

Design und Synthese von Peptidmimetikabausteinen zur molekularen Erkennung von β -Faltblattstrukturen

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

der naturwissenschaftlichen Fakultät IV

– Chemie und Pharmazie –

der Universität Regensburg



vorgelegt von

Christoph Hans Peter Bonauer

aus Burghausen a.d. Salzach

2004

Der experimentelle Teil der Arbeit entstand in der Zeit von Dezember 2000 bis August 2004 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität Regensburg unter Anleitung von *Prof. Dr. B. König*.

Das Promotionsgesuch wurde eingereicht am: 15.11.2004

Das Kolloquium fand statt am: 17.12.2004

Prüfungsausschuß: Prof. Dr. G. Schmeer (Vorsitzender)
Prof. Dr. B. König (Erstgutachter)
Prof. Dr. O. Reiser (Zweitgutachter)
Prof. Dr. O. Wolfbeis

*Meinen Eltern
und
meinem Schatz*

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. B. König für die Überlassung des interessanten und vielseitigen Themas, die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen, seine Unterstützung und das stets mit Anregungen und Diskussionen verbundene Interesse an dieser Arbeit.

Dem Fonds der chemischen Industrie und der Japan Society for the Promotion of Science danke ich für finanzielle Unterstützung im Rahmen eines Doktorandenstipendiums bzw. des JSPS Sommer Programms.

Den Mitarbeitern der Zentralen Analytik der Fakultät für Chemie und Pharmazie danke ich für die schnelle und gewissenhafte Durchführung der analytischen Messungen. Insbesondere Herrn Dr. T. Burgemeister, Herrn F. Kastner, Frau N. Pustet, Frau A. Schramm und Frau G. Stühler für die Aufnahme der NMR-Spektren, Herrn Dr. K. K. Mayer, Herrn J. Kiermaier und Herrn W. Söllner für die Messung der Massenspektren, Herrn G. Wandinger, Frau S. Stempfhuber und Herrn H. Schüller für die Elementaranalysen und für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen Frau S. Stempfhuber und Herrn Dr. M. Zabel.

Frau E. Liebl, Frau Dr. C. Braig, Herrn Dr. W. Braig, Frau H. Leffler-Schuster und allen übrigen Festangestellten des Lehrstuhls König danke ich für ihre Unterstützung. Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. R. Vasold für die Durchführung der HPLC-Messungen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. S. Shinkai, Dr. M. Takeuchi und allen ihren Mitarbeitern für die herzliche Aufnahme in ihren Arbeitskreis in Japan.

Bei allen jetzigen und ehemaligen Mitarbeitern des Lehrstuhls bedanke ich mich für das sehr angenehme Arbeitsklima und dafür, die Arbeitsgruppe nicht nur als Ansammlung von Mitarbeitern zu verstehen. In diesem Sinne geht mein spezieller Dank an S. Miltschitzky, G. Imperato, Dr. C. Mandl, S. Ritter, M. Kruppa, E. Engel, Dr. W. Pitsch, Dr. M. Klein, M. Subat und Dr. K. Černovská für die gesellschaftliche und vor allem kulinarische Bereicherung mancher Feierabende und allen Skifahrern für die jährliche sportliche Bereicherung.

Für die interessanten fachlichen und fachfremden Diskussionen und anregenden Unterhaltungen danke ich Dr. C. Mandl, M. Kruppa, Dr. M. Klein, Dr. K. Černovská und für das Korrekturlesen dieser Arbeit M. Kruppa, S. Miltschitzky und S. Ritter. Mein Dank für die gute Zusammenarbeit in verschiedenen Projekten gilt ebenso M. Kruppa, Dr. V. Michelová und G. Dirscherl.

Meinen Studienkollegen danke ich für die schöne Studienzeit und vor allem Dr. C. Mandl, Dr. F. Hausmann, Dr. M. Eberwein, Dr. M. Seitz, Dr. B. Weidgans, S. Braun und Dr. M. Klein für viele gesellige Abende.

Dr. K. Černovská danke ich für die vielen schönen Kaffee- und Tee-Zeiten.

Herzlichen Dank an Dr. C. Mandl für mehr als nur die 4 schönen gemeinsamen Jahre im Labor.

Meiner lieben Angie danke ich für all die Dinge, die das Leben schöner machen und für ihre Fähigkeit der letzten 4 Jahre mich immer wieder den Promotionsstress vergessen zu lassen.

