-Prolin- und L-Glutaminsäure-Untereinheiten kombiniert werden (Abbildung 2.17), wobei die Carboxylatfunktionen die koordinierenden Gruppen darstellen sollen. Je nachdem, wel-

2.2 Aufgabenstellung

che Carboxylatfunktion der Glutaminsäureeinheiten für die Ringbildung verwendet wird, kann man zu einem 12-gliedrigen Ring, wie in **CP-ProGlu^α** oder zu einem 16-gliedrigen Ring, wie in **CP-ProGlu^γ**, gelangen. Diese strukturelle Veränderung beeinflusst wahrscheinlich die Strukturen der resultierenden Koordinationsverbindungen, z.B. deren Porengrößen oder die Beschaffenheit ihrer Kavitäten.

Diese Forschungsarbeit ist Teil eines internationalen Projektes mit Partnern am KIT in Karlsruhe sowie der Universität in Straßburg. Ziel der Kooperation war die Entwicklung eines chiralen, porösen Materials, welches sich zur Racematspaltung, z.B. von Narkosegasen, eignet. Ein solches Material wäre von großem Interesse in der Medizin, da es die Trennung von wirksamen und unwirksamen Enantiomeren vom Narkosegasen zuließe und somit eine genauere Dosierung ermöglichen und im besten Fall Nebenwirkungen verringern würde.

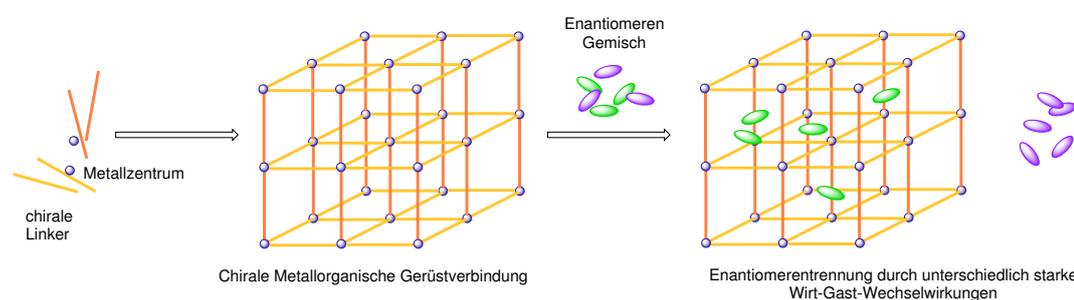


Abbildung 2.18: Schematische Darstellung eines MOFs aus Linkern und Metallzentren und der Spaltung eines racemischen Gemisches.

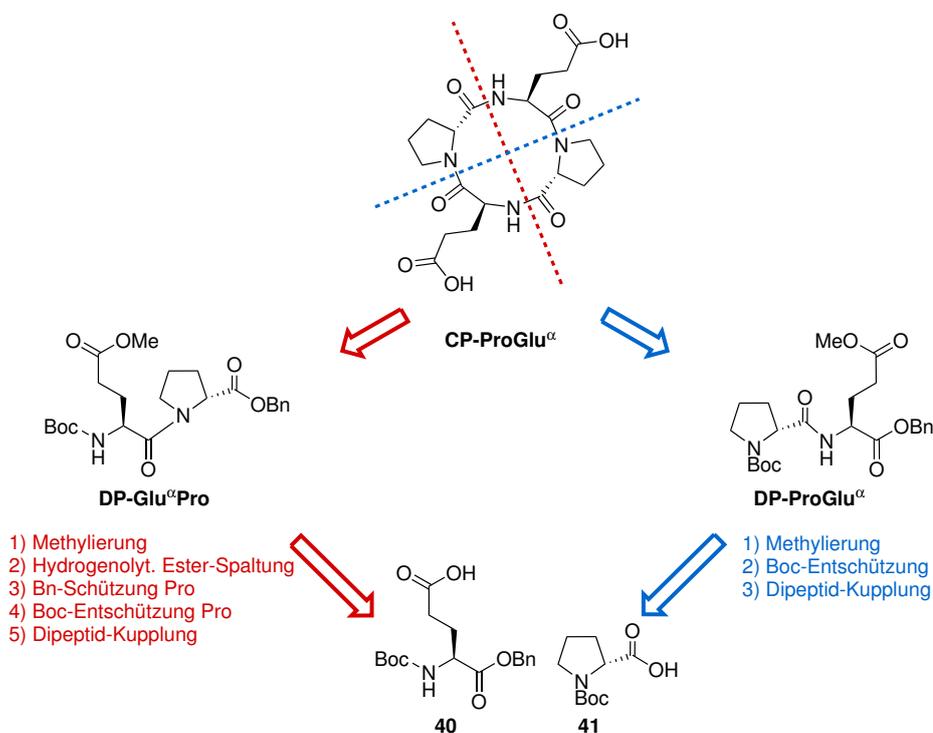
Das Prinzip ist in Abbildung 2.18 schematisch gezeigt. Mit ihren divergierenden Koordinationsstellen sollen die Cyclopeptide an Metallzentren oder Metallcluster binden, welche die Knotenpunkte in einem MOF darstellen. Durch die Cyclopeptide sollen so Hohlräume im Koordinationsnetzwerk geschaffen werden, die die Aufnahme von Narkosegasen erlauben. Die Chiralität der Cyclopeptide soll bewirken, dass eine enantiomere Form des Narkosegases in diesen Hohlräumen stärker gebunden wird als die andere, sodass eine Enantiomerentrennung möglich wird.

In weiterführenden Arbeiten sollen die dargestellten Cyclopeptide außerdem als Liganden zum Aufbau diskreter Koordinationsverbindungen verwendet werden. In Anlehnung an die Arbeiten von FUJITA soll insbesondere ihre Koordination an Pd(II) Zentren untersucht werden, die den Aufbau chiraler Cyclopeptid-basierter Metallomakrocyclen erlauben könnten.^[45,46]

2.3 Ergebnisse & Diskussion

2.3.1 Darstellung von Pro-Glu-haltigen Cyclotetrapeptiden

Wie in Schema 2.15 ersichtlich, kann das Cyclotetrapeptid **CP-ProGlu α** aus zwei unterschiedlich Dipeptiden aufgebaut werden, die sich jeweils in ihrer Sequenz unterscheiden. Ausgangspunkt der Synthese sind geeignet geschützte Aminosäuren. Das Dipeptid **DP-Glu α Pro** ist in fünf Reaktionsschritten ausgehend von kommerziellen Edukten zugänglich. Zunächst muss die freie Carbonsäure in **40** durch Methylierung geschützt werden, um dann die α -Carbonsäurefunktion durch Pd/C und H₂ zu entschützen. Das Prolin-Derivat **41** muss Benzyl-geschützt und Boc-entschützt werden, um dann mit der Glutaminsäure zum Dipeptid **DP-Glu α Pro** gekuppelt werden zu können. Die alternative Syntheseroute umfasst dagegen nur drei Stufen (Schema 2.15, blau markiert). Diese Synthese wird im folgenden Abschnitt näher erläutert. Der Vorteil dieser Route ist außerdem, dass sie sich auf die Synthese von **CP-ProGlu γ** anwenden lässt, indem die Position der Schutzgruppen im Glutaminsäurederivat vertauscht werden.

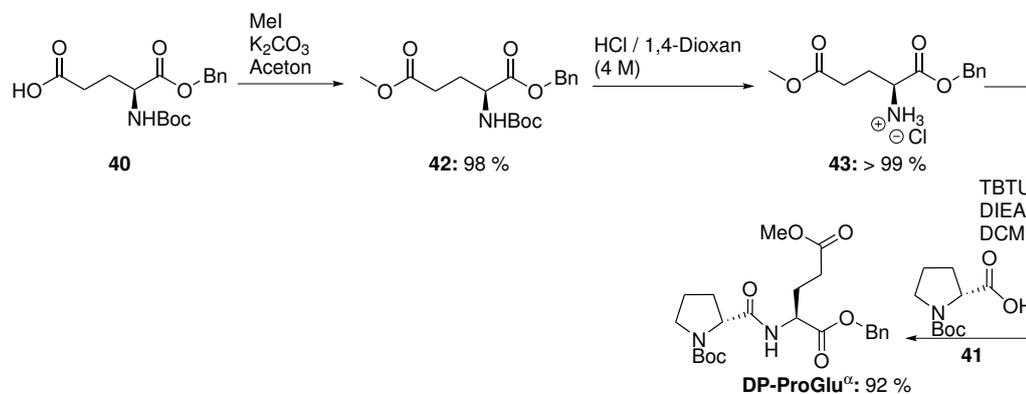


Schema 2.1: Synthesestrategien für **CP-ProGlu α** .

2.3 Ergebnisse & Diskussion

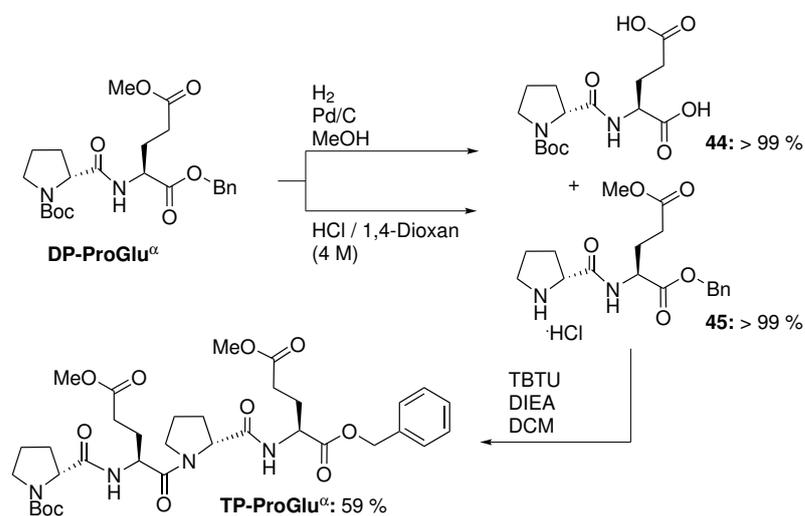
Synthese von α -verknüpften Pro-Glu-haltigen Cyclotetrapeptiden

Nachfolgend wird die im Rahmen dieser Arbeit verfolgte Synthese von **CP-ProGlu α** beschrieben.



Schema 2.2: Synthese von **DP-ProGlu α** .

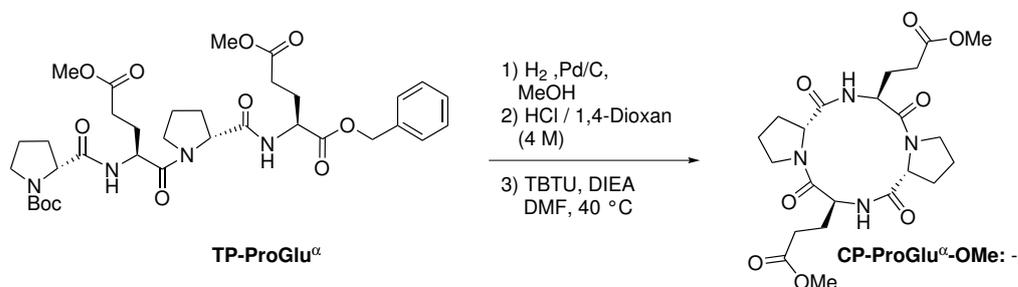
Für die Synthese des Dipeptids **DP-ProGlu α** wurde von Boc-geschütztem L-Glutaminsäurebenzylester **40** ausgegangen, welcher mit Methyljodid methyliert wurde, um die γ -Carbonsäurefunktion zu schützen (Schema 2.2). Das Produkt **42** wurde mit einer Ausbeute von 98 % erhalten. Im darauf folgenden Schritt wurde die Boc-Schutzgruppe entfernt, damit die freie Aminosäure **43** mit Boc-D-Prolin **41** zum entsprechenden Dipeptid **DP-ProGlu α** verknüpft werden konnte. Diese Kupplung wurde mit TBTU als Kupplungsreagenz durchgeführt. Das Dipeptid **DP-ProGlu α** war ein farbloses Öl und wurde mit einer Ausbeute von 92 % erhalten.



Schema 2.3: Synthese von **TP-ProGlu α** .

2 Cyclotetrapeptide - Chirale Bausteine in Koordinationsverbindungen

Je ein Äquivalent des Dipeptids **DP-ProGlu α** wurde am C- bzw. N-Terminus entschützt und mit Hilfe des Kupplungsreagenzes TBTU das lineare Tetrapeptid **TP-ProGlu α** aufgebaut (Schema 2.3). Die Aufreinigung des linearen Tetrapeptids gestaltete sich schwierig. Nach einem chromatographischen Reinigungsschritt auf Kieselgel und drei Reversed-Phase-chromatographischen Trennungen wurde das Produkt als hellgelbes Öl mit einer Ausbeute von 59 % erhalten. Versuche, das Produkt auszukristallisieren, blieben erfolglos.



Schema 2.4: Synthese von **CP-ProGlu α -OMe**.

Das lineare Tetrapeptid **TP-ProGlu α** wurde zunächst durch Pd-katalysierte Hydrierung am C-Terminus entschützt und anschließend mit HCl in 1,4-Dioxan Boc-entschützt, um das ungeschützte lineare Tetrapeptid zu erhalten (Schema 2.4). Die Cyclisierung wurde bei 40 °C in entgastem DMF mit TBTU als Kupplungsreagenz unter Pseudo-Hochverdünnungsbedingungen durchgeführt. Mittels MALDI-MS konnte die Bildung des Produkts **CP-ProGlu α -OMe** zwar nachgewiesen werden, jedoch wird aus Abbildung 2.19 deutlich, dass die Zusammensetzung des erhaltenen Produktgemisches sehr komplex war.

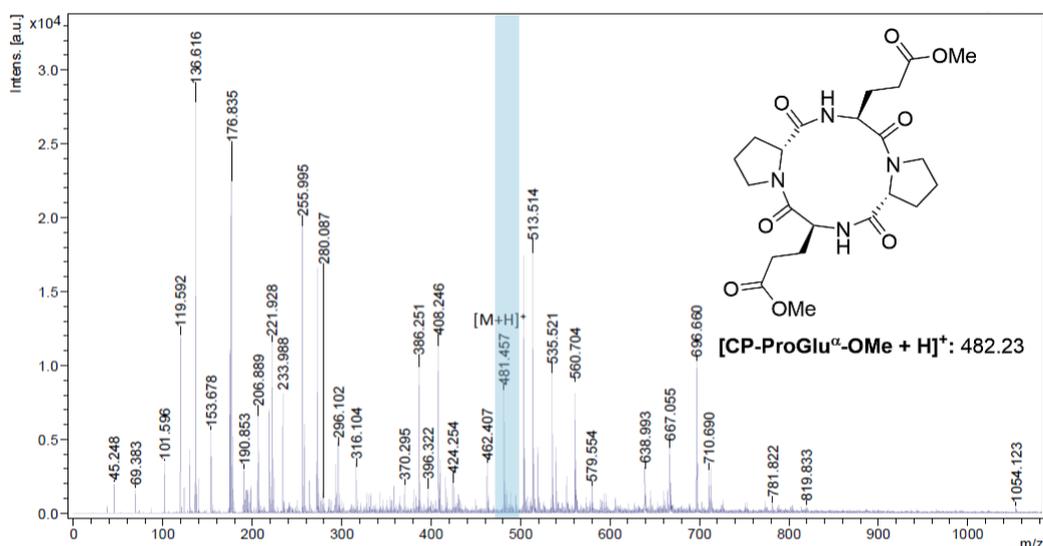


Abbildung 2.19: ESI-Massenspektrum von der bei der Cyclisierung von **TP-ProGlu α -OMe** erhaltenen Reaktionsmischung.

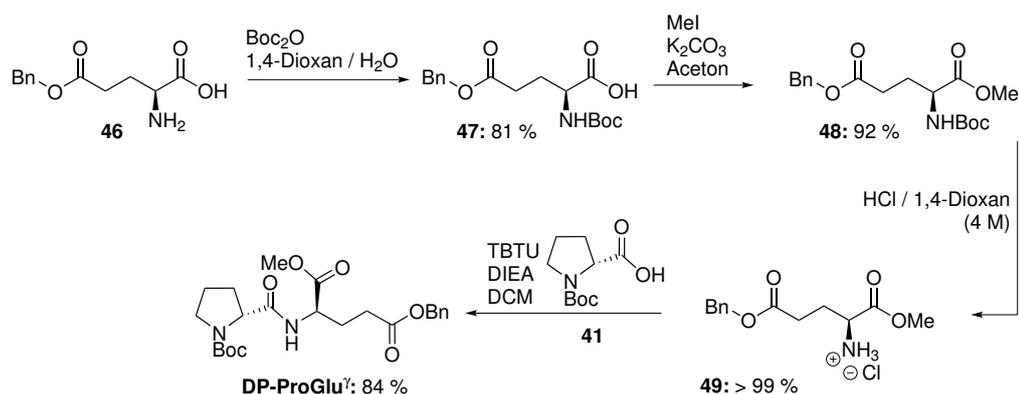
Die Isolierung des Produkts **CP-ProGlu α -OMe** gelang nicht. Die chromatographische Aufreinigung wurde durch die Tatsache erschwert, dass das Produkt nur kurzweilige Absorptionsbanden besitzt und dadurch bei der dünnschichtchromatographischen Analyse schwer

2.3 Ergebnisse & Diskussion

nachweisbar ist. Auch ein Nachweis mithilfe von Färbereagenzien gelang nicht.

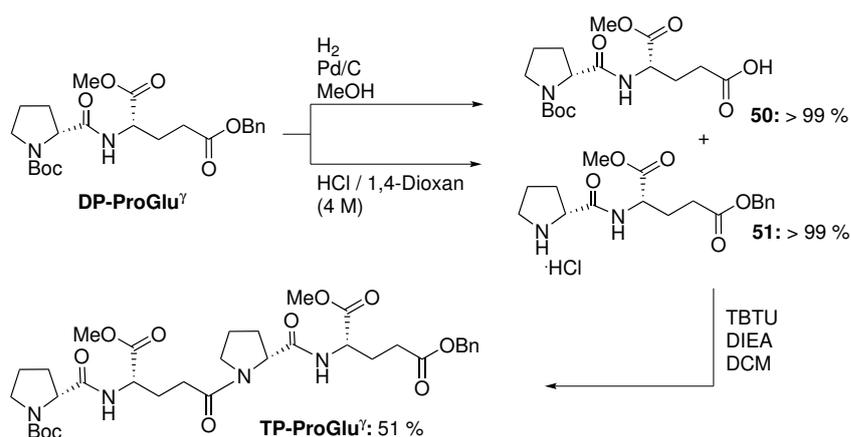
Synthese von γ -verknüpften Pro-Glu-haltigen Cyclotetrapeptiden

Die Synthese des Cyclotetrapeptids **CP-ProGlu γ** sollte auf analoge Weise erfolgen. Aufgrund des größeren Rings bzw. der höheren Flexibilität des zugrundeliegenden linearen Tetrapeptids könnte die Cyclisierung dieser Verbindung leichter erfolgen als bei **CP-ProGlu α -OMe**.



Schema 2.5: Synthese von **DP-ProGlu γ** .

Bei dieser Synthese wurde von L-Glutaminsäure- γ -benzylester **46** ausgegangen, welcher zunächst unter Bildung von **47** Boc-geschützt wurde, bevor die freie Carboxyl-Gruppe in diesem Produkt mit Methyljodid methyliert wurde (Schema 2.5). Das so erhaltene Produkt **48** fiel mit einer Ausbeute von 92 % an. Analog zur zuvor beschriebenen Synthese wurde nun die Boc-Schutzgruppe entfernt und anschließend die entstehende Aminosäure **49** mit Boc-D-Prolin **41** zum Dipeptid **DP-ProGlu γ** verknüpft. **DP-ProGlu γ** wurde mit einer Ausbeute von 84 % als farbloses Öl erhalten. Dieses Dipeptid konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung analysenrein dargestellt werden.

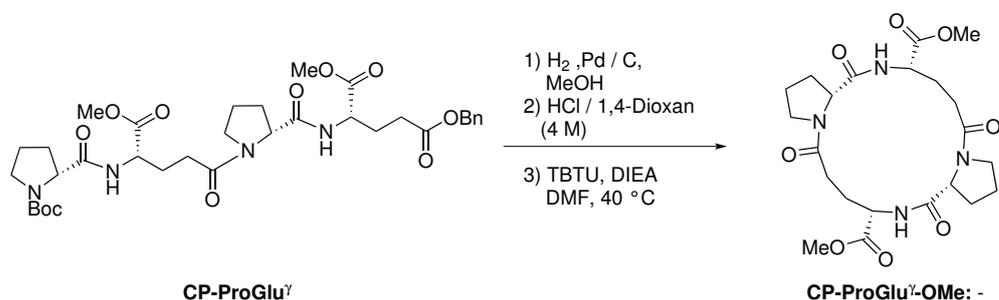


Schema 2.6: Synthese von **TP-ProGlu γ** .

Je ein Äquivalent des Dipeptids **DP-ProGlu γ** wurde am C- bzw. N-Terminus entschützt und mit TBTU als Kupplungsreagenz wurde das lineare Tetrapeptid **TP-ProGlu γ** aufge-

2 Cyclotetrapeptide - Chirale Bausteine in Koordinationsverbindungen

baut (Schema 2.6). Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das Produkt als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 51 % erhalten.



Schema 2.7: Synthese von CP-ProGlu^γ-OMe.

Das lineare Tetrapeptid TP-ProGlu^γ wurde zunächst durch Hydrierung am C-Terminus und anschließend mit HCl in 1,4-Dioxan Boc-entschützt. Das so erhaltene lineare Tetrapeptid wurde cyclisiert. Die Reaktion wurde bei 40 °C in entgastem DMF mit TBTU als Kupplungsreagenz unter Pseudo-Hochverdünnungs-Bedingungen durchgeführt (Schema 2.7). Mittels MALDI-MS konnte das Produkt CP-ProGlu^γ-OMe nachgewiesen werden (Abbildung 2.20). Wie zuvor gelang die Isolierung nicht, wobei auch hierfür die schwierige Detektion des Produkts mitverantwortlich war.

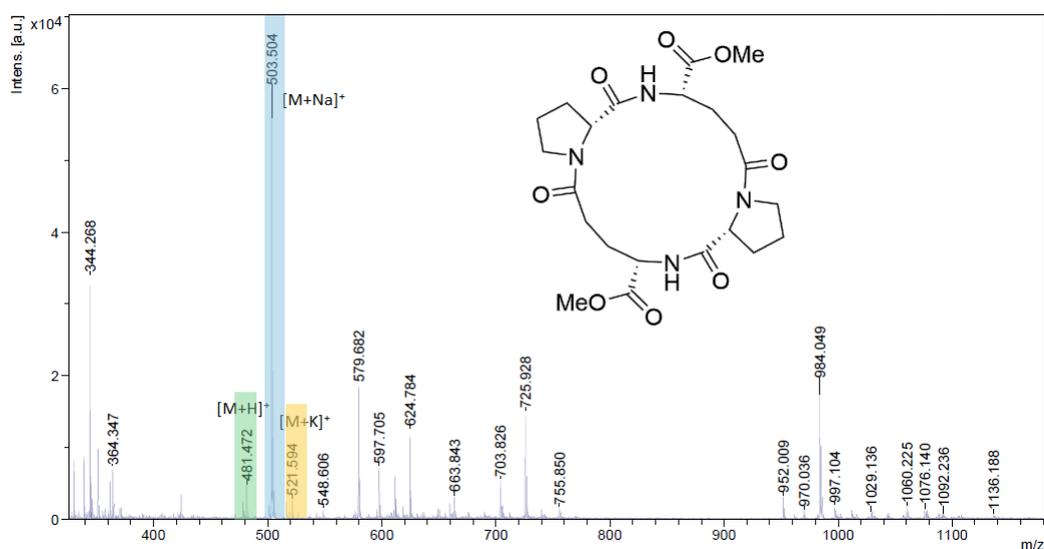
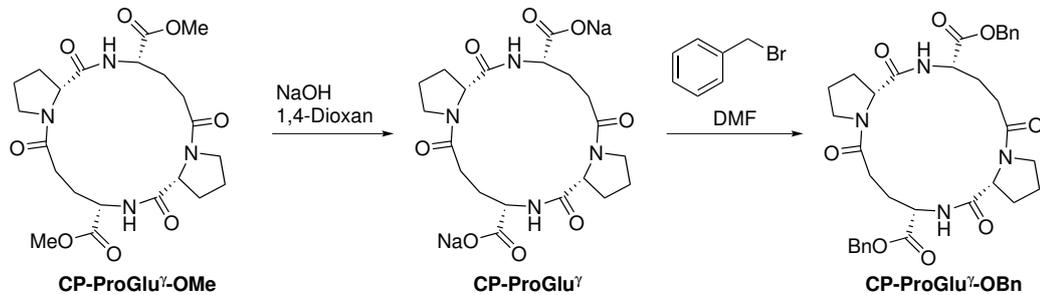


Abbildung 2.20: ESI-Massenspektrum der bei der Cyclisierung von TP-ProGlu^γ-OMe erhaltenen Reaktionsmischung.

2.3 Ergebnisse & Diskussion

Um diesbezüglich Abhilfe zu schaffen, wurde versucht, die Methyl-Schutzgruppen in **CP-ProGlu^γ-OMe** durch eine Benzyl-Schutzgruppen auszutauschen. Zunächst wurde der Rückstand aus der Cyclisierung in 1,4-Dioxan gelöst und mit zwei Äquivalenten NaOH versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bis zur Trockene eingedunstet, in DMF gelöst und mit Benzylbromid umgesetzt (Schema 2.8). Die Reaktion wurde mittels analytischer HPLC verfolgt.



Schema 2.8: Synthese des Benzyl-Esters von **CP-ProGlu^γ**.

Das Chromatogramm in Abbildung 2.21 zeigt die Zusammensetzung der Reaktionsmischung nach der Umsetzung mit Benzylbromid. Zum Vergleich wurde auch ein Chromatogramm von reinem Benzylbromid aufgenommen, wobei sich zeigte, dass es sich bei den Peaks mit den Retentionszeiten 19.6 min und 36.5 min um das Ausgangsmaterial und um ein Zersetzungsprodukt, vermutlich Benzylalkohol, handelt. Die Vermutung lag also nahe, dass der Peak bei 33.9 min zum gewünschten Produkt **CP-ProGlu^γ-OBn** gehört. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Analyse mittels NMR-Spektroskopie ergab jedoch, dass nicht das Cyclotetrapeptid **CP-ProGlu^γ-OBn** isoliert wurde, sondern lediglich eine verunreinigte, niedermolekulare aromatische Verbindung.

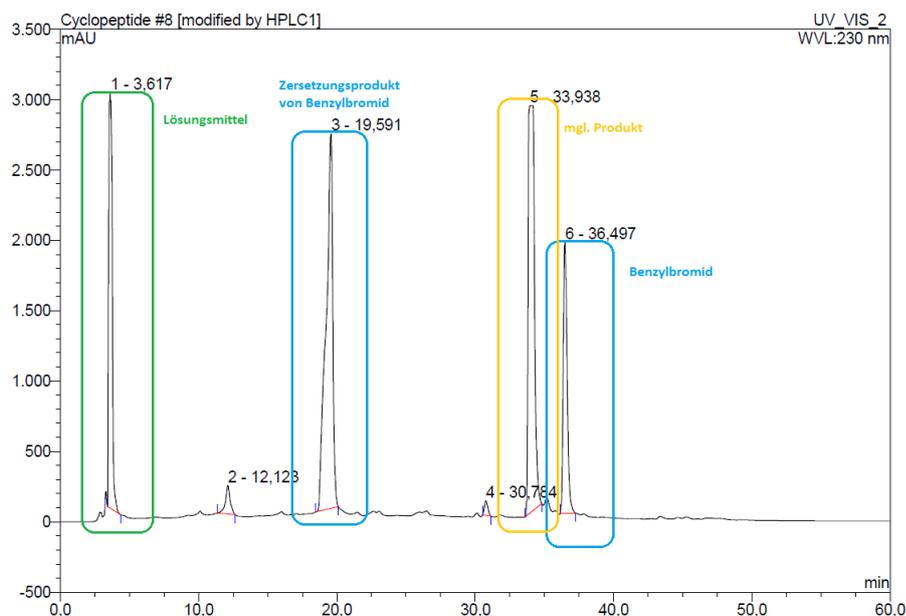
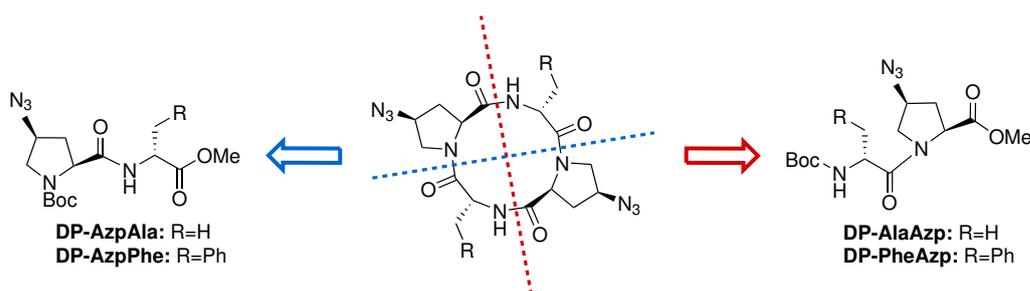


Abbildung 2.21: Chromatogramm der Reaktion von **CP-ProGlu^γ** mit Benzylbromid.

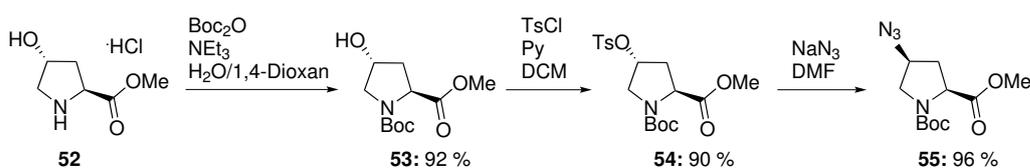
2.3.2 Synthese von Ala- bzw. Phe-haltigen Cyclotetrapeptiden

Es wurden weiterhin Synthesen von Cyclotetrapeptiden verfolgt, welche neben *D*-Alanin- oder *D*-Phenylalanin-Untereinheiten (4*S*)-4-Azidoprolin-Einheiten enthalten. Die Azidgruppen in diesen Peptiden sollten für die Einführung Metall-koordinierender Gruppen dienen. In Schema 2.9 sind die Grundstrukturen der beiden Cyclotetrapeptide dargestellt. Wiederum gibt es zwei mögliche Dipeptide unterschiedlicher Sequenz, aus denen man die Produkte aufbauen kann. Beide Synthese-Routen sind ähnlich aufwendig und wurden daher im Rahmen der Arbeit evaluiert.



Schema 2.9: Dipeptid-Bausteine unterschiedlicher Sequenz mit *D*-Ala- bzw. *D*-Phe-Untereinheiten, die sich für den Aufbau von Cyclopeptiden mit 4-Azidoprolin-Einheiten eignen.

Für die Darstellung des Azid-haltigen Prolin-Grundbausteins **55** wurde von *trans*-4-Hydroxy-*L*-prolinmethylester **52** ausgegangen und der N-Terminus durch eine Boc-Gruppe geschützt (Schema 2.10). Im Anschluss wurde die Hydroxygruppe von **53** tosyliert. Danach erfolgte die Substitution mit Natriumazid unter Inversion des Stereozentrums am C4 unter Bildung des geschützten Azidoprolin-Grundbausteins **55**. Die drei Reaktionsschritte erfolgten mit guten Ausbeuten zwischen 90-96 %.

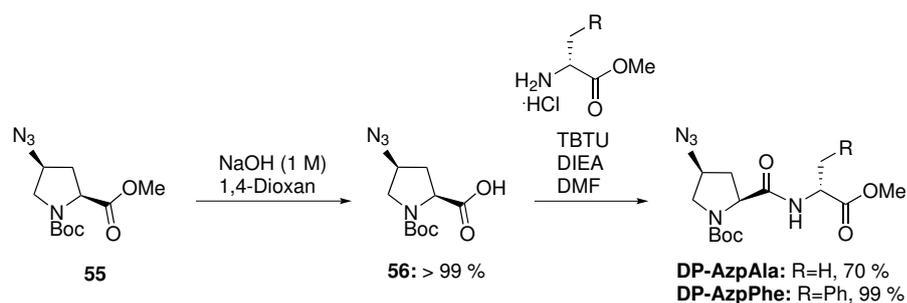


Schema 2.10: Synthese des Azidoprolin-Grundbausteins **55**.

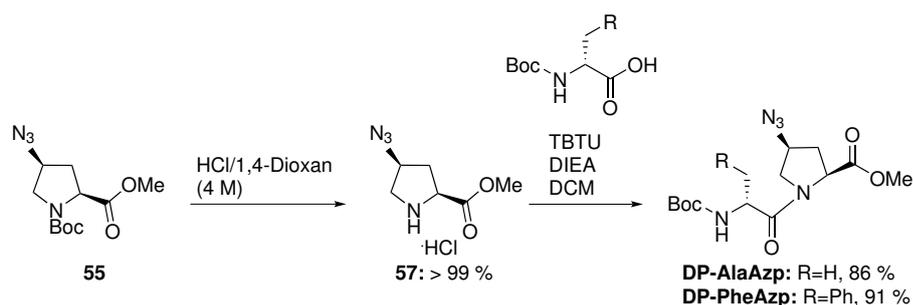
Verbindung **55** wurde unter basischen Bedingungen verseift. Die Aminosäure **56** wurde dann mit den jeweiligen Methylestern von *D*-Alanin bzw. *D*-Phenylalanin unter Verwendung von TBTU als Kupplungsreagenz gekuppelt (Schema 2.11). Die Ausbeute für das Dipeptid mit Alanin-Einheit lag bei 70 % und für Phenylalanin bei 99 %.

Für die Synthese der Dipeptide mit umgekehrter Sequenz wurde die Boc-Schutzgruppe von **55** sauer abgespalten und dann **56** mit dem Boc-*D*-Ala bzw. Boc-*D*-Phe gekuppelt (Schema 2.12). Boc-*D*-Phenylalanin wurde hierfür zunächst synthetisiert, Boc-*D*-Alanin ist kommerziell erhältlich. Wie in den anderen Dipeptidsynthesen war die Ausbeute für **DP-AlaAzp** mit 86 % etwas niedriger als für **DP-PheAzp** mit 91 %.

2.3 Ergebnisse & Diskussion

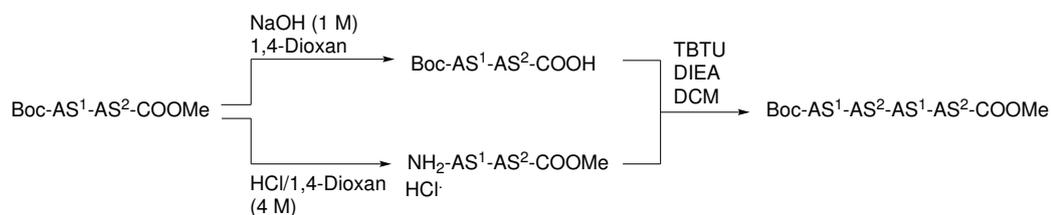


Schema 2.11: Synthese der Dipeptide DP-AzpAla bzw. DP-AzpPhe.



Schema 2.12: Synthese der Dipeptide DP-AlaAzp bzw. DP-PheAzp.

Um die linearen Tetrapeptide darzustellen, wurde zunächst je ein Teil des jeweiligen Dipeptids unter basischen Bedingungen am C-Terminus und ein äquivalenter Teil am N-Terminus entschützt. Die zwei teilentschützten Dipeptide wurden mit TBTU als Kupplungsreagenz zum entsprechenden Tetrapeptid umgesetzt (Schema 2.13).

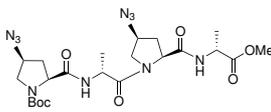
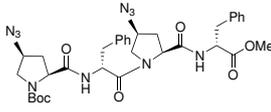
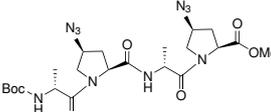
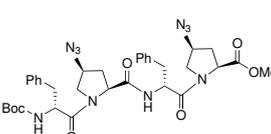


Schema 2.13: Allgemeine Synthese der Tetrapeptide.

Die Ausbeuten der so dargestellten Tetrapeptide sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst. Unter Eintrag 1 und 3 sind die Alanin-haltigen Tetrapeptide gezeigt. Hier wurde die höhere Ausbeute mit 81 % bei TP-AlaAzp erzielt. TP-AzpAla wurde lediglich mit einer Ausbeute von 66 % erhalten. Die niedrigste Ausbeute mit 10 % wurde für das TP-AzpPhe verzeichnet (Eintrag 2). Im Vergleich dazu ist die Syntheseroute, welche zum Tetrapeptid mit umgekehrter Aminosäuresequenz führt, zu bevorzugen, da das TP-PheAzp hier mit einer Ausbeute von 94 % erhalten wurde (Eintrag 4).

2 Cyclotetrapeptide - Chirale Bausteine in Koordinationsverbindungen

Tabelle 2.1: Struktur und Ausbeute der dargestellten Tetrapeptide.

Eintrag	Name	Struktur	Ausbeute [%]
1	TP-AzpAla		66
2	TP-AzpPhe		10
3	TP-AlaAzp		81
4	TP-PheAzp		94

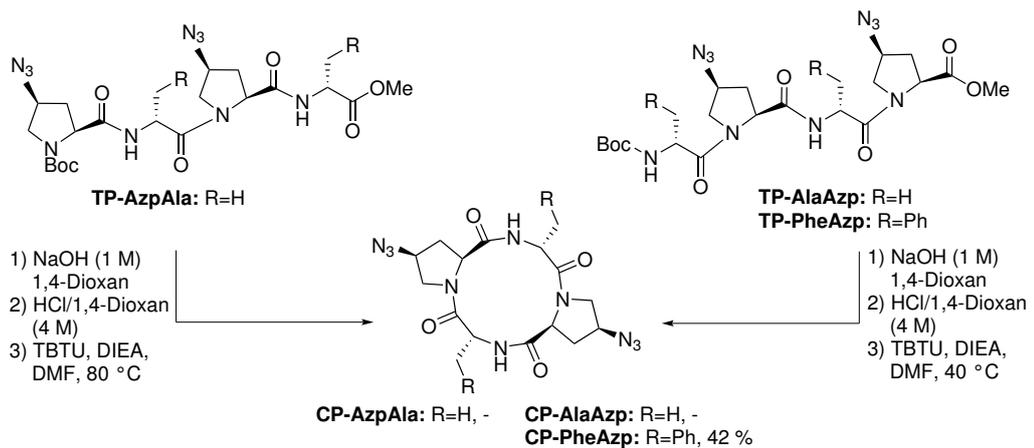
Das Schema 2.14 zeigt, wie man von den Tetrapeptiden zu den entsprechenden Cyclotetrapeptiden gelangt. Die jeweiligen Reaktionsschritte sind für jedes Tetrapeptid die gleichen. Zunächst wird die Carbonsäurefunktion durch basische Hydrolyse freigesetzt und anschließend wird die Boc-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen entfernt. Das komplett entschützte lineare Tetrapeptid wird im letzten Schritt unter Pseudo-Hochverdünnungsbedingungen mit TBTU als Kupplungsreagenz umgesetzt. Das lineare Tetrapeptid **TP-AzpAla** wurde dabei bei 80 °C umgesetzt, wohingegen bei **TP-AlaAzp** nur auf 40 °C geheizt wurde, da vermutet wurde, dass das Tetrapeptid bei hohen Temperaturen nicht stabil ist. Bei beiden Cyclisierungsreaktionen bereitete die Aufreinigung erneut Schwierigkeiten. Zwar konnten die gewünschten Cyclopeptide mittels MALDI-Massenspektrometrie nachgewiesen werden, jedoch sind beide Produkte nicht sehr UV-aktiv, weswegen analytische und präparative HPLC-Methoden zur Detektion und Isolierung nicht angewendet werden konnten.

Die Ausbeute des linearen Tetrapeptid **TP-AzpPhe** war zu gering, um mit dieser Substanz eine Cyclisierung durchzuführen.

Bei der Cyclisierung von **TP-PheAzp** wurde das gewünschte Cyclotetrapeptid **CP-PheAzp** zunächst mit Hilfe der präparativen HPLC isoliert, da dieses Cyclopeptid aufgrund der aromatischen Seitenketten in den Phenylalanin-Untereinheiten gut detektierbar ist. Nachdem das Cyclopeptid isoliert und seine Eigenschaften besser bekannt waren, war es möglich, bei der Aufreinigung auf säulenchromatographische Methoden zu verzichten und das Produkt durch Zugabe verschiedener Lösungsmittel zur Reaktionsmischung auszufällen. Dadurch konnte es sauberer erhalten und die Ausbeute von 23 % auf 42 % gesteigert werden.

Die Abbildung 2.22 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von **CP-PheAzp**. Die Zuordnung erfolgte unter Zuhilfenahme des H,H-COSY-NMR-Spektrums. Bei niedriger chemischer Verschiebung zwischen 1.13 und 2.39 ppm sind zwei Multipletts zu sehen, welche für 4 Protonen integrieren. Diese können beide den β-Methylen-Gruppen der Azidoprolin-Einheiten zugeordnet werden. Die Signale der β-Methylen-Gruppen der Phenylalanin-Untereinheiten erscheinen bei einer chemischen Verschiebung von 2.61-2.66 ppm und 3.21-3.25 ppm. Zwi-

2.3 Ergebnisse & Diskussion



Schema 2.14: Darstellung der Cyclopeptide mit 4-Azidoprolin-Einheiten.

schen diesen beiden Multipletts liegt ein Signal, welches für zwei Protonen integriert und den δ -Methylen-Gruppen von Azidoprolin zugeordnet werden kann. Die anderen beiden δ -Methylen-Protonen tauchen bei 3.78–3.83 ppm auf. Die γ -Protonen der Azidoprolin-Einheiten haben eine chemische Verschiebung von 4.07–4.15 ppm. Es schließen sich die α -Protonen von Phenylalanin und Azidoprolin an. Die aromatischen Protonen der Phenylalanine liegen als mehrere sich überlagernde Signale in einem Bereich von 7.10–7.23 ppm. Die amidischen Protonen des Cyclopeptid-Rings haben die höchste chemische Verschiebung und erscheinen als Dublett bei 8.28 ppm.

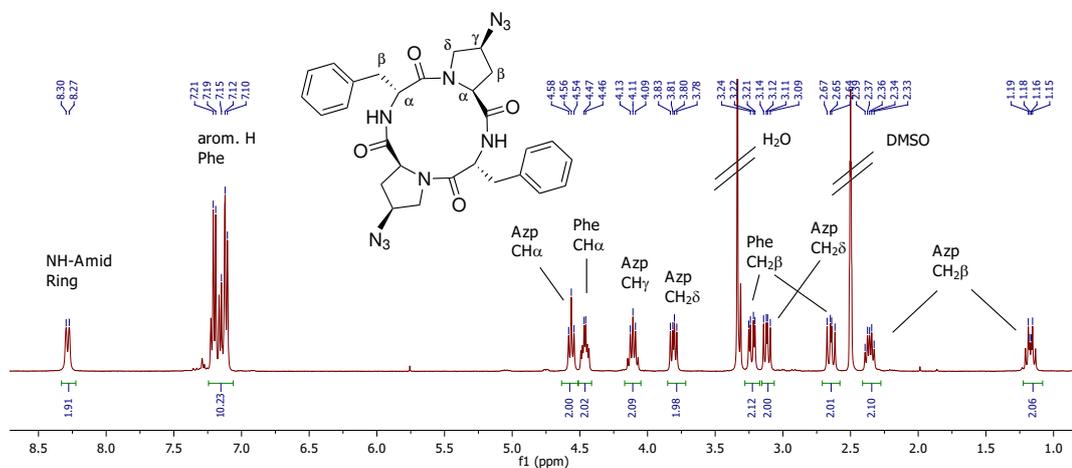
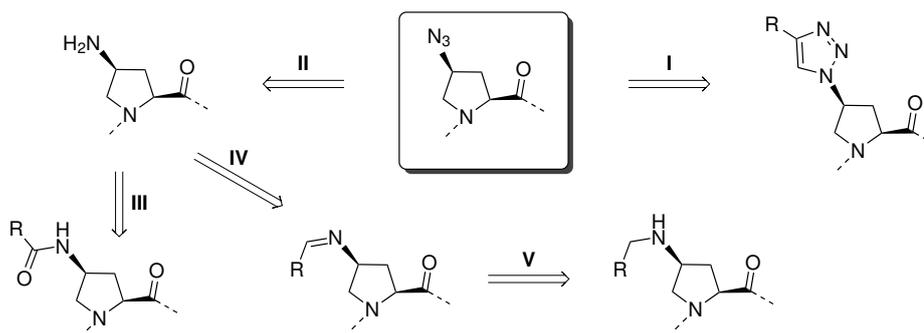


Abbildung 2.22: ^1H -NMR-Spektrum von CP-PheAzp in DMSO- d_6 .