Und vor allem danke ich meinen Eltern für ihre Unterstützung, den finanziellen und privaten Rückhalt während meiner gesamten Ausbildung und dafür, dass sie immer für mich da sind.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 β -FALTBLATTSTRUKTUREN IN PROTEINEN	1
1.1.1 <i>Bedeutung und Struktur</i>	1
1.1.2 <i>β-Faltblattwechselwirkungen zwischen Proteinen</i>	3
1.2 β -FALTBLATT-MIMETIKA	6
1.3 α - β -DEHYDROAMINOSÄUREN	10
1.3.1 <i>Acyclische Dehydroaminosäuren</i>	10
1.3.1.1 Darstellung	10
1.3.1.1.1 Synthese durch α - β -Eliminierung	10
1.3.1.1.2 Synthese durch <i>Horner-Emmons-</i> und <i>Wittig-Reaktion</i>	12
1.3.1.1.3 <i>Erlenmeyer-Synthese, Ringöffnung von Oxazolonen</i>	16
1.3.1.1.4 Dehydroaminosäuren aus Nitroalkanen	17
1.3.1.2 Reaktionen an Dehydroaminosäuren	17
1.3.1.2.1 Halogenierung	17
1.3.1.2.2 Nucleophile Addition	19
1.3.1.2.3 Radikal-Addition	20
1.3.1.2.4 <i>Sonogashira-Kupplung</i>	21
1.3.1.2.5 <i>Suzuki-Kupplung</i>	22
1.3.1.2.6 Ringschlussmetathese (RCM)	24
1.3.1.2.7 Hydrierung	25
1.3.1.2.8 Cycloadditionen	25
1.3.2 <i>Cyclische Dehydroaminosäure-Derivate für stereoselektive Synthesen</i>	29
1.3.2.1 Synthese der cyclischen Verbindungen	29
1.3.2.2 Reaktionen an cyclischen Dehydroaminosäurederivaten	32
1.3.2.2.1 Nucleophile Addition	32
1.3.2.2.2 Radikal-Addition	33
1.3.2.2.3 Cycloadditionen	35
1.3.2.2.4 Hydrierung	39
1.3.3 <i>Anwendungen und Vorkommen</i>	41
1.3.3.1 β -Lactam-Antibiotika	41
1.3.3.2 Lantibiotika	42
1.3.3.3 Andere Beispiele von Wirkstoffen mit Dehydroaminosäure-Struktur	43
1.3.3.4 Cyclische Dehydropeptide	44
1.3.4 <i>Strukturen</i>	46
1.4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	47

2. HAUPTTEIL	49
2.1 EINFÜHRUNG	49
2.2 SYNTHESSEN DER BAUSTEINE UND OLIGOMERE	53
2.2.1 <i>Synthese der Pyrrolaminosäure und der Methoxypyrrolaminosäure</i>	53
2.2.2 <i>Oligomerisierung mittels Festphasensynthese</i>	59
2.2.3 <i>Oligomerisierung in Lösung</i>	62
2.3 INTERMOLEKULARE BINDUNG	65
2.3.1 <i>¹H-NMR-Bindungsstudien</i>	65
2.3.2 <i>Untersuchung der Selbstassoziationen</i>	67
2.3.3 <i>Bindungsexperimente</i>	69
2.3.4 <i>Bindungsexperiment eines unlöslichen Peptids</i>	75
2.4 INTRAMOLEKULARE BINDUNG.....	76
2.5 PEPTIDREZEPTOR FÜR PEPTIDE MIT <i>N</i> -TERMINALEM HISTIDIN UND BEEINFLUSSUNG DER KONFORMATION.....	87
2.6 CHIRALER MOPAS-BAUSTEIN	90
2.6.1 <i>Synthese ausgehend von natürlichen chiralen Aminosäuren</i>	90
2.6.2 <i>Synthese durch asymmetrische Induktion</i>	91
2.6.3 <i>Bindungsstudien der chiralen Verbindung</i>	100
2.7 EINFÜHRUNG EINES QUARTÄREN ZENTRUMS AM C-2 DES PYRROLRINGS	103
3. ZUSAMMENFASSUNG	107
4. EXPERIMENTELLER TEIL	109
4.1 ALLGEMEINES	109
4.1.1 <i>Spektroskopie</i>	109
4.1.2 <i>Analytik</i>	110
4.1.3 <i>Synthese</i>	111
4.2 RÖNTGENSTRUKTURANALYSE	112
4.3 SYNTHESE DER VERBINDUNGEN	125
5. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	161
6. LITERATURVERZEICHNIS	165
7. ANHANG	179

1. Einleitung

Proteine sind makromolekulare Oligopeptide mit einer Vielzahl von biologischen Funktionen. Der Traum vieler Naturwissenschaftler, diese Funktionen auf molekularer Ebene wie auch auf makroskopischer Ebene ebenso kontrollieren zu können wie die Natur, ist noch in weiter Ferne. Durch Peptide erhält man Eigenschaften wie die außerordentliche Stärke von Seidenfasern,^[1] aus ihnen wird ein kompletter Motor mit Rotor, Welle und Antriebsflügel im Flagellenmotor von Bakterien aufgebaut^[2] oder es werden Reaktionen mit enormen Geschwindigkeitskonstanten und häufig nahezu perfekter Selektivität katalysiert. Diesen großen Funktionsumfang erreichen Proteine durch Ihre Raumstruktur und die Anordnung der Aminosäurereste in dieser Raumstruktur.

1.1 β -Faltblattstrukturen in Proteinen

1.1.1 Bedeutung und Struktur

Die Struktur wird durch die lineare Anordnung der Aminosäuren und durch Faltung in geordnete Teilstrukturen, den Sekundärstrukturen, bzw. Anordnung dieser in Tertiär- und Quartärstruktur festgelegt. Aber nicht immer legt bereits die Anordnung der Aminosäuren die Struktur fest,^[3-7] sie ist auch abhängig von der Umgebung und vom Faltungsmechanismus.^[8] Es können Wahrscheinlichkeiten angegeben werden, wie häufig eine bestimmte Aminosäure in einer bestimmten Sekundärstruktur vorkommt, also die Präferenz einer Aminosäure für eine Struktur-Klasse. Zu den wichtigsten Klassen zählen α -Helices, β -Faltblätter und Schleifen.^[7]

Das Rückgrat eines Peptidstrangs besitzt eine regelmäßige Anordnung von Wasserstoffbrückendonoren und -akzeptoren, die Carbonylgruppen und Amidwasserstoffe, die miteinander in Wechselwirkung treten können. Dabei unterscheiden sich die beiden größten Gruppen von Strukturklassen dadurch, dass sich in α -Helices Wasserstoffbrücken innerhalb eines Strangs und in β -Faltblättern zwischen verschiedenen Strängen bilden. Diese β -Stränge können sowohl in gleicher Richtung als auch in entgegengesetzter Richtung zueinander stehen, man spricht dabei von parallelen und antiparallelen Faltblättern (vgl. Abbildung 1).

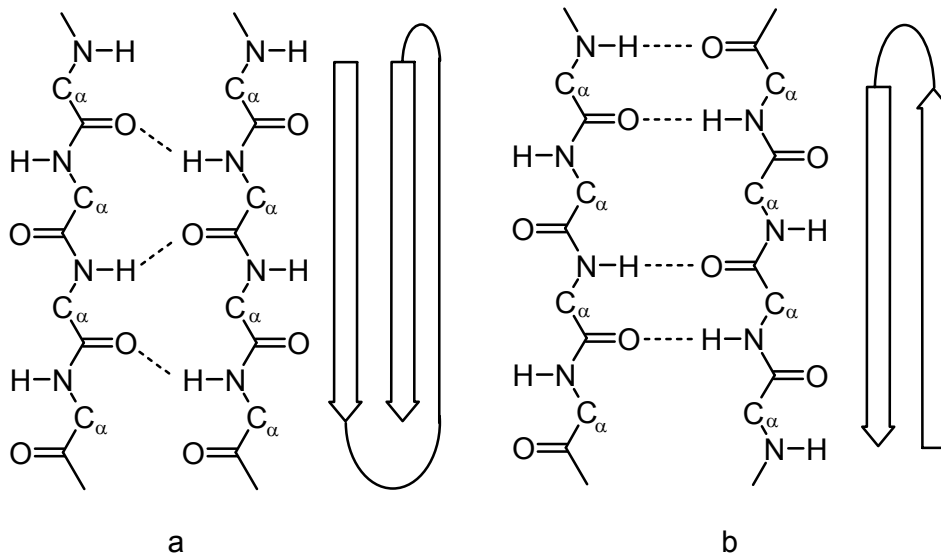


Abbildung 1: Paralleles (a) und Antiparalleles β -Faltblatt (b).