2.3.3 Funktionalisierung von *cyclo*[D-Phe-4S-Azp]₂

Das Schema 2.15 zeigt verschiedene Möglichkeiten, ausgehend von den Azid-Gruppen im **CP-PheAzp** funktionelle Gruppen in das Cyclotetrapeptid einzuführen. Eine Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) führt zu Derivaten mit 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazol-Ringen (Schema 2.15, I). Das R steht in diesem Fall für eine Gruppe, welche zur Koordination an Metallzentren befähigt ist. Das Azid kann zum Amin reduziert werden (II) und die koordinierenden Gruppen durch Amid- (III) bzw. Imin-Bindungsknüpfung (IV) eingeführt werden. Das Imin kann anschließend auch zum Amin reduziert werden (V), wodurch man ein flexibleres, aber auch chemisch stabileres Derivat erhalten würde.



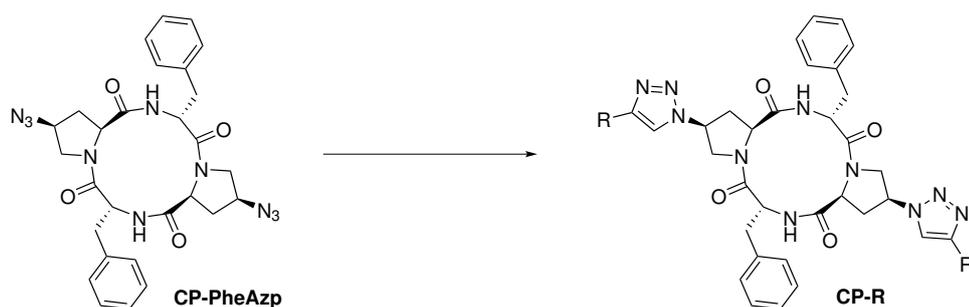
Schema 2.15: Synthesestrategien zur Funktionalisierung der Azidoprolin-Untereinheiten in **CP-PheAzp**.

Funktionalisierung durch 1,3-dipolare Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition

In Schema 2.16 ist die Überführung von **CP-PheAzp** in funktionalisierte Derivate mittels CuAAC in allgemeiner Form gezeigt. Als Alkine wurden Ethinylpyridin- oder Ethinylbenzoesäure-Derivate verwendet. Alle Reaktionen wurden in DMSO/H₂O (9:1, v/v) oder *tert*-Butanol/H₂O (1:1, v/v) Gemischen durchgeführt, die sich für solche Reaktionen besonders bewährt haben.^[72] Zur Stabilisierung der katalytisch aktiven Cu(I) Spezies wurden die Reaktionen in Gegenwart des Liganden Tris[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amin (TBTA) durchgeführt. Unabhängig, ob als Kupferquelle Cu(II) oder Cu(I) Salze verwendet wurden, wurde außerdem jeder Reaktion Natriumascorbat zugesetzt. Das Reduktionsmittel dient bei Cu(II) Salzen zur Reduktion des Kupfers und es verhindert zudem die Rückoxidation zu Cu(II). Die Kupferquelle und die Reaktionstemperatur wurden variiert, um die für die Reaktion günstigsten Reaktionsbedingungen zu finden. Die Bedingungen der durchgeführten Reaktionen sind in Tabelle 2.2 zusammengefasst.

Um das Cyclopeptid mit 2-Pyridyl-Resten zu versehen, wurde es mit 2-Ethinylpyridin umgesetzt (Eintrag 1). Als Quelle für die katalytisch aktive Spezies wurde CuSO₄ verwendet. Die Reaktion erfolgte bei 40 °C in einem DMSO/H₂O-Gemisch (9:1). Das gewünschte Cyclotetrapeptid **CP-2Py** wurde auf diese Weise mit einer Ausbeute von 10 % erhalten. Erhöhte man die Temperatur auf 80 °C, konnte die Ausbeute auf 35 % gesteigert werden (Eintrag 2). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen konnte das Analogon mit 3-Pyridyl-Resten dargestellt werden (Eintrag 3). Es wurde aber in diesem Fall nur mit einer Ausbeute

2.3 Ergebnisse & Diskussion



Schema 2.16: Funktionalisierung des **CP-PheAzp** durch Click-Reaktion.

von 15 % erhalten. Von Vorteil bei der Synthese von **CP-2Py** war, dass dieses Cyclopeptid gänzlich andere Löslichkeitseigenschaften als das Edukt besitzt und einfach aus dem Reaktionsgemisch ausgefällt werden konnte. Diese Aufarbeitung gelang bei **CP-3Py** nicht. Man erhielt in diesem Fall ein Produkt, welches durch einfach funktionalisiertes Peptid verunreinigt war. Die entsprechend nötige Aufreinigung durch RP-Chromatographie ist vermutlich der Grund für die geringere Ausbeute.

Für die Herstellung von **CP-3Py** (Eintrag 4) wurde mit $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ auch eine alternative Kupfer-Quelle und ein anderes Lösungsmittel-Gemisch ($t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, 1:1) getestet, jedoch blieb dieser Versuch erfolglos und das gewünschte Peptid konnte nicht isoliert werden. Beide Methoden führten bei Verwendung von 4-Ethynylpyridin nicht zum gewünschten Produkt. Unter den Bedingungen von Eintrag 5 wurde durch MALDI-MS zwar die Bildung eines entsprechenden einfach funktionalisierten Cyclotetrapeptids detektiert, dosierte man das Alkin und die anderen Reagenzien aber nach, wurde keine Bildung des zweifach funktionalisierten **CP-4Py** beobachtet. Zuletzt wurde versucht, **CP-PheAzp** mit Benzoessäuremethylester-Gruppen zu funktionalisieren (Einträge 7 und 8). Nach der Hydrolyse der Ester in dem Produkt könnten die freien Carboxylat-Einheiten an Metallzentren koordinieren. Auch diese Cyclotetrapeptide konnten nicht dargestellt werden.

Tabelle 2.2: Verwendete Reagenzien, Reaktionsbedingungen sowie Ausbeuten der Click-Reaktionen.

Eintrag	Name	Rest (R)	Cu-Quelle	Lösungsmittel	T [°C]	Ausbeute [%]
1	CP-2Py		CuSO_4	$\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)	40	10
2	CP-2Py		CuSO_4	$\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)	80	35
3	CP-3Py		CuSO_4	$\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)	80	15
4	CP-3Py		$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$	$t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1)	40	-
5	CP-4Py		CuSO_4	$\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)	80	-
6	CP-4Py		$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$	$t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1)	40	-
7	CP-Benz		CuSO_4	$\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)	80	-
8	CP-Benz		$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$	$t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1)	40	-

2 Cyclotetrapeptide - Chirale Bausteine in Koordinationsverbindungen

In Abbildung 2.23 sind die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **CP-2Py** und **CP-3Py** im Vergleich dargestellt. Beide Spektren ähneln sich im Bereich zwischen 1.8 bis 5.3 ppm, unterscheiden sich aber im aromatischen Bereich, da die Pyridylreste an unterschiedlichen Positionen substituiert sind. Dieser Bereich wurde deswegen hervorgehoben (Abbildung 2.23b). Die Zuordnung erfolgte mit Hilfe verschiedener 2D-NMR-Techniken. Die Signale der β -Methylen-Gruppen der Prolin-Einheiten erscheinen bei einer chemischen Verschiebung von 1.89 und 2.82 ppm, die der Phenylalanin-Einheiten bei 2.70 und 3.25 ppm. Es folgen die zwei Multipletts der δ -Methylen-Gruppen von Prolin bei 3.73 und 4.20 ppm. Das Signal bei 4.56 ppm kann dem α -Proton von von Phenylalanin zugeordnet werden. Das α -Proton der Prolin-Untereinheiten erscheint bei 4.79 ppm. Ein weiteres Multiplett bei 5.17 ppm gehört zu den γ -Protonen der Proline. Auch die aromatischen Protonen der Phenylalanin-Bausteine sind sowohl bei **CP-2Py**, also auch bei **CP-3Py** zwischen 6.96 und 7.17 ppm zu finden. Das Dublett für die amidischen Protonen im Cyclopeptidring liegt für **CP-2Py** bei 8.52 ppm, für **CP-3Py** bei 8.58 ppm. Letzteres Signal wird zudem vom Peak der Protonen in 4-Position des Pyridinrings überlagert. Am weitesten tieffeldverschoben ist mit einer chemischen Verschiebung von 9.06 ppm das Pyridin-Proton in Position 2 von **CP-3Py**. Daneben zeigt sich ein Singulett bei 8.78 ppm für die zwei Triazol-Protonen. Das Dublett bei 8.22 ppm wird dem Pyridin-Proton in 6-Position, das bei 7.52 ppm dem in 5-Position zugeordnet. Bei **CP-2Py** ist das Signal für das Triazol-Proton verbreitert und es ist im Spektrum am weitesten tieffeldverschoben (8.68 ppm). Es überlappt teilweise mit dem ebenfalls relativ breiten Singulett des 3-Pyridin-Protons. Es folgen die Signale für die Protonen der Pyridin-Einheiten in Position 6, 5 und 4 bei 8.06, 7.93 und 7.37 ppm.

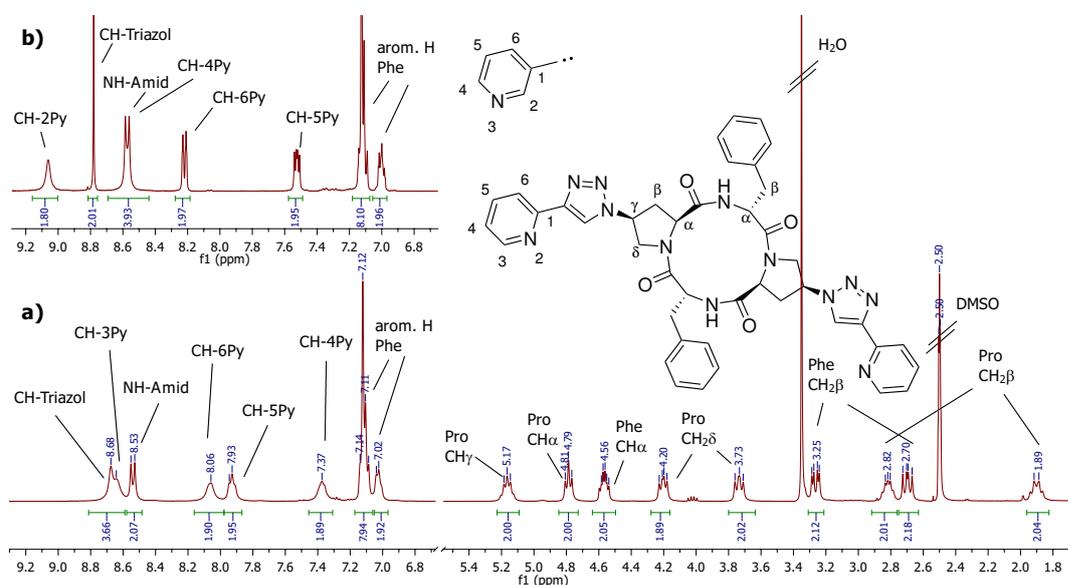


Abbildung 2.23: a) $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **CP-2Py** in DMSO- d_6 , b) aromatischer Bereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **CP-3Py** in DMSO- d_6 .

2.3 Ergebnisse & Diskussion

Von CP-2Py wurde außerdem eine Kristallstruktur erhalten (Abbildung 2.24). Im Cyclotetrapeptid-Ring nehmen die Prolin-Amidgruppen wie vermutet die bevorzugten *cis*-Konformationen ein und besitzen Torsionswinkel (-C-C(=O)-N-C α -) von -7.83° bzw. 4.15°. Die Phenylalanin-Amide liegen in der *trans*-Konformation vor. Hier betragen die Torsionswinkel 171.46° bzw. 171.21°. Das Cyclopeptid ist nicht planar. Die 2-Pyridin-Funktionen sind divergent angeordnet und spannen einen Winkel von etwa 150° auf.

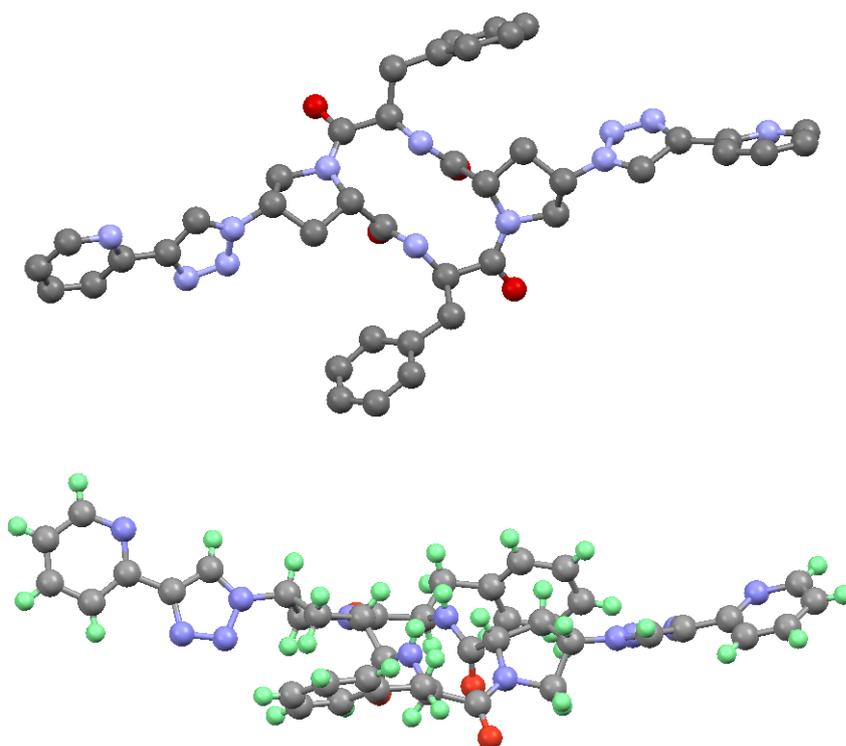
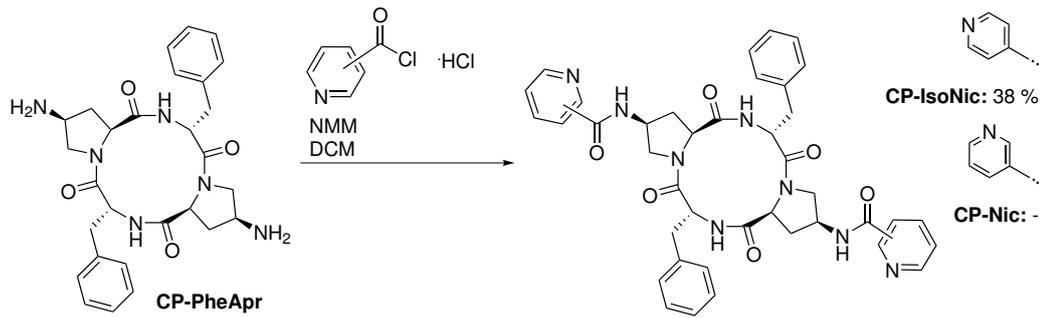


Abbildung 2.24: Kristallstruktur von CP-2Py.

2.3 Ergebnisse & Diskussion



Schema 2.18: Umsetzung von CP-PheApr mit Isonicotinoyl- bzw. Nicotinoylchlorid.

tiplletts bei 1.46-1.37 und 2.46-2.39 ppm integrieren für vier Protonen und können den β -Methylen-Gruppen der Prolin-Einheiten zugeordnet werden. Es folgen Dubletts vom Dublett für die vier Protonen der β -Methylen-Gruppen von Phenylalanin. Tieffeldverschoben vom Wasser-Signal liegen die δ -Methylen-Signale von Prolin, gefolgt vom Peak des γ -Protons von den Prolin-Untereinheiten bei 4.38 ppm. Bei 4.55 bzw. 4.72 ppm erscheinen die Signale von jeweils zwei α -Protonen von Phenylalanin bzw. Prolin. Mit Hilfe des H,H-COSY-NMR-Spektrums konnte diese Zuordnung verifiziert werden. Dadurch wurde auch die genaue Bestimmung der Signale der amidischen Protonen möglich, welche für die Seitenkette bei 8.47 ppm und für die im Ring bei 8.58 ppm jeweils als Dublett auftreten. Die sich stark überlappenden Signale zwischen 7.19-7.00 ppm gehören zu den aromatischen Protonen des Phenylalanins und die verbleibenden Dubletts bei 8.76 und 7.69 ppm zu den Isonicotinoylamid-Gruppen.

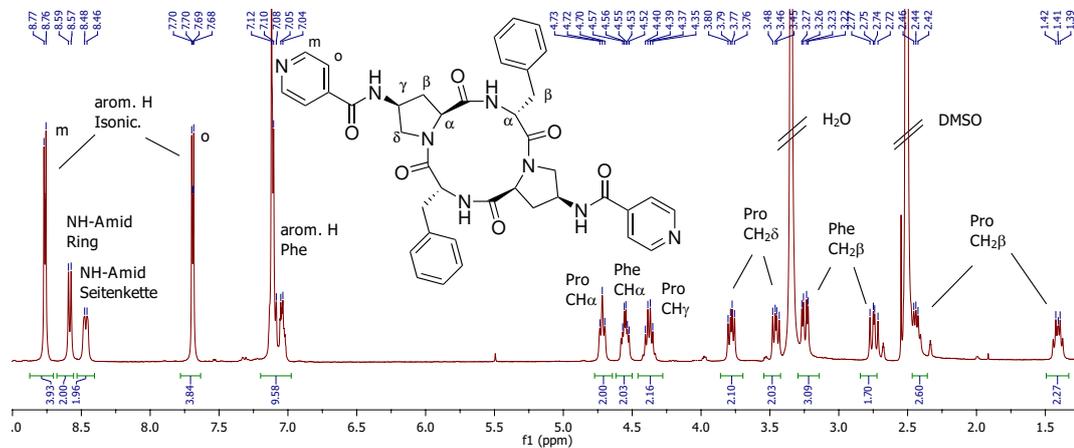
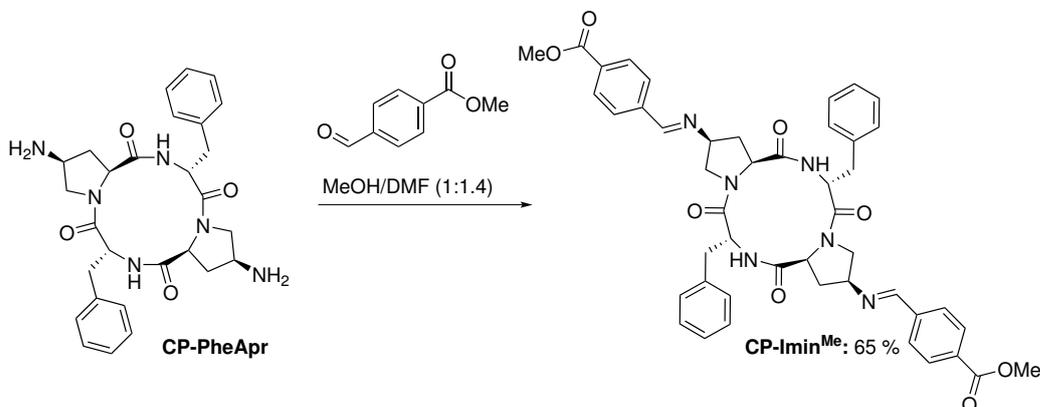


Abbildung 2.26: ^1H -NMR-Spektrum von CP-IsoNic in DMSO- d_6 .

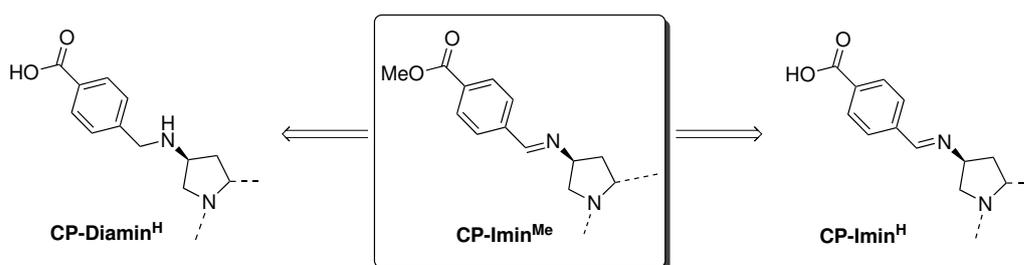
Funktionalisierung durch Imin-Bindungsknüpfung

Eine weitere Variante, das Diamin **CP-PheApr** zu funktionalisieren, ist die im Schema 2.19 dargestellte Reaktion mit Methyl-4-formylbenzoat zum entsprechenden Imin **CP-Imin^{Me}**. Das zweifach funktionalisierte Cyclopeptid **CP-Imin^{Me}** wurde dabei mit einer Ausbeute von 65 % erhalten.



Schema 2.19: Funktionalisierung des **CP-PheApr** mit Imin-Gruppen.

Um als Ligand für Metallzentren geeignet zu sein, müssen die beiden Methylester-Gruppen in **CP-Imin^{Me}** nun noch zu Carboxylat-Gruppen hydrolysiert werden. Dies kann entweder unmittelbar ausgehend von **CP-Imin^{Me}** geschehen oder es können die Imin-Gruppen in diesem Cyclopeptid zunächst zu Amin-Gruppen reduziert werden. Die größere Starrheit der Imin-Gruppen in **CP-Imin^H** könnte für den Aufbau von Koordinationsverbindungen von Vorteil sein. Bei der Reduktion zu Aminen würde ein flexibles, jedoch auch weniger hydrolyseempfindliches Cyclopeptid **CP-Diamin^{Me}** erhalten werden, das ebenfalls noch zum freien Liganden **CP-Diamin^H** hydrolysiert werden muss.

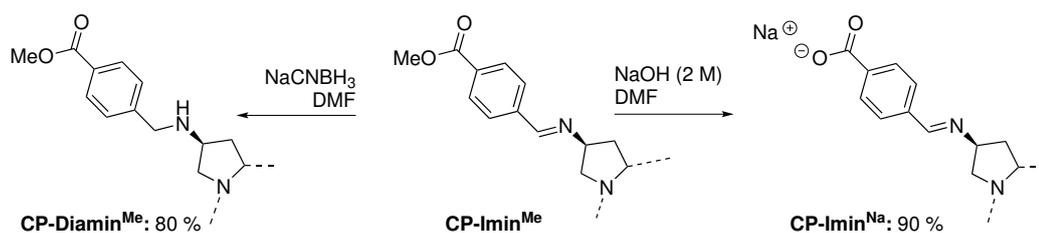


Schema 2.20: Mögliche Umsetzungen von **CP-Imin^{Me}** zu entsprechenden Dicarboxylaten.

2.3 Ergebnisse & Diskussion

Die Reaktion von **CP-Imin^{Me}** zum entsprechenden Diamin wurde mittels Natriumcyano-borhydrid durchgeführt (Schema 2.21). Das Produkt **CP-Diamin^{Me}** wurde mit einer Ausbeute von 80 % erhalten. In größerem Maßstab war die Reaktion schwer reproduzierbar, weswegen das Cyclopeptid mit freien Carbonsäurefunktionen nicht mehr dargestellt wurde.

Das Cyclotetrapeptid **CP-Imin^{Na}** hingegen konnte mit einer Ausbeute von 90 % durch Umsetzung von **CP-Imin^{Me}** mit 2.5 Äquivalenten NaOH erhalten werden. Die Reaktion konnte sehr gut mittels HPLC und NMR-Spektroskopie verfolgt werden. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch mit Ether versetzt und der entstandene farblose Niederschlag abdekantiert und getrocknet. In Abbildung 2.27 sind die beiden ¹H-NMR-Spektren vom **CP-Imin^{Me}** und seines verseiften Derivats im Vergleich dargestellt.



Schema 2.21: Reduktion und Verseifung des **CP-Imin^{Me}**.

Die Zuordnung erfolgte mit der Hilfe von 2D-NMR-Spektren. Zunächst wird das in Abbildung 2.27 blau dargestellte Spektrum diskutiert. Die Signale der α -Protonen der Prolin- bzw. Phenylalanin-Untereinheiten befinden sich wie üblich in einem Bereich von 4.69 und 4.54 ppm. Die geringste chemische Verschiebung weisen die Protonen der Methylen-Gruppen der Prolin-Einheiten zwischen 1.46–2.31 ppm auf. Es folgen zwei Signale der Phenylalanin-CH₂-Gruppen zwischen 2.61–3.29 ppm. Ein Peak der δ -Methylen-Protonen von Prolin liegt unter dem Wassersignal. Diese Zuordnung wird durch das H,H-COSY-Spektrum gestützt. Das andere δ -Methylen-Proton erscheint bei 3.85–3.75 ppm als Multiplett. Das Multiplett, welches direkt daneben bei 3.99–3.90 ppm liegt, kann dem Proton von Prolin in γ -Position zugeordnet werden. Im aromatischen Bereich zwischen 8.41–8.06 ppm tauchen mehrere Signale auf, welche zu den aromatischen Protonen von den Phenylalanin-Einheiten gehören. Weiter tieffeldverschoben folgen zwei Dubletts, welche zu den ortho- (7.89 ppm) bzw. meta-Protonen (8.06 ppm) der Benzoat-Seitenkette gehören. Ein weniger intensives Dublett bei 8.41 ppm kann den amidischen Protonen im Cyclopeptid-Ring zugeteilt werden. Am meisten tieffeldverschoben ist das Signal der Imin-Protonen der Seitenkette, welche ein Singulett bei 8.55 ppm ergeben.

2 Cyclotetrapeptide - Chirale Bausteine in Koordinationsverbindungen

Betrachtet man das in Abbildung 2.27 rot dargestellte Spektrum des verseiften **CP-Imin^{Me}**, so fällt auf, dass im aromatischen Bereich nur wenige Unterschiede zum Edukt bestehen. Die chemische Verschiebung von Imin-Protonen und der Benzoat-Seitenkette hat sich leicht Hochfeld verschoben. Die aromatischen Protonen der Phenylalanin-Einheiten blieben unbeeinflusst. Das Lösungsmittelrest-Signal von Wasser liegt hier bei 4.79 ppm und verdeckt drei Signale und zwar die α -Protonen von beiden Aminosäure-Untereinheiten und das γ -Signal von Prolin. Die anderen Signale sind ebenfalls leicht verschoben. Das Singulett für die Methyl-Ester-Gruppen der Benzoessäure-Seitenkette in **CP-Imin^{Me}**, welches in den Spektren grau hinterlegt wurde, fehlt erwartungsgemäß. Restsignale von DMF zeigen, dass **CP-Imin^{Na}** mit Lösungsmittelverunreinigungen isoliert wurde.

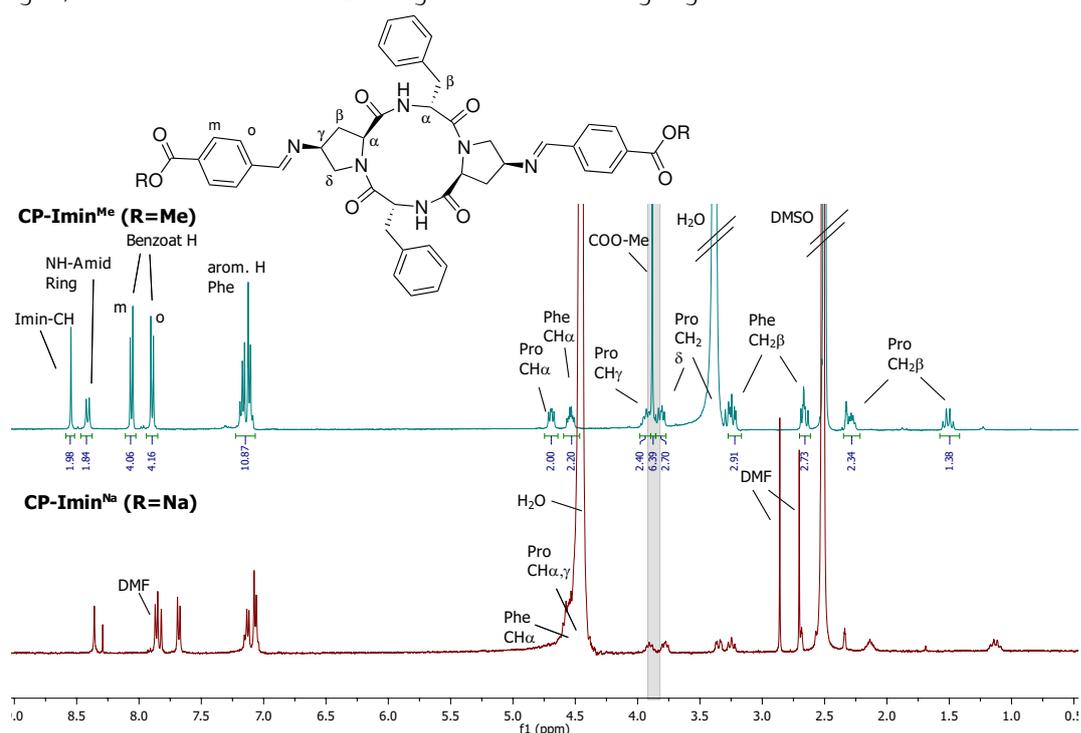
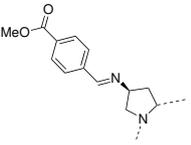
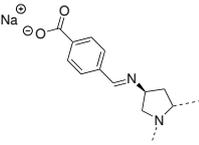
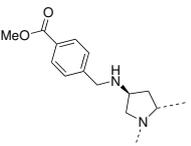


Abbildung 2.27: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **CP-Imin^{Me}** und seines verseiften Derivates **CP-Imin^{Na}** in DMSO-d_6 bzw. $\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO-d}_6$ 1:1, v/v.

Um die Stabilität der Imin-derivate abzuschätzen, wurden die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der frisch dargestellten Verbindungen mit Spektren verglichen, welche ein halbes Jahr später von den bis dahin an der Luft gelagerten Substanzen aufgenommen wurden. Außerdem wurden die bereits gelösten Proben erneut vermessen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2.3 zusammengefasst. Es zeigte sich, dass auch nach zehn Monaten ohne spezielle Vorkehrungen zur Lagerung alle Imin-haltigen Cyclopeptide unzersetzt sind. Auch die Proben in Lösung (DMSO-d_6) zeigten nach erneuten Vermessen keine signifikanten Veränderungen. Lediglich die in dem $\text{D}_2\text{O-DMSO-d}_6$ -Gemisch gelöste Probe von **CP-Imin^{Na}** scheint in dieser Form nicht für eine längere Zeit stabil zu sein. Bereits nach wenigen Tagen wurde eine Zersetzung beobachtet: Signale, welche zuvor klar definiert waren, verbreitern sich in dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und neue Signale, leicht verschoben zu den alten, tauchten auf. In Gegenwart von Wasser scheint es also zur erwarteten Hydrolyse der Iminbindungen zu kommen.

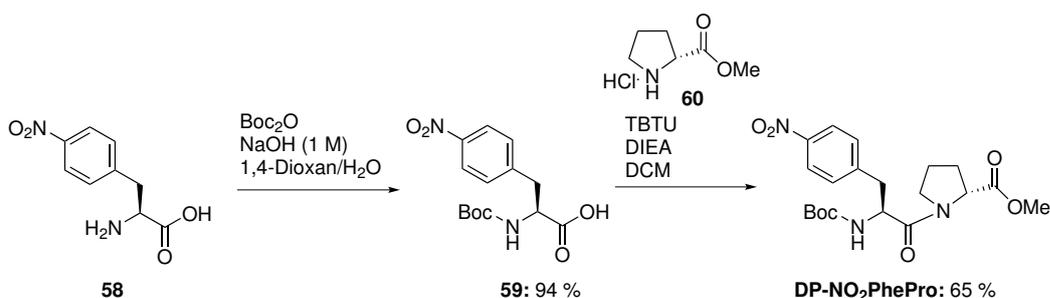
2.3 Ergebnisse & Diskussion

Tabelle 2.3: Stabilität der CP-Imin^{Me}-Derivate.

Eintrag	Name	Struktur	Feststoff	Lösung
1	CP-Imin ^{Me}		✓	✓
2	CP-Imin ^{Na}		✓	-
3	CP-Diamin		✓	✓

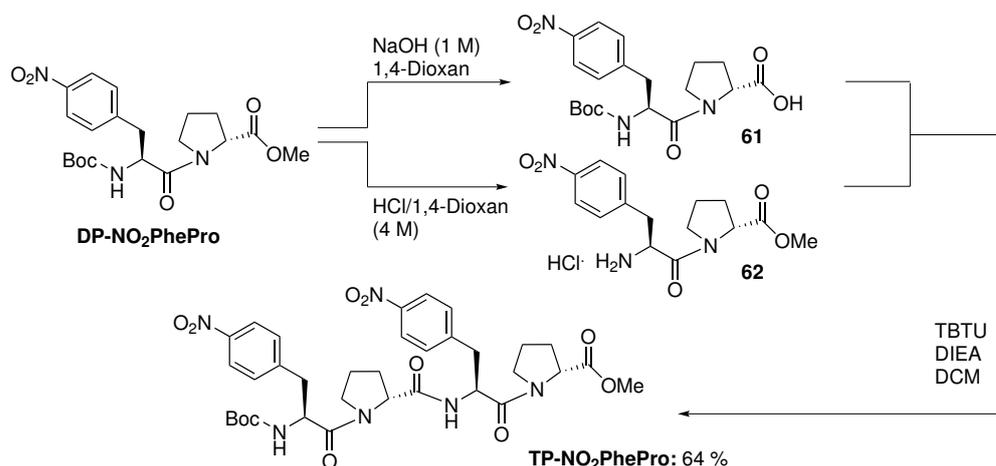
2.3.4 Synthese von Nitro-Phe-haltigen Cyclotetrapeptiden

Da die Synthese eines Cyclotetrapeptids mit D-Phe- und Azidoprolin-Untereinheiten erfolgreich durchgeführt werden konnte, sollte dieses Strukturmotiv weiter entwickelt werden, indem anstelle der Phe-Einheiten Phenylalanin-Derivate mit 4-Nitrophenyl-Gruppen in das Cyclopeptid eingebaut wurden. Nach Reduktion der Nitrogruppen zu Aminogruppen, könnten diese dann weiter funktionalisiert werden. Die Prolineinheiten in diesem Cyclopeptid sollten keine funktionelle Gruppe enthalten.



Schema 2.22: Synthese des Dipeptids DP-NO₂PhePro.

Im Schema 2.22 ist die Synthese des benötigten Dipeptid-Grundbausteins dargestellt. Es wurde von 4-Nitro-L-Phe **58** ausgegangen. Die Aminosäure wurde Boc-geschützt und anschließend wurde das Produkt **59** in einer Kupplungsreaktion mit D-Pro-OMe **60** zum Dipeptid umgesetzt. Diese Reaktion verlief mit einer Ausbeute von 65 %. Ein Teil des Dipeptids DP-NO₂PhePro wurde dann am C- und eine äquivalente Menge am N-Terminus entschützt. Die beiden einfach entschützten Dipeptide **61** und **62** wurden miteinander zum Tetrapeptid TP-NO₂PhePro umgesetzt. Das Tetrapeptid wurde mit einer Ausbeute von 64 % erhalten (Schema 2.23).

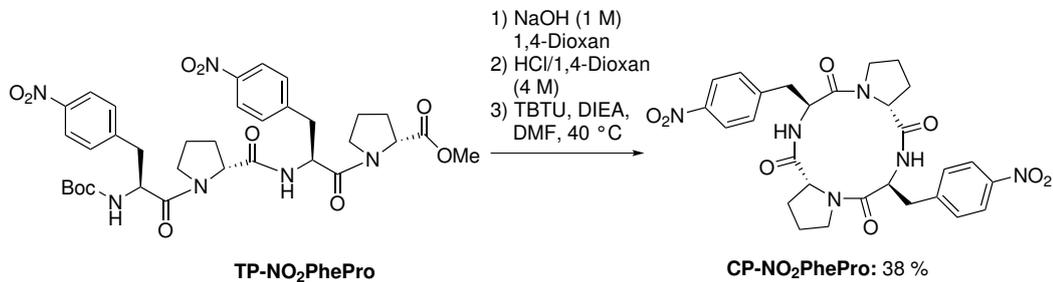


Schema 2.23: Synthese des Tetrapeptids TP-NO₂PhePro.

Das lineare Tetrapeptid TP-NO₂PhePro wurde zunächst am C-Terminus durch Verseifung entschützt und nachfolgend wurde unter sauren Bedingungen die Boc-Schutzgruppe am N-Terminus entfernt (Schema 2.24). Die Cyclisierung erfolgte unter etablierten Bedingungen mit TBTU als Kupplungsreagenz, DIEA als Base und in entgastem DMF un-

2.3 Ergebnisse & Diskussion

ter Pseudo-Hochverdünnung. Das Produkt **CP-NO₂PhePro** konnte aus dem anfallenden Gemisch durch Zugabe von Acetonitril als in diesem Lösungsmittel unlöslicher farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 38 % abgetrennt werden.



Schema 2.24: Entschützungen und Cyclisierung des Tetrapeptids **TP-NO₂PhePro**.

In Abbildung 2.28 ist das ¹H-NMR-Spektrum von **CP-NO₂PhePro** gezeigt. Bei niedriger chemischer Verschiebung zwischen 1.31 und 2.08 ppm sind vier Multipletts zu sehen, welche für acht Protonen integrieren. Diese können den β- und γ-Methylen-Gruppen der Prolin-Einheiten zugeordnet werden. Es folgt ein Dublett vom Dublett bei 2.88 ppm, welches für zwei Protonen integriert und der Methylen-Gruppe des Nitro-Phenylalanins zugeordnet werden kann. Zwei weitere Protonen dieser Gruppe überlagern mit vier Protonen der δ-Methylen-Gruppen von Prolin bei einer chemischen Verschiebung von 3.26 bis 3.36 ppm. Die α-Protonen von Prolin und Nitro-Phenylalanin fallen zusammen auf ein Signal bei 4.54-4.43 ppm. Im aromatischen Bereich sind zwei Dubletts des 4-Nitro-Phenylalanins zu erkennen (7.41 und 8.11 ppm) sowie ein weniger intensives Dublett für die zwei amidischen Protonen aus dem Cyclotetrapeptid-Ring bei 8.32 ppm. Die Zuordnung wurde durch 2D-NMR-Techniken bestätigt.

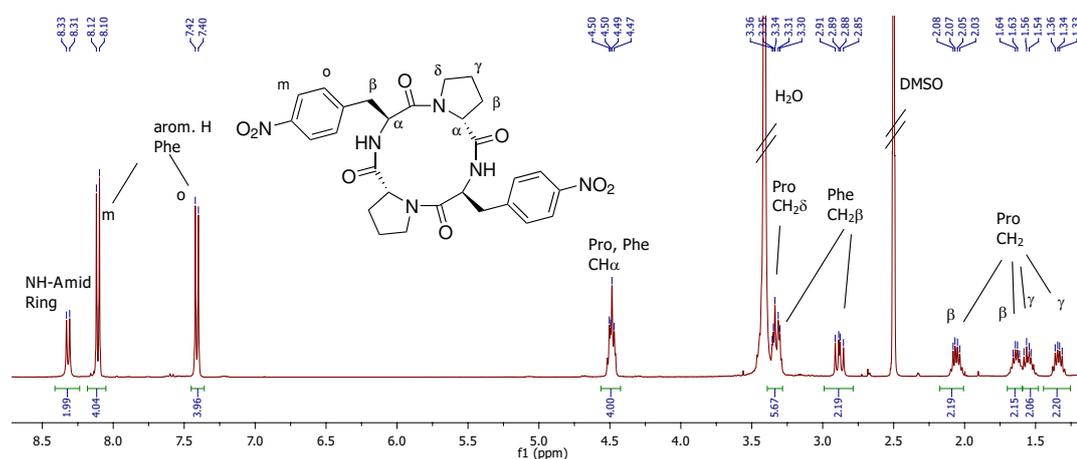
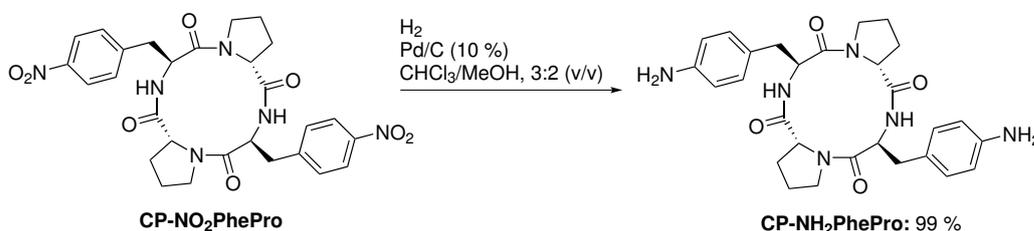


Abbildung 2.28: ¹H-NMR-Spektrum von **CP-NO₂PhePro** in DMSO-d₆.

Im Folgenden wurden zunächst beide Nitrogruppen in **CP-NO₂PhePro** hydrogenolytisch zu Aminogruppen reduziert. Diese Reaktion wurde aufgrund der Schwerlöslichkeit von **CP-NO₂PhePro** in Gegenwart eines geringen Anteils DMSO im Lösungsmittel Methanol durchgeführt. Unter diesen Bedingungen verlief die Reaktion langsam und unvollständig,

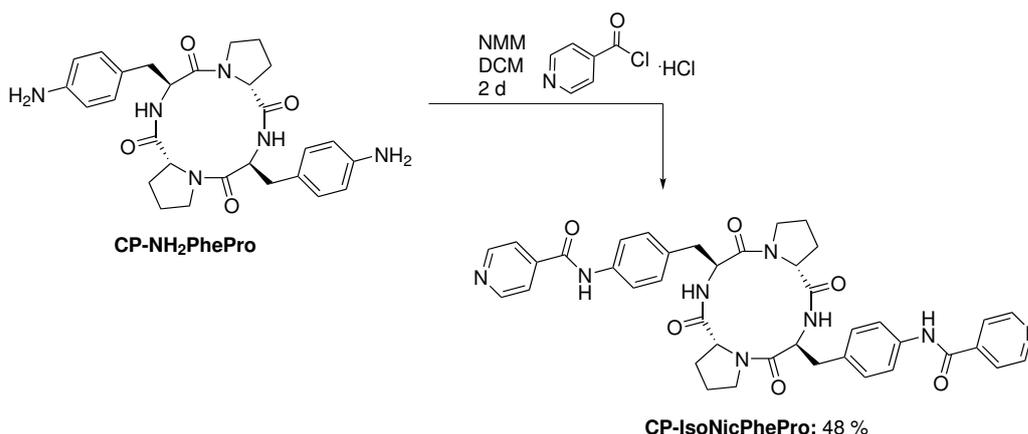
2 Cyclotetrapeptide - Chirale Bausteine in Koordinationsverbindungen

möglicherweise weil schwefelhaltige Verbindungen im Lösungsmittel den Katalysator vergiften. Günstiger erwies sich die Durchführung der Reaktion in einem 3:2 (v/v) Chloroform-Methanol-Gemisch, in dem **CP-NO₂PhePro** unter leichtem Erwärmen und Behandlung im Ultraschallbad in Lösung gebracht werden konnte (Schema 2.25).



Schema 2.25: Hydrogenolytische Reduktion von **CP-NO₂PhePro**.

Das Diamin **CP-NH₂PhePro** wurde mit Isonicotinoylchlorid zum entsprechenden Diamid umgesetzt. Das gewünschte Produkt **CP-IsoNicPhePro** wurde in einzelnen Ansätzen mit einer Ausbeute von 48 % erhalten, jedoch verlief die Reaktion nicht gut reproduzierbar (Schema 2.26).



Schema 2.26: Umsetzung von **CP-NH₂PhePro** mit Isonicotinoylchlorid.

In Abbildung 2.29 ist das ¹H-NMR-Spektrum von **CP-IsoNicPhePro** gezeigt. Zwischen 1.42 und 2.07 ppm sind vier Multipletts zu sehen, welche den acht Protonen der β - und γ -Methylen-Gruppen der Prolin-Einheiten zuzuordnen sind. Es folgen zwei Dubletts vom Dublett bei 2.90 ppm und 3.09 ppm, welche für je zwei Protonen integrieren und den Methylen-Gruppen der Phenylalanin-Untereinheiten zugeordnet werden können. Die vier Protonen der δ -Methylen-Gruppen von Prolin werden vom Wassersignal bei 3.45 ppm überlagert. Mit Hilfe des H,H-COSY-NMR-Spektrums konnte dies bestätigt werden. Die α -Protonen von Prolin und Phenylalanin fallen nicht wie bei **CP-NO₂PhePro** zusammen, sondern sind bei 4.67 bzw. 4.36–4.26 ppm zu finden. Im aromatischen Bereich sind zwei Dubletts des Phenylalanins zu erkennen (7.21 und 7.67 ppm) sowie ein weniger intensives Dublett für die zwei amidischen Protonen aus dem Cyclotetrapeptidring bei 8.17 ppm. Die amidischen Protonen der Seitenketten sind am weitesten tieffeldverschoben und ergeben ein Singulett bei 10.48 ppm. Zwei zusätzliche Dubletts bei 8.77 und 7.84 ppm gehören zu den Isonicotinoyl-Gruppen.