Verschiedene Strukturelemente werden dabei über eine random-coil-Anordnung oder über Schleifen verbunden. Schleifen, die zwei antiparallele Stränge miteinander verbinden nennt man β -Schleifen oder β -turns.^[9]

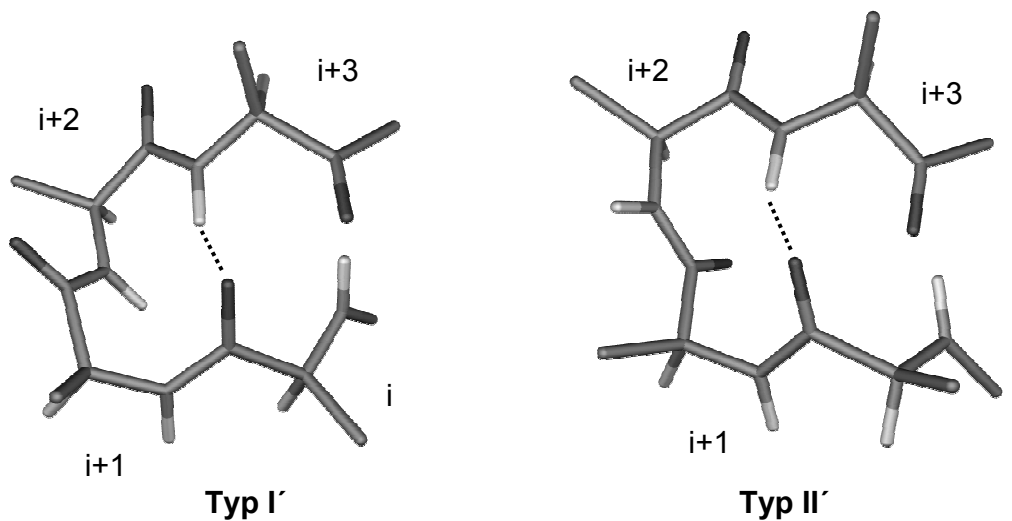


Abbildung 2: β -hairpin Strukturen.

Diese Schleife kann aus zwei bis sechs Aminosäuren bestehen.^[10,11] Die häufigste Art, die β -Haarnadelschleife oder β -hairpin, besteht aus zwei Aminosäuren ($i+1$ und $i+2$, Abbildung 2) und einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen der CO-Gruppe der Aminosäuren i und der NH-Gruppe der Aminosäure ($i+3$).

1.1.2 β -Faltblattwechselwirkungen zwischen Proteinen

Dabei spielen solche β -Faltblatt-Wechselwirkungen nicht nur eine wichtige Rolle in der Faltung von Peptiden, sondern auch in der Peptid-Peptid und Peptid-Inhibitor Erkennung.^[12] Einige Proteine sind nur in einer dimerisierten Form biologisch wirksam. So wird das katalytische Zentrum und Substratbindungseinheit der HIV-1 Protease, einem Enzym das für die Reproduktion des HI-Virus wichtig ist, erst durch die Homodimerisierung mittels einer viersträngigen β -Faltblatt-Einheit gebildet. (vgl. Abbildung 3)^[13,14]

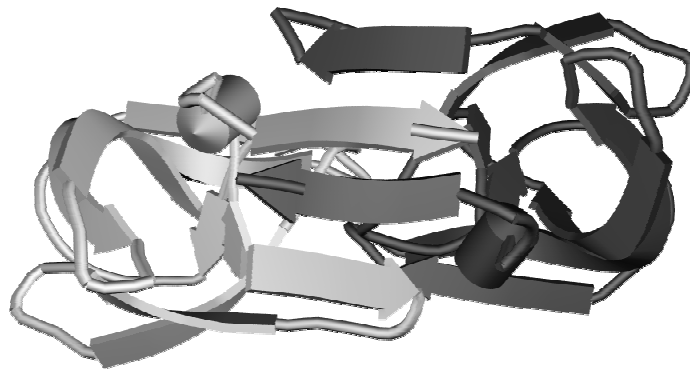


Abbildung 3: Schematische Abbildung der viersträngigen β -Faltblatt-Einheit (grau-schwarz-grau-schwarz, in der Mitte der Abbildung) bei der Dimerisierung der HIV-1 Protease (PDB Referenz 9hvp).

Ein Beispiel für die Wechselwirkung verschiedener Proteine ist die Bindung des Ras Onkoproteins an die Ras-Bindungsdomäne (RBD) der c-Raf1-Kinase.^[15] Dieser Bindungsprozess wirkt als molekularer Schalter für die Aktivierung der Serin/Threonin Kinase und ist Teil der Signalkaskade welche zur Zellvermehrung führt und ein Schlüsselschritt bei der Bildung von Krebs. Als Antagonist hingegen wirkt Rap1A, das eine ähnliche Struktur wie Ras aufweist und ebenso an die RBD bindet (vgl. Abbildung 4).