2.3 Ergebnisse & Diskussion

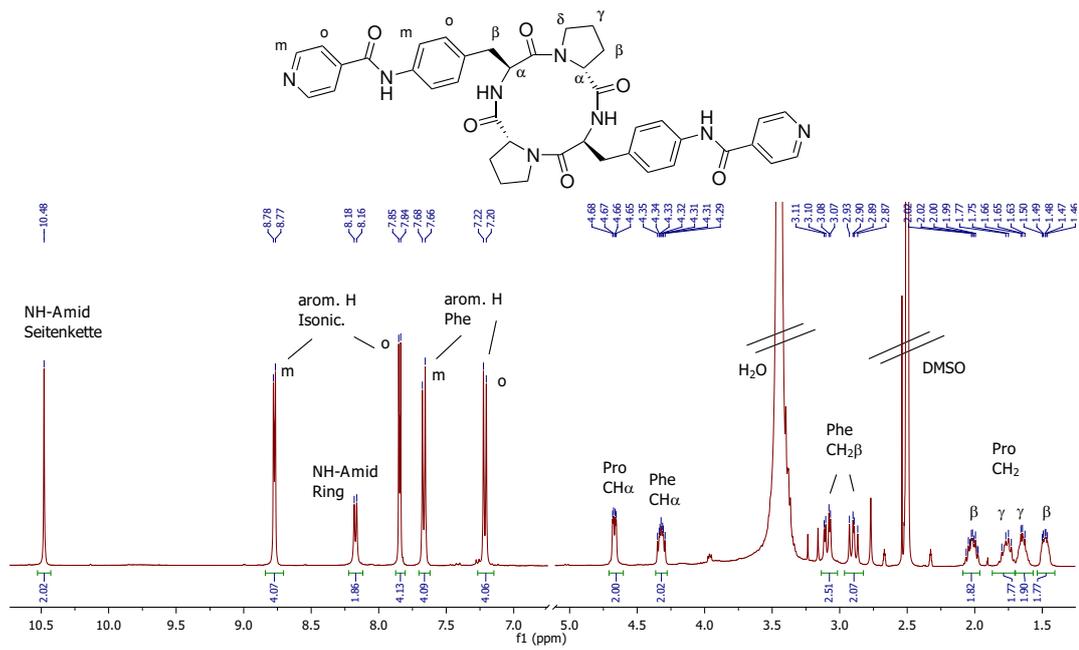


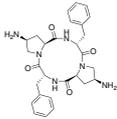
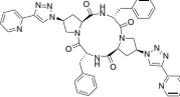
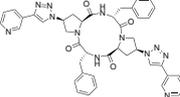
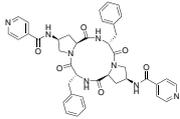
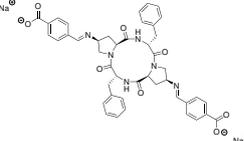
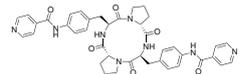
Abbildung 2.29: ¹H-NMR-Spektrum des funktionalisierten CP-IsoNicPhePro in DMSO-d₆.

2.3.5 Untersuchungen zur Eignung der dargestellten Cyclotetrapeptide als Liganden für Übergangsmetalle

Cyclotetrapeptide als Linker für Metallorganische Netzwerke

In der Tabelle 2.4 sind die verschiedenen Cyclopeptide dargestellt, welche im Verlauf dieser Forschungsarbeit hergestellt wurden. Die Cyclotetrapeptide **CP-3Py**, **CP-Imin^{Na}** und **CP-IsoNicPhePro** waren aus verschiedenen Gründen nicht für den Aufbau von Koordinationsnetzwerken geeignet. **CP-3Py** (Eintrag 3) konnte nicht analysenrein dargestellt werden und Cyclopeptid **CP-IsoNicPhePro** (Eintrag 6) konnte nicht in für weitere Studien ausreichenden Mengen erhalten werden. Verbindung **CP-Imin^{Na}** (Eintrag 5) wurde zwar in ausreichenden Mengen erhalten, jedoch schien es aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit der Imin-Bindungen für die weiteren Studien weniger geeignet. Die Cyclotetrapeptide **CP-PheApr**, **CP-2Py** und **CP-IsoNic** (Eintrag 1, 2 und 4) wurden dem Kooperationspartner in Straßburg übergeben. Versuche, daraus Koordinationsnetzwerke unter verschiedenen Bedingungen zu generieren, schlugen fehl.

Tabelle 2.4: Dargestellte Cyclotetrapeptide, deren Ausbeute und potentielle Eignung als MOF-Linker.

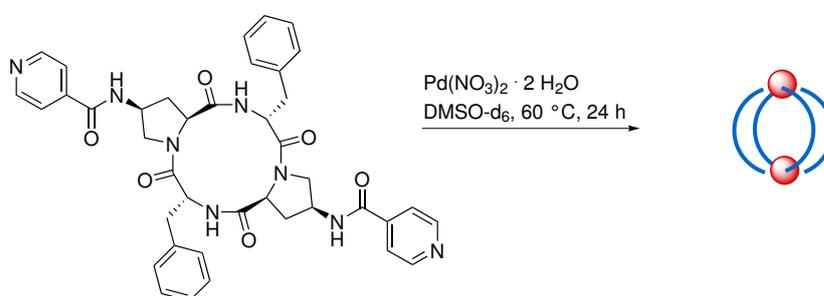
Eintrag	Name	Cyclopeptid	Ausbeute [%]	Eignung als MOF-Linker
1	CP-PheApr		84	✓
2	CP-2Py		35	✓
3	CP-3Py		15	nicht analysenrein
4	CP-IsoNic		38	✓
5	CP-Imin ^{Na}		90	ungeeignet
6	CP-IsoNicPhePro		48	schwer reproduzierbar

Cyclotetrapeptide als Linker für Pd-haltige Koordinationskomplexe

Wie die Kristallstruktur von **CP-2Py** (Abbildung 2.24) zeigt, spannen die koordinationsfähigen Seitenketten einen Winkel von 140–150° auf. Dieses Cyclopeptid und **CP-IsoNic** sollten daher hinsichtlich ihrer Fähigkeit untersucht werden, Komplexe mit Pd(II)-Ionen zu bilden.

CP-IsoNic als Linker

Die schematische Struktur eines möglichen Komplexes aus **CP-IsoNic** und Pd(NO₃)₂, welche den Cyclopeptidliganden und Pd(II) in einem 2:1 Verhältnis enthalten, ist schematisch in Schema 2.27 dargestellt. Diese Struktur beruht auf der Annahme, dass vier Pyridyleinheiten an ein Metallzentrum koordinieren, wie in entsprechenden von FUJITA beschriebenen Komplexen.^{2.3}



Schema 2.27: Reaktion von **CP-IsoNic** mit Pd(II) und schematische Darstellung des kleinstmöglichen 1:2 Komplexes.

In Abbildung 2.30 sind vier verschiedene ¹H-NMR-Spektren dargestellt, wobei Spektrum **a** (rot) das des Cyclopeptid-Liganden ohne Zugabe von Pd(II) zeigt. Die drei Multipletts um 4.5 ppm entsprechen den vier α-Protonen der Phenylalanin- und Prolin-Einheiten und zwei γ-Protonen von Prolin. Die 10 aromatischen Protonen von Phenylalanin wurden mit c markiert, die vier Protonen der Isonicotinoyl-Gruppen mit a bzw. b, entsprechend der Zuordnung in der Struktur in Abbildung 2.30. Dazwischen liegen die Signale der vier amidischen NH-Protonen, welche mit NH gekennzeichnet wurden. Neben den Spektren sind schematisch die kleinstmöglichen Komplexe gezeigt.

Spektrum **b** (grün) zeigt den Einfluss von einem Äquivalent Pd(NO₃)₂ auf das Spektrum von **CP-IsoNic**. Am auffälligsten ist die Tieffeldverschiebung der a-Protonen der Isonicotinoyl-Gruppen von 8.77 ppm zu 9.25 ppm. Darunter liegt auch ein Signal für zwei amidische Protonen. Das Signal b der Isonicotinoyl-Gruppen hat sich nicht merklich verändert. Zwei der amidischen Protonen werden Hochfeld verschoben. Auch die aromatischen Protonen der Phenylalanin-Einheiten erscheinen Hochfeld verschoben und spalteten außerdem in drei Signale auf (c', c'', c''').

Das blau dargestellte Spektrum **c** zeigt den Einfluss von 0.5 Äquivalent Pd(NO₃)₂ auf das Spektrum von **CP-IsoNic**. In diesem Spektrum sind eindeutig Signale des freien Cyclopeptids erkennbar. Diese Signale sind grau hinterlegt.

Bei Zusatz von 2 Äquivalenten Pd(NO₃)₂ sind im ¹H-NMR-Spektrum lediglich Signale des Palladiumkomplexes erkennbar, Signale des freien Cyclopeptids treten nicht auf. Diese Spektren zeigen, dass **CP-IsoNic** an Pd(II) koordiniert. Dabei ist das Gleichgewicht der Bildung des Komplexes langsam auf der NMR-Zeitskala. Liegen Ligand und Metall in einem

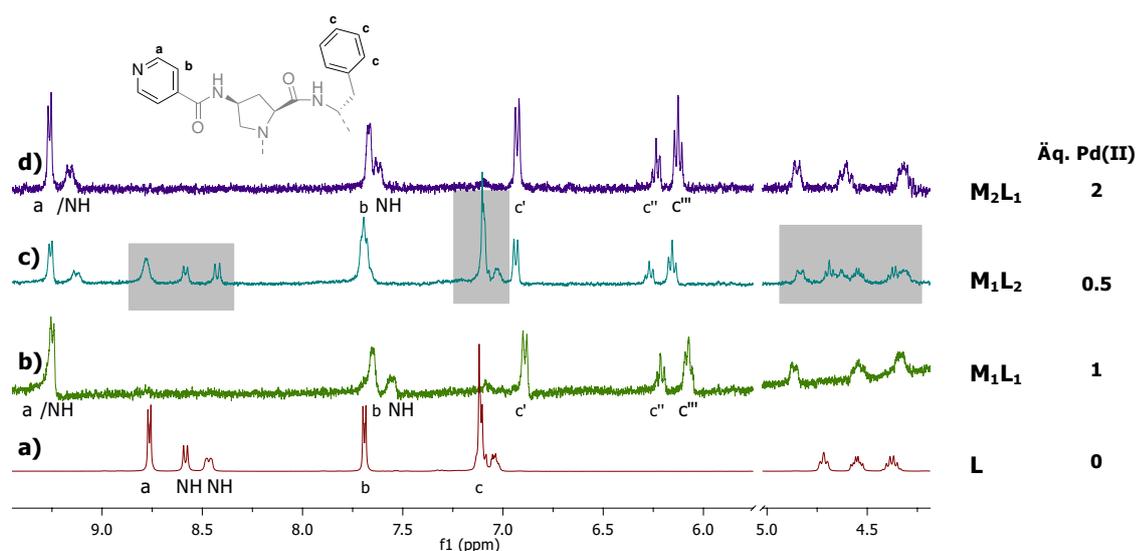


Abbildung 2.30: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **CP-IsoNic** in DMSO-d_6 in Abwesenheit (a) und in Anwesenheit verschiedener Äquivalente $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (b-d).

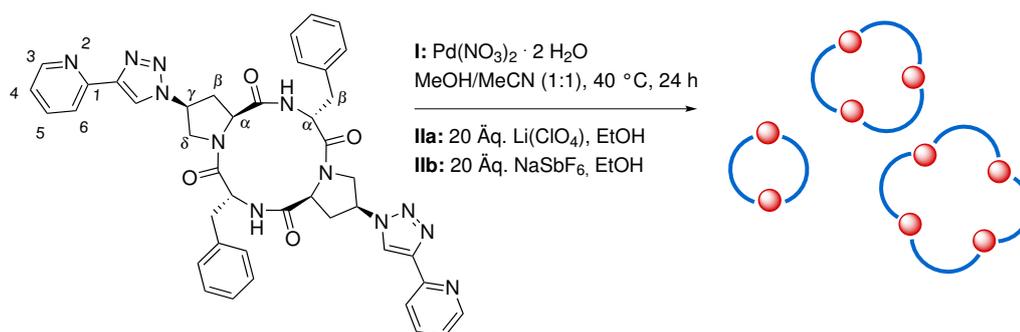
1:1 Verhältnis vor, ist der Komplex vollständig gebildet. Die Erhöhung der Metallkonzentration führt nicht zu einer signifikanten Veränderung des Spektrums. Die Kristallisation des gebildeten Komplexes gelang leider nicht. Auch mittels ESI-MS konnten keine genaueren Informationen über die Zusammensetzung des Komplexes erhalten werden, da das verwendete DMSO kein geeignetes Lösungsmittel zum Versprühen darstellt.

CP-2Py als Linker

Die Koordination des mit 2-Pyridyl-Gruppen funktionalisierten Cyclotetrapeptids **CP-2Py** an $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ wurde ebenfalls $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht (Schema 2.28). Aufgrund der besseren Löslichkeit von **CP-2Py** konnten die Untersuchungen nicht nur in DMSO-d_6 , sondern auch in $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{CN}$, 1:1 (v/v) durchgeführt werden. Mit seinen 2-Pyridyl- und 1,2,3-Triazol-Einheiten kann **CP-2Py** als zweizähliger Chelat-Ligand fungieren, weswegen die Bildung von 1:1 Komplexen erwartet wurde.

In Abbildung 2.31 sind die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **CP-2Py** in verschiedenen Lösungsmitteln (a,b) vor und nach Zugabe von $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ (c) dargestellt. Lediglich die relevanten Bereiche der Spektren zwischen 4.7 und 9.6 ppm sind abgebildet. Die Spektren a und b zeigen das Spektrum **CP-2Py**, ohne Zugabe von Pd(II). Spektrum a wurde in DMSO-d_6 aufgenommen, wobei die Signale den Protonen des Cyclopeptids zugeordnet wurden. In dem in $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{CN}$ aufgenommenen Spektrum b sind die Signale verbreitert und teilweise aufgespalten. In Gegenwart von einem Äquivalent $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ verschärfen sich die Signale und sind klarer definiert. Die sich zuvor stark überlappenden Multipletts der zehn aromatischen Protonen der beiden Phenylalanin-Gruppen spalten nun in ein Dublett und zwei Tripletts auf. Diese Signale sowie die der Protonen in 4- und 5-Position der Pyridyl-Einheiten und der α -Protonen von Phenylalanin und Prolin erfahren eine leichte

2.3 Ergebnisse & Diskussion



Schema 2.28: Reaktion von **CP-2Py** mit $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ und schematische Darstellung der kleinstmöglichen $(\text{ML})_n$ -Produkte.

Tieffeldverschiebung. Die stärkste Verschiebung erfahren die Protonen in 3-Position der Pyridyl-Reste, was für eine Koordination dieser Reste an Pd(II) spricht (Schema 2.33). Besonders auffällig ist das Verschwinden des Signals des Protons an den Triazol-Einheiten, was durch den Austausch des relativ aciden Protons durch Deuterium aus dem Lösungsmittel erklärt werden könnte. Unterstützt wird diese Annahme dadurch, dass das Triazolsignal nur in Anwesenheit des protischen Lösungsmittels CD_3OD im Lösungsmittelgemisch verschwindet, in $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ aber nicht.

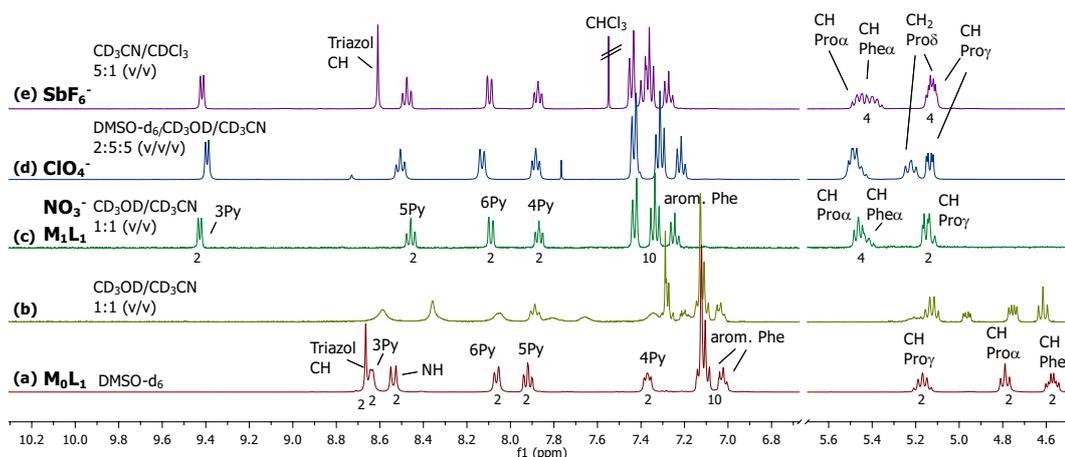


Abbildung 2.31: ^1H -NMR-Spektren von **CP-2Py** in DMSO-d_6 (a) und $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{CN}$, 1:1 (v/v) (b) und Spektren der Pd(II)-Komplexe des **CP-2Py** in Gegenwart verschiedenen Gegenionen (c-d).

Durch Zugabe von LiClO_4 oder NaSbF_6 zum 1:1 Gemisch von **CP-2Py** und $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ in MeOH/MeCN, 1:1 (v/v) konnte der Komplex ausgefällt und als Perchlorat- bzw. Hexafluoroantimonat-Salz isoliert werden (Schema 2.28, IIa/b). Der Perchlorat-Komplex (Spektrum d) ist in $\text{DMSO-d}_6/\text{CD}_3\text{CN}/\text{CD}_3\text{OD}$, 2:5:5 (v/v/v), der Hexafluoroantimonat-Komplex (Spektrum e) in $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$, 5:1 (v/v) löslich. Spektrum d (Perchlorat-Komplex) unterscheidet sich von Spektrum c (Nitrat-Komplex) lediglich in der Lage der Signale der δ -Prolin-Protonen. Das Spektrum e, welches zum Komplex mit Hexafluoroantimonat-Gegenionen gehört, gleicht den beiden anderen Spektren, jedoch ist in diesem Spektrum zusätzlich das Signal des Triazol-Protons als scharfes Singulett mit einem Integral für zwei Protonen

sichtbar.

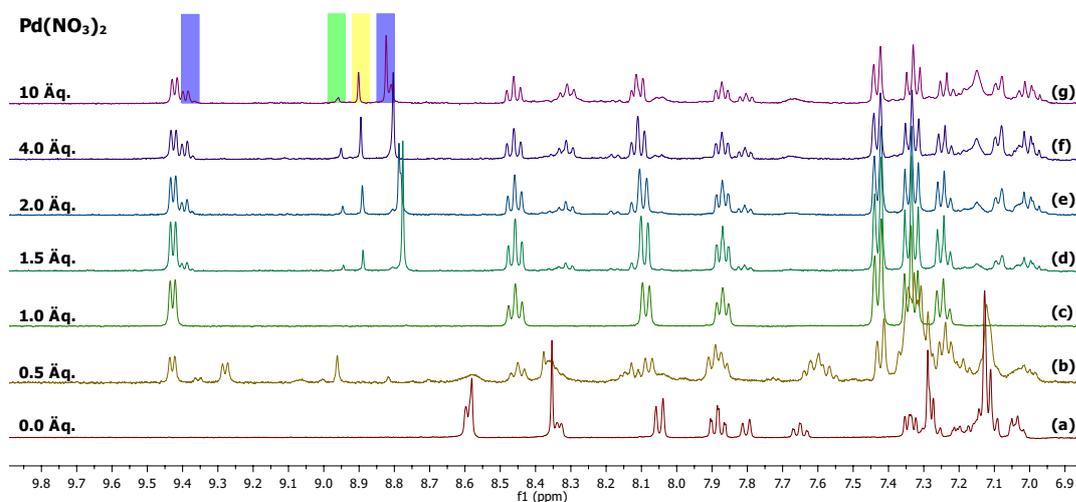


Abbildung 2.32: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **CP-2Py** in $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CD}_3\text{OD}$, 1:1 (v/v) in Abwesenheit (a) und in Anwesenheit steigender Mengen von $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (b-g).

Abbildung 2.32 zeigt den Einfluss der Zugabe von 0 bis 10 Äquivalenten einer $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ -Lösung auf das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **CP-2Py**. Spektrum **a** ist das Spektrum des reinen Cyclotetrapeptids. In Gegenwart von 0.5 Äquivalenten $\text{Pd}(\text{II})$ erkennt man im Spektrum einen zusätzlichen Signalsatz, der dem Komplex zugeordnet werden kann (Spektrum **b**). Beträgt das Metall-Ligand-Verhältnis 1:1 ist nur noch dieser Signalsatz erkennbar (Spektrum **c**). Bei der Zugabe von mehr als einem Äquivalent $\text{Pd}(\text{II})$ (**d-g**) tauchen weitere Signale auf. Besonderes Augenmerk sollte hier auf die drei Singulets gelegt werden, welche aus Gründen der Klarheit lediglich in Spektrum **g** farblich markiert wurden. Sie gehören zu dem Proton der Triazol-Einheit. Auch rechts von dem Signal der Pyridyl-C3 Protonen bei 9.4 ppm tauchte ein weiteres Dublett auf. Wenn man dieses Integral auf zwei setzt, integriert auch das blau markierte Signal für zwei Protonen. In Gegenwart eines Überschusses von $\text{Pd}(\text{II})$ kommt es also sehr wahrscheinlich zur Bildung eines oder mehrerer weiterer Komplexe aus dem initial gebildetem 1:1 Komplex. Die Struktur bzw. Zusammensetzung dieser Komplexe konnte allerdings nicht aufgeklärt werden.

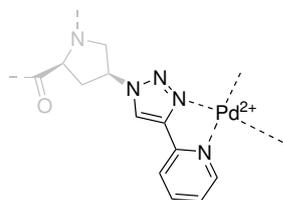


Abbildung 2.33: Bindungsmotiv von $\text{Pd}(\text{II})$ an **CP-2Py**.

Von dem 1:1 Komplex zwischen **CP-2Py** und $\text{Pd}(\text{II})$ Antimonhexafluorid-Gegenionen konnten für eine Strukturanalyse geeignete Kristalle erhalten werden (Abbildung 2.34). Die vorläufige molekulare Struktur $[\text{Pd}_2\text{CP-2Py}_2][\text{SbF}_6]_4$ (Abbildung 2.34) wurde durch Röntgenbeugungsexperimente bestimmt. Die Abbildung 2.33 zeigt schematisch das Bindungsmotiv. Beide $\text{Pd}(\text{II})$ Zentren besitzen eine quadratisch-planare Koordinationsgeometrie. Die Triazol-2-Pyridyl-Einheiten fungieren als zweizählige Liganden, wobei die Pyridin-

Stickstoffatome und die Stickstoffatome in 3-Position der Triazol-Einheiten an die Metallzentren koordinieren. Der Abstand zwischen den Palladium-Kernen beträgt 3.367 Å.

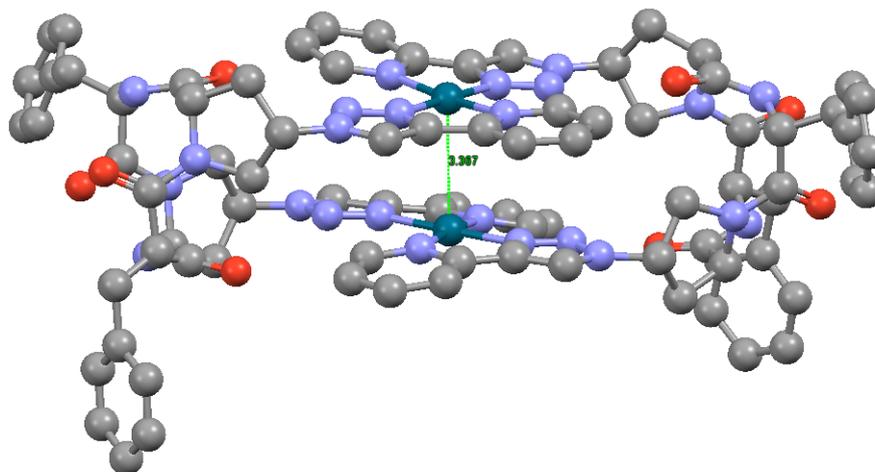


Abbildung 2.34: Vorläufige Kristallstruktur von $[\text{Pd}_2\text{CP-2Py}_2][\text{SbF}_6]_4$. Für die Übersichtlichkeit wurden die Protonen, Lösungsmittelmoleküle und Anionen weggelassen.

Die vier Gegenionen SbF_6^- sind außerhalb der Kavität des Koordinationskomplexes angeordnet, ebenso vier Moleküle Acetonitril. Die Antimonhexafluorid-Ionen besitzen einen Durchmesser von 3.737 Å, wodurch sie etwas größer sind als der Abstand zwischen den Palladium-Ionen. Besonders auffällig ist, dass die relativ lineare, nur leicht konkav geformte Struktur des Liganden mit den zwei divergent gerichteten zweizähligen Triazol-Pyridin-Bindungsstellen, die in der Kristallstruktur seiner umkomplexierten Form gefunden wurde (vgl. Abbildung 2.24) nun "gefaltet" vorliegt und beide Bindungsstellen in eine Richtung zeigen. Nach Koordination an die Pd(II)-Ionen liegen alle Amidgruppen, auch die an den Prolin-Einheiten, in der *trans*-Konformation vor. Die Metallbindung ändert also die bevorzugte Konformation des Cyclopeptids. Im Komplex findet man noch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Carbonyl-Gruppen der Prolin-Einheiten und den NH-Gruppen der Phenylalanin-Einheiten.

Es zeigte sich, dass die beiden hier untersuchten Cyclopeptide zur Bildung von Komplexen mit Pd(II) geeignet sind. Bei **CP-IsoNic** konnte die Bildung eines Komplexes lediglich qualitativ gezeigt werden, nicht aber dessen Struktur aufgeklärt werden. Vom 1:1 Komplex zwischen **CP-2Py** und Pd(II) konnten Kristalle erhalten werden, wodurch ein Einblick in die Struktur erhalten wurde. Diese deutet an, dass die Cyclotetrapeptide aufgrund ihrer Flexibilität vermutlich für die Bildung eines polymeren Netzwerkes ungeeignet sind und die Ausbildung kleinerer, diskreter Strukturen bevorzugen.

2.4 Zusammenfassung & Ausblick

In diesem Teil der Arbeit sollten cyclische Tetrapeptide unterschiedlicher Ringgrößen synthetisiert werden, deren strukturelle Gemeinsamkeit die Anwesenheit LEWIS-basischer Gruppen in den Seitenketten ist, welche an Metalle koordinieren können. Diese sollten die Cyclopeptide befähigen, dreidimensionale Koordinationsverbindungen aufzubauen.

Synthese der Zielstrukturen

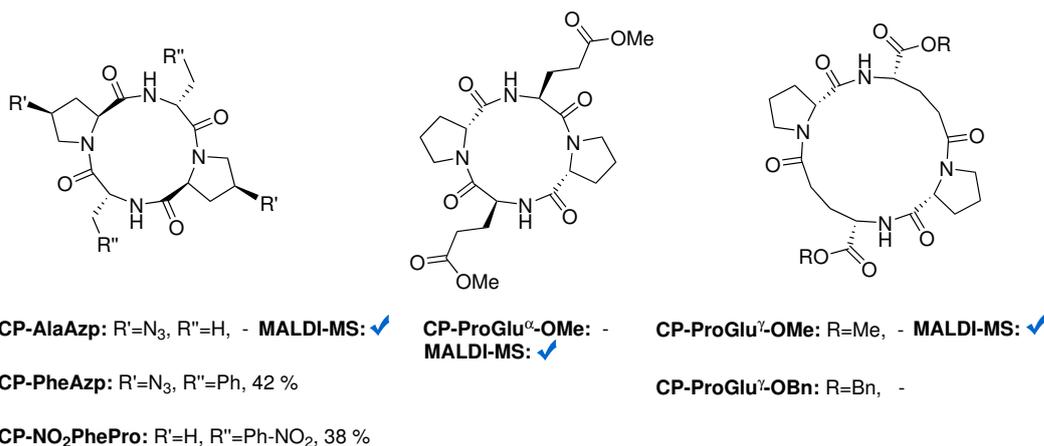


Abbildung 2.35: Cyclotetrapeptid Zielstrukturen.

Von den fünf anvisierten Cyclotetrapeptiden wurden zwei erfolgreich dargestellt und isoliert. Die in Abbildung 2.35 gezeigten Zielstrukturen, welche Prolin- und Glutaminsäure-Untereinheiten enthalten, konnten zwar mittels MALDI-Massenspektrometrie nachgewiesen, jedoch aufgrund ihrer geringen UV-Aktivität nicht chromatographisch isoliert werden. Der Austausch der Methyl- durch eine Benzylester-Schutzgruppe in **CP-ProGlu^γ-OMe**, der diesbezüglich Abhilfe hätte schaffen können, gelang nicht.

Die geringe UV-Aktivität erschwerte auch die Isolierung des Cyclopeptids **CP-AlaAzp** mit Alanin und (4S)-Azidoprolin-Einheiten. Dessen Bildung in der Cyclisierungsreaktion konnte zwar durch MALDI-Massenspektrometrie nachgewiesen werden, die Isolierung gelang aber nicht. Das Cyclotetrapeptid **CP-PheAzp** hingegen konnte mit einer Ausbeute von 42 % erhalten werden und bildete mit seiner Azido-Gruppe den Ausgangspunkt für eine Reihe von Funktionalisierungen.

Aufgrund der erfolgreichen Synthese von **CP-PheAzp** wurde dieses Strukturmotiv in der Synthese von **CP-NO₂PhePro** weiterentwickelt, dessen Nitro-Gruppen eine Funktionalisierung über die Seitenketten gestattet (Abbildung 2.35).

Funktionalisierungen

Ausgehend von den Azido-Gruppen in **CP-PheAzp** wurden verschiedene Strategien zur Funktionalisierung verfolgt, welche in Abbildung 2.36 zusammengefasst sind. Die blau markierten Verbindungen wurden erfolgreich isoliert, die rot gekennzeichneten nicht.

Die beiden Cyclopeptide mit Pyridyl-Gruppen **CP-2Py** und **CP-3Py** wurden mittels Kup-

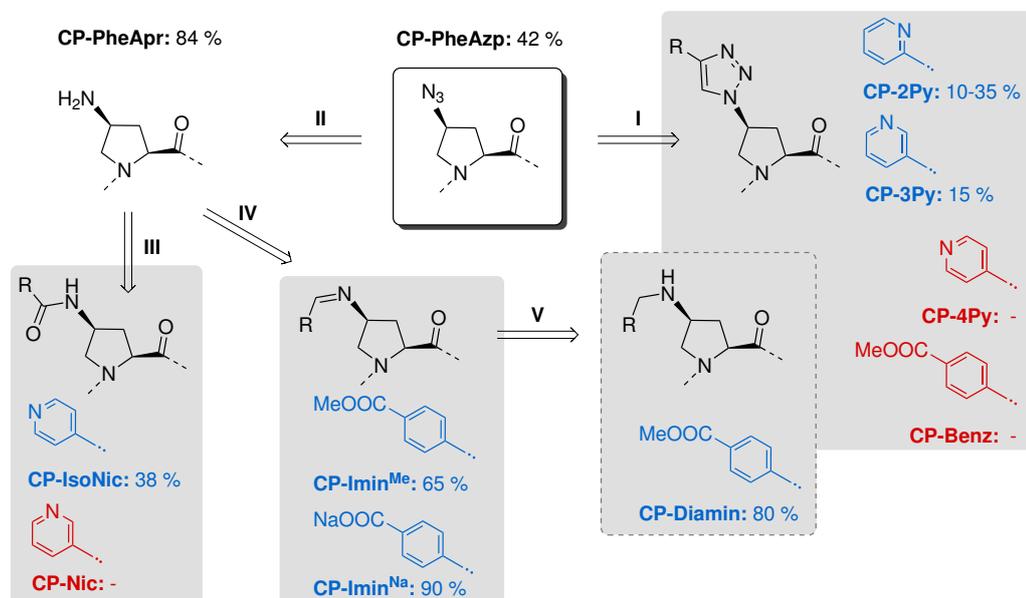


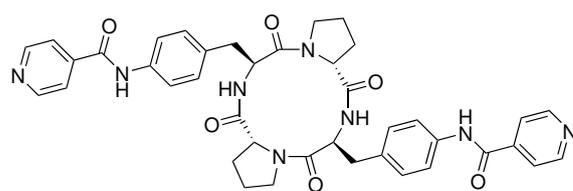
Abbildung 2.36: Funktionalisierung von **CP-PheAzp** (erfolgreich durchgeführte Reaktionen sind blau markiert; Reaktionen, bei denen kein Produkt isoliert wurde rot.)

fer(I) katalysierter Azid-Alkin Cycloaddition (Reaktion I) erhalten, **CP-3Py** aber nicht analysenrein. Die Strukturen von **CP-2Py** und **CP-3Py** wurden durch NMR-Spektroskopie bestätigt. Von **CP-2Py** konnte zusätzlich eine Kristallstruktur erhalten werden. Die Synthesen der Cyclopeptide **CP-4Py** und **CP-Benz** unter Verwendung derselben Strategie gelang nicht. Im Falle von **CP-4Py** wurde massenspektrometrisch gezeigt, dass die Reaktion nicht vollständig verläuft.

Durch Reduktion der Azid-Gruppen von **CP-PheAzp** (Reaktion II) und Umsetzung des Produkts **CP-PheApr** mit Isonicotinoylchlorid (Reaktion III) wurde **CP-IsoNic** erhalten. Das Isomer **CP-Nic** wurde auf analogem Weg synthetisiert und NMR-spektroskopisch identifiziert. Es konnte aber nicht analysenrein erhalten werden.

Ausgehend von **CP-PheApr** wurde **CP-Imin^{Me}** (Reaktion IV) dargestellt und weiter zum Dicarboxylat **CP-Imin^{Na}** verseift. **CP-Imin^{Me}** wurde zusätzlich zum Diamin **CP-Diamin** reduziert (Reaktion V), dessen Dicarboxylat im Rahmen dieser Arbeit nicht dargestellt wurde. Nach Reduktion der Nitro-Gruppen in **CP-NO₂PhePro** lieferte die Umsetzung des Produkts **CP-NH₂PhePro** mit Isonicotinoylchlorid das Cyclopeptid **CP-IsoNicPhePro** (Abbildung 2.37).

2 Cyclotetrapeptide - Chirale Bausteine in Koordinationsverbindungen



CP-IsoNicPhePro: 48 %

Abbildung 2.37: Mit Isonicotinoyl-Gruppen funktionalisiertes CP-NO₂PhePro.

Von den synthetisierten Cyclopeptiden wurden die in Tabelle 2.5 gezeigten bezüglich ihrer Eignung als Liganden in Metallkomplexen untersucht.

Tabelle 2.5: Cyclotetrapeptide, welche auf Eignung als Liganden in Koordinationsverbindungen getestet wurden.

Eintrag	Name	Cyclopeptid	MOF	Pd(II)-Komplex
1	CP-PheApr		-	/
2	CP-2Py		-	Kristallstruktur: [Pd ₂ CP-2Py ₂][SbF ₆] ₄
3	CP-IsoNic		-	NMR: 1:1 - Komplex

Dabei konnte von unserem Kooperationspartner in Straßburg keines der untersuchten Cyclopeptide in Koordinationsnetzwerken integriert werden. Allerdings konnte gezeigt werden, dass **CP-2Py** und **CP-IsoNic** Komplexe mit Pd (II) bildet. NMR-Studien zeigten, dass das Ligand-Metall-Verhältnis im **CP-IsoNic** Komplex 1:1 beträgt, die strukturelle Charakterisierung dieses Komplexes gelang aber nicht. Von dem Palladium-Komplex mit **CP-2Py** konnte dagegen eine vorläufige Kristallstruktur erhalten werden, die zeigt, dass es sich um einen diskreten Komplex aus zwei Cyclopeptidringen und zwei Metall-Zentren handelt, in dem die Cyclopeptide eine Konformation mit *trans*-Amiden an den Prolin-Einheiten annehmen, die sich deutlich von der bevorzugten Konformation des freien Cyclopeptids, in der an dieser Stelle *cis*-Amide vorliegen, unterscheidet. Aufgrund ihrer Flexibilität sind diese Cyclotetrapeptide also wahrscheinlich weniger zum Aufbau von polymeren Netzwerken geeignet, sie stellen aber durchaus geeignete Liganden zur Bildung von diskreten Koordinationsverbindungen dar. In zukünftigen Arbeiten sollten größere Cyclopeptide dargestellt werden, beispielsweise Cyclohexapeptide, um daraus Koordinationskomplexe aufzubauen. UV-aktive Untereinheiten sollten in das Cyclopeptid integriert werden, um eine gute Detektierbarkeit zu gewährleisten.

3 Cyclohexapeptide mit Pyridon-Untereinheiten als Rezeptoren für Kationen

3.1 Einleitung

Die Koordination harter elektropositiver Metallionen, wie Alkali- oder Erdalkalimetallionen, mit geeigneten organischen Liganden bietet eine Vielzahl attraktiver Anwendungsmöglichkeiten, z.B. in der Katalyse oder für den Ionentransport in biologischen Systemen. Die Wechselwirkung der Metallionen mit den organischen Liganden beruht dabei in der Regel auf Ion-Dipol-Wechselwirkungen mit elektronegativen Heteroatomen in den Liganden, insbesondere Sauerstoffatomen.

3.1.1 Katalytische Systeme

Prototypen von Liganden für Alkali- und Erdalkalimetallionen sind die von PEDERSEN entwickelten sogenannten Kronenether. Diese makrocyclischen Polyether sind in der Lage, Metallionen in ihrem makrocyclischen Hohlraum zu binden. Dabei lässt sich durch Variation der Ringgröße die Selektivität für bestimmte Kationen steuern. Bei den von LEHN entwickelten Kryptanden handelt es sich um bicyclische Kronenether, deren Affinität und Selektivität typischerweise höher ist als die der monocyclischen Kronenether.

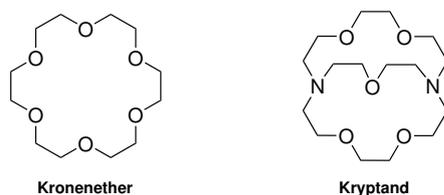


Abbildung 3.1: Beispiele für einen Kronenether und einen Kryptanden.

Ein Anwendungsbereich für diese Klasse von Verbindungen ist die Phasentransferkatalyse. Hierbei wird ausgenutzt, dass Komplexe zwischen Kronenethern und Alkalimetallkationen in organischen Lösungsmitteln löslich sind. Das Prinzip ist beispielhaft in Abbildung 3.1 gezeigt. Aufgrund der Komplexierung des Kations des in der wässrigen Phase befindlichen Oxidationsmittels Kaliumpermanganat durch [18]Krone-6 geht das Kation als Komplex in die organische Phase über. Aus Elektroneutralitätsgründen muss das MnO_4^- Gegenion dem Kation folgen, wo es allerdings nicht gut solvatisiert ist. Darum kann es effizient mit dem ebenfalls in der organischen Phase befindlichen Substrat (z.B. **63**) reagieren. Grundsätzlich können durch makrocyclische Komplexierungs-Reagenzien alle Reaktionen verbessert werden, welche anionische Reagenzien beinhalten.^[35]

Auf der Koordination von Kaliumionen beruht auch die katalytische Aktivität des von ZENG

3 Cyclohexapeptide mit Pyridon-Untereinheiten als Rezeptoren für Kationen

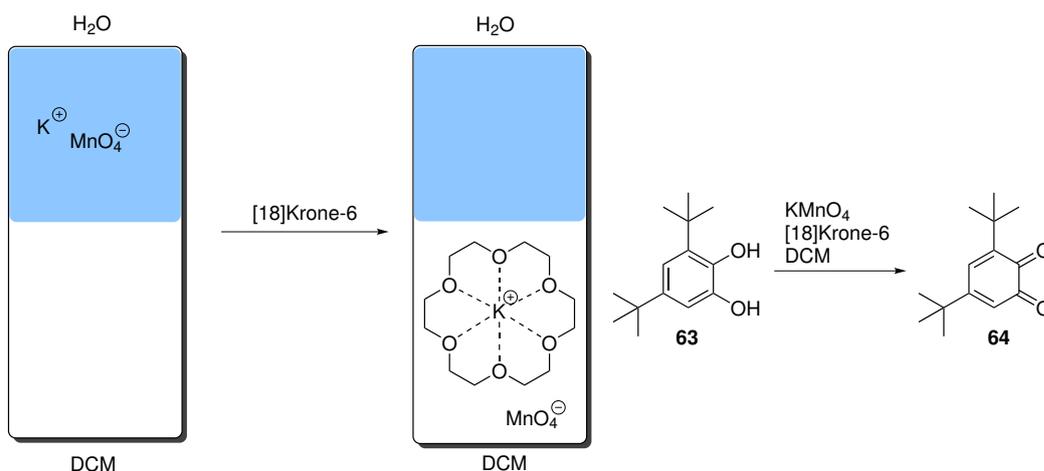


Abbildung 3.2: Phasentransferkatalyse mit [18]Krone-6.

beschriebenen makrocyclischen Pyridon-Pentamers **65**, welches die Arylierung von nicht aktivierten Aromaten mit Aryliodiden oder -bromiden in der Anwesenheit von Kalium-*tert*-butanolat vermittelt (Abbildung 3.3).^[74] Diese Reaktion besitzt ein breites Anwendungsspektrum und verläuft vermutlich über einen single-electron-transfer (SET) Mechanismus. Als katalytisch aktive Spezies wird der Kaliumkomplex von **65** angenommen, an den das *tert*-Butanolat koordiniert ist.

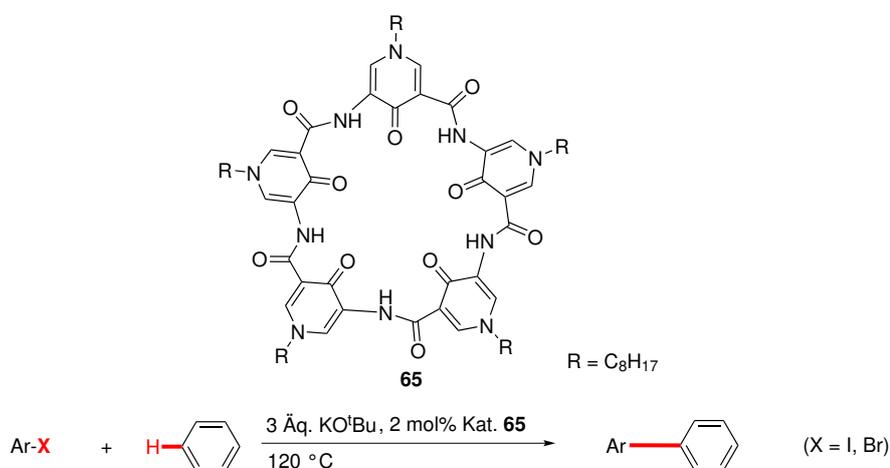


Abbildung 3.3: Übergangsmetall-freie Arylierung, katalysiert durch Pyridon-Pentamer **65**.^[74]

3.1.2 Ionenselektive Liganden

Organische Liganden, die bestimmte Metallionen selektiv binden, können Anwendungen in der chemischen Analytik oder in der Extraktion von Ionen finden. Diese Anwendungsbereiche sind z.B. in der Wiederaufbereitung von Kernbrennelementen, der Gewinnung von Seltenerden oder der Wasseraufbereitung relevant.

3.1 Einleitung

Im Hinblick auf die Bindung von Erdalkalimetallkationen zeigte die Gruppe von KERSTING, dass das in Abbildung 3.4 dargestellte Calixaren Sr^{2+} bindet.^[75] Bei Extraktionsversuchen mit synthetischen Grundwasserproben zeigte sich jedoch, dass beispielsweise Tartrate oder Harnstoffe die Extraktionsfähigkeit um 20 % senkten bzw. die Anwesenheit des Chelatkomplexbildners EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure) die Extraktion von Strontium(II) komplett inhibierte. Außerdem zeigte sich, dass das Calixaren keine hohe Differenzierung zwischen Ca^{2+} , Sr^{2+} und Ba^{2+} ermöglicht und alle drei Kationen ähnlich gut extrahiert werden. Die Strontiumaffinität von **66** könnte aber für die Abtrennung des Radionuklids ^{90}Sr , welches als gefährliches Spaltprodukt in Atomkraftwerken anfällt, interessant sein.

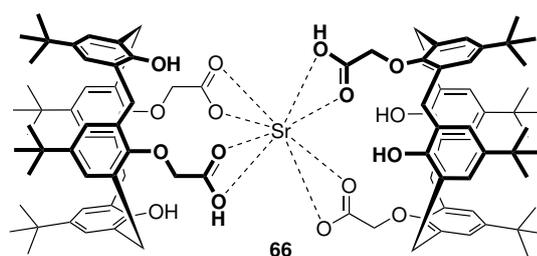


Abbildung 3.4: Calixaren zur Extraktion von Strontium.^[75]

3.1.3 Ionentransport

In biologischen System ist die Bindung und der Transport von Ionen von essenzieller Bedeutung. Hierauf beruht auch die antibiotische Aktivität des in Unterkapitel 1.1 erwähnten Cyclopeptids Valinomycin.

Der in Abbildung 3.5 dargestellte Makrocyclus **67** von SHAO und GONG bildet in Lipiddoppelschichten Kanäle, die Natriumionen transportieren.^[76] Für die Selektivität und Natriumaffinität sind unter anderem die nach Innen gerichteten Carbonyl-Gruppen verantwortlich.

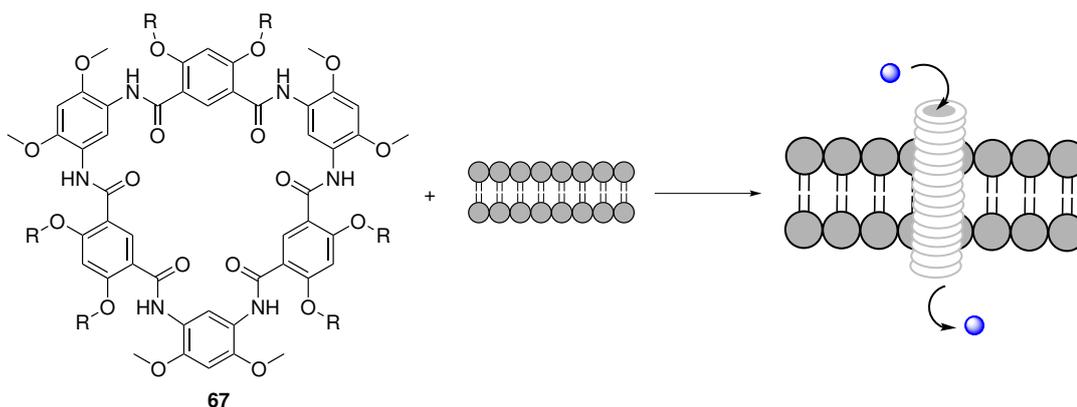


Abbildung 3.5: Aromatischer Oligo-Makrocyclus **67**, der in Lipiddoppelschichten zu Transmembrankanälen assembliert, die Natrium-Ionen transportieren.^[76]

3.2 Aufgabenstellung

Ziel dieses Teilprojekts der Arbeit war die Synthese von Cyclohexapeptiden, die in alternierender Sequenz 1-substituierte 5-Amino-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure- und L-Prolin-Untereinheiten enthalten. Diese Makrocyclen leiten sich strukturell von den von ZENG entwickelten Pyridon-haltigen makrocyclischen Kationenrezeptoren ab, enthalten aber zusätzlich α -Aminosäureuntereinheiten. Molecular Modeling Studien haben im Vorfeld ergeben, dass diese Cyclopeptide Alkalimetallionen binden sollten, wobei hierfür sechs der insgesamt neun Carbonylgruppen zur Verfügung stehen können (Abbildung 3.6). Aufgrund dieser Eigenschaften könnten die Verbindungen als Mimetika für das Antibiotikum Valinomycin interessant sein.

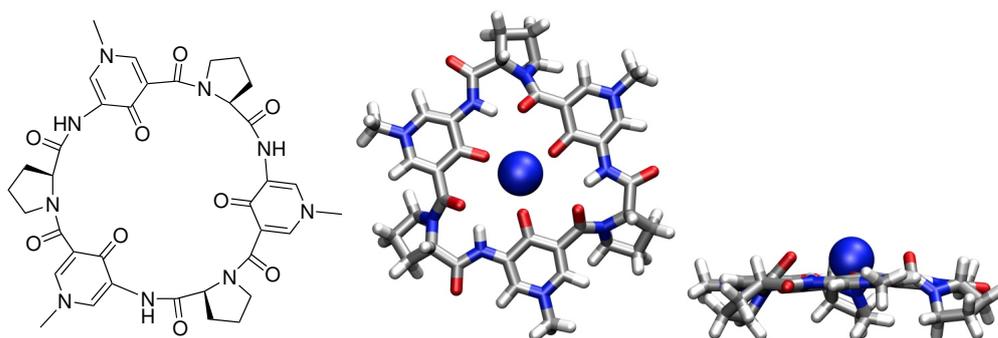


Abbildung 3.6: Mittels Molecular Modeling Studien berechnete Struktur des Natrium-Komplexes des Cyclohexapeptids **CHP-Me**.

Mit der Synthese des Cyclopeptids **CHP-Ph** mit Phenyl-Gruppen (Abbildung 3.7) in der Peripherie beschäftigte sich bereits THERESA SCHITTER im Rahmen ihrer Diplomarbeit. Diese Synthese sollte vervollständigt werden. Außerdem sollte auch das Cyclopeptid **CHP-^tBu** synthetisiert werden, in dem *tert*-Butyl-Gruppen die Löslichkeit des Makrocyclen in organischen Lösungsmitteln günstig beeinflussen könnten. Beide Cyclopeptide sollten synthetisiert, charakterisiert sowie bezüglich ihrer Kationenaffinität untersucht werden.

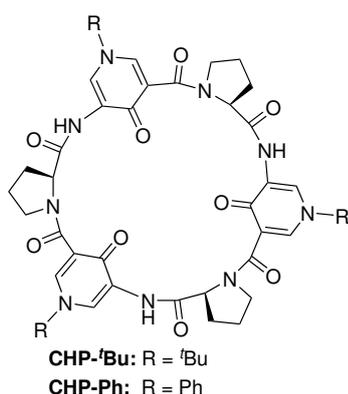
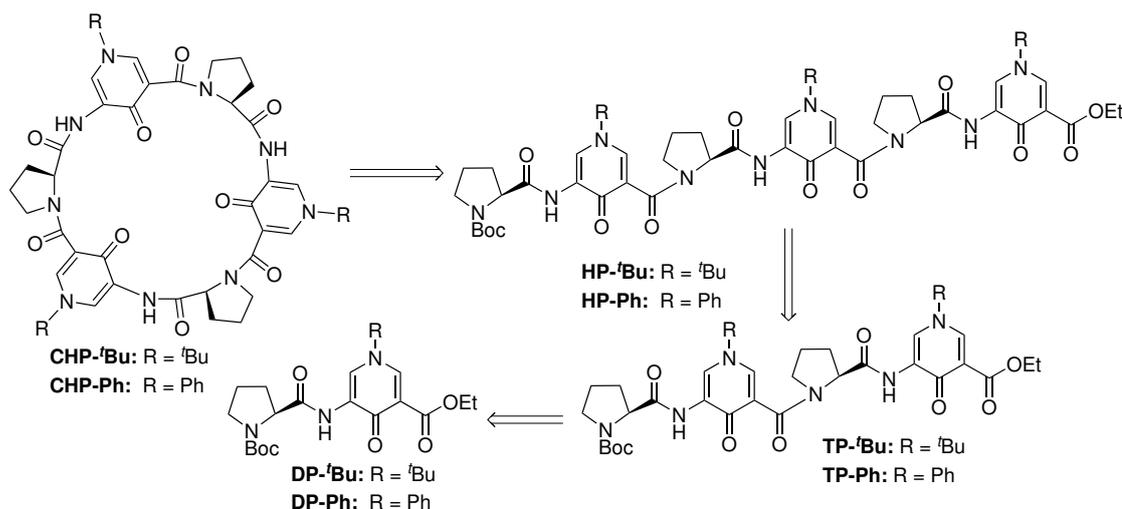


Abbildung 3.7: Zielverbindungen **CHP-^tBu** (R=^tBu) und **CHP-Ph** (R=Ph).

3.3 Ergebnisse & Diskussion

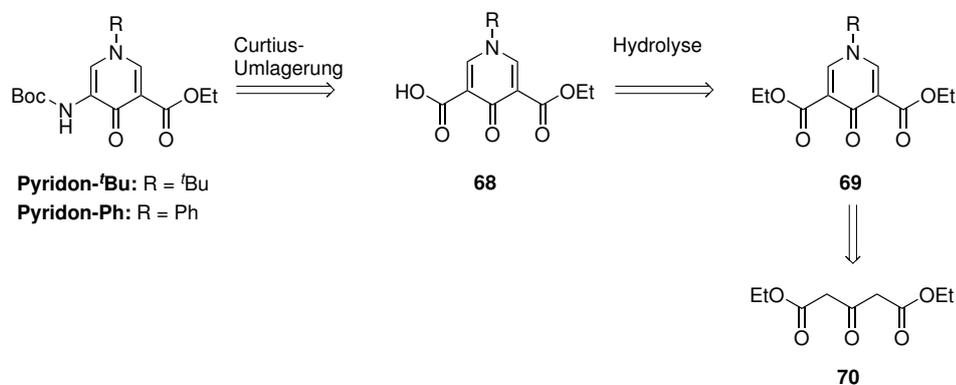
Die Zielverbindungen sind aus den entsprechenden Dipeptiden **DP-^tBu** und **DP-Ph** zugänglich (Schema 3.1). Zwei Dipeptid-Einheiten werden zum Tetrapeptid verknüpft. Dieses kann mit einem weiteren Dipeptid-Grundbaustein zum linearen Hexapeptid gekuppelt werden. In drei weiteren Schritten kann dieses schließlich ins cyclische Hexapeptid überführt werden. Die beiden Dipeptide **DP-^tBu** und **DP-Ph** werden aus den jeweiligen Aminosäurebausteinen aufgebaut, wobei die auf Pyridon basierten Aminosäuren vorher synthetisiert werden müssen.



Schema 3.1: Übersicht der Syntheseroute für die Cyclohexapeptide **CHP-^tBu** und **CHP-Ph**.

3.3.1 Synthese der Pyridon-Untereinheiten

Die heterocyclischen Aminosäure-Untereinheiten **Pyridon-Ph/-^tBu** können ausgehend vom Monoester **68** durch Curtius-Umlagerung dargestellt werden. Dieser Monoester **68** kann durch partielle Hydrolyse des Diesters **69** erhalten werden. Der Diester **69** ist ausgehend von Diethylacetondicarboxylat **70** zugänglich (Schema 3.2).

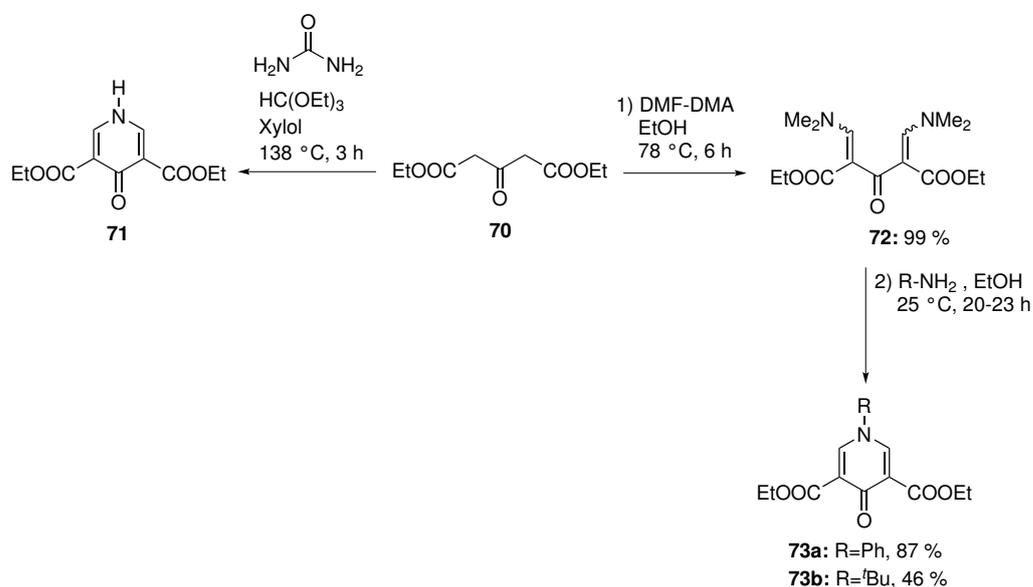


Schema 3.2: Retrosynthese des heterocyclischen Aminosäure-Derivat **Pyridon-Ph/-^tBu**.

3 Cyclohexapeptide mit Pyridon-Untereinheiten als Rezeptoren für Kationen

In ihrer Diplomarbeit beschäftigte sich THERESA SCHITTER mit der Entwicklung eines effizienten Zugangs zu den benötigten Pyridon-Derivaten.^[77] Die literaturbekannten Synthesen erwiesen sich hierbei als unzureichend. In ersten Versuchen wurde eine von ZENG beschriebene Strategie verfolgt, in der Diethylacetondicarboxylat **70** mit Harnstoff und Triethylorthoformiat in Xylol unter Rückfluss umgesetzt wurde. Das entstandene Dicarboxylat **71**, welches im Folgeschritt am Stickstoff hätte alkyliert werden sollen, wurde jedoch nur in geringen Mengen und stark mit Harnstoff verunreinigt erhalten (Schema 3.3).^[78]

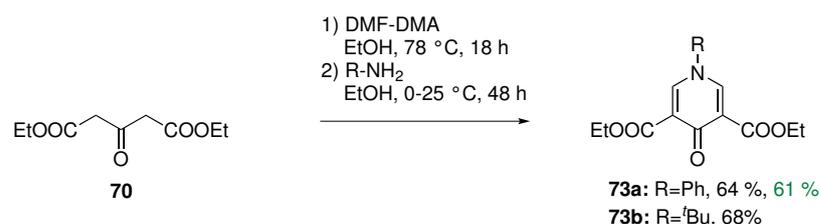
Die Vorschrift von SVETE und STANOVNIK erwies sich in weiteren Versuchen als deutlich günstiger.^[79] Sie beschrieben 2000 Synthesen einer Reihe von Pyridon-Derivaten ausgehend von Diethylacetondicarboxylat **70**, der mit *N,N*-Dimethylformamid-Dimethyl-acetal (DMF-DMA) und dann ohne Aufreinigung mit einem primären Amin umgesetzt wurde. Dabei fiel das entsprechende *N*-substituierte Derivat an, was ein entscheidender Vorteil gegenüber der anderen Syntheseroute war. Die Ausbeuten variierten je nach Amin zwischen 17–95 %.



Schema 3.3: Von T. SCHITTER verwendete Synthesen der Pyridon-Derivate.

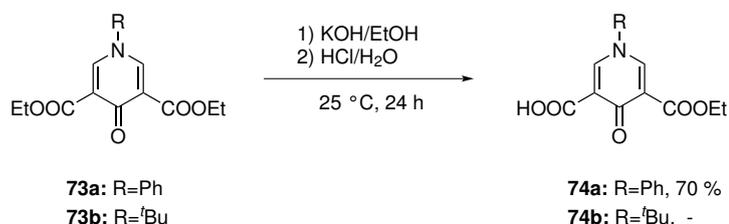
Während ihrer Arbeit fand T. SCHITTER heraus, dass nach der Vorschrift von STANOVNIK und SVETE in großem Umfang Nebenprodukte gebildet werden, wenn Methylamin eingesetzt wird. Durch die Verwendung von weniger nucleophilen Aminen, wie *tert*-Butylamin und Anilin, konnte die Bildung der Nebenprodukte vermieden werden. T. SCHITTER zeigte auch, dass die Weiterreaktion des Zwischenproduktes **72** zum Dicarboxylat **73** keine hohen Temperaturen erfordert, sondern auch bei Raumtemperatur durchgeführt werden kann. Wie aus Schema 3.3 ersichtlich wurde das 1-Phenyl-substituierte Derivat **73a** mit einer Ausbeute von 87 % erhalten und das entsprechende 1-*tert*-Butyl-Derivat **73b** mit 46 %.^[77]

3.3 Ergebnisse & Diskussion



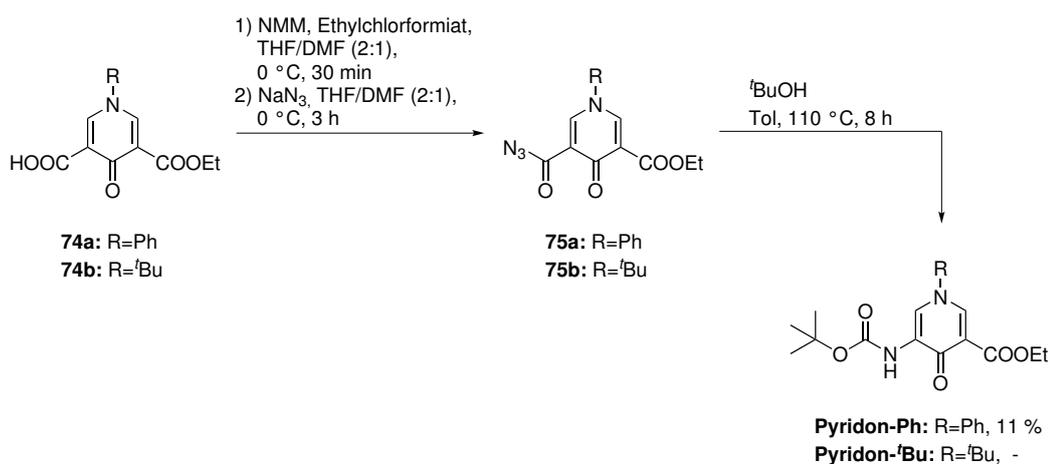
Schema 3.4: Synthese von Diester **73a** bzw. **73b**. Die Ausbeute von T. SCHITTER ist in grün angegeben.^[77]

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das 1-Phenyl-substituierte Produkt **73a** mit einer analogen Ausbeute synthetisiert. Durch leichte Veränderungen der Reaktionsbedingungen wurde die Ausbeute von **73b** von 46 % (vgl. Schema 3.3) auf 68 % gesteigert (Schema 3.4). Im darauf folgenden Schritt wurden **73a** und **73b** durch Umsetzung mit jeweils einem Äquivalent Kaliumhydroxid einfach verseift. Dabei fiel **74a** als Kaliumsalz aus der Reaktionsmischung aus und konnte nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 70 % isoliert werden.



Schema 3.5: Einseitige Hydrolyse von **73a,b** zur Carbonsäure **74a,b**.

Die Isolierung von **74b** erwies sich als schwieriger, da das intermediäre Salz nicht ausfiel. In kleinem Maßstab gelang die Abtrennung und Aufreinigung von **74b** durch Säulenchromatographie, wobei **74b** mit einer Ausbeute von 49 % erhalten wurde. In größerem Maßstab erwies sich dieses Verfahren aber nicht als praktikabel.



Schema 3.6: Bildung der Azide von **74a,b** und CURTIUS-Umlagerungen zu **Pyridon-Ph/-^tBu**.

Anschließend wurden **74a** und **74b** zunächst in die entsprechenden Azide überführt, aus

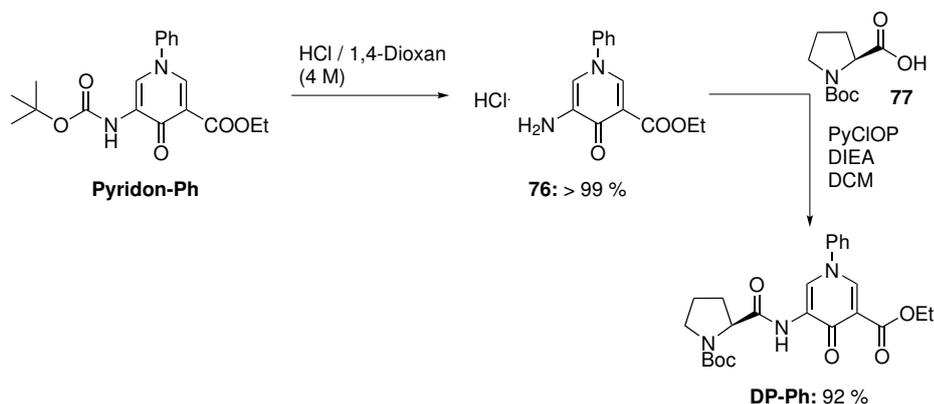
3 Cyclohexapeptide mit Pyridon-Untereinheiten als Rezeptoren für Kationen

denen durch CURTIUS-Umlagerung und Abfangen der entsprechenden Isocyanate mit *tert*-Butanol die geschützten Aminosäuren **Pyridon-^tBu** und **Pyridon-Ph** generiert wurden. Im Vergleich zu den vorherigen Arbeiten ist die Ausbeute des Boc-geschützten Bausteins **Pyridon-Ph** mit 11 % anstatt 30 % deutlich geringer. Der Einbruch der Ausbeute ist mit hoher Wahrscheinlichkeit der Maßstabsvergrößerung zuzuschreiben. Wurde zuvor von einem Maßstab von 1.5 mmol ausgegangen, so wurden hier 30 mmol verwendet. Die Aufreinigung erforderte mehrere chromatographische Schritte und eine abschließende Umkristallisation. Die Synthese des Derivates **Pyridon-^tBu** war nicht erfolgreich. Die NMR-spektroskopische Charakterisierung der nach säulenchromatographischer Aufreinigung erhaltenen Produkts ergab, dass die Verbindung nur eine und nicht zwei *tert*-Butyl-Gruppen enthielt. Darüber hinaus ist es bei der chromatographischen Aufreinigung mit einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch zur Umesterung gekommen. Eine abschließende strukturelle Charakterisierung des Produkts gelang im Rahmen der Arbeit nicht.

3.3 Ergebnisse & Diskussion

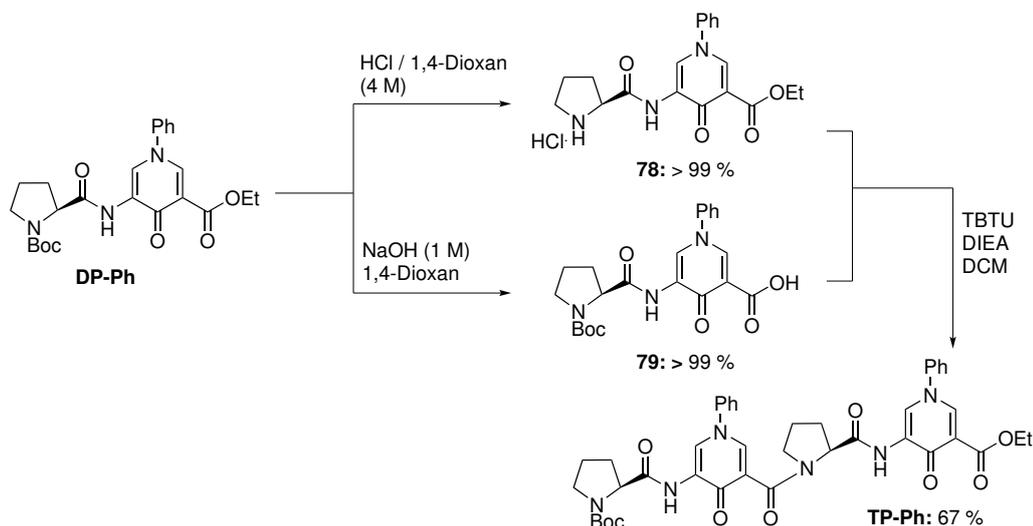
3.3.2 Synthese des Cyclohexapeptids mit Ph-4-Pyridon-Untereinheiten

Da die Synthese von **Pyridon-tBu** nicht gelang, konzentrierten sich die Arbeiten auf die Darstellung des Cyclohexapeptids mit der **Pyridon-Ph**-Untereinheit. Das **Pyridon-Ph** wurde zunächst mittels HCl in 1,4-Dioxan am N-Terminus Boc-entschützt. Die freie Säure **76** wurde in Gegenwart von PyCloP mit Boc-L-Prolin **77** gekuppelt. Das Dipeptid **DP-Ph** wurde mit einer Ausbeute von 92 % erhalten, welche 22 % höher ist als die voriger Arbeiten (Schema 3.7).



Schema 3.7: Synthese von **DP-Ph**.

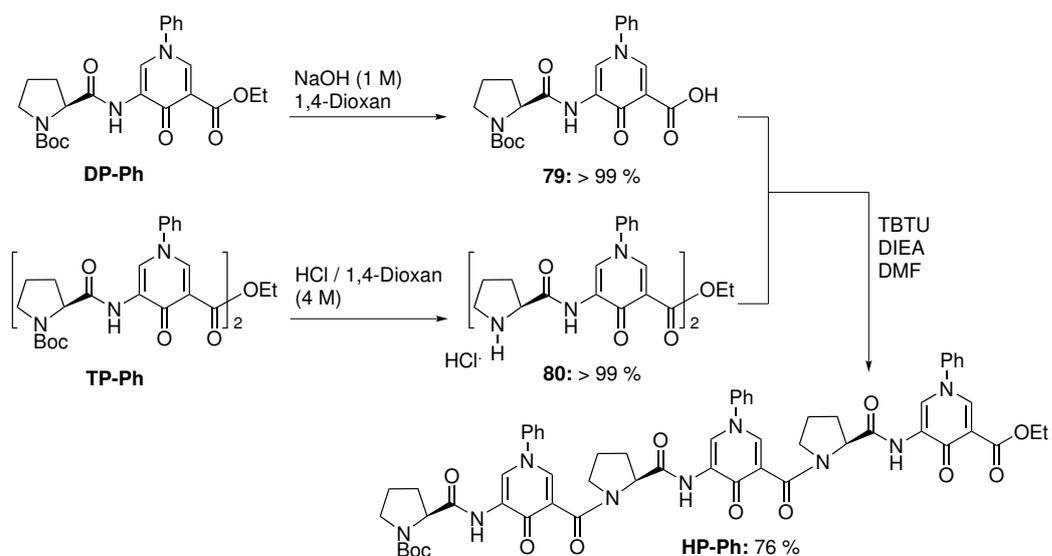
Für die Tetrapeptid Synthese wurde ein Teil des Dipeptides am N- und ein äquivalenter Teil am C-Terminus entschützt (Schema 3.8). Die beiden entschützten Dipeptide wurden anschließend mit TBTU zum Tetrapeptid **TP-Ph** umgesetzt. Auch hier konnte im Vergleich zu vorherigen Arbeiten die Ausbeute von 55 % auf 67 % erhöht werden.



Schema 3.8: Synthese des **TP-Ph**.

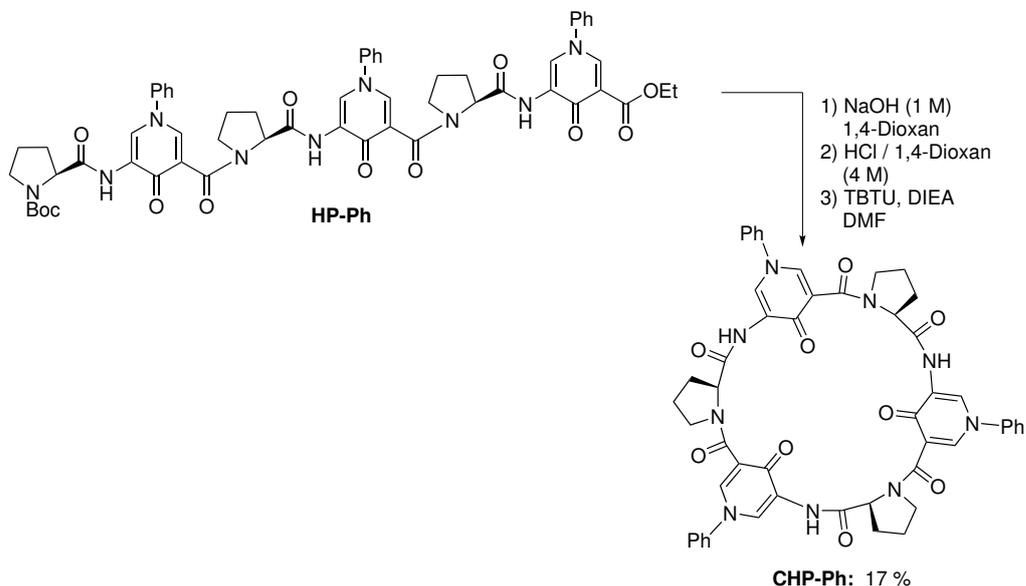
Um das lineare Hexapeptid **HP-Ph** zu gewinnen, wurde zunächst **DP-Ph** mittels NaOH verseift und **TP-Ph** am N-Terminus mit HCl in 1,4-Dioxan Boc-entschützt (Schema 3.9). Die beiden so erhaltenen einfach entschützten Peptide **79** und **80** wurden mit TBTU zum

3 Cyclohexapeptide mit Pyridon-Untereinheiten als Rezeptoren für Kationen



Schema 3.9: Synthese von **HP-Ph**.

linearen Hexapeptid **HP-Ph** gekuppelt, das mit einer Ausbeute von 76 % erhalten wurde. **HP-Ph** wurde zunächst am C- und danach am N-Terminus entschützt. Das so erhaltene Produkt wurde unter Pseudo-Hochverdünnungsbedingungen cyclisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung und Umkristallisieren wurde **CHP-Ph** mit einer Ausbeute von 17 % isoliert.



Schema 3.10: Synthese von **CHP-Ph**.

3.3.3 Spektrendiskussion von CHP-Ph

Das Produkt ist in Chloroform, Dichlormethan, Methanol, Acetonitril und Dimethylsulfoxid löslich. Die isolierte Substanz wurde mittels analytischer HPLC auf ihre Reinheit untersucht und das Chromatogramm zeigte lediglich einen Peak. Die erfolgreiche Cyclisierung wurde mittels ESI-Massenspektrometrie nachgewiesen. Wie in Abbildung 3.8 ersichtlich, zeigt das Spektrum das einfach positiv geladene Natriumaddukt von **CHP-Ph** bei einem m/z Verhältnis von 950.3 m/z als Basispeak. Die HPLC und ESI-MS belegen also, dass es sich bei dem isolierten Material um eine einheitliche Verbindung handelt, deren Zusammensetzung auf MS der des erwarteten makrocyclischen Produkts entspricht.

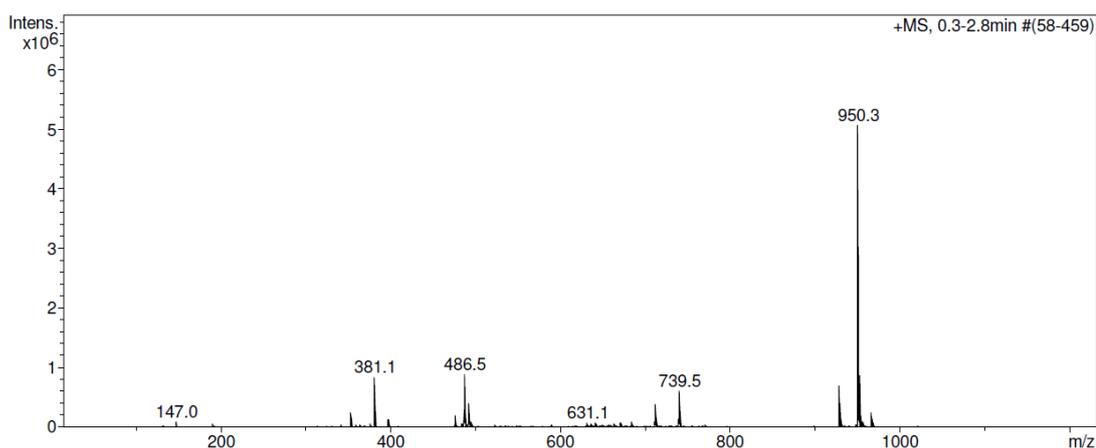


Abbildung 3.8: ESI-Massenspektrum von **CHP-Ph**. Der Peak bei 950.3 entspricht dem Natriumaddukt von **CHP-Ph**.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **CHP-Ph** in verschiedenen Lösungsmitteln sind überraschend komplex (Abb. 3.9a). In Abbildung 3.9 sind die Spektren von **CHP-Ph** in CDCl_3 , CD_3OD und DMSO-d_6 gezeigt. Alle drei Spektren enthalten eine Vielzahl Signale, wobei sich die Lagen und Anzahl der Signale durchaus unterscheiden. Dies könnte dafür sprechen, dass das Cyclopeptid in Lösung in unterschiedlichen nicht-symmetrischen Konformationen vorliegt, die in einem langsamen Gleichgewicht stehen, wobei die Art und relative Menge der Konformer durch das Lösungsmittel beeinflusst wird. Hierfür spricht, dass sich das Spektrum in DMSO-d_6 bei Zugabe eines Überschuss von Kaliumperchlorat signifikant vereinfacht. Dies könnte dafür sprechen, dass das Kaliumion des Salzes wie erwartet von dem Cyclopeptid gebunden wird, wodurch eine einzige Konformation von **CHP-Ph** stabilisiert wird. Das Spektrum d in Abbildung 3.9 zeigt aber, dass die Konformation des Cyclopeptids in dem postulierten Kalium-Komplex immer noch nicht C_3 -symmetrisch ist. So sind im aromatischen Bereich jeweils drei verschiedene Signale für die CH_2 bzw. CH_6 Protonen zu sehen und auch die Amid-Protonen besitzen unterschiedliche chemische Verschiebungen. Die drei Signale zwischen 4.3 und 5.0 ppm werden den CH_α -Protonen der Prolin-Untereinheiten zugeordnet. Auch die CH_2 - δ -Protonen spalten in drei separate Multipletts auf. Vier Multipletts, zwischen 1.5 und 2.4 ppm, die sich teilweise überlagern, werden CH_2 - β - und $-\gamma$ -Protonen zugeordnet, spalten aber offensichtlich nicht für jede Prolin-Untereinheit in ein separates Signal auf.

Die Zugabe von Natrium- oder Lithiumperchlorat bewirkt vergleichbare Veränderungen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dieses Cyclopeptids. Aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden

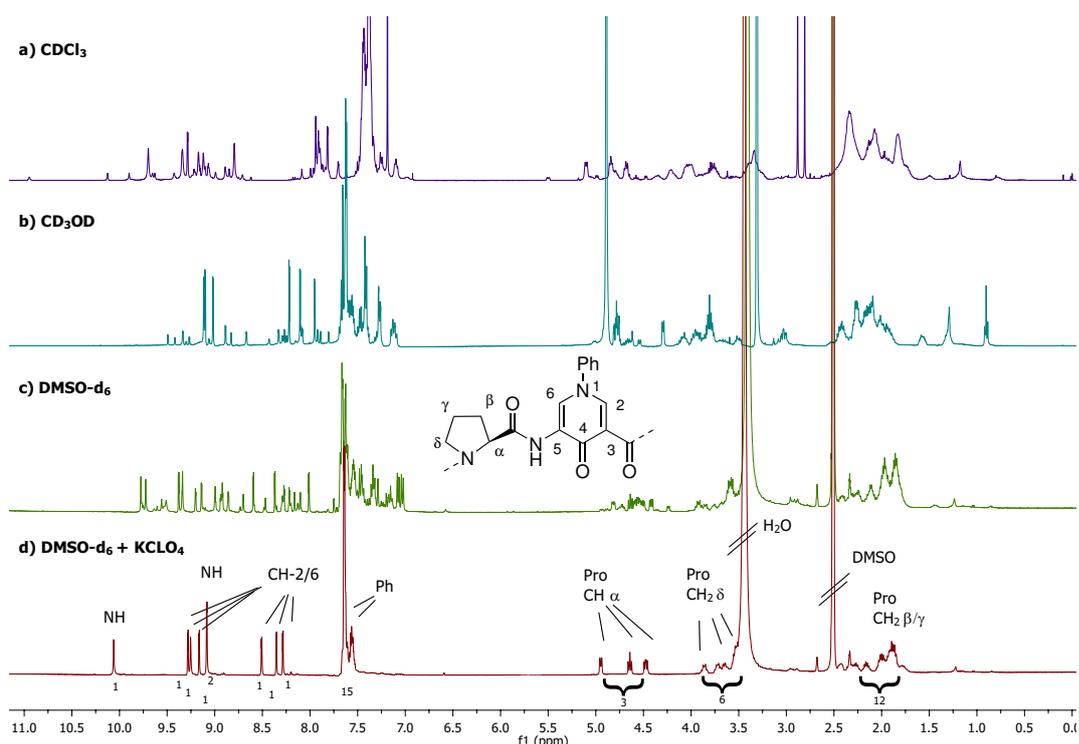


Abbildung 3.9: ¹H-NMR-Spektren von **CHP-Ph** in verschiedenen deuterierten Lösungsmitteln (a-c) und in DMSO-d₆ in Gegenwart eines Überschusses KClO₄.

Menge an **CHP-Ph** konnte im Rahmen dieser Arbeit keine weiteren systematischen Untersuchungen bezüglich der Bindungseigenschaften durchgeführt werden. Auch über die mögliche Struktur des gebildeten Komplex konnten keine näheren Informationen erhalten werden.

3.4 Zusammenfassung & Ausblick

Von den beiden Zielverbindungen konnte das cyclische Peptid **CHP-Ph** erfolgreich dargestellt werden. Die Darstellung des Analogons mit *tert*-Butylgruppen gelang nicht. Die ¹H-NMR-spektroskopische Charakterisierung von **CHP-Ph** lieferte Hinweise auf ein sehr komplexes Konformationsgleichgewicht in Lösung. In Gegenwart von KClO₄ vereinfacht sich das Spektrum, was auf die Komplexbildung des Kaliumions zurückgeführt werden könnte. Der potentiell gebildete Komplex besitzt allerdings eine geringere als die erwartete C₃-Symmetrie. In zukünftigen Untersuchungen muss **CHP-Ph** oder Derivate dieses Cyclohexapeptids resynthetisiert und ausführliche Konformationsanalysen und Bindungsstudien durchgeführt werden.

4 Experimenteller Teil

In diesem Kapitel werden die Synthesevorschriften zur Darstellung der Cyclopeptide beschrieben. Da die Grundlagen für die Darstellung und Charakterisierung der Cyclotetrapeptide und des Cyclohexapeptids die gleichen sind, wird auf eine weitere Unterteilung in diesem Kapitel verzichtet.

4.1 Verwendete Chemikalien und Reagenzien

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel waren kommerziell erhältlich (Acros, Carbolution, Combi-Blocks, Roth, Sigma-Aldrich, TCI und Wacker) und wurden, wenn nicht anders vermerkt, wie erhalten eingesetzt. Die Trocknung von Lösungsmitteln wurde nach Standardmethoden durchgeführt. Für die 6 N HCl-Lösung wurde Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (vorher über CaCl_2 getrocknet) unter Eiskühlung eingeleitet.

4.2 Apparatives & Analytische Methoden

Dünnschichtgromatographie

Es wurden Kieselgel-Aluminiumfolien 60 F254 und Glasplatten mit RP-8 Material verwendet, welche beide von der Firma Merck stammen.

EA Analyse

Elementaranalysen wurden an einem Elementaranalysator vario Micro cube der Firma Elementar Analysensysteme GmbH durchgeführt.

FT-IR Analyse

Die Schwingungsspektren der Verbindungen wurden an dem FT-IR Spektrometer Spektrum 100 der Fa. Perkin Elmer mit der Universal ATR Sampling Accessory Einheit aufgenommen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms Spectrum v6.3.5.

HPLC (analytisch)

Es wurde eine HPLC-Apparatur der Firma Dionex verwendet. Diese setzte sich aus folgenden Komponenten zusammen: ASI-100 Automated Sample Injector, P680 HPLC Pump, Thermostatted Column Compartment TCC-100, UVD170U. Es wurde eine Supelco Ascentis C18 Säule (25 cm x 4.6 cm, 5 μm) verwendet. Für die Auswertung der Chromatogramme wurde das Programm Chromeleon Version 6.7 eingesetzt.

HPLC (präparativ)

Als präparative HPLC wurde eine Kombination aus Pumpe, Autosampler, Variable Wavelength Detector und Fraction Collector der Ultimate 300 Serie von Dionex mit dem

4 Experimenteller Teil

Programm Chromeleon 6.7 und einer Supelco Ascentis C18 (25 cm x 21 mm, 5 μ m) Säule verwendet.

Kristallstrukturanalyse

Röntgentaugliche Einkristalle wurden mit einem Gemini S Ultra Röntgendiffraktometer der Firma Oxford Diffraction vermessen. Auswertungen und Verfeinerungen der Daten wurden mit den Softwarepaketen SHELXS-97 und SHELXL-97 durchgeführt. Die graphische Darstellung erfolgte mit Mercury 3.1.

Massenspektrometrie

Zur Aufnahme der ESI-Massenspektren wurde das Gerät Esquire 6000 von Bruker Daltonics eingesetzt, welches mit dem Programm Esquire Control gesteuert wurde. Die Auswertung erfolgte mit Compass Data Analysis. Die MALDI-Massenspektren wurden mit dem Gerät Bruker Daltonics Ultraflex aufgenommen und mit dem Programm Bruker Daltonics flex Analysis ausgewertet.

NMR Analyse

Die NMR-Spektren (^1H , ^{13}C) wurden mit Hilfe der FT-NMR-Geräte Bruker AVANCE III 400 oder Bruker AVANCE 600 aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, erfolgte dies bei Raumtemperatur. Die chemischen Verschiebungen (δ) der Signale sind in der Einheit ppm angegeben. Die Lösungsmittelrestsignale der verwendeten deuterierten Lösungsmittel wurden als interner Standard verwendet.^[80] Die wichtigsten sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 4.1: Lösungsmittelrestsignale verschiedener deuterierter Lösungsmittel.^[80]

Lösungsmittelrestpeak	CD ₂ Cl ₂	CDCl ₃	DMSO-d ₆	CD ₃ CN	CD ₃ OD
^1H (ppm)	5.32	7.26	2.50	1.94	3.31
^{13}C (ppm)	53.84	77.16	39.52	1.32	49.00

Die Spinmultiplizitäten werden durch folgende Abkürzungen beschrieben: s (Singulett), br (breites Signal), d (Dublett), t (Triplett) und m (Multipllett). Kopplungskonstanten J werden in Hz angegeben. Für eine eindeutige Zuordnung wurden, wenn nötig, 2D-NMR-Methoden angewendet.

Polarimetrie

Die Drehwerte wurden mit dem JASCO P-2000 Polarimeter ermittelt. Die Auswertung erfolgte mithilfe des Programms Polarimeter SpectraManager.

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Müller SPM-X300 in einseitig geschlossenen Glaskapillaren (80 mm x 1.0 mm) bestimmt.

Säulenchromatographie

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Produkte durch präparative Flash-Chromatographie aufgereinigt. Es wurde Kieselgel Silica 60 mit einer Partikelgröße von 0.04 bis 0.063 mm der Firma Macherey-Nagel verwendet. Die RP-Säulen wurden mit Säulenmaterial LiChroprep RP-8 (40–63 μm) der Firma Merck gepackt.

4.3 Nomenklatur

Für die Bezeichnung der Aminosäuren und deren Sequenz wurde der übliche Dreibuchstaben-Code zugrunde gelegt (Pro: Prolin, Ala: Alanin, Phe: Phenylalanin, Glu: Glutaminsäure). Links befindet sich das N-terminale Ende, rechts das C-terminale. Der N-Terminus kann frei sein ($R=H$) oder zum Beispiel durch eine Boc-Gruppe geschützt. Dies gilt ebenso für den C-Terminus. Hier zeigt ein $R=OH$ die freie Carbonsäure an oder ($R=OMe$, $R=OBn$) die jeweiligen Ester (Abbildung 4.1 A). Prolinderivate mit Substituenten in 4-Position werden bei $X=OH$ als Hydroxyprolin (Hyp), bei $X=N_3$ als Azidoprolin (Azp) bzw. bei $X=NH_2$ als Aminoprolin (Apr) bezeichnet. Die Konfigurationen der jeweiligen Substituenten sind $4R$ bei Hyp und $4S$ bei Azp und Apr. Bei der Zuordnung der NMR-Signale werden die

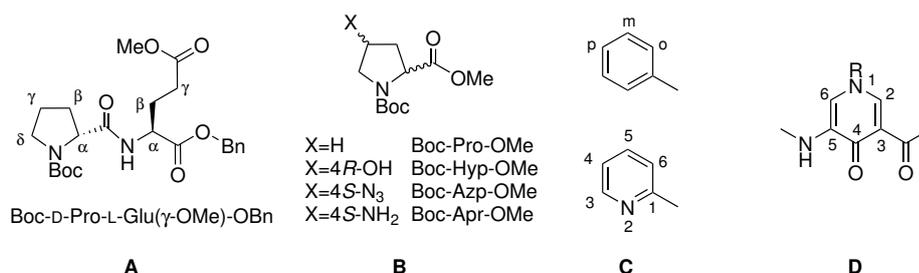


Abbildung 4.1: Zusammenfassung der für die Bezeichnung der beschriebenen Verbindungen verwendete Nummerierung und Nomenklatur.