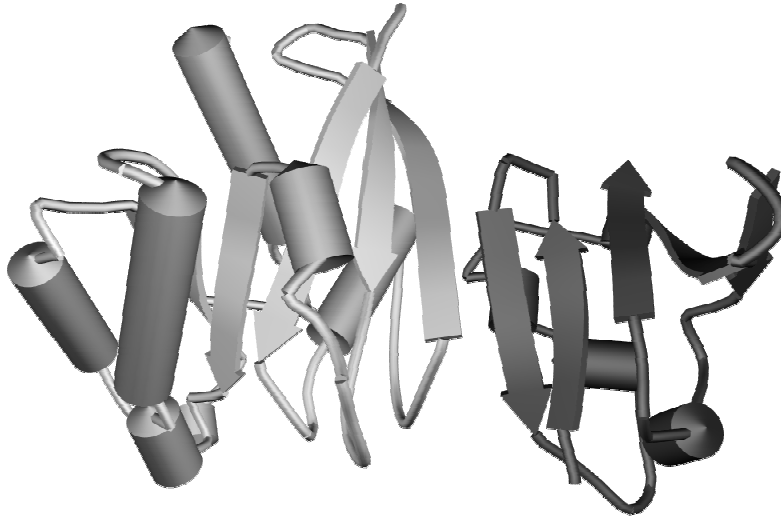


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Bindung von Rap1A (rechts) an die c-Raf1 Kinase (PDB Referenz 1gua).

Weitere Beispiele für das Auftreten von Wechselwirkungen zweier exponierter β -Stränge sind die Bindung des Inhibitors der Neuronal Nitric Oxide Synthase an das Enzym^[16] und die Bindung von PDZ Domänen an Membranrezeptoren und Ionenkanälen.^[17]

Ein fehlendes oder auch ein ungewolltes Auftreten dieser β -Faltblatt-Wechselwirkungen kann verheerende Konsequenzen nach sich ziehen. So führt die konformelle Umwandlung von Proteinen in manchen Fällen zu Krankheiten auslösenden Peptidstrukturen, in dem das falsch gefaltete Protein nicht mehr biologisch wirksam ist oder sogar toxisch wirkt.^[18] Die Toxizität vieler dieser pathogenen Konformere entsteht durch die Umwandlung der Konformation zu β -Faltblatt-Strängen, die dann selbst aggregieren und sich in verschiedenen Organen ablagern und Gewebeschäden hervorrufen. So führt die Assoziation des Amyloid β -Peptids ($A\beta$) zu unlöslichen Protein-Aggregaten, den Amyloid Fibrillen und somit zu der Alzheimer Krankheit. Das Amyloid β -Peptid entsteht durch die proteolytische Spaltung des Amyloid Precursor Proteins (APP) und wird als lösliches Peptid ($sA\beta$) in nahezu allen Zelltypen in geringer Konzentration freigesetzt. Erst eine Umwandlung in das unlösliche, amyloidogene Peptid führt zur Plaque-Bildung. Eine genaue Untersuchung der Struktur mittels NMR oder Röntgenstrukturanalyse ist nur schwer möglich, da die Fibrillen unlöslich sind und nicht kristallisieren. Jedoch ist es *Petkova et al.* gelungen eine Festkörper-NMR-Struktur zu bestimmen. (s. Abbildung 5).^[19]

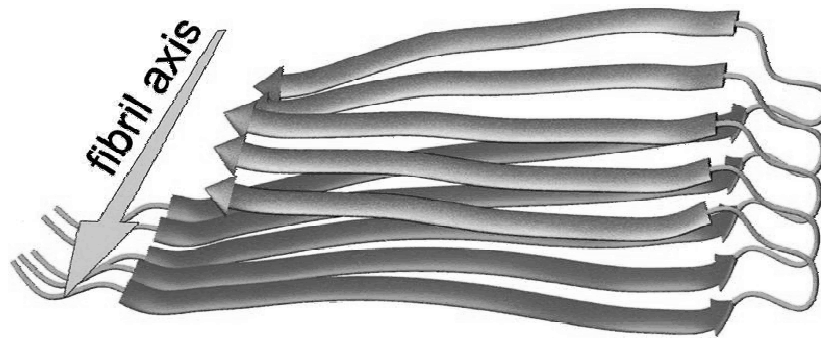


Abbildung 5: Schematische Abbildung der parallelen β -Faltblatt-Struktur von Amyloid-Fibrillen mit den beiden aggregierenden β -Strängen des Alzheimer $A\beta_{1-40}$ Peptids (links nach rechts: 12-24; rechts nach links: 30-40). Die Struktur wurde von *Petkova et al.* mittels Festkörper-NMR bestimmt.^[19]