Positionen der Protonen in den Aminosäuren mit alpha, beta, gamma oder delta bezeichnet (A). Handelt es sich um aromatische Gruppen (C), sind die Positionen entweder von 1 bis 6 durchnummeriert oder mit ortho (o), meta (m) und ggf. para (p) bezeichnet. Die Nummerierung der Positionen in den Pyridon-Untereinheiten wurden entsprechend Abbildung 4.1 D getroffen.

4.4 Synthesevorschriften

4.4.1 Allgemeine Synthesevorschriften

Boc-Entschützung

Ein Äquivalent der zu entschützenden Verbindung wurde in 1,4-Dioxan (20 ml/mmol) gelöst und über einen Tropftrichter wurde 6 N HCl-Lösung in 1,4-Dioxan (10 ml/mmol) innerhalb einer Stunde zugetropft, wobei die Reaktionsmischung mit einem Eisbad gekühlt wurde. Bei Raumtemperatur wurde die Lösung so lang gerührt, bis die Reaktion vollendet war, typischerweise 2 h. Der Reaktionsverlauf wurde mittels RP-DC kontrolliert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet.

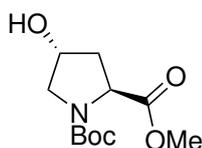
Ester-Entschützung durch Verseifung

Ein Äquivalent des Edukts wurde in 1,4-Dioxan (20 ml/mmol) gelöst, mit Natronlauge (1 M, 1.3 Äq.) versetzt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurden dest. Wasser (20 ml/mmol) hinzugefügt und das 1,4-Dioxan am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde zweimal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mittels 3%-iger wässriger KHSO_4 -Lösung auf einen pH-Wert von 2 eingestellt und anschließend dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Vorschrift zur hydrogenolytischen Spaltung der Benzyl-Schutzgruppe

Ein Äquivalent des Edukts wurde in Methanol (35 ml/mmol) gelöst und in wenig DCM suspendiert Palladium auf Kohle (10%, 70 mg/mmol) hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre durchgeführt. Nach beendeter Reaktion wurde das Gemisch über Celite filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt und mit Chloroform versetzt und weiter eingeengt. Das Produkt wurde am Hochvakuum getrocknet. In den meisten Fällen entsteht ein schaumiger Feststoff, welcher ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt werden kann.

4.4.2 Boc-Hyp-OMe (53)

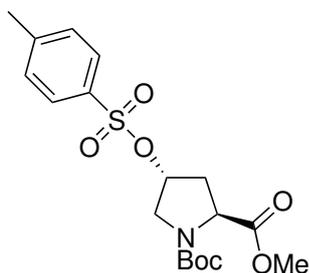


L-Hydroxyprolinmethylester Hydrochlorid (3.0 g, 16.5 mmol, 1 Äq.) wurde in 1,4-Dioxan/Wasser, 2:1 (v/v) (45 ml) suspendiert. Es wurden Di-*tert*-butyldicarbonat (4.0 g, 18.4 mmol, 1.1 Äq.) und Triethylamin (4.0 ml, 28.9 mmol, 1.7 Äq.) zugefügt, während das Reaktionsgemisch mit Hilfe eines Eisbads gekühlt wurde. Es wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (90 ml) aufgenommen und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde anschließend zweimal mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 0.5 N Salzsäure, Wasser, 5%-iger wässriger Na₂CO₃-Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung (je 20 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde zuletzt über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt durch Trocknen im Hochvakuum erhalten.

Ausbeute: 3.7 g (92%), farbloses Öl

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ(ppm) 4.48 (s, 1H, OH), 4.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H, CH-α), 3.72 (s, 3H, COOMe), 3.65-3.41 (m, 2H, CH₂-γ, CH₂-δ), 2.39-2.14 (m, 2H, CH₂-δ, CH₂-β), 2.09-2.05 (m, 1H, CH-β), 1.45-1.40 (2 s, 9H, Rotamer, Boc-^tBu).

4.4.3 Boc-(TsO)Pro-OMe (54)

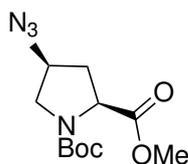


Die Aminosäure **53** (3.7 g, 15.0 mmol, 1 Äq.) wurde in DCM (14 ml) gelöst und mit Pyridin (14.0 ml, 173.5 mmol, 12 Äq.) und Tosylchlorid (11.9 g, 62.4 mmol, 4 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde unter Stickstoff über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und je dreimal mit 10%-iger wässriger Na_2CO_3 -Lösung und Wasser (je 30 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (EE/Pentan, 1:2 (v/v)).

Ausbeute: 5.4 g (90%), farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$: [400 MHz, CDCl_3] δ (ppm) 7.82-7.74 (m, 2H, Ts-CH-o), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ts-CH-m), 5.08-4.99 (m, 1H, CH- γ), 4.35 (m, 1H, CH- α), 3.71 (s, 3H, COOMe), 3.66-3.49 (m, 2H, CH_2 - δ), 2.59-2.38 (m, 1H, CH_2 - β), 2.45 (s, 3H, Ts-Me), 2.18-2.06 (m, 1H, CH_2 - β), 1.41-1.38 (s, 9H, Rotamer, Boc- t Bu).

4.4.4 Boc-Azp-OMe (55)

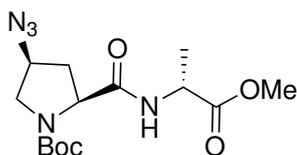


Verbindung **54** (5.5 g, 13.7 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF (40 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde unter Stickstoffgegenstrom Natriumazid (1.8 g, 27.4 mmol, 2 Äq.) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 4 h auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde das DMF unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser, 10%-iger wässriger Na_2CO_3 -Lösung und mit gesättigter NaCl-Lösung (je 30 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 3.6 g (96%), gelbliches Öl

$^1\text{H-NMR}$: [200 MHz, CDCl_3] δ (ppm) 4.27-4.41 (m, 1 H, CH- γ), 4.07-4.14 (m, 1 H, CH- α), 3.63-3.77 (m, 1 H, CH_2 - δ), 3.73 (s, 3 H, COOMe), 3.41-3.51 (m, 1 H, CH_2 - δ), 2.40-2.49 (m, 1 H, CH_2 - β), 2.09-2.20 (m, 1 H, CH_2 - β), 1.42 (2 s, 9H, Rotamer, Boc- t Bu).

4.4.5 Boc-Azp-D-Ala-OMe (DP-AzpAla)



Die Aminosäure **55** (3.5 mmol, 1 Äq.) wurde entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift 4.4 unter basischen Bedingungen am C-Terminus entschützt. Das Produkt **3** (0.9 g, 3.5 mmol, 1 Äq.) und D-Ala-OMe-HCl (0.5 g, 3.6 mmol, 1 Äq.) wurden in DMF (80 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde TBTU (1.3 g, 3.9 mmol, 1.1 Äq.) zugefügt. Zuletzt wurde DIEA (1.8 ml, 10.5 mmol, 3 Äq.) zugesetzt und das Reaktionsgemisch für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das DMF im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (EE/Pentan, 1:1 (v/v)).

Ausbeute: 0.84 g (70%), farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 65°C

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*₆] δ (ppm) 8.30 (2 d, *J* = 7.3 Hz, 1H, NH), 4.38–4.24 (m, 2H, Ala-, Azp-CH- α), 4.20–4.09 (m, 1H, Azp-CH- γ), 3.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, Azp-CH₂- δ), 3.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, Azp-CH₂- δ), 3.60 (s, 3H, COOMe), 3.21 (dd, *J* = 11.1, 4.8 Hz, 1H, Azp-CH₂- β), 1.96–1.76 (m, 1H, Azp-CH₂- β), 1.36 (2 s, 9H, Rotamer, Boc-^tBu), 1.27 (2 s, 3H, Rotamer, Ala-Me).

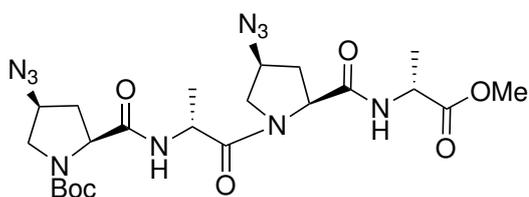
¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-*d*₆] δ (ppm) 172.79 (2C, Ala-, Azp-C=O), 153.24 (C, Boc-C=O), 79.16 (C, Boc-C(CH₃)₃), 58.59 (C, Azp-CH- α), 57.45 (C, Ala-CH- α), 51.87 (C, Azp-CH- γ), 50.90 (C, Azp-CH₂- δ), 47.45 (C, COOMe), 35.63 (C, Azp-CH₂- β), 27.91 (3C, Boc-C(CH₃)₃), 17.15 (C, Ala-CH₃).

CHN-Analyse: C₁₄H₂₃N₅O₅, *M_w* = 341.36, ber. C: 49.26H: 6.79 N: 20.52, gef. C: 49.51 H: 6.49 N: 20.34

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 7.9$ (*c* = 1, DCM)

MALDI/TOF-MS: *m/z* = 364.1 [M+Na]⁺ (100%), 241.9 [M-Boc]⁺ (66%), 380.1 [M+K]⁺ (53%).

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3283 (w), 3079 (w), 2983 (w), 2941 (w), 2103 (s, -N₃), 1747 (s), 1693 (s), 1653 (s), 1553 (m), 1476 (w), 1448 (m), 1401 (s), 1365 (s), 1336 (m), 1256 (s), 1211 (s), 1159 (s), 1112 (s), 1065 (m), 1048 (m), 1004 (m), 973 (w), 937 (m), 877 (m), 833 (w), 806 (w), 788 (w), 775 (w), 765 (w), 724 (m), 703 (m), 680 (w).

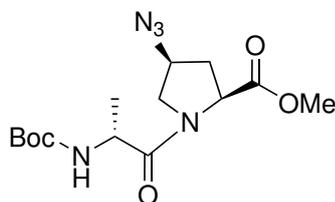
4.4.6 Boc-[Azp-D-Ala]₂-OMe (TP-AzpAla)

Das Dipeptid **DP-AzpAla** (0.3 g, 0.93 mmol, 1 Äq.) wurde nach der allgemeinen Vorschrift am C-Terminus entschützt. Eine äquivalente Menge wurde nach der allgemeinen Vorschrift Boc-entschützt. Die beiden Produkte wurden in DMF (15 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurden TBTU (0.4 g, 1.25 mmol, 1.3 Äq.) und DIEA (0.6 ml, 2.8 mmol, 3 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde abkondensiert. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen und säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM/Isopropanol/NEt₃, 1:3:0.1 (v/v/v)).

Ausbeute: 0.85 g (66%), hellgelbes Öl

MALDI/TOF-MS: $m/z = 573.3 [M+Na]^+$ (100%), $589.3 [M+K]^+$ (25%), $451.2 [M-Boc+H]^+$ (14%).

4.4.7 Boc-D-Ala-Azp-OMe (DP-AlaAzp)



Boc-Azp-OMe **55** (2.1 g, 7.6 mmol) wurde laut der Vorschrift unter 4.4 Boc-entschützt. Das Produkt (1.5 g, 7.6 mmol, 1 Äq.) und Boc-D-Ala-OH (1.4 g, 7.6 mmol, 1 Äq.) wurden in DCM (100 ml) vorgelegt. Es wurden TBTU (3.2 g, 9.9 mmol 1.3 Äq.) und DIEA (4.0 ml, 22.7 mmol, 3 Äq.) hinzugefügt. Anschließend wurde der pH-Wert der Lösung mit DIEA auf 8 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (EE/Hexan, 1.2:1 (v/v)).

Ausbeute: 2.2 g (86%), farbloses Öl

¹H-NMR: [400 MHz, 100 °C, DMSO-d₆] δ (ppm) 6.31 (s, 1H, NH), 4.64 (br s, 1H, Azp-CH- α), 4.43-4.35 (m, 1H, Ala-CH- α), 4.23 (bs, 1H, Azp-CH- γ), 3.88 (bs, 1H, Azp-CH₂- δ), 3.68 (s, 3H, COOMe), 3.49 (bs, 1H, Azp-CH₂- δ), 2.59-2.52 (m, 1H, Azp-CH₂- β), 2.09 (bs, 1H, Azp-CH₂- β), 1.41 (s, 9H, Boc-^tBu), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H, Ala-Me).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 172.33, 171.98 (C, Ala-C=O), 171.22, 171.07 (C, Azp-C=O), 155.42, 154.87 (C, Boc-C=O), 78.34, 78.17 (C, Boc-C(CH₃)₃), 58.97 (C, Azp-CH- α), 57.81, 57.48, 57.37 (C, Ala-CH- α), 52.60, 51.93 (C, Azp-CH- γ), 51.36, 50.83 (C, Azp-CH₂- δ), 47.39, 47.16 (C, COOMe), 35.69, 33.65 (C, Azp-CH₂- β), 28.22, 27.77 (3 C, Boc-C(CH₃)₃), 17.17, 17.11 (C, Ala-CH₃).

4.4 Synthesevorschriften

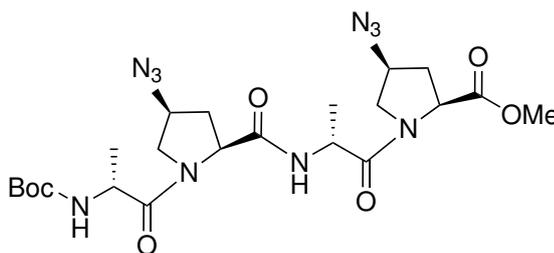
CHN-Analyse: C₁₄H₂₃N₅O₅, M_W = 341.36, ber. C: 49.26 H: 6.79 N: 20.52, gef. C: 49.38 H: 6.94 N: 20.22

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -3.1$ (c = 1, CHCl₃)

MALDI/TOF-MS: m/z = 364.1 [M+Na]⁺ (100%), 380.0 [M+K]⁺ (23%).

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3309 (w), 2979 (w), 2105 (s, -N₃), 1746 (m), 1699 (s), 1647 (s), 1506 (m), 1431 (s), 1393 (m), 1365 (s), 1245 (s), 1198 (s), 1159 (s), 1092 (m), 1052 (s), 1025 (m), 949 (w), 860 (w), 782 (w), 621 (w).

4.4.8 Boc-[D-Ala-Azp]₂-OMe (TP-AlaAzp)

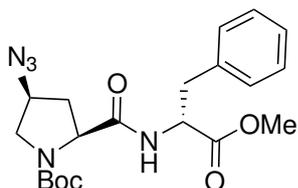


Dipeptid **DP-AlaAzp** (0.77 g, 2.3 mmol, 1 Äq.) wurde nach der allgemeinen Vorschrift am C-Terminus entschützt. Ein äquivalenter Teil wurde Boc-entschützt. Beide Produkte wurden in trockenem DCM (46 ml) gelöst. Es wurden TBTU (1.0 g, 3.2 mmol 1.3 Äq.) und DIEA (1.2 ml, 7.2 mmol, 3 Äq.) hinzugefügt. Anschließend wurde der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von DIEA auf 8 eingestellt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das DCM wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM/Isopropanol/NEt₃, 1:3:0.1 (v/v/v)).

Ausbeute: 1.0 g, (81%), hellgelbes Öl

MALDI/TOF-MS: m/z = 573.4 [M+Na]⁺ (100%), 589.4 [M+K]⁺ (6%).

4.4.9 Boc-Azp-D-Phe-OMe (DP-AzpPhe)



Die Aminosäure **55** (6.5 g, 24.4 mmol) wurde entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift 4.4 am C-Terminus entschützt. Dieses Produkt (1.6 g, 6.5 mmol, 1 Äq.) und D-Phe-OMe-HCl (1.4 g, 6.5 mmol, 1 Äq.) wurden in trockenem DCM (85 ml) gelöst. Es wurden TBTU (2.3 g, 7.1 mmol 1.1 Äq.) und DIEA (3.3 ml, 19.2 mmol, 3 Äq.) hinzugefügt. Anschließend wurde der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von DIEA auf 8 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das DCM wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (EE/Hexan, 1,2:1 (v/v)).

Ausbeute: 2.6 g, (99%), hellgelbes Öl

Schmelzpunkt: 78 °C

¹H-NMR: [600 MHz, 100 °C, DMSO-*d*₆] δ (ppm) 7.69 (br s, 1H, NH), 7.30-7.13 (m, 5H, Phe arom. H), 4.64 (td, *J* = 8.0, 6.1 Hz, 1H, Phe-CH-α), 4.26-4.14 (m, 2H, Azp-CH-α, Azp-CH-γ), 3.70 (dd, *J* = 11.2, 6.5 Hz, 1H, Azp-CH₂-δ), 3.63 (s, 3H, COOMe), 3.18 (dd, *J* = 11.2, 5.2 Hz, 1H, Azp-CH₂-δ), 3.04 (ddd, *J* = 22.1, 14.1, 7.0 Hz, 2H, Phe-CH₂-β), 2.45-2.39 (m, 1H, Azp-CH₂-β), 1.82-1.74 (m, 1H, Azp-CH₂-β), 1.38 (s, 9H, Boc-*t*Bu).

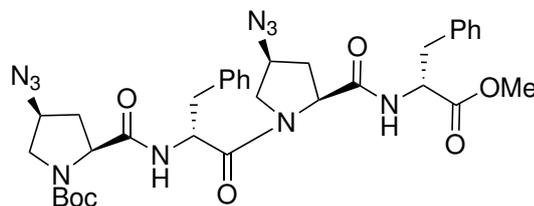
¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-*d*₆] δ (ppm) 137.2 (C, Phe-CH-1), 129.1 (2C, Phe-CH-m), 128.3 (2C, Phe-CH-o), 126.5 (C, Phe-CH-p), 79.0 (C, Boc-C(CH₃)₃), 58.1 (C, Phe-CH-α), 52.9 (C, Azp-CH-γ), 51.7 (C, COOMe), 37.0 (C, Phe-CH₂-β), 27.8 (3C, Boc-C(CH₃)₃).

CHN-Analyse: C₂₀H₂₇N₅O₅, M_W = 417.46, ber. C: 57.54 H: 6.52 N: 16.78, gef. C: 57.53 H: 6.45 N: 16.74

Drehwert: [α]_D²¹ = -16.6 (c = 1, DCM)

MALDI/TOF-MS: *m/z* = 456.9 [M+K]⁺ (100%), 441.2 [M+Na]⁺ (92%), 471.7 [M+DHB-Boc+2H]⁺ (47%), 493.4 [M+DHB-Boc+Na]⁺ (20%), 509.2 [M+DHB-Boc+K]⁺ (11%).

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3281 (w), 3089 (w), 2980 (w), 2101 (s, -N₃), 1740 (m), 1693 (s), 1663 (s), 1606 (w), 1557 (m), 1499 (w), 1479 (m), 1445 (m), 1391 (s), 1366 (s), 1322 (m), 1252 (s), 1155 (s), 1120 (s), 1018 (m), 960 (m), 921 (m), 904 (w), 872 (m), 832 (w), 759 (m), 697 (m), 678 (m), 575 (w).

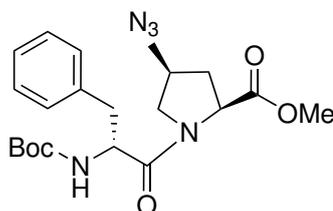
4.4.10 Boc-[Azp-D-Phe]₂-OMe (TP-AzpPhe)

Das Dipeptid **DP-AzpPhe** (51 mg, 0.12 mmol, 1 Äq.) wurde nach der allgemeinen Vorschrift am C-Terminus entschützt. Eine äquivalente Menge wurde Boc-entschützt. Die Produkte wurden in DCM (3 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurden TBTU (558 mg, 0.18 mmol, 1.3 Äq.) und DIEA (0.15 ml, 0.88 mmol, 3 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und säulenchromatographisch aufgereinigt (DCM/Isopropanol/ NEt₃, 1:3:0.1 (v/v/v)).

Ausbeute: 9 mg, (10%), hellgelbes Öl

MALDI/TOF-MS: m/z = 741.3 [M+K]⁺ (100%), 725.3 [M+Na]⁺ (31%).

4.4.11 Boc-D-Phe-Azp-OMe (DP-PheAzp)



Boc-D-Phenylalanin (0.56 g, 2.11 mmol, 1 Äq.) und Azp-OMe-HCl (0.44 g, 2.11 mmol, 1 Äq.) wurden in trockenem Dichlormethan (40 ml) gelöst. Zu dieser Mischung wurden TBTU (0.75 g, 2.32 mmol, 1.1 Äq.) und DIEA (0.82 g, 1.08 ml, 6.33 mmol, 3 Äq.) zugegeben und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und das Produkt durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 1:1.25 (v/v)) aufgereinigt. Das Lösungsmittel wurde aus den vereinigten Produktfraktionen destillativ entfernt.

Ausbeute: 800 mg, (91%), farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 125°C

¹H-NMR: [600 MHz, 100°C, DMSO-d₆] δ (ppm) 7.18–7.28 (m, 5H, Phe arom. H), 6.35 (br s, 1H, NH), 4.43 (br s, 2H, Phe-, Azp-CH-α), 4.24 (br s, 1H, Azp-CH₂-δ), 3.72 (s, 1H, Azp-CH-γ), 3.67 (s, 3H, COOMe), 3.47 (m, 1H, Azp-CH₂-δ), 2.95–2.99 (m, 1H, Phe-CH₂-β), 2.84–2.88 (m, 1H, Phe-CH₂-β), 2.48 (br s, 1H, Azp-CH₂-β), 2.01 (br s, 1H, Azp-CH₂-β), 1.35 (s, 9H, Boc-^tBu).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 171.0 (C, Azp-C=O), 170.2 (C, Phe-C=O), 155.0 (C, Boc-C=O), 137.7 (C, Phe-CH-1), 129.3 (2C, Phe-CH-m), 128.0 (2C, Phe-CH-o), 126.1 (C, Phe-CH-p), 78.0 (C, Boc-C(CH₃)₃), 58.6 (C, Azp-CH-α), 57.0 (C, Phe-CH-α), 53.2 (C, Azp-CH-γ), 51.8 (C, COOMe), 50.7 (C, Azp-CH₂-δ), 36.9 (C, Phe-CH₂-β), 33.4 (C, Azp-CH₂-β),

4 Experimenteller Teil

28.0 (3C, Boc-C(CH₃)₃).

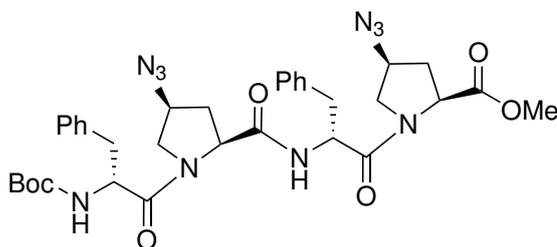
CHN-Analyse: C₂₀H₂₇N₅O₅, M_W = 417.47, ber. C: 57.54 H: 6.52 N: 16.78, gef. C: 57.54 H: 6.66 N: 16.77

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -39.9$ (c = 1, DCM)

ESI-MS: m/z = 857.2 [M·M+Na]⁺ (100%), 418.1 [M+H]⁺ (79%), 440.1 [M+Na]⁺ (24%), 835.2 [M·M+H]⁺ (16%).

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3347 (w), 3059 (w), 3029 (w), 2976 (m), 2957 (w), 2932 (w), 2889 (w), 2130 (w), 2095 (m, -N₃), 1752 (m), 1699 (s), 1645 (s), 1602 (w), 1492 (w), 1465 (w), 1431 (m), 1390 (w), 1363 (m), 1343 (m), 1309 (w), 1272 (m), 1256 (w), 1227 (w), 1176 (s), 1112 (m), 1088 (w), 1052 (m), 1023 (m), 1000 (w), 971 (w), 950 (w), 920 (w), 890 (w), 848 (w), 819 (w), 799 (w), 775 (w), 753 (w), 703 (m), 680 (m), 645 (w), 620 (w), 588 (w).

4.4.12 Boc-[D-Phe-Azp]₂-OMe (TP-PheAzp)



Das Dipeptid **DP-PheAzp** (0.9 g, 2.1 mmol, 1 Äq.) wurde nach der allgemeinen Vorschrift am C-Terminus entschützt. Eine äquivalente Menge wurde Boc-entschützt. Die Produkte wurden in DCM (42 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurden TBTU (0.81 g, 2.52 mmol, 1.2 Äq.) und DIEA (0.93 g, 1.22 ml, 7.14 mmol, 3.4 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (EE) aufgereinigt. Das Lösungsmittel wurde aus den vereinigten Produktfraktionen destillativ entfernt und das Produkt erneut chromatographisch aufgereinigt (Isopropanol/DCM/NEt₃, 3:1:0.1 (v/v/v)).

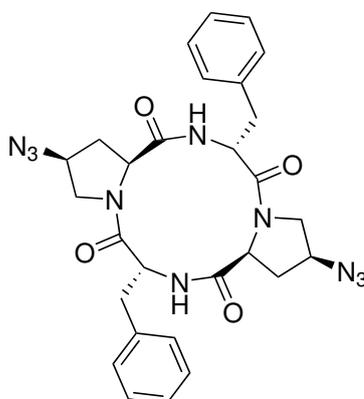
Ausbeute: 1.4 g, (94%), farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 61°C

CHN-Analyse: C₃₄H₄₂N₁₀O₇ + H₂O, M_W = 720.79, ber. C: 6.66 H: 6.15 N: 19.43, gef. C: 57.12 H: 6.61 N: 19.25

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -24.8$ (c = 1, DCM)

ESI-MS: m/z = 725.2 [M+Na]⁺ (100%), 703.2 [M+H]⁺ (58%), 741.2 [M+K]⁺ (26%), 1427.4 [M·M+Na]⁺ (8%) .

4.4.13 *cyclo*[D-Phe-Azp]₂ (CP-PheAzp)

Das lineare Tetrapeptid **TP-PheAzp** wurde zunächst am C- und dann am N-Terminus gemäß den jeweiligen Vorschriften unter 4.4 geschützt. Das vollständig geschützte lineare Tetrapeptid (1.3 g, 2.1 mmol, 1 Äq.) wurde in entgastem DMF (150 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit DIEA (3.5 ml, 20.5 mmol, 10 Äq.) auf einen pH-Wert von 10 eingestellt. Diese Lösung wurde innerhalb von 6 h langsam zu einer Lösung von TBTU (3.2 g, 9.9 mmol, 5 Äq.) und DIEA (5.5 ml, 31.5 mmol, 15 Äq.) in 350 ml entgastem DMF bei einer Temperatur von 40°C zugetropft. Zwischendurch wurde regelmäßig der pH-Wert kontrolliert und gegebenenfalls wieder auf 8 eingestellt. Nach beendeter Zugabe wurde noch für eine Stunde bei 40°C weiter gerührt. Das Lösungsmittel wurde abkondensiert und der Rückstand in DCM aufgenommen, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Die Suspension wurde mit MeOH versetzt und zentrifugiert. Der Überstand wurde abdekantiert und der farblose Feststoff mit MeOH aufgeschlämmt und erneut zentrifugiert. Dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt. Das so erhaltene saubere Produkt wurde im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.5 g, (42%), farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 235°C Zersetzung

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 8.28 (d, J = 8 Hz, 2H, NH), 7.10-7.23 (m, 10H, Phe arom. H), 4.56 (t, J = 8 Hz, 2H, Azp-CH-α), 4.43-4.49 (m, 2H, Phe-CH-α), 4.07-4.15 (m, 2H, Azp-CH-γ), 3.78-3.83 (m, 2H, Azp-CH₂-δ), 3.21-3.25 (m, 2H, Phe-CH₂-β), 3.09-3.14 (m, 2H, Azp-CH₂-δ); 2.61-2.66 (m, 2H, Phe-CH₂-β), 2.33-2.39 (m, 2H, Azp-CH₂-β), 1.13-1.21 (m, 2H, Azp-CH₂-β).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 169.8 (2C, Phe-C=O), 168.1 (2C, Azp-C=O), 137.7 (2C, Phe-CH-1), 129.6 (4C, Phe-CH-m), 127.8 (4C, Phe-CH-o), 126.1 (2C, Phe-CH-p), 58.6 (2C, Azp-CH-α), 55.1 (2C, Azp-CH-γ), 53.2 (2C, Phe-CH-α), 53.0 (2C, Azp-CH₂-δ), 38.3 (2C, Phe-CH₂-β), 36.8 (2C, Azp-CH₂-β).

CHN-Analyse: C₂₈H₃₀N₁₀O₅, M_W = 570.60, ber. C: 58.94 H: 5.30 N: 24.55, gef. C: 48.62 H: 5.19 N: 24.48

Drehwert: [α]_D²³ = 10.7 (c = 1, DMF)

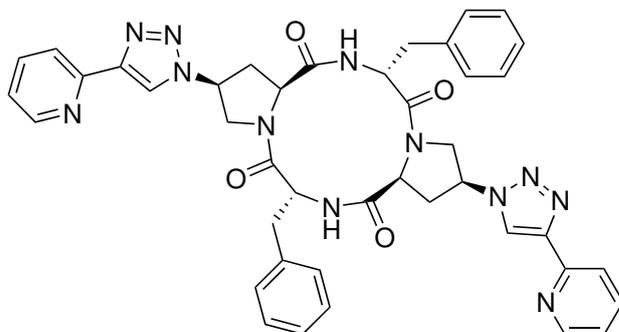
ESI-MS: positive Mode m/z = 593.2 [M+Na]⁺ (100%), 1163.3 [M·M+Na]⁺ (26%), 571.3 [M+H]⁺ (13%). negative Mode m/z = 569.24 [M-H]⁻ (100%), 605.21 [M+Cl]⁻ (42%), 1175.46 [M·M+Cl]⁻ (21%), 2315.95 [M·M·M·M+Cl]⁻ (16%), 2886.19 [M·M·M·M·M+Cl]⁻ (16%), 1745.70 [M·M·M+Cl]⁻ (5%).

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3284 (m), 3030 (w), 2948 (w), 2100 (s, -N₃), 1687 (s), 1661 (s), 1629 (s),

4 Experimenteller Teil

1610 (s), 1552 (s), 1497 (m), 1408 (s), 1364 (s), 1294 (m), 1247 (s), 1218 (s), 1199 (m), 1164 (m), 1105 (m), 1062 (m), 1020 (m), 960 (w), 922 (w), 892 (w), 847 (w), 789 (w), 753 (s), 731 (s), 699 (s).

4.4.14 *cyclo*[*p*-Phe-4*S*-(4-(2-Pyridyl)-1,2,3-Triazol)Pro]₂ (CP-2Py)



In einem Kolben wurde **CP-PheAzp** (50 mg, 88 μ mol, 1 Äq.), Natriumascorbat (3 mg, 13 μ mol, 15 mol%), TBTA (3 mg, 4.4 μ mol, 5 mol%) und CuSO₄ (1.2 mg, 4.4 μ mol, 5 mol%) vorgelegt und mehrmals sekuriert. Anschließend wurde DMSO/Wasser, 9:1 (v/v) (5 ml), hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei 80 °C gerührt. Das DMSO wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen. Die nicht löslichen Bestandteile wurden abfiltriert. Zum Filtrat wurde Essigester gegeben bis ein farbloser Feststoff ausfiel. Nach dem Zentrifugieren wurde der Überstand abdekantiert und der Feststoff mehrfach mit Essigester, Hexan und Aceton aufgeschlämmt, erneut zentrifugiert und abdekantiert. Das so erhaltene Produkt wurde im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 24 mg, (35%), farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: >250°C

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 8.67 (s, 2H, Triazol-H), 8.65 (s, 2H, Py-CH-3), 8.55 (d, J = 9.4 Hz, 2H, NH), 8.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H, Py-CH-6), 7.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Py-CH-5), 7.38 (s, 2H, Py-CH-4), 7.17-7.08 (m, 8H, Phe arom. H), 7.07-7.01 (m, 2H, Phe arom. H), 5.23-5.11 (m, 2H, Pro-CH- γ), 4.79 (t, J = 8.2 Hz, 2H, Pro-CH- α), 4.62-4.53 (m, 2H, Phe-CH- α), 4.21 (dd, J = 11.8, 7.6 Hz, 2H, Pro-CH₂- δ), 3.74 (dd, J = 11.6, 8.7 Hz, 2H, Pro-CH₂- δ), 3.27 (dd, J = 13.6, 4.9 Hz, 2H, Phe-CH₂- β), 2.89-2.77 (m, 2H, Pro-CH₂- β), 2.70 (dd, J = 13.6, 9.5 Hz, 2H, Phe-CH₂- β), 1.90 (dd, J = 21.5, 9.1 Hz, 2H, Pro-CH₂- β).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 169.83 (2C, Phe-C=O), 168.15 (2C, Pro-C=O), 155.00 (2C, Py-C_q-1), 150.19 (2C, Py-CH-3), 137.69 (2C, Phe-C_q), 137.21 (2C, Py-CH-5), 129.69 (4C, Phe-CH-o), 128.45 (2C, Triazol-C_q), 127.72 (4C, Phe-CH-m), 126.03 (2C, Phe-CH-p), 123.61 (2C, Py-CH-4), 123.27 (2C, Triazol-CH), 120.01 (2C, Py-CH-6), 58.70 (2C, Pro-CH- α), 55.85 (2C, Pro-CH- γ), 53.47 (2C, Pro-CH₂- δ), 53.25 (2C, Phe-CH- α), 38.27 (2C, Phe-CH₂- β), 38.26 (2C, Pro-CH₂- β).

CHN-Analyse: C₄₂H₄₀N₁₂O₄, M_W = 776.84, ber. C: 64.94 H: 5.19 N: 21.64, gef. C: 64.72 H: 5.20 N: 21.56

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = 91.5$ (c = 1, DMF)

ESI-MS: m/z = 799.3 [M+Na]⁺ (100%).

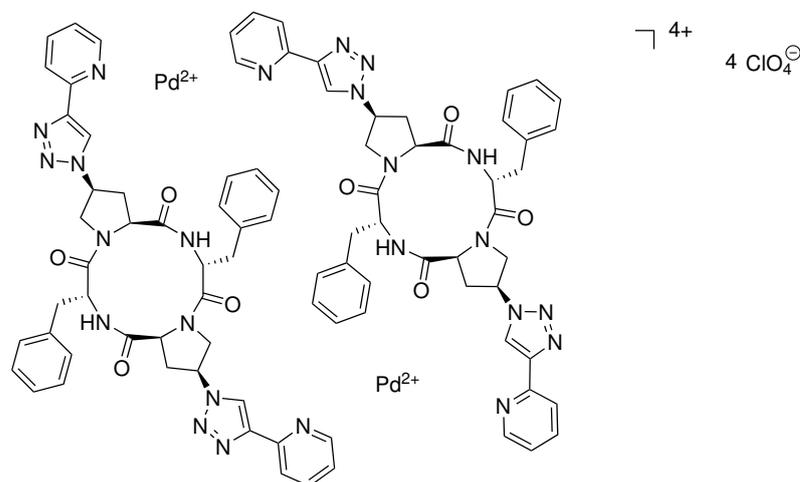
ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3278 (w), 3027 (w), 1696 (m), 1668 (m), 1629 (s), 1605 (s), 1570 (m), 1543 (m), 1420 (s), 1226 (s), 1176 (m), 1116 (m), 1086 (m), 1030 (s), 996 (m), 923 (w), 846 (w),

4.4 Synthesevorschriften

780 (s), 743 (m), 723 (m), 698(s),603 (w), 560 (w).

Kristallstruktur: siehe Anhang "Crystal Structure Report for e3182"

4.4.15 [Pd₂(CP-2Py)](ClO₄)₄



In einem Kolben wurde **CP-2Py** (75 mg, 97 μ mol) in MeOH/MeCN, 1:1 (v/v) (25 ml) vorgelegt und mit einer Lösung von Pd(NO₃)₂ · 2 H₂O (26 mg, 97 μ mol) in MeOH/MeCN, 1:1 (v/v) (25 ml) versetzt. Dieses Gemisch wurde für 18 Stunden unter Rühren auf 40–45 °C erhitzt. Es wurden 12 ml entnommen und mit einer Lösung von Li(ClO₄) (54 mg, 0.5 mmol, 20 Äq.) in EtOH (5 ml) versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. Da die Verbindung sehr schwer löslich ist, musste das NMR-Spektrum in einem Lösungsmittelgemisch aufgenommen werden.

Ausbeute: 17 mg, (25%), farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: >250°C

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆/CD₃CN/CD₃OD, 2:5:5 (v/v)] δ (ppm) 9.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H, Py-CH-3), 8.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H, 2H, Py-CH-5), 8.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H, 2H, Py-CH-6), 7.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H, 2H, Py-CH-4), 7.51 (t, J = 7.3 Hz, 4H, Phe-CH-o), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 4H, Phe-CH-m), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H, Phe-CH-p), 5.72–5.50 (m, 4H, Pro-/Phe-CH- α), 5.29 (dd, J = 22.4, 13.7 Hz, 2H, Pro-CH₂- δ), 5.22 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 2H, Pro-CH- γ), 3.81 (t, J = 10.4 Hz, 4H, Pro-CH₂- δ , Phe-CH₂- β), 3.37–3.17 (m, 4H, Phe-CH₂- β , Pro-CH₂- β), 2.87 (dt, J = 14.2, 10.4 Hz, 2H, Pro-CH₂- β).

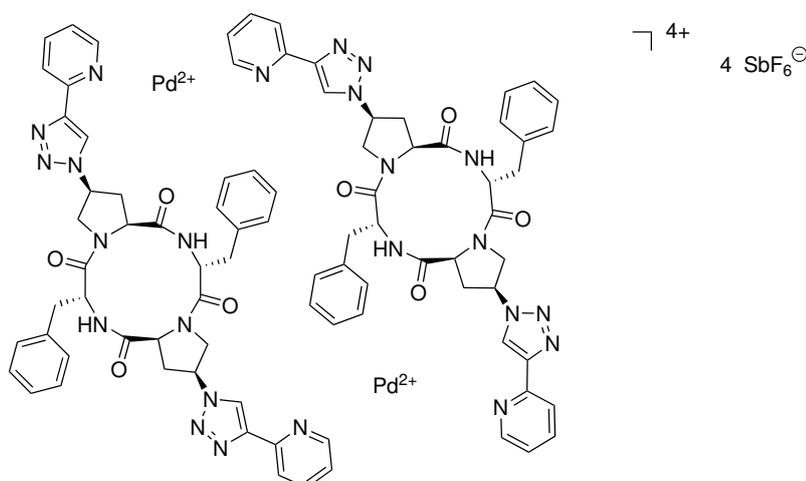
¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆/CD₃CN/CD₃OD (2:5:5)] δ (ppm) 173.57 (2C, Phe-C=O), 172.41 (2C, Pro-C=O), 152.36 (2C, Py-CH-3), 147.67 (2C, Py-C_q-1), 146.25 (2C, Py-CH-5), 138.12 (2C, Phe-C_q), 130.48 (4C, Phe-CH-m/o), 129.59 (4C, Phe-CH-m/o), 128.95 (2C, Py-CH-4), 127.79 (2C, Phe-CH-p), 124.89 (2C, Py-CH-6), 62.85 (2C, Pro-CH- α), 58.02 (2C, Pro-CH- γ), 55.19 (2C, Pro-CH₂- δ), 53.67 (2C, Phe-CH- α), 36.15 (2C, Phe-CH₂- β), 30.96 (2C, Pro-CH₂- β).

CHN-Analyse: [Pd₂(C₄₂H₄₀N₁₂O₄)₂](ClO₄)₄ + 5 H₂O, M_W = 2254.43, ber. C: 44.75 H: 4.02 N: 14.91, gef. C: 44.60 H: 4.07 N: 14.93

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3109 (w), 1685 (m), 1644 (m), 1520 (m), 1474 (m), 1432 (m), 1298 (m), 1257 (w), 1223 (w), 1082 (s), 785 (m), 743 (w), 701 (w).

4 Experimenteller Teil

4.4.16 $[\text{Pd}_2(\text{CP-2Py})_2](\text{SbF}_6)_4$



In einem Kolben wurde **CP-2Py** (75 mg, 97 μmol) in MeOH/MeCN, 1:1 (v/v) (25 ml) vorgelegt und mit einer Lösung von $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (26 mg, 97 μmol) in MeOH/MeCN, 1:1 (v/v) (25 ml) versetzt. Dieses Gemisch wurde für 18 Stunden unter Rühren auf 40–45 °C erhitzt. Es wurden 12 ml entnommen und mit einer Lösung von $\text{Na}(\text{SbF}_6)$ (132.2 mg, 0.5 mmol, 20 Äq.) in EtOH (16 ml) und H_2O (2 ml) versetzt. Das Gemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend EtOH (10 ml) hinzugefügt und das Gemisch gekühlt. Unter vermindertem Druck wurde schließlich das MeOH/MeCN Gemisch entfernt. Der anfallende Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. Da die Verbindung sehr schwer löslich ist, musste das NMR-Spektrum in einem Lösungsmittelgemisch aufgenommen werden.

Ausbeute: 28 mg, (50%), farbloser Feststoff

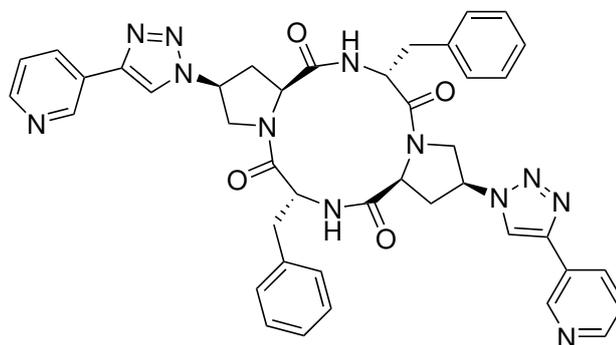
Schmelzpunkt: >250°C

$^1\text{H-NMR}$: [400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$, 5:1 (v/v)] δ (ppm) 9.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, Py-CH-3), 8.61 (s, 2H, Triazol-H), 8.48 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, Py-CH-5), 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Py-CH-6), 7.87 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, Py-CH-4), 7.46–7.22 (m, 10H, Phe arom. H), 5.52–5.33 (m, 4H, Pro-/Phe-CH- α), 5.18–5.06 (m, 4H, Pro-CH $_2$ - δ , Pro-CH- γ), 3.72 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H, Pro-CH $_2$ - δ), 3.28 (dd, $J = 14.5, 6.5$ Hz, 2H, Phe-CH $_2$ - β), 3.24–3.11 (m, 4H, Pro-/Phe-CH $_2$ - β), 2.80 (dt, $J = 14.3, 10.4$ Hz, 2H, Pro-CH $_2$ - β).

$^{13}\text{C-NMR}$: [100 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ (5:1)] δ (ppm) 173.43 (2C, Phe-C=O), 172.39 (2C, Pro-C=O), 152.53 (2C, Py-CH-3), 147.44 (2C, Py-C $_q$ -1, ev. 2C, Triazol-C $_q$), 146.36 (2C, Py-CH-5), 137.96 (2C, Phe-C $_q$), 130.41 (4C, Phe-CH-m), 129.61 (4C, Phe-CH-o), 129.05 (2C, Triazol-CH, 2C, Py-CH-4), 127.84 (2C, Phe-CH-p), 125.03 (2C, Py-CH-6), 62.91 (2C, Pro-CH- α), 58.07 (2C, Pro-CH- γ), 55.09 (2C, Pro-CH $_2$ - δ), 53.66 (2C, Phe-CH- α), 36.22 (2C, Phe-CH $_2$ - β), 31.05 (2C, Pro-CH $_2$ - β).

CHN-Analyse: $[\text{Pd}_2(\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{N}_{12}\text{O}_4)_2](\text{SbF}_6)_4$, $M_W = 2709.56$, ber. C: 37.24 H: 2.98 N: 12.41, gef. C: 37.77 H: 3.32 N: 12.98

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3299 (w), 3116 (w), 1685 (m), 1693 (s), 1646 (s), 1585 (w), 1514 (m), 1473 (w), 1430 (s), 1298 (s), 1255 (m), 1218 (m), 1131 (w), 1098 (w), 1067 (w), 1049 (w), 951 (w), 823 (w), 781 (s), 751 (m), 701 (w), 656 (s).

4.4.17 *cyclo*[D-Phe-4S-(4-(3-Pyridyl)-1,2,3-Triazol)Pro]₂ (CP-3Py)

In einem Kolben wurden **CP-PheAzp** (167 mg, 293 μmol , 1 Äq.), Natriumascorbat (10 mg, 50 μmol , 17 mol%), TBTA (9.3 mg, 17.5 μmol , 6 mol%) und CuSO_4 (4.3 mg, 17.2 μmol , 6 mol%) vorgelegt und mehrmals sekuriert. Anschließend wurde DMSO/Wasser, 9:1 (v/v) (14 ml) hinzugefügt. Diese Lösung wurde mit 3-Ethynylpyridin (374 mg, 3.6 mmol, 12 Äq.) gelöst in DMSO/Wasser, 9:1 (v/v) (2 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 h bei 80°C gerührt. Das DMSO wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen. Die nicht löslichen Bestandteile wurden abfiltriert und das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Das grünliche Rohprodukt wurde mit Hilfe einer RP-Säule gereinigt ($\text{H}_2\text{O}/1,4\text{-Dioxan}$, 10:1, 5:1, 2:1, 1:1, MeOH). Die Produktfraktionen wurden vereinigt. Beim Einengen fiel ein farbloser Feststoff aus, welcher abfiltriert und getrocknet wurde.

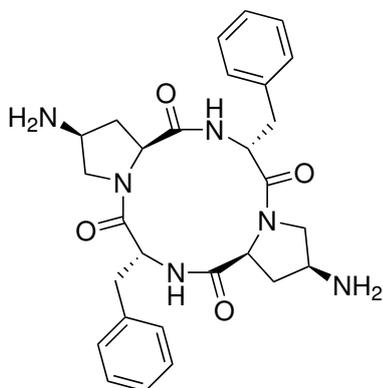
Ausbeute: 35 mg, (15%), farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$: [400 MHz, DMSO-d_6] δ (ppm) 9.05 (s, 2H, Py-CH-2), 8.73 (s, 2H, Triazol-H), 8.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H, Py-CH-4), 8.57 (br s, 2H, NH), 8.27-8.16 (m, 2H, Py-CH-6), 7.52 (dt, $J = 13.9, 6.9$ Hz, 2H, Py-CH-5), 7.16-7.07 (m, 8H, Phe arom. H), 7.02-6.97 (m, 2H, Phe arom. H), 5.23-5.12 (m, 2H, Pro-CH- γ), 4.79 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, Pro-CH- α), 4.56 (tt, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 2H, Phe-CH- α), 4.19 (dt, $J = 23.2, 11.6$ Hz, 2H, Pro-CH₂- δ), 3.73 (dt, $J = 20.9, 10.5$ Hz, 2H, Pro-CH₂- δ), 3.27 (dd, $J = 13.6, 4.9$ Hz, 2H, Phe-CH₂- β), 2.87-2.75 (m, 2H, Pro-CH₂- β), 2.69 (dd, $J = 13.6, 9.6$ Hz, 2H, Phe-CH₂- β), 1.94-1.79 (m, 2H, Pro-CH₂- β).

$^{13}\text{C-NMR}$: [100 MHz, DMSO-d_6] δ (ppm) 169.9 (2C, Phe-C=O), 168.2 (2C, Pro-C=O), 149.00 (2C, Py-CH-3), 146.2 (2C, Py-CH-2), 143.6 (2C, Triazol-C_q), 137.6 (2C, Py-C_q-1), 132.5 (2C, Py-CH-6), 129.6 (4C, Phe-CH-m), 127.4 (4C, Phe-CH-o), 126.0 (4C, Phe-CH-p), 124.2 (2C, Py-CH-5), 121.2 (2C, Triazol-CH), 58.8 (2C, Pro-CH- α), 55.1 (2C, Pro-CH- γ), 53.4 (2C, Pro-CH₂- δ), 53.3 (2C, Phe-CH- α), 38.3 (2C, Phe-CH₂- β), 37.3 (2C, Pro-CH₂- β).

CHN-Analyse: nicht analysenrein.

MALDI/TOF-MS: $m/z = 777.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%), 930.2 $[\text{M}+\text{DHB}]^+$ (94%), 799.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (55%), 815.8 $[\text{M}+\text{K}]^+$ (38%).

4.4.18 *cyclo*[D-Phe-4S-Apr]₂ (CP-PheApr)

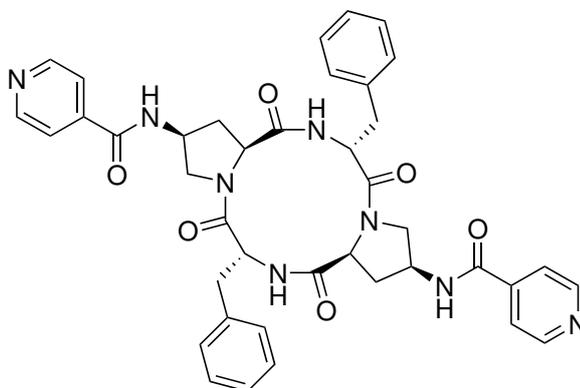
Verbindung **CP-PheAzp** (102 mg, 0.18 mmol, 1 Äq.) wurde in Methanol/DMSO, 4:1 (v/v) (2.5 ml) suspendiert und mit Palladium auf Kohle (10%) (12 mg) in wenig DCM suspendiert versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde mittels MALDI-MS verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde das Gemisch über Celite filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt, das DMSO abkondensiert und der Rückstand mit Ether angerieben. Der erhaltene farblose Feststoff wurde mit MeOH, Hexan, Essigester und Ether gewaschen, filtriert und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 77 mg, (84%), farbloses Öl

¹H-NMR: [600 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 8.22 (s, 2H, NH), 7.36-7.06 (m, 10H, Phe arom. H), 4.52 (t, J = 8.0 Hz, 2H, Apr-CH- α), 4.46 (td, J = 9.2, 4.9 Hz, 2H, Phe-CH- α), 3.64-3.55 (m, 2H, Apr-CH₂- δ), 3.18 (dd, J = 13.6, 4.8 Hz, 2H, Apr-CH₂- δ), 3.15-3.09 (m, 2H, Apr-CH- γ), 2.99-2.92 (m, 2H, Phe-CH₂- β), 2.67 (dd, J = 13.2, 9.4 Hz, 2H, Phe-CH₂- β), 2.20-2.14 (m, 2H, Apr-CH₂- β), 1.76 (s, 4H, Apr-NH₂), 1.16-1.07 (m, 2H, Apr-CH₂- β).

MALDI/TOF-MS: m/z = 541.3 [M+Na]⁺ (100%), 519.3 [M+H]⁺ (53%), 557.2 [M+K]⁺ (33%).

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3218 (m, -N-H), 3059 (w), 2934 (w), 1680 (s), 1656 (s), 1599 (s), 1545 (s), 1497 (m), 1420 (s), 1262 (m), 1239 (m), 1172 (m), 1114 (w), 1080 (w), 1015 (m), 920 (w), 818 (w), 750 (m), 727 (m), 695 (s).

4.4.19 *cyclo*[D-Phe-4S-(Isonicotinoylamid)Pro]₂ (CP-IsoNic)

Verbindung **CP-PheApr** (77 mg, 0.15 mmol, 1 Äq.) und *N*-Methylmorpholin (NMM) (64.0 μ l, 0.59 mmol, 4 Äq.) wurden in DCM (2 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von Isonicotinoylchlorid Hydrochlorid (42 mg, 0.30 mmol, 2 Äq.) und NMM (64 μ l, 0.59 mmol, 4 Äq.) in DCM (4.5 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das DCM wurde unter vermindertem Druck entfernt. Bei Zugabe von Essigester fiel ein farbloser Feststoff aus. Dieser wurde abfiltriert, mit MeOH, DCM und MeCN gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 41 mg, (38%), farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: >250°C

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*₆] δ (ppm) 8.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H, IsonicAmid-CH-*m*), 8.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, IsonicAmid-NH), 8.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, Phe-NH), 7.69 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 4H, IsonicAmid-CH-*o*), 7.19–7.00 (m, 10H, Phe arom. H), 4.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Pro-CH- α), 4.62–4.49 (m, 2H, Phe-CH- α), 4.38 (dd, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 2H, Pro-CH- γ), 3.78 (dd, *J* = 11.8, 7.0 Hz, 2H, Pro-CH₂- δ), 3.46 (dd, *J* = 11.8, 7.2 Hz, 2H, Pro-CH₂- δ), 3.25 (dd, *J* = 13.7, 4.7 Hz, 2H, Phe-CH₂- β), 2.74 (dd, *J* = 13.6, 9.7 Hz, 2H, Phe-CH₂- β), 2.46–2.39 (m, 2H, Pro-CH₂- β), 1.46–1.37 (m, 2H, Pro-CH₂- β).

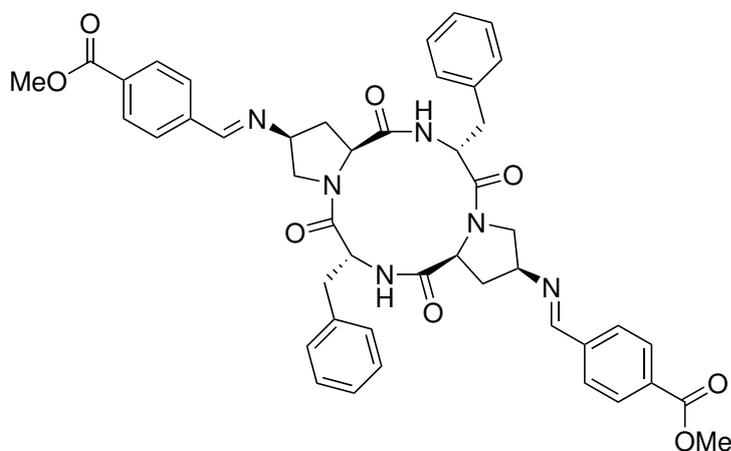
¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-*d*₆] δ (ppm) 170.58 (2C, Phe-C=O), 169.55 (2C, Pro-C=O), 163.47 (2C, Seitenkette-C=O), 137.75 (4C, Phe-C_q-1, IsonicAmid-C_q-1), 129.34 (8C, Phe-CH-*m*, IsonicAmid-CH-*m*), 127.91 (8C, Phe-CH-*o*, IsonicAmid-CH-*o*), 126.15 (2C, Phe-CH-*p*), 58.46 (2C, Pro-CH- α), 54.59 (2C, Phe-CH- α), 53.71 (2C, Pro-CH₂- δ), 45.91 (2C, Pro-CH- γ), 38.00 (2C, Phe-CH₂- β), 37.17 (2C, Pro-CH₂- β).

CHN-Analyse: C₄₀H₄₀N₈O₆ + 2 H₂O, *M*_W = 764.84, ber. C: 62.82 H: 5.80 N: 14.65, gef. C: 62.56 H: 5.45 N: 14.46

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = 18.5$ (*c* = 1, DMF)

MALDI/TOF-MS: *m/z* = 751.8 [M+Na]⁺ (100%), 729.8 [M+H]⁺ (91%), 881.8 [M+DHB]⁺ (37%), 767.7 [M+K]⁺ (23%).

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3360 (bm, -N-H), 2942 (w), 2917 (w), 2826 (w), 1659 (w), 1436 (w), 1407 (w), 1314 (w), 1108 (w), 1018 (s), 952 (m), 901 (w), 703 (w), 670 (w), 644 (w).

4.4.20 *cyclo*[D-Phe-(Benzoessäuremethylester-4-imino)Pro]₂ (CP-Imin^{Me})

Verbindung **CP-PheApr** (50 mg, 96 μ mol, 1 Äq.) wurde in MeOH/DMF, 1:1.4 (v/v) (1.2 ml) gelöst. Dazu wurde eine Lösung von Methyl-4-formylbenzoat (65 mg, 0.39 mmol, 4 Äq.) in MeOH (1 ml) langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Ein farbloser Feststoff fiel aus, welcher abfiltriert und getrocknet wurde.

Ausbeute: 51 mg, (65%), farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: $>250^{\circ}\text{C}$

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*₆] δ (ppm) 8.55 (s, 2H, Imin-H), 8.41 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H, NH), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H, Benzoës. arom H-*m*), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H, Benzoës. arom H-*o*), 7.22–7.07 (m, 10H, Phe arom. H), 4.69 (dd, *J* = 10.3, 6.9 Hz, 2H, Pro-CH- α), 4.54 (td, *J* = 9.4, 5.0 Hz, 2H, Phe-CH- α), 3.99–3.90 (m, 2H, Pro-CH- γ), 3.88 (s, 6H, -COOMe), 3.85–3.75 (m, 2H, Pro-CH₂- δ), 3.46–3.35 (m, 2H, Pro-CH₂- δ), 3.29–3.20 (m, 2H, Phe-CH₂- β), 2.71–2.61 (m, 2H, Phe-CH₂- β), 2.31–2.22 (m, 2H, Pro-CH₂- β), 1.57–1.46 (m, 2H, Pro-CH₂- β).

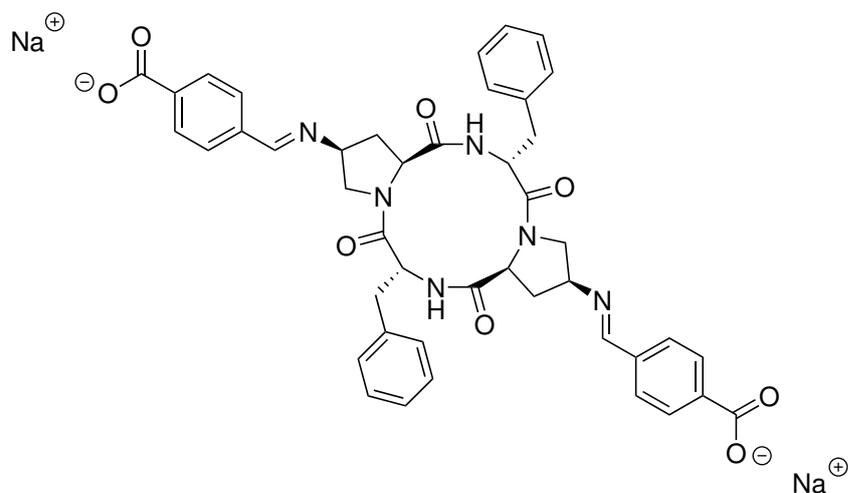
CHN-Analyse: C₄₆H₄₆N₆O₈ + H₂O, *M_w* = 828.92, ber. C: 66.65 H: 5.84 N: 10.14, gef. C: 66.95 H: 5.69 N: 10.34

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -1.9$ (*c* = 1, DMF)

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3375 (w), 3280 (w), 3028 (w), 2998 (w), 2951 (w), 2866 (w), 1724 (s, C=O Ester), 1699 (s), 1668 (m), 1628 (s), 1596 (s), 1542 (m), 1498 (m), 1438 (s), 1307 (m), 1271 (s), 1217 (m), 1192 (m), 1158 (m), 1107 (m), 1059 (w), 1039 (w), 1014 (w), 990 (w), 973 (w), 956 (w), 922 (w), 903 (w), 853 (w), 815 (w), 765 (w), 749 (w), 697 (w), 622 (w).

4.4 Synthesevorschriften

4.4.21 *cyclo*[D-Phe-4S-(Benzoessäure-4-imino)Pro]₂ (CP-Imin^{Na})



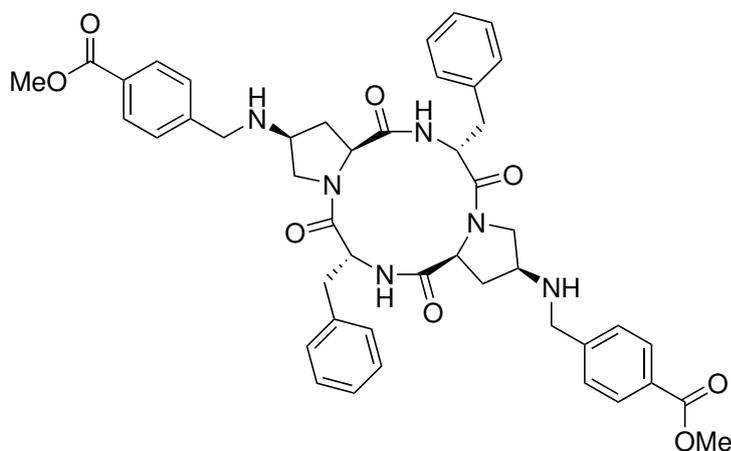
Verbindung **CP-Imin^{Me}** (10 mg, 12.3 μmol , 1 Äq.) wurde in DMF (1 ml) gelöst und mit Natronlauge (2 M, 15 μl , 30.8 μmol , 2.5 Äq.) versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit Ether überschichtet. Ein farbloser Feststoff fiel aus, der zentrifugiert und getrocknet wurde.

Ausbeute: 11 mg, (90%), farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: $>250^\circ\text{C}$

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO- d_6] δ (ppm) 8.36 (s, 2H, Imin-H), 7.84 (d, $J = 11.4$ Hz, 4H, Benzoes. arom H-m), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H, 4H, Benzoes. arom H-o), 7.18–7.03 (m, 10H, Phe arom. H), 4.61–4.52 (m, 4H, Pro-CH- α , Phe-CH- α), 3.94–3.86 (m, 2H, Pro-CH- γ), 3.83–3.73 (m, 2H, Pro-CH₂- δ), 3.39–3.32 (m, 2H, Pro-CH₂- δ), 3.30–3.17 (m, 2H, Phe-CH₂- β), 2.60–2.55 (m, $J = 5.9$ Hz, 2H, Phe-CH₂- β), 2.19–2.06 (m, 2H, Pro-CH₂- β), 1.18–1.07 (m, $J = 12.5$ Hz, 2H, Pro-CH₂- β).

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3278 (w), 2940 (w), 2868 (w), 1698 (m), 1656 (s), 1629 (s), 1592 (s), 1553 (s), 1504 (m), 1386 (s), 1304 (m), 1256 (m), 1215 (m), 1187 (m), 1099 (m), 1065 (m), 1016 (w), 971 (w), 927 (w), 864 (w), 827 (m), 783 (s), 742 (w), 730 (w), 697 (s), 622 (w).

4.4.22 *cyclo*[D-Phe-4S-(Benzoessäuremethylester-4-amino)Pro]₂ (CP-Diamin)

Verbindung **CP-Imin^{Me}** (25 mg, 31 μmol , 1 Äq.) und NaCNBH_3 (3.87 mg, 61.6 μmol , 2 Äq.) wurden vorgelegt und nach mehrfachen Sekurieren in DMF (1 ml) gelöst. Nach 24 h Rühren unter Luftausschluss bei Raumtemperatur wurde Wasser (2 ml) hinzugefügt. Ein farblos Niederschlag fiel aus, welcher abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde bis zur Trockene eingengt und mit Wasser/Diethylether, 1:1 (v/v) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 10%-iger wässriger NaHCO_3 -Lösung, Wasser und wässriger NaCl -Lösung (je 5 ml) gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Das Produkt wurde im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 13 mg, (80%), farbloser Feststoff

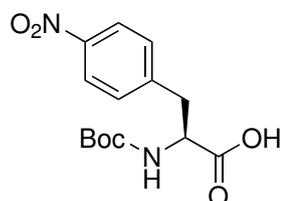
Schmelzpunkt: 259°C

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d_6] δ (ppm) 8.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, NH), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, Benzoes. arom H-m), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, Benzoes. arom H-o), 7.25-7.05 (m, 10H, Phe arom. H), 4.54-4.35 (m, 4H, Phe-, Pro-CH- α), 3.90-3.87 (m, 2H, Seitenkette- NH), 3.85 (s, 6H, -COOMe), 3.69 (s, 4H, Seitenkette-CH₂), 3.66-3.33 (4H, Pro-CH₂- δ), 3.22-3.12 (m, 2H, Phe-CH₂- β), 3.06-2.93 (m, 2H, Pro-CH- γ), 2.66-2.59 (m, 2H, Phe-CH₂- β), 2.18-2.07 (m, 2H, Pro-CH₂- β), 1.17-1.07 (m, 2H, Pro-CH₂- β).

CHN-Analyse: $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_8 + \text{H}_2\text{O}$, $M_W = 832.95$, ber. C: 66.33 H: 6.29 N: 10.09, gef. C: 66.76 H: 6.10 N: 10.31

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3295 (bw, -N-H), 3059 (w), 3029 (w), 2949 (w), 2875 (w), 1718 (s, C=O Ester), 1682 (s), 1610 (s), 1542 (m), 1498 (m), 1432 (s), 1412 (s), 1376 (m), 1310 (m), 1275 (s), 1192 (m), 1108 (s), 966 (w), 922 (w), 856 (w), 837 (w), 753 (s), 697 (s).

4.4.23 Boc-4-Nitro-L-Phe-OH (59)



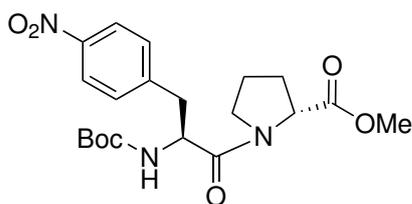
4-Nitro-L-phenylalanin (2.00 g, 9.51 mmol, 1 Äq.) wurde in 1,4-Dioxan/Wasser, 2:1 (v/v) (30 ml) suspendiert. Es wurden Boc_2O (2.83 g, 4.77 mmol, 1.1 Äq.) und Natronlauge (1 M, 9.5 ml, 9.5 mmol, 1 Äq.) zugefügt, während das Reaktionsgemisch mit Hilfe eines Eisbads gekühlt wurde. Das Gemisch wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das 1,4-Dioxan wurde unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit Wasser (50 ml) versetzt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit wässriger KHSO_4 -Lösung auf einen pH-Wert von 2 eingestellt und nachfolgend viermal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.0 g, (94%), hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 105°C

$^1\text{H-NMR}$: [400 MHz, DMSO-d_6] δ (ppm) 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, arom. H-m), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, arom. H-o), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 4.21–4.10 (m, 1H, Phe-CH- α), 3.17 (dd, $J = 13.6, 4.4$ Hz, 1H, Phe-CH $_2$ - β), 2.95 (dd, $J = 13.6, 10.7$ Hz, 1H, Phe-CH $_2$ - β), 1.29 (s, 9H, Boc- t Bu).

CHN-Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$, $M_W = 310.30$, ber. C: 54.19 H: 5.85 N: 9.03, gef. C: 54.27 H: 5.85 N: 9.07

4.4.24 Boc-4-Nitro-L-Phe-D-Pro-OMe (DP-NO₂PhePro)

Verbindung **59** (1.0 g, 3.1 mmol), D-Pro-OMe Hydrochlorid (0.5 g, 3.1 mmol, 1 Äq.), TBTU (1.1 g, 3.4 mmol, 1.1 Äq.) und DIEA (1.2 ml, 6.9 mmol, 3 Äq.) wurden in DCM (60 ml) gelöst. Der pH-Wert wurde durch Zusatz von DIEA auf 10 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (EE/Hexan, 1:1 (v/v)) gereinigt.

Ausbeute: 0.9 g, (65%), farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 55°C

4 Experimenteller Teil

¹H-NMR: [600 MHz, 100°C, DMSO-d₆] δ (ppm) 8.12–8.08 (m, 2H, Phe arom. H-m), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Phe arom. H-o), 6.39 (s, 1H, NH), 4.53 (s, 1H, Phe-CH-α), 4.31 (s, 1H, Pro-CH-α), 3.64 (s, 3H, -COOMe), 3.47 (s, 1H, Pro-CH₂-δ), 3.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Pro-CH₂-δ), 3.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Phe-CH₂-β), 2.98–2.92 (m, 1H, Phe-CH₂-β), 2.13 (s, 1H, Pro-CH₂-β), 1.91 (s, 1H, Pro-CH₂-β), 1.88–1.82 (m, 2H, Pro-CH-γ), 1.33 (s, 9H, Boc-^tBu).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 172.2 (C, Pro-C=O), 169.4 (C, Phe-C=O), 155.0 (C, Boc-C=O), 146.3 (C, Phe-CH-4), 146.2 (C, Phe-CH-1), 130.8 (2C, Phe-CH-o), 123.2 (2C, Phe-CH-m), 78.1 (C, Boc-C(CH₃)₃), 58.6 (C, Pro-CH-α), 52.8 (C, Phe-CH-α), 51.7 (C, COOMe), 46.4 (C, Pro-CH₂-δ), 36.7 (C, Phe-CH₂-β), 28.5 (C, Pro-CH₂-β), 28.0 (3C, Boc-C(CH₃)₃), 24.4 (C, Pro-CH-γ).

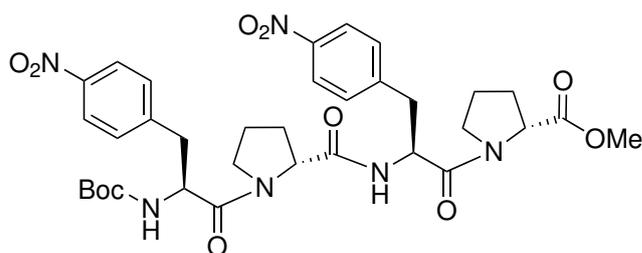
CHN-Analyse: C₂₀H₂₇N₃O₇, M_W = 421.44, ber. C: 57.00 H: 6.46 N: 9.97, gef. C: 56.82 H: 6.46 N: 9.87

Drehwert: [α]_D²⁰ = 56.8 (c = 1, DCM)

MALDI/TOF-MS: m/z = 4645.1 [M+Na]⁺ (100%), 460.8 [M+K]⁺ (96%).

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3288 (w), 2979 (w), 1744 (s), 1682 (s), 1707 (s), 1640 (s), 1605 (m), 1517 (s), 1434 (s), 1392 (m), 1366 (m), 1343 (s), 1275 (m), 1247 (m), 1161 (s), 1111 (w), 1045 (w), 1015 (w), 908 (w), 858 (w), 776 (w), 747 (s), 698 (w).

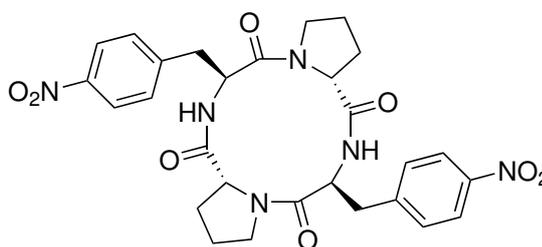
4.4.25 Boc-[4-Nitro-L-Phe-D-Pro]₂-OMe (TP-NO₂PhePro)



Entsprechend den Vorschriften unter 4.4 wurden je ein Äquivalent **DP-NO₂PhePro** (43 mg, 0.95 mmol) am N- bzw. C-Terminus entschützt. Die entschützten Dipeptide, TBTU (0.42 g, 1.23 mmol, 1.3 Äq.) und DIEA (0.5 ml, 2.85 mmol, 3 Äq.) wurden in DCM (20 ml) gelöst und bei Raumtemperatur für 15 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Hexan/EE, 1:1 (v/v)) gereinigt.

Ausbeute: 44 mg, (64%), farbloser Feststoff

MALDI/TOF-MS: m/z = 733.6 [M+Na]⁺ (100%), 749.6 [M+K]⁺ (24%).

4.4.26 *cyclo*[4-Nitro-L-Phe-D-Pro]₂ (CP-NO₂PhePro)

Entsprechend der Vorschrift 4.4 wurde das lineare Tetrapeptid TP-NO₂PhePro (44 mg, 0.61 mmol, 1 Äq.) an der Carbonsäurefunktion entschützt. Es folgte die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Abschnitt 4.4. Das vollständig entschützte lineare Tetrapeptid wurde in entgastem DMF (25 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit DIEA auf einen pH-Wert von 10 eingestellt. Diese Lösung wurde bei einer Temperatur von 40°C innerhalb von 3.5 h langsam zu einer Lösung von TBTU (0.9 g, 3.0 mmol, 5 Äq.) und DIEA (0.75 ml, 4.3 mmol, 7 Äq.) in entgastem DMF (125 ml) zugetropft. Zwischendurch wurde regelmäßig der pH-Wert kontrolliert und gegebenenfalls durch Zugabe von DIEA auf einem pH-Wert von 10 gehalten. Nach beendeter Zugabe wurde noch für eine Stunde bei 40°C weiter gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das DMF unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in MeCN aufgenommen. Das Produkt fiel als farbloser Feststoff aus und wurde durch Zentrifugation abgetrennt und getrocknet.

Ausbeute: 133 mg, (38%), beiger Feststoff

Schmelzpunkt: >230°C

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 8.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H, NH), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 4H, Phe arom. H-m), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 4H, Phe arom. H-o), 4.54-4.43 (m, 4H, Pro-, Phe-CH-α), 3.36-3.26 (m, 6H, Phe-CH₂-β, Pro-CH₂-δ), 2.88 (dd, J = 13.5, 9.6 Hz, 2H, Phe-CH₂-β), 2.08-1.99 (m, 2H, Pro-CH₂-β), 1.70-1.60 (m, 2H, Pro-CH₂-β), 1.60-1.50 (m, 2H, Pro-CH-γ), 1.43-1.28 (m, 2H, Pro-CH-γ).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 169.5 (C, Phe-C=O), 168.8 (C, Pro-C=O), 146.6 (C, Phe-CH-4), 146.1 (C, Phe-CH-1), 130.9 (2C, Phe-CH-o), 122.9 (2C, Phe-CH-m), 59.6 (C, Pro-CH-α), 53.5 (C, Phe-CH-α), 49.4 (C, Pro-CH₂-δ), 37.7 (C, Phe-CH₂-β), 32.5 (C, Pro-CH₂-β), 21.5 (C, Pro-CH-γ).

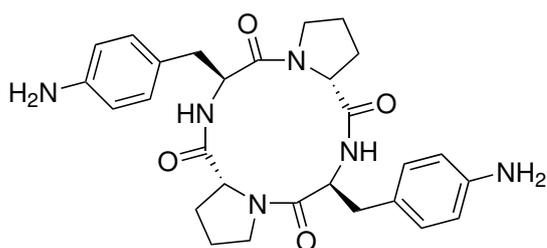
CHN-Analyse: C₂₀H₂₇N₃O₇, M_W = 421.44, ber. C: 57.00 H: 6.46 N: 9.97, gef. C: 56.82 H: 6.46 N: 9.87

CHN-Analyse: C₂₈H₃₀N₆O₈, M_W = 578.57, ber. C: 58.13 H: 5.23 N: 14.53, gef. C: 57.68 H: 5.37 N: 14.76

Drehwert: [α]_D²⁰ = -2.0 (c = 0.5, DMSO)

ESI-MS: m/z = 601.2 [M+Na]⁺ (100%), 703.2 [M+H]⁺ (58%), 679.1 [M+MeCN+DMSO+Na]⁺ (50%), 617.2 [M+K]⁺ (29%) .

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3308 (m), 2967 (w), 1669 (s), 1652 (m), 1629 (s), 1603 (s), 1512 (s), 1434 (s), 1260 (m), 1234 (s), 1189 (s), 1162 (m), 1130 (m), 1110 (m), 1093 (m), 1054 (w), 1041 (w), 1015 (w), 998 (w), 976 (w), 942 (w), 922 (w), 900 (w), 869 (w), 854 (m), 827 (m), 763 (m), 748 (w), 733 (m), 701 (m), 608 (m).



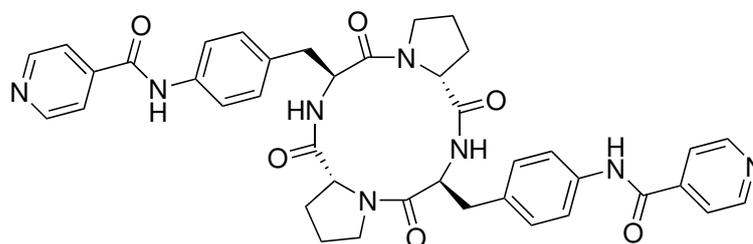
4.4.27 *cyclo*[4-Amino-L-Phe-D-Pro]₂ (CP-NH₂PhePro)

Cyclopeptid CP-NO₂PhePro (11 mg, 19 μmol, 1 Äq.) wurde in CHCl₃/MeOH, 3:2 (v/v) (25 ml) gelöst und mit einer Palladium auf Kohle (10%) (2 mg), welches in wenig DCM aufgeschlemmt wurde, versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für zwei Tage bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Danach wurde sie durch Celite filtriert und das Filtrat zur Trockene eingengt.

Ausbeute: 9 mg, (99%), farbloser Feststoff

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 7.71 (d, J = 7.0 Hz, 2H, NH), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 4H, Phe arom. H-m), 6.52 (d, J = 8.2 Hz, 4H, Phe arom. H-o), 5.18 (s, 4H, NH₂), 4.56 (d, J = 7.1 Hz, 2H, Phe-CH-α), 4.26-4.16 (m, 2H, Pro-CH-α), 2.91 (dd, J = 14.4, 4.3 Hz, 2H, Phe-CH₂-β), 2.76 (dd, J = 14.4, 10.8 Hz, 2H, Phe-CH₂-β), 2.01-1.91 (m, 2H, Pro-CH₂-β), 1.87-1.74 (m, 2H, Pro-CH₂-β), 1.71-1.63 (m, 2H, Pro-CH-γ), 1.54-1.45 (m, 2H, Pro-CH-γ).

MALDI/TOF-MS: m/z = 541.3 [M+Na]⁺ (100%), 557.3 [M+K]⁺ (70%).

4.4.28 *cyclo*[4-Isonicotinoylamid-L-Phe-D-Pro]₂ (CP-IsoNicPhePro)

Cyclopeptid **CP-NH₂PhePro** (22 mg, 43 μ mol, 1 Äq.) wurde in DCM/DMSO, 1:1 (v/v) (1.5 ml) zusammen mit N-Methylmorpholin (NMM) (19 μ l, 0.2 mmol, 4 Äq.) vorgelegt und zu dieser Lösung wurde langsam eine Lösung von Isonicotinoylchlorid Hydrochlorid (19 mg, 0.11 mmol, 2.5 Äq.) und NMM (24 μ l, 0.21 mmol, 5 Äq.) in DCM/DMSO, 1:1 (v/v) (1.5 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mittels MALDI-MS kontrolliert. Als kein weiterer Umsatz beobachtet wurde, wurde erneut eine Lösung von Isonicotinoylchlorid Hydrochlorid (23 mg, 0.13 mmol, 2.6 Äq.) und NMM (0.1 ml, 0.9 mmol) in DCM/DMSO, 1:1 (v/v) (2 ml) zugegeben und das Gemisch weiter bei Raumtemperatur gerührt (1 d). Das DCM wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Essigester und Hexan versetzt, wobei ein farbloser Feststoff zurück blieb. Dieser wurde abfiltriert, mit MeOH, DCM und MeCN gewaschen, abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 15 mg, (48%), farbloser Feststoff

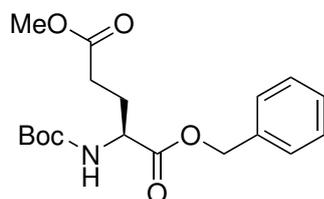
Schmelzpunkt: >230°C

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 10.48 (s, 2H, IsonicAmid-NH), 8.77 (d, J = 5.9 Hz, 4H, IsonicAmid arom. H-m), 8.17 (d, J = 7.4 Hz, 2H, NH), 7.84 (d, J = 6.0 Hz, 4H, IsonicAmid arom. H-o), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 4H, Phe arom. H-m), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 4H, Phe arom. H-o), 4.67 (dd, J = 7.7, 2.9 Hz, 2H, Pro-CH- α), 4.36-4.26 (m, 2H, Phe-CH- α), 3.47-3.34 (m, 2H, Pro-CH₂- δ), 3.09 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 2H, Phe-CH₂- β), 2.90 (dd, J = 14.0, 10.5 Hz, 2H, Phe-CH₂- β), 2.07-1.96 (m, 2H, Pro-CH₂- β), 1.82-1.70 (m, 2H, Pro-CH₂- γ), 1.69-1.58 (m, 2H, Pro-CH- γ), 1.53-1.42 (m, 2H, Pro-CH- β).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 170.80 (2C, Pro-/Phe-C=O), 169.32 (2C, Pro-/Phe-C=O), 163.98 (2C, Seitenkette-C=O), 150.38 (4C, Py-CH-m), 142.06 (2C, Py-C-1), 137.03 (2C, Phe-C-4), 133.60 (2C, Phe-C-1), 129.45 (4C, Phe-CH-o), 121.70 (4C, Py-CH-o), 120.41 (4C, Phe-CH-m), 58.70 (2C, Pro-CH- α), 56.05 (2C, Phe-CH- α), 48.78 (2C, Pro-CH₂- δ), 36.76 (2C, Phe-CH₂- β), 32.02 (2C, Pro-CH₂- β), 20.92 (2C, Pro-CH₂- γ).

CHN-Analyse: C₄₀H₄₀N₈O₆ + 2 H₂O, M_W = 764.84, ber. C: 62.82 H: 5.80 N: 14.65, gef. C: 62.97 H: 5.75 N: 14.71

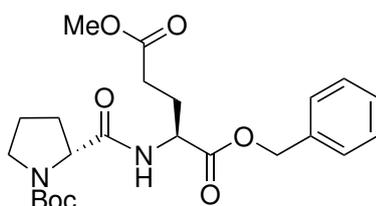
MALDI/TOF-MS: m/z = 751.6 [M+Na]⁺ (100%), 729.6 [M+H]⁺ (24%), 767.6 [M+K]⁺ (7%).

4.4.29 Boc-L-Glu(γ -OMe)-OBn (42)

In einer Lösung von Boc-L-Glutaminsäure-1-benzylesters (1.4 g, 4.2 mmol, 1 Äq.) in Aceton (130 ml) wurde K_2CO_3 (5.2 g, 37.8 mmol, 9 Äq.) suspendiert. Anschließend wurde innerhalb von 30 Minuten langsam Methyljodid (1.79 ml, 12.6 mmol, 3 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wurde eine gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (120 ml) hinzugefügt und für eine halbe Stunde gerührt. Nach Zugabe von 10%-iger wässriger Na_2CO_3 -Lösung (100 ml) wurde dreimal mit Essigester (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser (100 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand getrocknet.

Ausbeute: 1.5 g, (98%), farbloses Öl

1H -NMR: [200 MHz, $CDCl_3$] δ (ppm) 7.35 (s, 5H, arom. H), 5.17 (s, 2H, $-CH_2$ -Ph), 5.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 4.42-4.32 (m, $J = 4.7$ Hz, 1H, CH - α), 3.66 (s, 3H, COOMe), 2.44-2.34 (m, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 2H, CH_2 - γ), 2.30-2.12 (m, $J = 15.5, 8.5$ Hz, 1H, CH_2 - β), 2.08-1.87 (m, $J = 14.2, 7.6$ Hz, 1H, CH_2 - β), 1.43 (s, 9H, Boc- t Bu).

4.4.30 Boc-D-Pro-L-Glu(γ -OMe)-OBn (DP-ProGlu a)

Entsprechend der Vorschrift unter Abschnitt 4.4 wurde **42** (1.5 g, 4.2 mmol, 1 Äq.) Boc-entschützt. Das Produkt wurde zusammen mit Boc-D-Prolin (0.9 g, 4.2 mmol), TBTU (1.5 g, 4.5 mmol, 1.1 Äq.) und DIEA (2.1 ml, 12.5 mmol, 3 Äq.) in DCM (80 ml) gelöst. Der pH-Wert wurde mit DIEA auf 10 eingestellt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Et_2O /Hexan/ NEt_3 , 3:1:0.1 (v/v/v)) gereinigt.

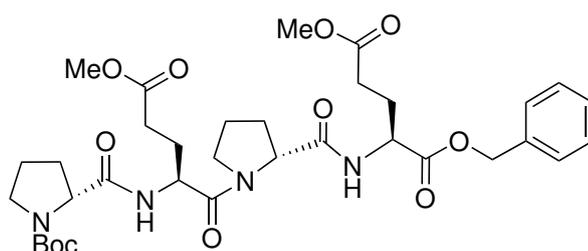
Ausbeute: 1.7 g, (92%), farbloses Öl

1H -NMR: [400 MHz, 100 °C, $DMSO-d_6$] δ (ppm) 7.78 (s, 1H, NH), 7.36 (s, 5H, arom. H), 5.14 (s, 2H, $-CH_2$ -Ph), 4.42 (td, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 1H, Glu- CH - α), 4.23-4.07 (m, 1H, Pro- CH - α), 3.60 (s, 3H, COOMe), 3.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, Pro- CH_2 - δ), 2.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Glu- CH_2 - γ), 2.24-1.92 (m, 3H, Glu- CH_2 - β , 1 Pro- CH_2 - β), 1.90-1.65 (m, $J = 6.2, 3.9$ Hz, 3H, 1 Pro- CH_2 - β , Pro- CH_2 - γ), 1.38 (s, 9H, Boc- t Bu).

4.4 Synthesevorschriften

^{13}C -NMR: [100 MHz, DMSO- d_6] δ (ppm) 172.81 (1C, Glu-C=O- γ), 171.30 (2C, Pro/Glu-C=O- α), 153.40 (1C, Boc-C=O), 135.75 (1C, -OBn- C_q), 128.37 (2C, -OBn-CH- m), 128.09 (1C, -OBn-CH- p), 127.89 (2C, -OBn-CH- o), 78.60 (1C, Boc- C_q), 66.02 (1C, -O-CH $_2$ -Ph), 59.74 (2C, Pro/Glu-CH- α), 51.36 (1C, COOMe), 50.82 (1C, COOMe, Rotamer), 46.40 (1C, Pro-CH $_2$ - δ), 31.06 (1C, Glu-CH $_2$ - β), 29.56 (1C, Pro-CH $_2$ - β), 27.99 (3C, Boc-C(CH $_3$) $_3$), 25.85 (1C, Glu-CH $_2$ - γ), 22.86 (1C, Pro-CH $_2$ - γ).

4.4.31 Boc-[D-Pro-L-Glu(γ -OMe)] $_2$ -OBn (TP-ProGlu $^\alpha$)

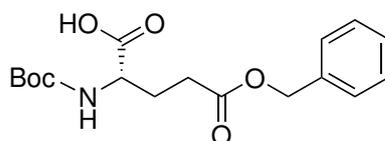


Entsprechend den Vorschriften unter Abschnitt 4.4 wurde je ein Äquivalent **DP-ProGlu $^\alpha$** (0.8 g, 1.8 mmol) am N- bzw. C-Terminus entschützt. Die entschützten Dipeptide, TBTU (1.8 g, 5.6 mmol, 3.2 Äq.) und DIEA (1.9 ml, 10.9 mmol, 6 Äq.) wurden in DCM (55 ml) gelöst und die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Hexan/EE, 2:1, 1:1, 1:2 (v/v), Aceton) gereinigt. Da laut NMR-Spektroskopie noch Verunreinigungen enthalten waren, wurde das Produkt dreimal mittels RP-Säulenchromatographie (1,4-Dioxan/H $_2$ O, 1:10, 1:5, 1:2, 1:1 (v/v), MeOH) gereinigt.

Ausbeute: 0.7 g, (59%), gelbliches Öl

MALDI/TOF-MS: $m/z = 711.9$ [M+Na] $^+$ (100%).

4.4.32 Boc-L- Glu(α -OH)-OBn (47)



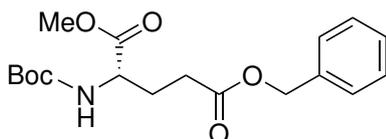
L-Glutaminsäure-5-benzylester (1.0 g, 4.2 mmol, 1 Äq.) wurde in 1,4-Dioxan/Wasser, 2:1 (v/v) (16 ml) suspendiert. Unter Eisbadkühlung wurde Boc $_2$ O (1.0 g, 4.8 mmol, 1.1 Äq.) und NEt $_3$ (0.56 ml, 28.9 mmol, 1.7 Äq.) zugefügt. Die Mischung wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das 1,4-Dioxan wurde unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit Wasser (25 ml) versetzt. Sie wurde zweimal mit Ether (50 ml) gewaschen. Die Etherphasen wurden verworfen. Die wässrige Phase wurde mit 10%-iger wässriger KHSO $_4$ -Lösung auf einen pH-Wert von 2 eingestellt und nachfolgend viermal mit Essigester (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser (je 50 ml) gewaschen und über MgSO $_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

4 Experimenteller Teil

Ausbeute: 1.3 g, (91%), gelbliches Öl

¹H-NMR: [200 MHz, CDCl₃] δ (ppm) 7.39 (s, 5H, arom. H), 6.47 (bs, 1H, OH), 5.17 (s, 2H, -CH₂-Ph), 4.38 (bs, 1H, CH-α), 2.64–2.46 (m, 2H, CH₂-γ), 2.42–2.19 (m, 1H, CH₂-β), 2.17–1.99 (m, 1H, CH₂-β), 1.48 (s, 9H, Boc-^tBu).