Auch bei den Prion Protein beteiligten Krankheiten ist die Amyloidogenese der krankheitsauslösende Faktor. Die *Creutzfeld-Jakob-Krankheit*, das *Gerstmann-Straussler-Syndrom*, Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE – „Rinderwahnsinn“) und die Traberkrankheit bei Schafen entstehen durch die konformelle Umwandlung einer α -Helix zu einem β -Faltblatt. Das physiologische Prion Protein (PrP^c) wird dadurch zum pathologischen Prion Protein (PrP^{sc}). Diese Umwandlung wird durch das PrP^{sc} selbst ausgelöst und führt somit zu einer Art Selbstamplifikation und zur Bildung von Amyloid Fibrillen. Andere Proteine sind ebenfalls durch die Umwandlung vom nativen Protein zum amyloidogenen Protein bei verschiedenen Krankheiten beteiligt, wie Transthyretin (TTR) bei Familial Amyloid Polyneuropathy und Senile Systematic Amyloidosis oder β_2 -Microglobulin (β_2m) bei Hemodialysis Amyloidosis. Jedoch ist die genaue Pathogenese und der genaue Mechanismus der Bildung von Amyloid noch nicht vollständig geklärt. *Daggett et al.*^[20] postulieren lediglich die Bildung eines α -Strangs^[21,22] als Intermediat der Bildung der unlöslichen β -Faltblatt-Fibrillen.

Aus therapeutischen Aspekten und um diese Mechanismen und Strukturen besser verstehen zu können wurden in den letzten zwei Jahrzehnten in einigen Arbeitsgruppen β -Faltblatt-Mimetika und β -Faltblatt-Bindungsmoleküle entwickelt. Dabei gibt es verschiedene Ansätze.

1.2 β -Faltblatt-Mimetika

In Studien zu β -turn-Strukturen wird versucht, eine Schleifen-Struktur zu entwickeln, die eine starre Struktur aufweist und somit in zwei gegenüberliegenden Peptidarmen die regelmäßigen Wasserstoffbrückenbindungen einer β -Faltblatt-Struktur induziert.^[23] Dabei wird sowohl der Aminosäuresequenz Asn-Gly^[24,25] als auch D-Pro-Gly^[26] zugeschrieben in kurzen Peptiden als β -Haarnadelschleife zu fungieren. Andere β -turn-Mimetika werden u.a. von *Gennari* (**1**) und von *Kelly* (**2**) beschrieben. Letzterer entwickelte ebenfalls eine Bipyridin-Struktur (**3**), die, eingebunden in einen Peptidstrang, bei Zugabe von Cu^{II} -Salzen ihre Konformation ändert und somit im Peptid eine β -Faltblatt-Struktur induziert (vgl. Abbildung 6).^[27,28]

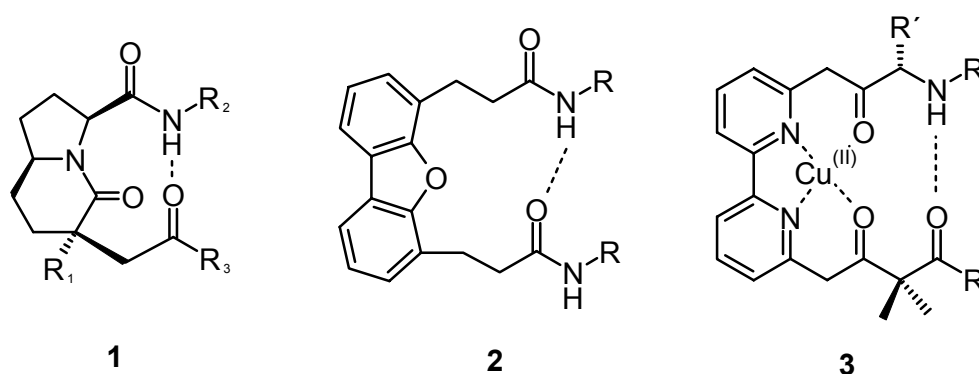


Abbildung 6: β -turn Mimetika von *Gennari* (**1**) und *Kelly* (**2**, **3**).^[23,27]

Eine andere Möglichkeit zur Induktion, Erkennung und Stabilisierung von β -Faltblatt-Strukturen sind synthetische Moleküle mit komplementären Wasserstoffbrückenfunktionen und komplementärer Struktur. *Pallai* und *Rebek* entwickelten hierzu einige kleine bicyclische Moleküle, die das Rückgrat und die entsprechenden Carbonyl- und Amidfunktionen einer Seite von Di- und Tetrapeptiden mimen können.^[29,30] Einen ähnlichen Weg verfolgen *Smith*, *Hirschmann* und andere mit der Synthese von Polypyrrolinonen (**4**), die damit längere Peptidstränge nachahmen können.^[31] Diese Gerüst-Mimetika werden in ihrer Konformation durch ihre cyclische Struktur fixiert. Mimetika, die durch ihre lineare, komplementäre Anordnung von Wasserstoffbrückenbindungen eine konformelle Fixierung in einem Peptid erreichen, sind seit der Entwicklung eines Epindolidions und deren Einbau in ein Polypeptid durch *Kemp* und *Bowen* bekannt (**5**).