4.4.33 Boc-L- Glu(α-OMe)-OBn (48)

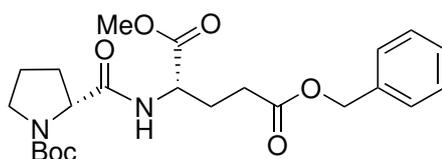


In einer Lösung von **47** (0.8 g, 2.3 mmol, 1 Äq.) in Aceton (70 ml) wurde K₂CO₃ (2.9 g, 20.6 mmol, 9 Äq.) suspendiert. Anschließend wurde innerhalb von 30 Minuten langsam Methyljodid (1.0 ml, 6.9 mmol, 3 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde eine gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (70 ml) hinzugefügt und für 30 min gerührt. Nach Zugabe von 10%-iger wässriger Na₂CO₃-Lösung (50 ml) wurde dreimal mit Essigester (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser (50 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand getrocknet.

Ausbeute: 0.8 g, (98%), gelbliches Öl

¹H-NMR: [200 MHz, CDCl₃] δ (ppm) 7.35 (s, 5H, arom. H), 5.12 (s, 2H, -CH₂-Ph), 4.39–4.31 (m, 1H, CH-α), 3.73 (s, 3H, COOMe), 2.54–2.39 (m, 2H, CH₂-γ), 2.25–2.17 (m, 1H, CH₂-β), 2.02–1.89 (m, 1H, CH₂-β), 1.43 (s, 9H, Boc-^tBu).

4.4.34 Boc-D-Pro-L- Glu(α-OMe)-OBn (DP-ProGlu^γ)



Verbindung **48** (0.8 g, 2.3 mmol) wurde entsprechend der Vorschrift aus Abschnitt 4.4 Boc-entschützt. Die entschützte Aminosäure (0.8 g, 2.3 mmol, 1 Äq.) wurde zusammen mit Boc-D-Prolin (0.5 g, 2.3 mmol, 1 Äq.), TBTU (0.8 g, 2.5 mmol, 1.1 Äq.) und DIEA (1.2 ml, 6.9 mmol, 3 Äq.) in DCM (50 ml) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wurde mit DIEA auf 10 eingestellt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt und das Rohprodukt mittels zweimaliger Säulenchromatographie zunächst mit Et₂O/Hexan, 3:1 (v/v) und anschließend mit EE/Hexan, 1:2, 1:1, 2:1 (v/v), Aceton gereinigt.

Ausbeute: 0.9 g, (84%), farbloses Öl

4.4 Synthesevorschriften

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 8.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH), 7.41-7.28 (m, 5H, arom. H), 5.06 (s, 2H, -CH₂-Ph), 4.39-4.26 (m, 1H, Glu-CH-α), 4.10-4.02 (m, 1H, Pro-CH-α), 3.59 (s, 3H, COOMe), 3.30-3.19 (m, 2H, Pro-CH₂-δ), 2.43-2.32 (m, 2H, Glu-CH₂-γ), 2.15-1.97 (m, 2H, Glu-CH₂-β), 1.92-1.81 (m, 1H, 1 Pro-CH₂-β), 1.78-1.64 (m, 3H, 1 Pro-CH₂-β, Pro-CH₂-γ), 1.30 (s, 9H, Boc-^tBu).

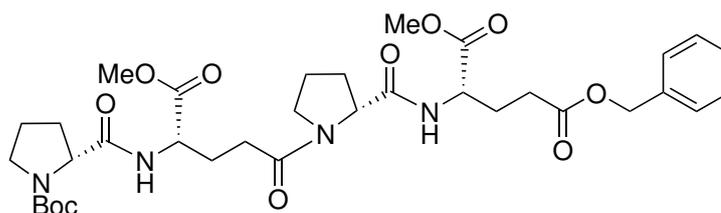
¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 172.79 (1C, Glu-C=O-γ), 171.92 (2C, Pro/Glu-C=O-α), 145.92 (1C, Boc-C=O), 136.20 (1C, -OBn-C_q), 128.39 (2C, -OBn-CH-m), 128.02 (1C, -OBn-CH-p), 127.93 (2C, -OBn-CH-o), 78.55 (1C, Boc-C_q), 65.54 (1C, -O-CH₂-Ph), 59.66 (2C, Pro/Glu-CH-α), 51.86 (1C, COOMe), 50.74 (1C, COOMe, Rotamer), 46.42 (1C, Pro-CH₂-δ), 31.13 (1C, Glu-CH₂-β), 29.81 (1C, Pro-CH₂-β), 27.85 (3C, Boc-C(CH₃)₃), 25.89 (1C, Glu-CH₂-γ), 22.91 (1C, Pro-CH₂-γ).

CHN-Analyse: C₂₃H₃₂N₂O₇, M_W = 448.51, ber. C: 61.59 H: 7.19 N: 6.25, gef. C: 60.99 H: 6.97 N: 6.10

Drehwert: [α]_D²⁰ = 60.3 (c = 1, DCM)

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3309 (w), 2978 (w), 1736 (s), 1694 (s), 1521 (m), 1479 (m), 1454 (m), 1388 (s), 1366 (s), 1249 (m), 1204 (m), 1159 (s), 1124 (m), 1089 (m), 977 (w), 922 (w), 884 (w), 861 (w), 773 (w), 752 (w), 701 (w).

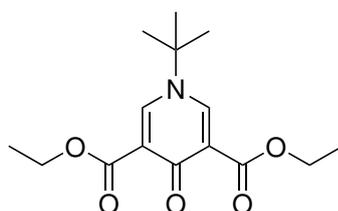
4.4.35 Boc-[D-Pro-L- Glu(α-OMe)]₂-OBn (TP-ProGlu^γ)



Entsprechend den Vorschriften unter Abschnitt 4.4 wurden je ein Äquivalent des Dipeptids **DP-ProGlu^γ** (0.5 g, 0.96 mmol) am N- bzw. C-Terminus entschützt. Die entschützten Dipeptide, TBTU (0.4 g, 1.2 mmol, 1.3 Äq.) und DIEA (1.0 ml, 5.7 mmol, 6 Äq.) wurden in DCM (20 ml) gelöst und die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Hexan/EE, 2:1, 1:1, 1:2 (v/v), Aceton) gereinigt.

Ausbeute: 0.34 g, (51%), farbloses Öl

¹H-NMR: [600 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 7.86 (s, 1H, NH), 7.76 (s, 1H, NH), 7.44-7.27 (m, 5H, arom. H), 5.12 (s, 2H, -CH₂-Ph), 4.36 (bs, J = 8.7 Hz, 3H, Glu-CH-α, 1 Pro-CH-α), 4.22-4.07 (m, 1H, 1 Pro-CH-α), 3.65 (s, 6H, 2 COOMe), 3.57-3.26 (m, 4H, 2 Pro-CH₂-δ), 2.44-2.29 (m, 4H, 2 Glu-CH₂-γ), 2.10 (bs, 4H, 2 Glu-CH₂-β), 1.97-1.76 (m, 8H, Pro-CH₂-β, Pro-CH₂-γ), 1.39 (s, 9H, Boc-^tBu).

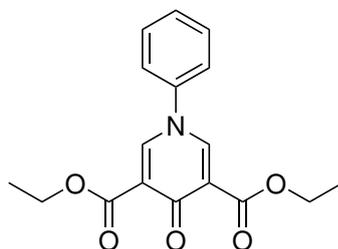
4.4.36 Diethyl-1-(*tert*-butyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (73b)

Diethyl-1,3-acetondicarboxylat (8.9 ml, 49.5 mmol, 1 Äq.) wurde in EtOH (50 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit DMF-DMA (19.2 ml, 153.3 mmol, 3.1 Äq.) versetzt und für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde auf die Hälfte seines Volumens eingengt und unter Eisbadkühlung wurde *tert*-Butylamin (7.6 ml, 74.3 mmol, 1.5 Äq.) zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und danach für 48 h gerührt. Der entstandene farblose Feststoff wurde abfiltriert und mit Hexan und etwas kaltem EtOH gewaschen.

Ausbeute: 10.0 g, (68%), farbloser Feststoff

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*₆] δ (ppm) 8.35 (s, 2H, CH-2/6), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 4H, -O-CH₂-CH₃), 1.55 (s, 9H, *t*Bu - CH₃), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H, -O-CH₂-CH₃).

4.4.37 Diethyl-4-oxo-1-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (73a)

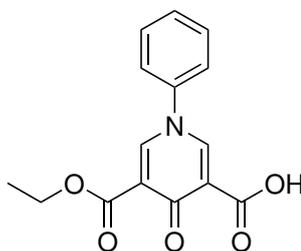


Diethyl-1,3-acetondicarboxylat (18.0 ml, 98.9 mmol, 1 Äq.) wurde in EtOH (200 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit DMF-DMA (50.0 ml, 398.6 mmol, 4 Äq.) versetzt und für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde auf die Hälfte seines Volumens eingengt und unter Eisbadkühlung wurde Anilin (12.0 ml, 130.0 mmol, 1.3 Äq.) zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 48 h gerührt. Der entstandene farblose Feststoff wurde abfiltriert und mit Hexan und etwas kaltem EtOH gewaschen.

Ausbeute: 20.1 g, (64%), farbloser Feststoff

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-*d*₆] δ (ppm) 8.41 (s, 2H, CH-2/6), 7.73-7.49 (m, 5H, arom. H von Ph), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 4H, -O-CH₂-CH₃), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H, -O-CH₂-CH₃).

4.4.38 Ethyl-4-oxo-1-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (74a)

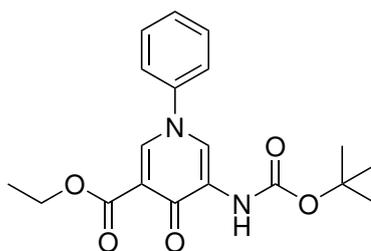


Verbindung **73a** (14.1 g, 44.6 mmol, 1 Äq.) wurde in EtOH (85 ml) suspendiert. Nach der Zugabe einer Lösung von KOH in EtOH (0.5 N, 89 ml, 44.6 mmol, 1 Äq.) wurde die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Ein farbloser Feststoff entstand, welcher abfiltriert wurde. Er wurde in Wasser aufgenommen und die Lösung mit 1 M HCl angesäuert, wobei ein feiner Niederschlag entstand. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EE (150 ml) extrahiert. Der Feststoff ging in die organische Phase über, löste sich jedoch erst beim Erwärmen auf 40 °C. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand getrocknet.

Ausbeute: 9.0 g, (70%), farbloser Feststoff

¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆] δ (ppm) 8.77 (s, 2H, CH-2/6), 7.83–7.47 (m, 5H, arom. H von Ph), 4.42–4.14 (m, 2H, -O-CH₂-CH₃), 1.37–1.20 (m, 3H, -O-CH₂-CH₃).

4.4.39

Ethyl-5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-oxo-1-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (Pyridon-Ph)

Verbindung **74a** (9.0 g, 31.3 mmol, 1 Äq.) wurde in THF/DMF, 2:1 (v/v) (300 ml) suspendiert und die Suspension auf 0 °C gekühlt. Dieses Gemisch wurde mit NMM (6.8 ml, 61.8 mmol, 2 Äq.) und Ethylchlorformiat (4.1 ml, 43.1 mmol, 1.3 Äq.) versetzt und anschließend bei 0 °C für 40 min gerührt. Dann wurde NaN₃ (3.2 g, 49.2 mmol, 1.6 Äq.) hinzugefügt und für weitere 3 h bei 0 °C gerührt. Das THF wurde destillativ entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit DCM (300 ml) dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser (300 ml) und nachfolgend mit konzentrierter NaCl-Lösung (300 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Das verbleibende orangene Harz wurde in trockenem Toluol (600 ml) aufgenommen, mit *tert*-Butanol (4.6 ml, 49.0 mmol, 1.6 Äq.) versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt. Der Rückstand wurde halbiert und beide Teile jeweils

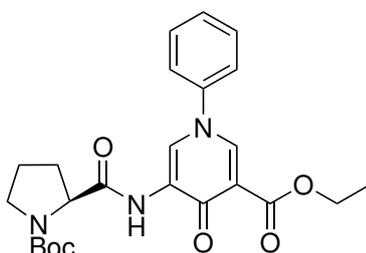
4 Experimenteller Teil

mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 95:5 (v/v)) von den meisten Verunreinigungen befreit. Die vereinigten Produktfraktionen wurden zur Trockene eingengt, in EE (100 ml) aufgenommen und mit Hexan überschichtet. Der beige Feststoff, welcher ausfiel, wurde abfiltriert und das Filtrat erneut eingengt und mit Hexan überschichtet. Dieser Vorgang wurde mehrfach wiederholt. Die Feststoffe wurden vereinigt und getrocknet.

Ausbeute: 1.2 g, (11%), farbloser Feststoff

¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃] δ (ppm) 8.68 (s, 1H, CH-6), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H, Boc-NH), 7.97 (s, 1H, CH-2), 7.60-7.44 (m, 5H, arom. H von Ph), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃), 1.59/1.52 (s, 9H, Boc-^tBu), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃).

4.4.40 Boc-Pro-Pyridon(Ph)-OEt (DP-Ph)



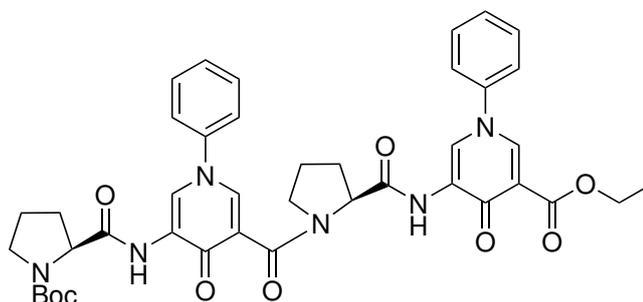
Entsprechend der Vorschrift aus Abschnitt 4.4 wurde **Pyridon-Ph** (1.9 g, 5.3 mmol, 1 Äq.) Boc-entschützt. Die entschützte Aminosäure (1.9 g, 5.3 mmol, 1 Äq.) wurde zusammen mit Boc-L-Prolin (1.5 g, 6.8 mmol, 1.3 Äq.), PyCloP (2.6 g, 6.3 mmol, 1.2 Äq.) und DIEA (2.4 ml, 14.5 mmol, 3 Äq.) in DCM (80 ml) gelöst. Der pH-Wert wurde mit DIEA auf 10 eingestellt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 95:5 (v/v)) gereinigt.

Ausbeute: 2.2 g, (92%), farbloser Feststoff

¹H-NMR: [600 MHz, 100 °C, DMSO-d₆] δ (ppm) 9.17 (s, 1H, NH), 8.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H, CH-6/2), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H, CH-6/2), 7.65-7.59 (m, 4H, arom. H von Ph), 7.57-7.52 (m, 1H, arom. H von Ph), 4.44 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H, Pro-CH- α), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃), 3.49-3.40 (m, 2H, Pro-CH₂- δ), 2.26-2.18 (m, 1H, Pro-CH₂- β), 2.06-1.97 (m, 1H, Pro-CH₂- β), 1.93-1.84 (m, 2H, Pro-CH₂- γ), 1.42 (s, 9H, Boc-^tBu), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃).

4.4 Synthesevorschriften

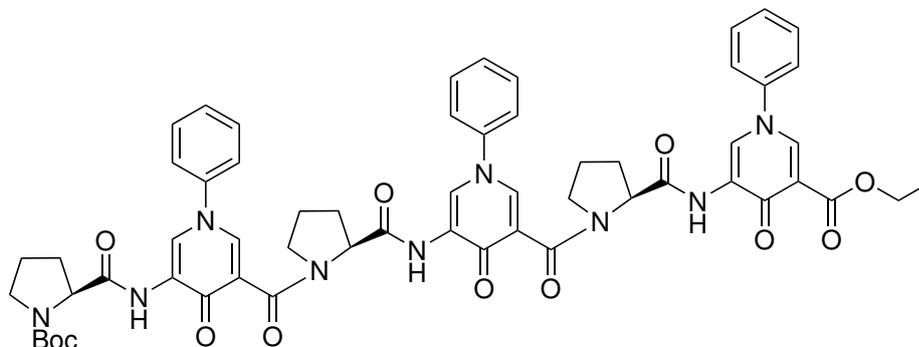
4.4.41 Boc-[Pro-Pyridon(Ph)]₂-OEt (TP-Ph)



Entsprechend den Vorschriften unter Abschnitt 4.4 wurde je ein Äquivalent des Dipeptids **DP-Ph** (1.1 g, 2.4 mmol, 1 Äq.) am N- bzw. C-Terminus entschützt. Die entschützten Dipeptide, TBTU (1.0 g, 3.1 mmol, 1.3 Äq.) und DIEA (1.3 ml, 7.2 mmol, 3 Äq.) wurden in DCM (50 ml) gelöst und die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 50:1, 20:1 (v/v)) gereinigt.

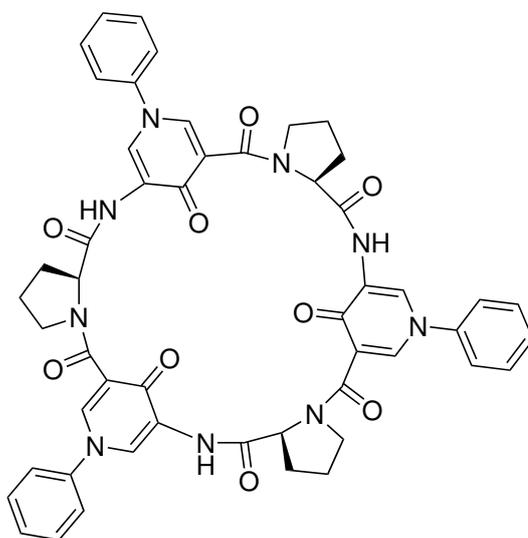
Ausbeute: 1.2 g, (67%), farbloser Feststoff
MALDI/TOF-MS: $m/z = 787.5 [M+K]^+$ (100%).

4.4.42 Boc-[Pro-Pyridon(Ph)]₃-OEt (HP-Ph)



Entsprechend den Vorschriften unter Abschnitt 4.4 wurde ein Äquivalent des Dipeptids **DP-Ph** (0.53 g, 1.2 mmol, 1 Äq.) am C-Terminus und ein Äquivalent des Tetrapeptids **TP-Ph** (0.9 g, 1.2 mmol, 1 Äq.) am N-Terminus entschützt. Anschließend wurden die entschützten Produkte in DMF (82 ml) gelöst und mit TBTU (0.5 g, 1.4 mmol, 1.2 Äq.) und DIEA (3.0 ml, 17.2 mmol, 14 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde es langsam zu Wasser (200 ml) zugegeben. Der pH-Wert der Suspension wurde mit 1 M Salzsäure auf 4 eingestellt und es wurde für eine halbe Stunde gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 0.97 g, (76%), farbloser Feststoff
MALDI/TOF-MS: $m/z = 1096.4 [M+Na]^+$ (100%).

4.4.43 *cyclo*[Pro-Pyridon(Ph)]₃ (CHP-Ph)

Entsprechend der Vorschrift 4.4 wurde das lineare Hexapeptid **HP-Ph** (148 mg, 0.14 mmol, 1 Äq.) an der Carbonsäurefunktion entschützt. Es folgte die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe gemäß der allgemeinen Vorschrift unter Abschnitt 4.4. Das vollständig entschützte lineare Hexapeptid wurde in entgastem DMF (5.6 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit DIEA (150 μ l, 0.8 mmol, 6 Äq.) auf einen pH-Wert von 10 eingestellt. Diese Lösung wurde bei einer Temperatur von 80 °C mit einer Geschwindigkeit von 10 ml/h langsam zu einer Lösung von TBTU (0.29 g, 0.92 mmol, 5 Äq.) und DIEA (60 μ l, 0.3 mmol, 2.5 Äq.) in entgastem DMF (28 ml) zutropft. Zwischendurch wurde regelmäßig der pH-Wert kontrolliert und gegebenenfalls durch Zugabe von DIEA der pH-Wert auf 10 gehalten. Nach beendeter Zugabe wurde noch für eine Stunde bei 80°C weiter gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das DMF unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels RP-Chromatographie gereinigt (H₂O/1,4-Dioxan, 10:1, 5:1, 2:1, 1:1 (v/v), MeOH). Das Produkt wurde als beiger Feststoff mit einer Ausbeute von 17% (22 mg, 23.7 μ mol) erhalten.

Ausbeute: 22 mg, (17%), beiger Feststoff

Schmelzpunkt: >250°C

¹H-NMR: [600 MHz, DMSO-d₆ + KClO₄] δ (ppm) 10.05 (s, 1H, NH), 9.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CH-6/2), 9.25 (s, 1H, CH-6/2), 9.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CH-6/2), 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 2H, NH), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H, CH-6/2), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CH-6/2), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CH-6/2), 7.67-7.59 (m, 12H, arom. H von Ph), 7.58-7.52 (m, 3H, arom. H von Ph), 4.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Pro-CH- α), 4.64 (t, J = 7.1 Hz, 1H, Pro-CH- α), 4.51-4.42 (m, 1H, Pro-CH- α), 3.89-3.81 (m, 1H, Pro-CH₂- δ), 3.75-3.69 (m, 1H, Pro-CH₂- δ), 3.67- 3.60 (m, 1H, Pro-CH₂- δ), 3.56-3.49 (m, 3H, Pro-CH₂- δ), 2.46-1.70 (m, 12H, Pro-CH₂- β/γ).

¹³C-NMR: [100 MHz, DMSO-d₆ + KClO₄] δ (ppm) 171.3, 171.1 (3C, Pro-C=O), 170.3 (3C, Pyridon-C-4), 166.9, 166.5, 166.1 (3C, Pyridon-C=O), 143.5 (3C, Ph-C-1), 139.1 (3C, Pyridon-CH-2/6), 130.7 (3C, Ph-CH-m), 129.5 (3C, Pyridon-CH-2/6), 123.8 (3C, Ph-CH-o/p), 122.7 (3C, Pyridon-C-3/5), 69.7 (3C, Pro-CH₂- δ), 64.9, 60.7 (3C, Phe-CH- α), 39.4 (3C, Pro-CH₂- γ), 25.1 (3C, Phe-CH₂- β).

CHN-Analyse: C₅₁H₄₅N₉O₉ + 4 H₂O, M_W = 1000.03, ber. C: 61.25 H: 5.34 N: 12.61, gef.

4.4 Synthesevorschriften

C: 61.40 H: 5.26 N: 12.71

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -67.2$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

ESI-MS: $m/z = 950.3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

ATR-IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3290 (w), 3057 (w), 2969 (w), 1636 (s), 1571 (s), 1520 (s), 1491 (s), 1470 (s), 1433 (s), 1365 (m), 1340 (m), 1281 (s), 1202 (m), 1083 (m), 1001 (w), 904 (w), 875 (w), 845 (w), 802 (w), 758 (m), 693 (m), 663 (m).

5 Literaturverzeichnis

- [1] Lidgren, G.; Bohlin, L.; Bergman, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3283–3284.
- [2] Sjögren, M.; Göransson, U.; Johnson, A.-L.; Dahlström, M.; Andersson, R.; Bergman, J.; Jonsson, P. R.; Bohlin, L. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 368–72.
- [3] Bittner, S.; Scherzer, R.; Harlev, E. *Amino Acids* **2007**, *33*, 19–42.
- [4] Renner, M. K.; Shen, Y. C.; Cheng, X. C.; Jensen, P. R.; Frankmoelle, W.; Kauffman, C. A.; Fenical, W.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11273–11276.
- [5] Llamas-Saiz, A. L.; Grotenbreg, G. M.; Overhand, M.; Van Raaij, M. J. *Acta Cryst.* **2007**, *D63*, 401–407.
- [6] Gause, G.; Brazhnikova, M. *Nature* **1944**, *154*, 703–703.
- [7] Terlain, B.; Thomas, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, *6*, 2363–2365.
- [8] Kling, A.; Lukat, P.; Almeida, D. V.; Bauer, A.; Fontaine, E.; Sordello, S.; Zaburannyi, N.; Herrmann, J.; Wenzel, S. C.; König, C.; Ammerman, N. C.; Barrio, M. B.; Borchers, K.; Bordon-Pallier, F.; Bronstrup, M.; Courtemanche, G.; Gerlitz, M.; Geslin, M.; Hammann, P.; Heinz, D. W.; Hoffmann, H.; Klieber, S.; Kohlmann, M.; Kurz, M.; Lair, C.; Matter, H.; Nuernberger, E.; Tyagi, S.; Fraisse, L.; Grosset, J. H.; Lagrange, S.; Muller, R. *Science* **2015**, *348*, 1106–1112.
- [9] Neupert-Laves, K.; Dobler, M. *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 432–442.
- [10] Dory, Y. L.; Mellor, J. M.; McAleer, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1695–1698.
- [11] Langs, D. A.; Blessing, R. H.; Duax, W. L. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1992**, *39*, 291–299.
- [12] Sewald, N.; Jakubke, H.-D. *Peptides: Chemistry and Biology*, 2015.
- [13] Rizo, J.; Gierasch, L. M. *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, *61*, 387–416.
- [14] Kubik, S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 585–605.
- [15] Gibson, S. E.; Lecci, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1521–3773.
- [16] Ranganathan, D. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 919–930.
- [17] Kleinsmann, A. J.; Nachtsheim, B. J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7818–20.
- [18] Wennemers, H.; Conza, M.; Nold, M.; Krattiger, P. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3342–3347.
- [19] Wennemers, H.; Nold, M. C.; Conza, M. M.; Kulicke, K. J.; Neuburger, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 442–448.
- [20] Jainta, M.; Nieger, M.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5418–5424.
- [21] Resonance, N. M. *Peptides* **1971**, *656*, 4893–4897.
- [22] Cini, E.; Botta, C. B.; Rodriguez, M.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7159–7161.
- [23] Bock, V. D.; Perciaccante, R.; Jansen, T. P.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 919–922.
- [24] Haddadi, M. E. L.; Cavelier, F.; Vives, E.; Azmani, A.; Verducci, J.; Martinez, J. *J. Pept. Sci.* **2000**, *570*, 560 – 570.
- [25] Fairweather, K. A.; Sayyadi, N.; Luck, I. J.; Clegg, J. K.; Jolliffe, K. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3136–3139.
- [26] Meutermans, W. D. F.; Bourne, G. T.; Golding, S. W.; Horton, D. A.; Campitelli, M. R.; Craik, D.; Scanlon, M.; Smythe, M. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2711–2714.
- [27] Schapp, J.; Haas, K.; Sünkel, K.; Beck, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *2003*, 3745–3751.
- [28] Pohl, S.; Goddard, R.; Kubik, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7555–7558.
- [29] Bitta, J.; Kubik, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2637–2640.

- [30] Heinrichs, G.; Vial, L.; Lacour, J.; Kubik, S. *Chem. Commun.* **2003**, 1252–3.
- [31] Blunden, B. M.; Chapman, R.; Danial, M.; Lu, H.; Jolliffe, K. A.; Perrier, S.; Stenzel, M. H. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12745–12749.
- [32] Hickey, J. L.; Simpson, E. J.; Hou, J.; Luyt, L. G. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 568–578.
- [33] Beyer, L.; Cornejo, J. A. *Koordinationschemie - Grundlagen, Synthesen, Anwendungen*, 2012.
- [34] Schmidt, A.; Casini, A.; Kühn, F. E. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *275*, 19–36.
- [35] Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; Wiley, 2009.
- [36] Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810–918.
- [37] Stang, P. J.; Olenyuk, B. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 502–518.
- [38] Olenyuk, B.; Fechtenkötter, A.; Stang, P. J.; Lee, S.; Yamaguchi, K.; Ogura, K.; Borsh, M.; Bill, E.; Mütke, M.; Trautwein, A. X. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* **1998**, *374*, 1707–1728.
- [39] Seidel, S. R.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 972–983.
- [40] Caulder, D. L.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 975–982.
- [41] Caulder, D. L.; Raymond, K. N.; Dupont-Gervais, A.; VanDorsseleer, A.; Charbonnière, L. J.; Williams, A. F.; Ogura, K.; Bill, E.; Mütke, M.; Trautwein, A. X.; Thomas, C. D.; Shaw, W. V.; Harrison, P. M. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans* **1999**, *36*, 1185–1200.
- [42] Caulder, D. L.; Brückner, C.; Powers, R. E.; König, S.; Parac, T. N.; Leary, J. A.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8923–8938.
- [43] Fujita, M.; Nagao, S.; Ogura, K.; Oka, H.; Yamaguchi, K.; Ogura, K.; Ogura, K. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 417.
- [44] Fujita, M.; Umamoto, K.; Yoshizawa, M.; Fujita, N.; Kusukawa, T.; Biradha, K.; Ogura, K. *Chem. Commun.* **2001**, *121*, 509–518.
- [45] Fujita, M.; Tominaga, M.; Hori, A.; Therrien, B. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 369–378.
- [46] Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5645–5647.
- [47] Xu, W.-R.; Xia, G.-J.; Chow, H.-F.; Cao, X.-P.; Kuck, D. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12011–12017.
- [48] Lee, S. B.; Hwang, S.; Chung, D. S.; Yun, H.; Hong, J. I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 873–876.
- [49] Chand, D. K.; Biradha, K.; Kawano, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 82–90.
- [50] Hastings, C. J.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3966–3973.
- [51] Fiedler, D.; Leung, D. H.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 349–58.
- [52] Roche, S.; Haslam, C.; Heath, S. L.; Thomas, J. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1681–1682.
- [53] McMorran, D. A.; Steel, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3295–3297.
- [54] Crowley, J. D.; Gavey, E. L. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans* **2010**, *39*, 4035.
- [55] Scott, S. Ø.; Gavey, E. L.; Lind, S. J.; Gordon, K. C.; Crowley, J. D.; Kosmrlj, J.; Bertani, R.; Dolmellac, A.; Fujita, M.; Harada, M.; Mikata, Y.; Funabiki, T.; Yano, S.; Bories, P.-N.; Cynober, L.; Gil, S.; Ferey, G.; Couvreur, P.; Gref, R. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans* **2011**, *40*, 12117.
- [56] Lewis, J. E. M.; Gavey, E. L.; Cameron, S. A.; Crowley, J. D.; Fujita, M.; Petzold, C.; Slawin, A. M. Z.; Symes, M.; Stoddart, J. F.; Mandal, S. K.; Hannon, M. J.; Lopez-Berestein, G.; Hong, W. K.; Khokhar, A. R.; Shin, D. M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 778–784.
- [57] Lewis, J. E. M.; John McAdam, C.; Gardiner, M. G.; Crowley, J. D. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3398.
- [58] Samanta, D.; Mukherjee, P. S.; Reek, J. N. H.; Gibb, C. L. D.; Gibb, B. C.; Turro, N. J.; Ramamurthy, V. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4307.

5 Literaturverzeichnis

- [59] Mukherjee, S.; Mukherjee, P. S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2239.
- [60] Harris, K.; Fujita, D.; Fujita, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6703–12.
- [61] Harris, K.; Sun, Q.-F.; Sato, S.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12497–12499.
- [62] Tominaga, M.; Suzuki, K.; Kawano, M.; Kusukawa, T.; Ozeki, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5621–5625.
- [63] Kamiya, N.; Tominaga, M.; Sato, S.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3816–3817.
- [64] Kikuchi, T.; Sato, S.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15930–15932.
- [65] Ikemi, M.; Kikuchi, T.; Matsumura, S.; Shiba, K.; Sato, S.; Fujita, M.; Yamaguchi, K.; Fujita, M.; Mishima, Y. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 68.
- [66] Sato, S.; Iida, J.; Suzuki, K.; Kawano, M.; Ozeki, T.; Fujita, M. *Science* **2006**, *313*, 1273–1276.
- [67] Suzuki, K.; Iida, J.; Sato, S.; Kawano, M.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5780–5782.
- [68] Masahide, T.; Kosuke, S.; Takashi, M.; Makoto, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11950–11951.
- [69] Murase, T.; Sato, S.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5133–5136.
- [70] Suzuki, K.; Kawano, M.; Sato, S.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10652–3.
- [71] Fujita, D.; Suzuki, K.; Sato, S.; Yagi-Utsumi, M.; Yamaguchi, Y.; Mizuno, N.; Kumasaka, T.; Takata, M.; Noda, M.; Uchiyama, S.; Kato, K.; Fujita, M. *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 1093.
- [72] Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.
- [73] Cheng, X.-C.; Wang, Q.; Fang, H.; Tang, W.; Xu, W.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2130–2139.
- [74] Zhao, H.; Shen, J.; Guo, J.; Ye, R.; Zeng, H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2323–2325.
- [75] Haupt, S.; Schnorr, R.; Poetsch, M.; Mansel, A.; Handke, M.; Kersting, B. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2014**, *300*, 779–786.
- [76] Helsel, A. J.; Brown, A. L.; Yamato, K.; Feng, W.; Yuan, L.; Clements, A. J.; Harding, S. V.; Szabo, G.; Shao, Z.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15784–15785.
- [77] Schitter, T.; Diploma thesis; TU Kaiserslautern; 2014.
- [78] Fu, H.; Liu, Y.; Zeng, H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4127–44.
- [79] Zupančič, S.; Svete, J.; Stanovnik, B. *Heterocycles* **2000**, *53*, 2033–2042.
- [80] Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.

6 Anhang

Nachfolgend sind die Kristallstrukturdaten für **CP-PheAzp** (e3182) zu finden.

Crystal Structure Report for e3182

A specimen of $C_{88}H_{90}N_{24}O_9$, approximate dimensions 0.050 mm x 0.050 mm x 0.060 mm, was used for the X-ray crystallographic analysis. The X-ray intensity data were measured.

The integration of the data using an orthorhombic unit cell yielded a total of 55045 reflections to a maximum θ angle of 30.06° (0.71 Å resolution), of which 24965 were independent (average redundancy 2.205, completeness = 94.2%, $R_{\text{int}} = 3.20\%$, $R_{\text{sig}} = 15.74\%$) and 11178 (44.77%) were greater than $2\sigma(F^2)$. The final cell constants of $a = 9.5914(2)$ Å, $b = 24.3908(6)$ Å, $c = 38.8361(8)$ Å, volume = $9085.4(3)$ Å³, are based upon the refinement of the XYZ-centroids of reflections above $20\sigma(I)$. The calculated minimum and maximum transmission coefficients (based on crystal size) are 0.9950 and 0.9960.

The structure was solved and refined using the Bruker SHELXTL Software Package, using the space group P 21 21 21, with $Z = 4$ for the formula unit, $C_{88}H_{90}N_{24}O_9$. The final anisotropic full-matrix least-squares refinement on F^2 with 1067 variables converged at $R1 = 10.03\%$, for the observed data and $wR2 = 28.17\%$ for all data. The goodness-of-fit was 1.014. The largest peak in the final difference electron density synthesis was $0.829 e/\text{Å}^3$ and the largest hole was $-1.329 e/\text{Å}^3$ with an RMS deviation of $0.102 e/\text{Å}^3$. On the basis of the final model, the calculated density was 1.190 g/cm^3 and $F(000)$, 3432 e^- .

Table 1. Sample and crystal data for e3182.

Identification code	e3182	
Chemical formula	$C_{88}H_{90}N_{24}O_9$	
Formula weight	1627.83	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.050 x 0.050 x 0.060 mm	
Crystal system	orthorhombic	
Space group	P 21 21 21	
Unit cell dimensions	$a = 9.5914(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 24.3908(6)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 38.8361(8)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$9085.4(3)$ Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.190 g/cm^3	
Absorption coefficient	0.081 mm^{-1}	
F(000)	3432	

Table 2. Data collection and structure refinement for e3182.

Theta range for data collection	1.34 to 30.06°
Reflections collected	55045
Independent reflections	24965 [R(int) = 0.0320]
Max. and min. transmission	0.9960 and 0.9950
Structure solution technique	direct methods
Structure solution program	SHELXS-97 (Sheldrick, 2013)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Refinement program	SHELXL-97 (Sheldrick, 2013)
Function minimized	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Data / restraints / parameters	24965 / 18 / 1067
Goodness-of-fit on F²	1.014
Δ/σ_{\max}	0.002
Final R indices	11178 data; R1 = 0.1003, wR2 = 0.2441 I > 2σ(I) all data R1 = 0.1895, wR2 = 0.2817
Weighting scheme	w=1/[σ ² (F _o ²)+(0.1392P) ² +0.3505P] where P=(F _o ² +2F _c ²)/3
Absolute structure parameter	-0.3(6)
Extinction coefficient	0.0040(6)
Largest diff. peak and hole	0.829 and -1.329 eÅ ⁻³
R.M.S. deviation from mean	0.102 eÅ ⁻³

**Table 3. Atomic coordinates
and equivalent isotropic
atomic displacement
parameters (\AA^2) for e3182.**

U(eq) is defined as one third of the trace of the
orthogonalized U_{ij} tensor.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
N1	0.3814(5)	0.4792(2)	0.53706(13)	0.0259(11)
C1	0.4360(7)	0.5341(3)	0.52971(15)	0.0252(13)
C2	0.4591(7)	0.5342(3)	0.49031(16)	0.0283(14)
C3	0.4766(7)	0.4724(3)	0.48274(15)	0.0296(15)
C4	0.3599(7)	0.4475(3)	0.50461(16)	0.0279(14)
N2	0.4703(6)	0.4592(2)	0.44676(14)	0.0376(14)
N3	0.357(3)	0.4774(8)	0.4288(6)	0.073
N4	0.355(5)	0.4547(12)	0.3987(9)	0.112(17)
C5	0.5327(11)	0.4192(4)	0.4300(2)	0.064(3)
C6	0.473(6)	0.4152(12)	0.3931(7)	0.067(16)
C7A	0.5532(10)	0.3992(3)	0.36670(15)	0.052
N5A	0.5760(9)	0.42686(19)	0.33592(17)	0.052
C8A	0.6252(10)	0.3986(3)	0.30732(15)	0.052
C9A	0.6515(10)	0.3426(3)	0.30950(15)	0.052
C10A	0.6286(10)	0.3150(2)	0.34029(18)	0.052
C11A	0.5794(10)	0.3433(3)	0.36888(15)	0.052
C12	0.3342(6)	0.5785(3)	0.53895(15)	0.0242(13)
O1	0.2048(4)	0.57042(18)	0.53927(11)	0.0293(10)
N6	0.3921(5)	0.6269(2)	0.54710(13)	0.0239(11)
C13	0.3128(6)	0.6767(2)	0.55226(16)	0.0231(13)
C14	0.3523(7)	0.7193(3)	0.52449(16)	0.0305(15)
C15	0.3307(7)	0.6965(3)	0.48893(16)	0.0296(15)
C16	0.4382(8)	0.6781(3)	0.46912(17)	0.0407(18)
C17	0.4146(11)	0.6540(4)	0.4373(2)	0.054(2)
C18	0.2797(12)	0.6493(4)	0.4249(2)	0.057(3)
C19	0.1699(9)	0.6683(4)	0.4442(2)	0.047(2)
C20	0.1940(8)	0.6923(3)	0.47638(17)	0.0368(17)
C21	0.3174(6)	0.7027(3)	0.58775(16)	0.0268(14)
O2	0.2554(5)	0.74742(19)	0.59065(11)	0.0311(10)
N7	0.3804(5)	0.6802(2)	0.61509(13)	0.0260(12)
C22	0.3715(7)	0.7105(3)	0.64857(17)	0.0358(17)
C23	0.4637(6)	0.6304(3)	0.61849(15)	0.0246(13)
C24	0.5161(7)	0.6311(3)	0.65634(16)	0.0322(15)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C25	0.5080(7)	0.6923(3)	0.66552(17)	0.0341(16)
N8	0.5125(6)	0.7025(3)	0.70240(14)	0.0359(14)
N9	0.4301(8)	0.6734(3)	0.72406(16)	0.058(2)
N10	0.4512(8)	0.6934(4)	0.75564(16)	0.060(2)
C26	0.5480(9)	0.7340(4)	0.75300(18)	0.047(2)
C27	0.5851(8)	0.7405(3)	0.71863(17)	0.0391(18)
C28	0.5980(10)	0.7666(4)	0.78263(18)	0.052(2)
N11	0.7132(9)	0.7975(4)	0.77731(18)	0.064(2)
C29	0.7567(13)	0.8277(5)	0.8046(2)	0.079(3)
C30	0.6915(14)	0.8273(5)	0.8358(3)	0.075(3)
C31	0.5771(14)	0.7962(4)	0.8406(2)	0.070(3)
C32	0.5222(11)	0.7652(4)	0.81336(19)	0.060(3)
C33	0.3811(7)	0.5778(3)	0.61328(14)	0.0254(14)
O3	0.2574(4)	0.57606(19)	0.61861(11)	0.0288(10)
N12	0.4599(5)	0.5338(2)	0.60354(13)	0.0251(11)
C34	0.4029(6)	0.4795(3)	0.60213(16)	0.0264(14)
C35	0.5070(7)	0.4387(3)	0.61904(17)	0.0325(15)
C36	0.5291(7)	0.4459(3)	0.65723(18)	0.0378(17)
C37	0.6345(8)	0.4169(3)	0.67266(19)	0.0415(19)
C38	0.6516(10)	0.4193(5)	0.7081(3)	0.070(3)
C39	0.5747(12)	0.4520(5)	0.7278(3)	0.077(3)
C40	0.4700(12)	0.4814(5)	0.7133(2)	0.069(3)
C41	0.4449(10)	0.4813(4)	0.67786(18)	0.050(2)
C42	0.3578(6)	0.4548(3)	0.56745(17)	0.0280(14)
O4	0.2987(5)	0.41031(19)	0.56902(11)	0.0354(11)
N13	0.9579(6)	0.4181(2)	0.59257(14)	0.0299(12)
C43	0.9776(7)	0.4542(3)	0.56254(15)	0.0270(14)
C44	0.9975(7)	0.4132(3)	0.53194(18)	0.0352(16)
C45	0.9407(7)	0.3601(3)	0.5446(2)	0.0372(17)
C46	0.9741(8)	0.3608(3)	0.58274(18)	0.0364(17)
N14	0.7901(6)	0.3541(2)	0.53850(14)	0.0333(13)
N15	0.7359(7)	0.3717(3)	0.50838(15)	0.0418(15)
N16	0.6073(6)	0.3553(2)	0.50750(15)	0.0351(13)
C47	0.5771(7)	0.3274(3)	0.53682(17)	0.0335(15)
C48	0.6911(8)	0.3268(3)	0.55680(18)	0.0364(16)
C49	0.4434(7)	0.2999(3)	0.54225(19)	0.0381(17)
N17	0.4163(7)	0.2823(3)	0.57375(16)	0.0481(17)
C50	0.2988(9)	0.2546(4)	0.5787(2)	0.052(2)
C51	0.2004(9)	0.2463(4)	0.5535(2)	0.060(2)
C52	0.2251(9)	0.2651(3)	0.5210(2)	0.052(2)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C53	0.3532(8)	0.2937(3)	0.5152(2)	0.0450(19)
C54	0.8619(6)	0.4937(3)	0.55423(15)	0.0238(13)
O5	0.7397(4)	0.48487(19)	0.55827(11)	0.0318(11)
N18	0.9116(5)	0.5400(2)	0.53937(12)	0.0227(11)
C55	0.8236(6)	0.5816(3)	0.52368(15)	0.0224(13)
C56	0.8977(6)	0.6072(3)	0.49191(16)	0.0278(14)
C57	0.8958(7)	0.5695(3)	0.46133(17)	0.0337(16)
C58	0.0087(9)	0.5358(3)	0.4537(2)	0.050(2)
C59	0.0029(14)	0.5029(5)	0.4236(3)	0.086(4)
C60	0.8848(16)	0.5031(6)	0.4030(3)	0.095(4)
C61	0.7798(11)	0.5401(5)	0.4097(2)	0.069(3)
C62	0.7815(8)	0.5703(4)	0.4390(2)	0.053(2)
C63	0.7797(6)	0.6304(3)	0.54563(16)	0.0252(14)
O6	0.6705(4)	0.65505(19)	0.53657(11)	0.0295(10)
N19	0.8557(5)	0.6510(2)	0.57137(12)	0.0214(11)
C64	0.9547(6)	0.6215(3)	0.59348(15)	0.0226(13)
C65	0.9877(6)	0.6644(3)	0.62228(15)	0.0250(14)
C66	0.9461(6)	0.7181(3)	0.60685(16)	0.0250(13)
C67	0.8149(6)	0.7043(3)	0.58616(16)	0.0259(14)
N20	0.9243(6)	0.7612(2)	0.63218(13)	0.0291(12)
N21	0.8059(6)	0.7617(3)	0.65093(16)	0.0393(15)
N22	0.8134(6)	0.8025(3)	0.67172(15)	0.0430(16)
C68	0.9380(7)	0.8295(3)	0.66650(18)	0.0344(16)
C69	0.0098(7)	0.8021(3)	0.64140(18)	0.0320(15)
C70	0.9771(9)	0.8767(4)	0.6878(3)	0.061(3)
N23	0.0809(10)	0.9077(5)	0.6738(3)	0.124(5)
C71	0.1227(17)	0.9508(8)	0.6926(5)	0.173(10)
C72	0.0558(15)	0.9656(7)	0.7239(4)	0.140(8)
C73	0.9540(13)	0.9387(5)	0.7351(3)	0.086(4)
C74	0.9087(10)	0.8897(4)	0.7176(2)	0.060(3)
C75	0.8886(6)	0.5718(3)	0.60962(15)	0.0237(13)
O7	0.7600(4)	0.56835(19)	0.61267(11)	0.0275(10)
N24	0.9763(5)	0.5327(2)	0.61919(13)	0.0259(12)
C76	0.9327(7)	0.4869(3)	0.64040(16)	0.0287(14)
C77	0.9948(8)	0.4927(3)	0.67705(17)	0.0408(18)
C78	0.9723(7)	0.5485(3)	0.69275(16)	0.0314(15)
C79	0.8380(8)	0.5660(3)	0.70102(18)	0.0401(18)
C80	0.8136(8)	0.6176(3)	0.71486(18)	0.0425(19)
C81	0.9234(10)	0.6516(4)	0.72139(19)	0.053(2)
C82	0.0589(10)	0.6352(4)	0.71376(19)	0.055(2)

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C83	0.0793(8)	0.5831(3)	0.69979(19)	0.0413(18)
C84	0.9628(7)	0.4303(3)	0.62661(18)	0.0334(16)
O8	0.9788(6)	0.3927(2)	0.64720(13)	0.0500(14)
C85	0.1932(18)	0.7877(7)	0.7319(5)	0.131(5)
C86	0.2946(15)	0.8327(6)	0.7211(4)	0.105(4)
O9	0.3419(14)	0.8242(5)	0.6860(3)	0.143(4)
C87	0.4415(15)	0.8680(5)	0.6746(5)	0.106(5)
C88	0.4736(18)	0.8581(7)	0.6381(5)	0.165(9)
C6A	0.504(2)	0.4287(8)	0.3985(4)	0.060(7)
N4A	0.4287(18)	0.4708(6)	0.3928(3)	0.065(4)
N3A	0.4025(15)	0.4920(5)	0.4239(3)	0.073
C7	0.5146(13)	0.3731(5)	0.3645(3)	0.039
N5	0.4512(10)	0.3486(5)	0.3363(3)	0.039
C8	0.5299(13)	0.3170(5)	0.3137(2)	0.039
C9	0.6719(13)	0.3100(5)	0.3193(3)	0.039
C10	0.7352(10)	0.3346(6)	0.3476(3)	0.039
C11	0.6566(13)	0.3662(5)	0.3702(3)	0.039

Table 4. Bond lengths (Å) for e3182.

N1-C42	1.341(8)	N1-C1	1.465(8)
N1-C4	1.493(8)	C1-C12	1.500(9)
C1-C2	1.546(8)	C1-H1	1.0
C2-C3	1.545(9)	C2-H2A	0.99
C2-H2B	0.99	C3-N2	1.435(8)
C3-C4	1.531(9)	C3-H3	1.0
C4-H4A	0.99	C4-H4B	0.99
N2-C5	1.316(9)	N2-N3A	1.359(14)
N2-N3	1.37(3)	N3-N4	1.29(4)
N4-C6	1.50(5)	C5-C6A	1.277(18)
C5-C6	1.55(4)	C5-H5	0.95
C6-C7	1.56(2)	C7A-N5A	1.39
C7A-C11A	1.39	C7A-C6A	1.503(15)
N5A-C8A	1.39	C8A-C9A	1.39
C8A-H8A	0.95	C9A-C10A	1.39
C9A-H9A	0.95	C10A-C11A	1.39
C10A-H10A	0.95	C11A-H11A	0.95

6 Anhang

C12-O1	1.257(7)	C12-N6	1.344(8)
N6-C13	1.446(8)	N6-H6	0.88
C13-C21	1.518(9)	C13-C14	1.545(9)
C13-H13	1.0	C14-C15	1.503(9)
C14-H14A	0.99	C14-H14B	0.99
C15-C16	1.362(10)	C15-C20	1.402(10)
C16-C17	1.389(11)	C16-H16	0.95
C17-C18	1.385(14)	C17-H17	0.95
C18-C19	1.373(12)	C18-H18	0.95
C19-C20	1.401(11)	C19-H19	0.95
C20-H20	0.95	C21-O2	1.248(8)
C21-N7	1.339(8)	N7-C23	1.459(8)
N7-C22	1.498(8)	C22-C25	1.531(10)
C22-H22A	0.99	C22-H22B	0.99
C23-C33	1.523(9)	C23-C24	1.553(8)
C23-H23	1.0	C24-C25	1.536(10)
C24-H24A	0.99	C24-H24B	0.99
C25-N8	1.454(8)	C25-H25	1.0
N8-C27	1.319(9)	N8-N9	1.355(9)
N9-N10	1.335(9)	N10-C26	1.361(11)
C26-C27	1.391(10)	C26-C28	1.479(11)
C27-H27	0.95	C28-N11	1.353(12)
C28-C32	1.398(12)	N11-C29	1.357(11)
C29-C30	1.366(15)	C29-H29	0.95
C30-C31	1.348(16)	C30-H30	0.95
C31-C32	1.404(13)	C31-H31	0.95
C32-H32	0.95	C33-O3	1.205(7)
C33-N12	1.365(8)	N12-C34	1.433(8)
N12-H12	0.88	C34-C42	1.538(9)
C34-C35	1.556(9)	C34-H34	1.0
C35-C36	1.508(10)	C35-H35A	0.99
C35-H35B	0.99	C36-C37	1.372(10)
C36-C41	1.429(11)	C37-C38	1.387(12)
C37-H37	0.95	C38-C39	1.328(15)
C38-H38	0.95	C39-C40	1.357(14)
C39-H39	0.95	C40-C41	1.396(11)
C40-H40	0.95	C41-H41	0.95
C42-O4	1.225(8)	N13-C84	1.356(9)
N13-C46	1.459(8)	N13-C43	1.472(8)
C43-C54	1.505(9)	C43-C44	1.564(9)
C43-H43	1.0	C44-C45	1.489(10)

C44-H44A	0.99	C44-H44B	0.99
C45-N14	1.471(9)	C45-C46	1.515(10)
C45-H45	1.0	C46-H46A	0.99
C46-H46B	0.99	N14-N15	1.350(8)
N14-C48	1.359(9)	N15-N16	1.297(8)
N16-C47	1.357(9)	C47-C48	1.341(10)
C47-C49	1.462(10)	C48-H48	0.95
C49-N17	1.323(9)	C49-C53	1.370(10)
N17-C50	1.328(10)	C50-C51	1.373(12)
C50-H50	0.95	C51-C52	1.366(13)
C51-H51	0.95	C52-C53	1.430(12)
C52-H52	0.95	C53-H53	0.95
C54-O5	1.202(7)	C54-N18	1.355(8)
N18-C55	1.454(7)	N18-H18A	0.88
C55-C63	1.525(9)	C55-C56	1.556(8)
C55-H55	1.0	C56-C57	1.502(10)
C56-H56A	0.99	C56-H56B	0.99
C57-C58	1.392(11)	C57-C62	1.398(10)
C58-C59	1.419(14)	C58-H58	0.95
C59-C60	1.386(17)	C59-H59	0.95
C60-C61	1.376(17)	C60-H60	0.95
C61-C62	1.355(13)	C61-H61	0.95
C62-H62	0.95	C63-O6	1.258(7)
C63-N19	1.335(8)	N19-C64	1.469(7)
N19-C67	1.474(8)	C64-C75	1.504(9)
C64-C65	1.565(9)	C64-H64	1.0
C65-C66	1.494(9)	C65-H65A	0.99
C65-H65B	0.99	C66-N20	1.456(8)
C66-C67	1.530(9)	C66-H66	1.0
C67-H67A	0.99	C67-H67B	0.99
N20-C69	1.339(8)	N20-N21	1.349(8)
N21-N22	1.284(8)	N22-C68	1.379(10)
C68-C69	1.367(9)	C68-C70	1.466(11)
C69-H69	0.95	C70-N23	1.363(14)
C70-C74	1.367(12)	N23-C71	1.341(14)
C71-C72	1.422(19)	C71-H71	0.95
C72-C73	1.255(19)	C72-H72	0.95
C73-C74	1.442(13)	C73-H73	0.95
C74-H74	0.95	C75-O7	1.242(7)
C75-N24	1.325(8)	N24-C76	1.448(8)
N24-H24	0.88	C76-C84	1.510(10)

C76-C77	1.550(9)	C76-H76	1.0
C77-C78	1.508(11)	C77-H77A	0.99
C77-H77B	0.99	C78-C83	1.356(10)
C78-C79	1.394(10)	C79-C80	1.388(11)
C79-H79	0.95	C80-C81	1.365(12)
C80-H80	0.95	C81-C82	1.392(12)
C81-H81	0.95	C82-C83	1.395(12)
C82-H82	0.95	C83-H83	0.95
C84-O8	1.226(8)	C85-C86	1.53(2)
C85-H85A	0.98	C85-H85B	0.98
C85-H85C	0.98	C86-O9	1.451(16)
C86-H86A	0.99	C86-H86B	0.99
O9-C87	1.498(17)	C87-C88	1.470(17)
C87-H87A	0.99	C87-H87B	0.99
C88-H88A	0.98	C88-H88B	0.98
C88-H88C	0.98	C6A-N4A	1.28(2)
N4A-N3A	1.338(13)	C7-N5	1.39
C7-C11	1.39	N5-C8	1.39
C8-C9	1.39	C8-H8	0.95
C9-C10	1.39	C9-H9	0.95
C10-C11	1.39	C10-H10	0.95
C11-H11	0.95		

Table 5. Bond angles (°) for e3182.

C42-N1-C1	129.6(5)	C42-N1-C4	119.3(5)
C1-N1-C4	111.0(5)	N1-C1-C12	112.3(5)
N1-C1-C2	104.2(5)	C12-C1-C2	109.2(5)
N1-C1-H1	110.3	C12-C1-H1	110.3
C2-C1-H1	110.3	C3-C2-C1	101.7(5)
C3-C2-H2A	111.4	C1-C2-H2A	111.4
C3-C2-H2B	111.4	C1-C2-H2B	111.4
H2A-C2-H2B	109.3	N2-C3-C4	114.9(6)
N2-C3-C2	113.6(5)	C4-C3-C2	101.6(5)
N2-C3-H3	108.8	C4-C3-H3	108.8
C2-C3-H3	108.8	N1-C4-C3	99.3(5)
N1-C4-H4A	111.9	C3-C4-H4A	111.9
N1-C4-H4B	111.9	C3-C4-H4B	111.9
H4A-C4-H4B	109.6	C5-N2-C3	128.9(6)
N3-N4-C6	113.(4)	N2-C5-H5	125.2
N4-C6-C7	136.(3)	N5A-C7A-C11A	120.0

N5A-C7A-C6A	121.5(9)	C11A-C7A-C6A	118.5(9)
C7A-N5A-C8A	120.0	C9A-C8A-N5A	120.0
C9A-C8A-H8A	120.0	N5A-C8A-H8A	120.0
C10A-C9A-C8A	120.0	C10A-C9A-H9A	120.0
C8A-C9A-H9A	120.0	C9A-C10A-C11A	120.0
C9A-C10A-H10A	120.0	C11A-C10A-H10A	120.0
C10A-C11A-C7A	120.0	C10A-C11A-H11A	120.0
C7A-C11A-H11A	120.0	O1-C12-N6	122.9(6)
O1-C12-C1	122.2(6)	N6-C12-C1	114.9(5)
C12-N6-C13	123.6(5)	C12-N6-H6	118.2
C13-N6-H6	118.2	N6-C13-C21	117.5(5)
N6-C13-C14	109.8(5)	C21-C13-C14	110.2(5)
N6-C13-H13	106.2	C21-C13-H13	106.2
C14-C13-H13	106.2	C15-C14-C13	111.0(5)
C15-C14-H14A	109.4	C13-C14-H14A	109.4
C15-C14-H14B	109.4	C13-C14-H14B	109.4
H14A-C14-H14B	108.0	C16-C15-C20	119.2(7)
C16-C15-C14	122.4(6)	C20-C15-C14	118.3(6)
C15-C16-C17	121.3(8)	C15-C16-H16	119.3
C17-C16-H16	119.3	C18-C17-C16	119.7(8)
C18-C17-H17	120.1	C16-C17-H17	120.1
C19-C18-C17	120.0(8)	C19-C18-H18	120.0
C17-C18-H18	120.0	C18-C19-C20	120.1(8)
C18-C19-H19	119.9	C20-C19-H19	119.9
C19-C20-C15	119.7(7)	C19-C20-H20	120.2
C15-C20-H20	120.2	O2-C21-N7	120.1(6)
O2-C21-C13	115.7(6)	N7-C21-C13	124.1(6)
C21-N7-C23	131.3(5)	C21-N7-C22	117.4(6)
C23-N7-C22	111.3(5)	N7-C22-C25	100.5(5)
N7-C22-H22A	111.7	C25-C22-H22A	111.7
N7-C22-H22B	111.7	C25-C22-H22B	111.7
H22A-C22-H22B	109.4	N7-C23-C33	113.8(5)
N7-C23-C24	104.7(5)	C33-C23-C24	107.7(5)
N7-C23-H23	110.1	C33-C23-H23	110.1
C24-C23-H23	110.1	C25-C24-C23	102.4(5)

6 Anhang

C25-C24-H24A	111.3	C23-C24-H24A	111.3
C25-C24-H24B	111.3	C23-C24-H24B	111.3
H24A-C24- H24B	109.2	N8-C25-C22	113.6(6)
N8-C25-C24	113.2(6)	C22-C25-C24	103.0(5)
N8-C25-H25	109.0	C22-C25-H25	109.0
C24-C25-H25	109.0	C27-N8-N9	112.3(6)
C27-N8-C25	127.3(6)	N9-N8-C25	120.3(6)
N10-N9-N8	106.9(7)	N9-N10-C26	107.4(6)
N10-C26-C27	109.3(6)	N10-C26-C28	123.6(7)
C27-C26-C28	127.0(8)	N8-C27-C26	104.1(7)
N8-C27-H27	128.0	C26-C27-H27	128.0
N11-C28-C32	124.6(8)	N11-C28-C26	116.5(7)
C32-C28-C26	118.8(9)	C28-N11-C29	115.8(9)
N11-C29-C30	123.3(11)	N11-C29-H29	118.4
C30-C29-H29	118.4	C31-C30-C29	120.0(9)
C31-C30-H30	120.0	C29-C30-H30	120.0
C30-C31-C32	120.3(9)	C30-C31-H31	119.9
C32-C31-H31	119.9	C28-C32-C31	115.9(10)
C28-C32-H32	122.1	C31-C32-H32	122.1
O3-C33-N12	124.4(6)	O3-C33-C23	121.3(6)
N12-C33-C23	114.3(5)	C33-N12-C34	121.7(5)
C33-N12-H12	119.2	C34-N12-H12	119.2
N12-C34-C42	120.2(5)	N12-C34-C35	109.3(5)
C42-C34-C35	107.4(5)	N12-C34-H34	106.4
C42-C34-H34	106.4	C35-C34-H34	106.4
C36-C35-C34	115.5(6)	C36-C35-H35A	108.4
C34-C35-H35A	108.4	C36-C35-H35B	108.4
C34-C35-H35B	108.4	H35A-C35-H35B	107.5
C37-C36-C41	118.9(7)	C37-C36-C35	118.2(7)
C41-C36-C35	122.8(6)	C36-C37-C38	119.9(8)
C36-C37-H37	120.1	C38-C37-H37	120.1
C39-C38-C37	122.1(8)	C39-C38-H38	119.0
C37-C38-H38	119.0	C38-C39-C40	119.4(9)
C38-C39-H39	120.3	C40-C39-H39	120.3
C39-C40-C41	122.3(10)	C39-C40-H40	118.8
C41-C40-H40	118.8	C40-C41-C36	117.2(8)
C40-C41-H41	121.4	C36-C41-H41	121.4
O4-C42-N1	121.0(6)	O4-C42-C34	115.7(6)
N1-C42-C34	123.3(6)	C84-N13-C46	117.4(6)
C84-N13-C43	129.6(6)	C46-N13-C43	110.6(5)

N13-C43-C54	117.2(5)	N13-C43-C44	103.7(5)
C54-C43-C44	109.6(5)	N13-C43-H43	108.7
C54-C43-H43	108.7	C44-C43-H43	108.7
C45-C44-C43	105.1(6)	C45-C44-H44A	110.7
C43-C44-H44A	110.7	C45-C44-H44B	110.7
C43-C44-H44B	110.7	H44A-C44-H44B	108.8
N14-C45-C44	113.1(6)	N14-C45-C46	111.5(6)
C44-C45-C46	103.7(6)	N14-C45-H45	109.5
C44-C45-H45	109.5	C46-C45-H45	109.5
N13-C46-C45	104.1(5)	N13-C46-H46A	110.9
C45-C46-H46A	110.9	N13-C46-H46B	110.9
C45-C46-H46B	110.9	H46A-C46-H46B	109.0
N15-N14-C48	109.9(6)	N15-N14-C45	119.1(6)
C48-N14-C45	130.6(6)	N16-N15-N14	106.9(6)
N15-N16-C47	109.6(6)	C48-C47-N16	108.5(6)
C48-C47-C49	128.8(7)	N16-C47-C49	122.5(6)
C47-C48-N14	105.2(6)	C47-C48-H48	127.4
N14-C48-H48	127.4	N17-C49-C53	123.3(7)
N17-C49-C47	117.1(6)	C53-C49-C47	119.6(7)
C49-N17-C50	117.8(7)	N17-C50-C51	123.8(8)
N17-C50-H50	118.1	C51-C50-H50	118.1
C52-C51-C50	119.3(8)	C52-C51-H51	120.4
C50-C51-H51	120.4	C51-C52-C53	117.3(8)
C51-C52-H52	121.4	C53-C52-H52	121.4
C49-C53-C52	118.5(8)	C49-C53-H53	120.8
C52-C53-H53	120.8	O5-C54-N18	123.2(6)
O5-C54-C43	125.3(6)	N18-C54-C43	111.4(5)
C54-N18-C55	123.8(5)	C54-N18-H18A	118.1
C55-N18-H18A	118.1	N18-C55-C63	118.1(5)
N18-C55-C56	110.3(5)	C63-C55-C56	104.8(5)
N18-C55-H55	107.7	C63-C55-H55	107.7
C56-C55-H55	107.7	C57-C56-C55	112.0(5)
C57-C56-H56A	109.2	C55-C56-H56A	109.2
C57-C56-H56B	109.2	C55-C56-H56B	109.2
H56A-C56- H56B	107.9	C58-C57-C62	119.1(7)
C58-C57-C56	121.4(7)	C62-C57-C56	119.4(7)
C57-C58-C59	118.7(9)	C57-C58-H58	120.7
C59-C58-H58	120.7	C60-C59-C58	120.3(10)
C60-C59-H59	119.9	C58-C59-H59	119.9
C61-C60-C59	119.4(10)	C61-C60-H60	120.3

6 Anhang

C59-C60-H60	120.3	C62-C61-C60	120.5(9)
C62-C61-H61	119.8	C60-C61-H61	119.8
C61-C62-C57	121.5(9)	C61-C62-H62	119.3
C57-C62-H62	119.3	O6-C63-N19	119.0(6)
O6-C63-C55	116.5(6)	N19-C63-C55	124.2(5)
C63-N19-C64	127.3(5)	C63-N19-C67	118.6(5)
C64-N19-C67	112.1(5)	N19-C64-C75	111.5(5)
N19-C64-C65	102.7(5)	C75-C64-C65	109.1(5)
N19-C64-H64	111.1	C75-C64-H64	111.1
C65-C64-H64	111.1	C66-C65-C64	104.2(5)
C66-C65-H65A	110.9	C64-C65-H65A	110.9
C66-C65-H65B	110.9	C64-C65-H65B	110.9
H65A-C65- H65B	108.9	N20-C66-C65	113.6(5)
N20-C66-C67	113.3(5)	C65-C66-C67	103.8(5)
N20-C66-H66	108.6	C65-C66-H66	108.6
C67-C66-H66	108.6	N19-C67-C66	100.4(5)
N19-C67-H67A	111.7	C66-C67-H67A	111.7
N19-C67-H67B	111.7	C66-C67-H67B	111.7
H67A-C67- H67B	109.5	C69-N20-N21	111.4(5)
C69-N20-C66	129.1(6)	N21-N20-C66	119.5(5)
N22-N21-N20	107.4(6)	N21-N22-C68	109.0(6)
C69-C68-N22	107.9(6)	C69-C68-C70	131.1(7)
N22-C68-C70	120.9(7)	N20-C69-C68	104.3(6)
N20-C69-H69	127.9	C68-C69-H69	127.9
N23-C70-C74	124.0(8)	N23-C70-C68	113.4(8)
C74-C70-C68	122.4(9)	C71-N23-C70	115.9(10)
N23-C71-C72	121.9(13)	N23-C71-H71	119.0
C72-C71-H71	119.0	C73-C72-C71	120.9(11)
C73-C72-H72	119.5	C71-C72-H72	119.5
C72-C73-C74	120.4(11)	C72-C73-H73	119.8
C74-C73-H73	119.8	C70-C74-C73	116.5(10)
C70-C74-H74	121.8	C73-C74-H74	121.8
O7-C75-N24	123.7(6)	O7-C75-C64	120.9(5)
N24-C75-C64	115.4(5)	C75-N24-C76	122.1(5)
C75-N24-H24	119.0	C76-N24-H24	119.0
N24-C76-C84	116.6(5)	N24-C76-C77	110.0(6)
C84-C76-C77	109.6(6)	N24-C76-H76	106.7
C84-C76-H76	106.7	C77-C76-H76	106.7
C78-C77-C76	113.5(6)	C78-C77-H77A	108.9
C76-C77-H77A	108.9	C78-C77-H77B	108.9

C76-C77-H77B	108.9	H77A-C77-H77B	107.7
C83-C78-C79	117.6(7)	C83-C78-C77	122.3(7)
C79-C78-C77	120.1(7)	C80-C79-C78	121.5(7)
C80-C79-H79	119.3	C78-C79-H79	119.3
C81-C80-C79	119.5(8)	C81-C80-H80	120.2
C79-C80-H80	120.2	C80-C81-C82	120.4(8)
C80-C81-H81	119.8	C82-C81-H81	119.8
C81-C82-C83	118.5(8)	C81-C82-H82	120.8
C83-C82-H82	120.8	C78-C83-C82	122.5(8)
C78-C83-H83	118.7	C82-C83-H83	118.7
O8-C84-N13	118.5(7)	O8-C84-C76	118.5(6)
N13-C84-C76	122.6(6)	C86-C85-H85A	109.5
C86-C85-H85B	109.5	H85A-C85-H85B	109.5
C86-C85-H85C	109.5	H85A-C85-H85C	109.5
H85B-C85- H85C	109.5	O9-C86-C85	110.8(14)
O9-C86-H86A	109.5	C85-C86-H86A	109.5
O9-C86-H86B	109.5	C85-C86-H86B	109.5
H86A-C86- H86B	108.1	C86-O9-C87	112.0(12)
C88-C87-O9	107.5(11)	C88-C87-H87A	110.2
O9-C87-H87A	110.2	C88-C87-H87B	110.2
O9-C87-H87B	110.2	H87A-C87-H87B	108.5
C87-C88-H88A	109.5	C87-C88-H88B	109.5
H88A-C88- H88B	109.5	C87-C88-H88C	109.5
H88A-C88- H88C	109.5	H88B-C88-H88C	109.5
N4A-C6A-C7A	114.9(14)	C6A-N4A-N3A	105.2(12)
N5-C7-C11	120.0	N5-C7-C6	137.(2)
C11-C7-C6	103.(2)	C7-N5-C8	120.0
C9-C8-N5	120.0	C9-C8-H8	120.0
N5-C8-H8	120.0	C10-C9-C8	120.0
C10-C9-H9	120.0	C8-C9-H9	120.0
C9-C10-C11	120.0	C9-C10-H10	120.0
C11-C10-H10	120.0	C10-C11-C7	120.0
C10-C11-H11	120.0	C7-C11-H11	120.0

Table 6. Anisotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for e3182.

The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[\text{h}^2$

6 Anhang

	$a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}$					
	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
N1	0.024(3)	0.030(3)	0.024(3)	0.001(2)	0.000(2)	-0.002(2)
C1	0.023(3)	0.032(3)	0.021(3)	-0.001(3)	-0.001(3)	-0.005(3)
C2	0.024(3)	0.031(4)	0.030(3)	0.003(3)	0.003(3)	0.003(3)
C3	0.032(4)	0.035(4)	0.021(3)	-0.003(3)	0.001(3)	0.002(3)
C4	0.023(3)	0.034(4)	0.027(3)	-0.005(3)	0.001(3)	0.001(3)
N2	0.054(4)	0.034(3)	0.025(3)	0.007(2)	0.006(3)	0.018(3)
N3	0.112	0.046	0.061	0	0.037	0
N4	0.21(5)	0.07(2)	0.058(18)	⁻ 0.025(16)	0.08(2)	0.01(2)
C5	0.106(8)	0.055(6)	0.033(5)	-0.009(4)	0.007(5)	0.045(6)
C6	0.17(4)	0.015(13)	0.013(14)	⁻ 0.004(11)	-0.021(17)	0.04(2)
C7A	0.084	0.026	0.047	0	0.007	0.032
N5A	0.084	0.026	0.047	0	0.007	0.032
C8A	0.084	0.026	0.047	0	0.007	0.032
C9A	0.084	0.026	0.047	0	0.007	0.032
C10A	0.084	0.026	0.047	0	0.007	0.032
C11A	0.084	0.026	0.047	0	0.007	0.032
C12	0.023(3)	0.031(3)	0.018(3)	0.007(3)	-0.003(2)	-0.003(3)
O1	0.014(2)	0.035(3)	0.040(3)	-0.005(2)	0.0015(19)	⁻ 0.0027(18)
N6	0.016(2)	0.027(3)	0.028(3)	0.003(2)	-0.001(2)	-0.001(2)
C13	0.016(3)	0.022(3)	0.032(3)	0.005(3)	0.000(3)	-0.002(2)
C14	0.030(4)	0.034(4)	0.027(3)	0.003(3)	0.004(3)	0.000(3)
C15	0.030(4)	0.034(4)	0.025(3)	0.013(3)	-0.001(3)	-0.002(3)
C16	0.046(4)	0.053(5)	0.023(4)	0.015(3)	0.001(3)	0.008(4)
C17	0.078(6)	0.055(5)	0.030(4)	0.016(4)	0.010(4)	0.029(5)
C18	0.102(8)	0.043(5)	0.026(4)	0.006(3)	0.002(5)	-0.002(5)
C19	0.045(5)	0.059(5)	0.037(4)	0.020(4)	-0.006(4)	-0.016(4)
C20	0.040(4)	0.043(4)	0.027(4)	0.013(3)	0.002(3)	-0.012(3)
C21	0.021(3)	0.033(4)	0.027(3)	-0.001(3)	0.006(3)	-0.007(3)
O2	0.025(2)	0.032(3)	0.036(3)	-0.002(2)	0.001(2)	0.003(2)
N7	0.021(3)	0.035(3)	0.022(3)	-0.002(2)	-0.003(2)	-0.002(2)
C22	0.031(4)	0.053(5)	0.023(3)	-0.012(3)	-0.004(3)	-0.002(3)
C23	0.020(3)	0.036(4)	0.018(3)	-0.003(3)	-0.003(2)	0.001(3)
C24	0.028(4)	0.046(4)	0.023(3)	0.001(3)	-0.008(3)	-0.001(3)
C25	0.027(4)	0.050(4)	0.025(3)	-0.005(3)	0.000(3)	-0.003(3)
N8	0.033(3)	0.053(4)	0.022(3)	-0.008(3)	-0.002(3)	-0.003(3)
N9	0.066(5)	0.080(5)	0.027(3)	-0.011(3)	0.007(3)	-0.019(4)
N10	0.055(4)	0.099(6)	0.025(3)	-0.014(4)	0.005(3)	-0.013(4)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C26	0.063(5)	0.055(5)	0.023(4)	-0.014(3)	-0.010(4)	0.007(4)
C27	0.038(4)	0.052(5)	0.027(4)	-0.005(3)	-0.007(3)	0.004(4)
C28	0.065(6)	0.070(6)	0.021(4)	-0.009(4)	-0.016(4)	0.029(5)
N11	0.075(5)	0.075(6)	0.042(4)	-0.018(4)	-0.021(4)	-0.005(5)
C29	0.119(9)	0.073(7)	0.043(6)	-0.019(5)	-0.033(6)	-0.003(7)
C30	0.118(10)	0.060(7)	0.046(6)	-0.025(5)	-0.043(6)	0.030(7)
C31	0.126(10)	0.060(6)	0.023(4)	-0.011(4)	-0.012(5)	0.042(7)
C32	0.086(7)	0.068(6)	0.024(4)	-0.012(4)	-0.015(4)	0.021(5)
C33	0.030(4)	0.037(4)	0.010(3)	0.000(3)	-0.003(2)	0.000(3)
O3	0.016(2)	0.039(3)	0.031(2)	-0.002(2)	0.0005(18)	0.0022(19)
N12	0.021(3)	0.032(3)	0.022(3)	0.002(2)	0.001(2)	-0.002(2)
C34	0.023(3)	0.032(4)	0.024(3)	0.006(3)	0.001(3)	0.000(3)
C35	0.028(4)	0.039(4)	0.029(4)	-0.001(3)	-0.002(3)	0.004(3)
C36	0.034(4)	0.043(4)	0.036(4)	0.022(3)	-0.004(3)	-0.002(3)
C37	0.040(4)	0.048(5)	0.036(4)	0.019(4)	-0.006(3)	-0.005(4)
C38	0.053(6)	0.089(8)	0.067(6)	0.035(6)	-0.023(5)	0.014(5)
C39	0.091(8)	0.096(9)	0.045(5)	0.029(6)	-0.008(6)	0.020(7)
C40	0.093(7)	0.086(7)	0.028(4)	0.001(4)	-0.002(5)	0.015(6)
C41	0.068(6)	0.058(5)	0.024(4)	0.009(4)	-0.001(4)	0.008(5)
C42	0.019(3)	0.032(4)	0.034(4)	0.007(3)	-0.002(3)	0.001(3)
O4	0.046(3)	0.025(2)	0.036(3)	0.006(2)	0.003(2)	-0.010(2)
N13	0.029(3)	0.026(3)	0.035(3)	0.005(2)	0.002(2)	0.006(2)
C43	0.030(3)	0.029(3)	0.022(3)	0.004(3)	0.001(3)	0.000(3)
C44	0.034(4)	0.036(4)	0.035(4)	-0.011(3)	0.002(3)	-0.001(3)
C45	0.025(4)	0.032(4)	0.055(5)	-0.002(3)	-0.001(3)	0.006(3)
C46	0.041(4)	0.026(4)	0.043(4)	0.004(3)	-0.003(3)	0.004(3)
N14	0.036(3)	0.033(3)	0.031(3)	-0.004(3)	0.000(3)	0.002(2)
N15	0.052(4)	0.040(4)	0.033(3)	0.005(3)	-0.004(3)	0.009(3)
N16	0.034(3)	0.032(3)	0.039(3)	-0.001(3)	0.000(3)	0.003(3)
C47	0.038(4)	0.033(4)	0.030(4)	-0.008(3)	-0.003(3)	0.002(3)
C48	0.045(4)	0.037(4)	0.027(4)	-0.001(3)	0.004(3)	-0.005(3)
C49	0.035(4)	0.036(4)	0.043(4)	-0.009(3)	-0.001(3)	0.003(3)
N17	0.048(4)	0.062(5)	0.034(4)	-0.003(3)	-0.001(3)	-0.002(3)
C50	0.047(5)	0.064(6)	0.044(5)	0.007(4)	0.007(4)	-0.014(4)
C51	0.045(5)	0.074(7)	0.062(6)	-0.012(5)	0.007(5)	-0.017(5)
C52	0.053(5)	0.038(5)	0.064(6)	-0.012(4)	-0.013(4)	-0.009(4)
C53	0.053(5)	0.041(5)	0.041(4)	-0.008(4)	-0.009(4)	-0.005(4)
C54	0.018(3)	0.032(3)	0.021(3)	-0.005(3)	0.003(2)	-0.001(3)
O5	0.027(2)	0.037(3)	0.031(2)	0.006(2)	0.008(2)	-0.001(2)
N18	0.019(3)	0.026(3)	0.022(3)	0.000(2)	-0.009(2)	0.005(2)

6 Anhang

	U₁₁	U₂₂	U₃₃	U₂₃	U₁₃	U₁₂
C55	0.012(3)	0.031(3)	0.024(3)	0.005(3)	0.000(2)	-0.003(2)
C56	0.020(3)	0.035(4)	0.028(3)	0.006(3)	0.005(3)	-0.002(3)
C57	0.038(4)	0.040(4)	0.023(3)	0.005(3)	0.009(3)	-0.002(3)
C58	0.057(5)	0.039(4)	0.053(5)	0.004(4)	0.005(4)	0.007(4)
C59	0.096(9)	0.090(9)	0.072(7)	-0.021(6)	0.028(7)	0.021(7)
C60	0.125(11)	0.097(10)	0.062(7)	-0.030(7)	0.005(8)	-0.033(9)
C61	0.059(6)	0.105(9)	0.044(5)	-0.022(5)	-0.018(5)	-0.014(6)
C62	0.036(4)	0.087(7)	0.037(4)	0.002(4)	-0.004(4)	-0.009(4)
C63	0.025(3)	0.026(3)	0.025(3)	0.009(3)	0.007(3)	0.001(3)
O6	0.016(2)	0.041(3)	0.031(2)	0.005(2)	⁻ 0.0073(19)	0.0023(19)
N19	0.024(3)	0.026(3)	0.014(2)	0.001(2)	-0.006(2)	0.005(2)
C64	0.013(3)	0.033(3)	0.022(3)	0.002(3)	-0.010(2)	0.002(2)
C65	0.018(3)	0.034(4)	0.023(3)	0.004(3)	-0.006(3)	0.002(3)
C66	0.020(3)	0.028(3)	0.027(3)	-0.004(3)	0.007(3)	-0.001(2)
C67	0.024(3)	0.027(3)	0.027(3)	-0.001(3)	-0.002(3)	0.004(3)
N20	0.030(3)	0.030(3)	0.028(3)	-0.006(2)	-0.004(2)	0.002(2)
N21	0.031(3)	0.041(4)	0.046(4)	-0.015(3)	0.011(3)	-0.008(3)
N22	0.034(3)	0.059(4)	0.037(3)	-0.016(3)	0.001(3)	0.003(3)
C68	0.023(4)	0.044(4)	0.036(4)	-0.020(3)	-0.007(3)	0.004(3)
C69	0.022(3)	0.032(4)	0.042(4)	-0.010(3)	-0.004(3)	-0.004(3)
C70	0.035(5)	0.072(6)	0.076(6)	-0.037(5)	-0.016(4)	0.004(4)
N23	0.081(6)	0.150(10)	0.142(9)	-0.124(9)	0.044(6)	-0.058(7)
C71	0.123(12)	0.190(17)	0.205(17)	⁻ 0.162(15)	0.073(12)	-0.092(12)
C72	0.081(9)	0.155(14)	0.184(16)	⁻ 0.146(13)	0.007(10)	-0.030(9)
C73	0.080(8)	0.099(9)	0.080(7)	-0.067(7)	-0.018(6)	0.011(7)
C74	0.062(6)	0.070(6)	0.046(5)	-0.032(4)	-0.008(4)	0.010(5)
C75	0.029(4)	0.024(3)	0.018(3)	0.001(2)	-0.004(3)	0.005(3)
O7	0.014(2)	0.037(3)	0.031(2)	0.007(2)	0.0037(18)	⁻ 0.0009(18)
N24	0.020(3)	0.033(3)	0.025(3)	0.008(2)	0.001(2)	-0.002(2)
C76	0.026(3)	0.033(4)	0.027(3)	0.007(3)	0.000(3)	-0.005(3)
C77	0.035(4)	0.056(5)	0.031(4)	0.011(3)	-0.008(3)	0.008(4)
C78	0.033(4)	0.040(4)	0.020(3)	0.005(3)	-0.002(3)	0.003(3)
C79	0.039(4)	0.050(5)	0.032(4)	0.006(3)	-0.002(3)	-0.002(4)
C80	0.040(4)	0.053(5)	0.034(4)	-0.005(4)	0.002(3)	0.004(4)
C81	0.074(6)	0.053(5)	0.031(4)	-0.004(4)	-0.001(4)	0.009(5)
C82	0.067(6)	0.066(6)	0.030(4)	-0.018(4)	-0.006(4)	-0.011(5)
C83	0.034(4)	0.052(5)	0.038(4)	-0.002(4)	0.003(3)	-0.008(4)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C84	0.027(4)	0.038(4)	0.036(4)	0.006(3)	0.002(3)	0.007(3)
O8	0.076(4)	0.036(3)	0.038(3)	0.018(2)	0.001(3)	0.006(3)
C85	0.131(13)	0.102(12)	0.161(14)	0.019(11)	-0.006(11)	0.021(10)
C86	0.105(10)	0.100(11)	0.110(11)	-0.006(9)	-0.014(8)	0.030(9)
O9	0.177(11)	0.127(9)	0.126(8)	-0.068(7)	0.010(8)	0.048(9)
C87	0.080(8)	0.049(7)	0.191(16)	-0.026(9)	0.018(9)	-0.001(6)
C88	0.115(13)	0.110(13)	0.27(3)	0.077(15)	0.070(15)	0.000(11)
C6A	0.108(15)	0.053(13)	0.019(9)	-0.017(7)	0.011(10)	0.026(11)
N4A	0.117(13)	0.061(9)	0.017(6)	0.007(5)	0.008(7)	0.036(9)
N3A	0.112	0.046	0.061	0	0.037	0
C7	0.057	0.043	0.018	0.012	0	0.013
N5	0.057	0.043	0.018	0.012	0	0.013
C8	0.057	0.043	0.018	0.012	0	0.013
C9	0.057	0.043	0.018	0.012	0	0.013
C10	0.057	0.043	0.018	0.012	0	0.013
C11	0.057	0.043	0.018	0.012	0	0.013

Table 7. Hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for e3182.

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H1	0.5264	0.5400	0.5420	0.03
H2A	0.3777	0.5497	0.4780	0.034
H2B	0.5438	0.5551	0.4839	0.034
H3	0.5684	0.4600	0.4921	0.036
H4A	0.2667	0.4543	0.4945	0.033
H4B	0.3731	0.4077	0.5082	0.033
H5	0.6037	0.3963	0.4392	0.077
H8A	0.6409	0.4175	0.2863	0.063
H9A	0.6852	0.3233	0.2900	0.063
H10A	0.6466	0.2768	0.3418	0.063
H11A	0.5638	0.3244	0.3899	0.063
H6	0.4833	0.6285	0.5494	0.029
H13	0.2131	0.6668	0.5480	0.028
H14A	0.2944	0.7525	0.5275	0.037
H14B	0.4512	0.7299	0.5274	0.037
H16	0.5311	0.6819	0.4773	0.049

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H17	0.4907	0.6407	0.4240	0.065
H18	0.2632	0.6330	0.4030	0.068
H19	0.0774	0.6651	0.4357	0.056
H20	0.1182	0.7058	0.4897	0.044
H22A	0.2892	0.6990	0.6622	0.043
H22B	0.3687	0.7507	0.6450	0.043
H23	0.5447	0.6316	0.6023	0.029
H24A	0.4551	0.6090	0.6714	0.039
H24B	0.6129	0.6173	0.6581	0.039
H25	0.5874	0.7119	0.6543	0.041
H27	0.6482	0.7663	0.7090	0.047
H29	0.8366	0.8504	0.8018	0.094
H30	0.7268	0.8490	0.8542	0.09
H31	0.5335	0.7951	0.8626	0.084
H32	0.4387	0.7446	0.8156	0.071
H12	0.5479	0.5389	0.5980	0.03
H34	0.3180	0.4798	0.6171	0.032
H35A	0.4731	0.4009	0.6149	0.039
H35B	0.5983	0.4424	0.6074	0.039
H37	0.6957	0.3952	0.6591	0.05
H38	0.7205	0.3969	0.7186	0.084
H39	0.5928	0.4547	0.7517	0.093
H40	0.4117	0.5029	0.7277	0.083
H41	0.3748	0.5038	0.6679	0.06
H43	1.0660	0.4754	0.5657	0.032
H44A	0.9458	0.4259	0.5114	0.042
H44B	1.0974	0.4096	0.5259	0.042
H45	0.9916	0.3292	0.5333	0.045
H46A	0.9087	0.3371	0.5957	0.044
H46B	1.0706	0.3480	0.5870	0.044
H48	0.7007	0.3108	0.5790	0.044
H50	0.2819	0.2396	0.6009	0.062
H51	0.1160	0.2276	0.5587	0.072
H52	0.1600	0.2594	0.5029	0.062
H53	0.3752	0.3080	0.4931	0.054
H18A	1.0024	0.5452	0.5392	0.027
H55	0.7369	0.5631	0.5153	0.027
H56A	0.8508	0.6420	0.4858	0.033
H56B	0.9956	0.6158	0.4980	0.033
H58	1.0880	0.5348	0.4683	0.06

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H59	1.0804	0.4806	0.4175	0.103
H60	0.8764	0.4780	0.3844	0.113
H61	0.7056	0.5444	0.3938	0.083
H62	0.7032	0.5925	0.4445	0.064
H64	1.0408	0.6113	0.5805	0.027
H65A	0.9331	0.6567	0.6434	0.03
H65B	1.0882	0.6642	0.6281	0.03
H66	1.0207	0.7301	0.5905	0.03
H67A	0.7320	0.7009	0.6012	0.031
H67B	0.7967	0.7319	0.5680	0.031
H69	1.0997	0.8102	0.6325	0.038
H71	1.1992	0.9722	0.6847	0.207
H72	1.0888	0.9963	0.7366	0.168
H73	0.9065	0.9506	0.7552	0.104
H74	0.8351	0.8676	0.7263	0.071
H24	1.0638	0.5345	0.6124	0.031
H76	0.8292	0.4898	0.6429	0.034
H77A	0.9521	0.4647	0.6922	0.049
H77B	1.0962	0.4852	0.6760	0.049
H79	0.7615	0.5421	0.6971	0.048
H80	0.7211	0.6291	0.7197	0.051
H81	0.9073	0.6867	0.7312	0.063
H82	1.1356	0.6589	0.7180	0.066
H83	1.1718	0.5714	0.6950	0.05
H85A	0.2388	0.7519	0.7298	0.197
H85B	0.1108	0.7887	0.7170	0.197
H85C	0.1648	0.7936	0.7558	0.197
H86A	0.2481	0.8688	0.7229	0.126
H86B	0.3759	0.8328	0.7368	0.126
H87A	0.3988	0.9046	0.6775	0.128
H87B	0.5278	0.8665	0.6885	0.128
H88A	0.3954	0.8705	0.6238	0.247
H88B	0.4888	0.8188	0.6344	0.247
H88C	0.5579	0.8784	0.6317	0.247
H8	0.4866	0.3002	0.2944	0.047
H9	0.7257	0.2884	0.3039	0.047
H10	0.8323	0.3298	0.3515	0.047
H11	0.6999	0.3830	0.3895	0.047

LEBENS LAUF - MICHAELA KLISCHE

AUSBILDUNG

Sept. 2012-Feb. 2016	Promotion an der TU Kaiserslautern, Institut für Organische Chemie
Mai 2012	Abschluss Master of Science (M.Sc.) Universität Leipzig, Fakultät für Chemie und Mineralogie Titel: <i>Towards Higher Generations of Linear Träger's Base Analogues</i>
Nov. 2011-März 2012	Masterarbeit praktischer Teil angefertigt an Lunds Universitet, Kemicentrum, Schweden
Juli 2010-Okt. 2011	3. und 4. Mastersemester, Universität Leipzig, Fakultät für Chemie und Mineralogie
Feb. 2010-Juni 2010	Auslandssemester Dublin City University, Irland
Okt. 2009-Jan. 2010	1. Mastersemester, Universität Leipzig, Fakultät für Chemie und Mineralogie
Okt. 2006-Sept. 2009	Abschluss Bachelor of Science (B.Sc.) Universität Leipzig, Fakultät für Chemie und Mineralogie Titel: <i>Beiträge zur Totalsynthese von Pelorusid A</i>
Aug. 2006	Abitur, Dr.-Sulzberger-Gymnasium, Bad Salzungen