Der zentrale aromatische Baustein fungiert dabei als mittlerer Strang eines dreisträngigen β -Faltblatts mit den beiden Typ II β -turns aus Alanin und Prolin.

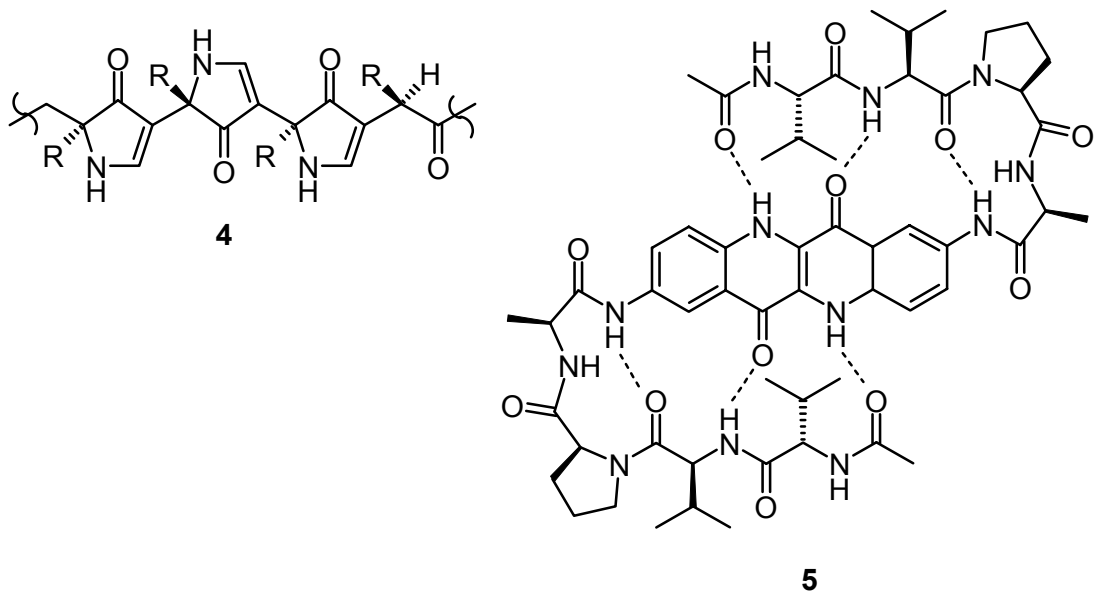


Abbildung 7: β -Strang Gerüst Mimetikum (4) und dreisträngiges β -Faltblatt (5).

Ein anderes Mimetikum-Motiv entwickelte *Nowick*^[32-35] auf der Basis von 5-Amino-2-methoxybenzoesäure, Diese wurde als Amid oder Hydrazid in verschiedene *N-N*-verbundene Oligoharnstoff-Verbindungen als turn-Mimetika eingebaut. Sie dienen als „Molekulare Gerüste“, die zwei oder drei Stränge in eine bestimmte Richtung ausrichten. Dadurch können benachbarte Peptidstränge Wasserstoffbrückenbindungen zu dem flachen aromatischen β -Strang-Mimetikum ausbilden und werden in einer β -Strang-Konformation fixiert (6, Abbildung 8). Jüngste Publikationen von *Nowick*^[36,37] beschreiben die Dimerisierung von 7 (Abbildung 8) zu einem intermolekularem β -Faltblatt und die Untersuchung sequenzspezifischer Wechselwirkung bei Verwendung unterschiedlicher Aminosäurereste.

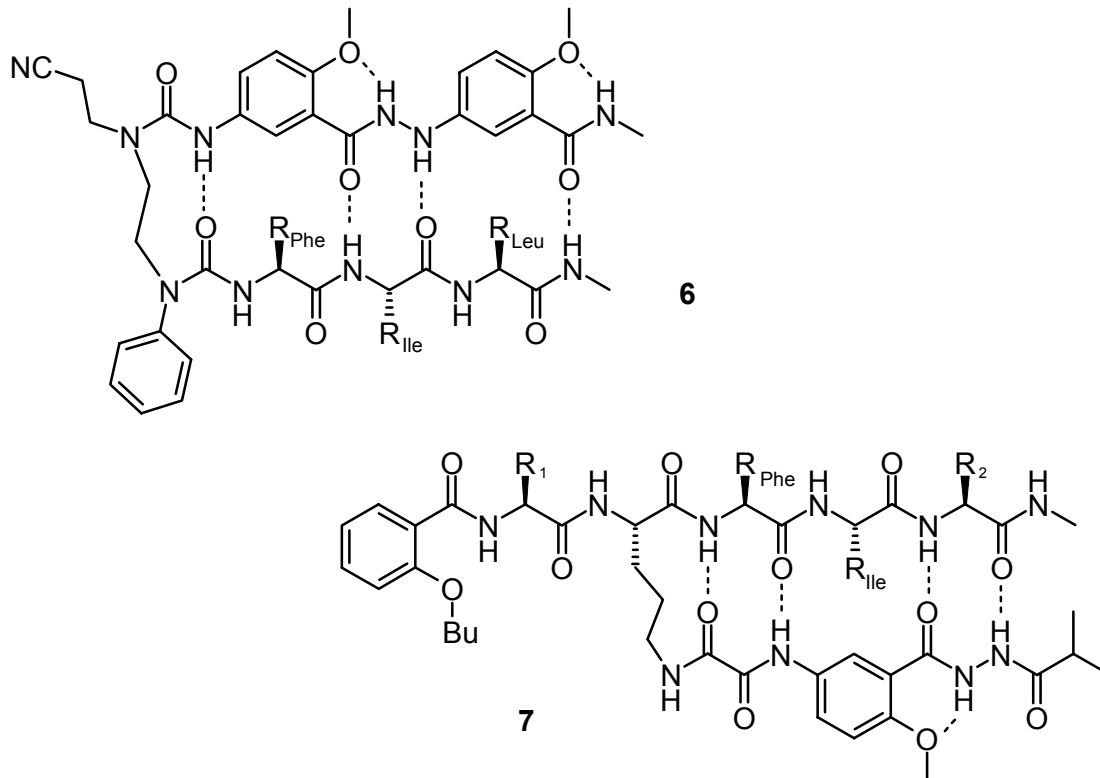


Abbildung 8: β -Faltblatt von *Nowick*^[32-37] mit aromatischem β -Strang-Mimetikum, Oligoharnstoffgerüst und Tripeptid (**6**) bzw. β -Faltblatt bildendes Peptid **7**.

Eine Induktion der β -Strang Konformation bei Dipeptiden durch intermolekulare Wechselwirkung mit zwei Aminopyrazolen gelang *Kirsten* und *Schrader* in Lösung mit Chloroform.^[38] Dabei kommt es zur Ausbildung von 5 Wasserstoffbrücken, zwei von einer Seite, drei von der anderen Seite des kurzen β -Strangs zu jeweils einem Rezeptormolekül. (vgl. Abbildung 9)

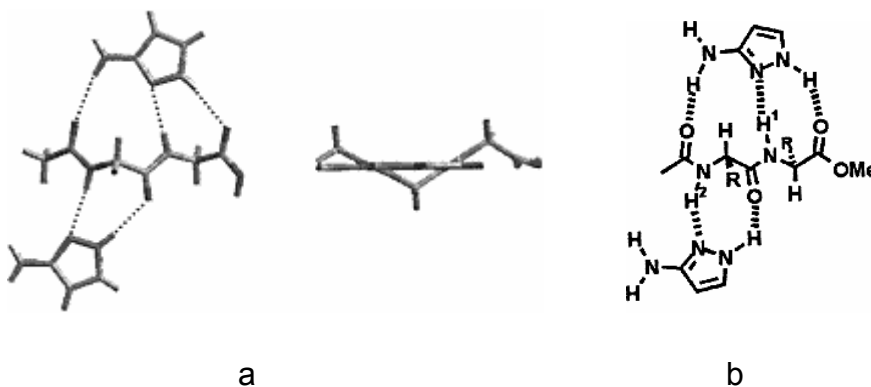


Abbildung 9: Ein 2:1 Komplex des 3-Aminopyrazols und Ac-Gly-Gly-OMe von *Kirsten* und *Schrader*.^[38] (a) Molekülmodell; Links: Seitenansicht; Rechts: Draufsicht; (b) Strukturformel.

Neueste Arbeiten von *Schrader* in Zusammenarbeit mit unserer Arbeitsgruppe^[39,40] beschreiben die Peptidbindungseigenschaften von Aminopyrazol-Oligomeren in Acetonitril und PEG-gebundenen Aminopyrazolen in Wasser.

Weitere intermolekulare Nachbildungen der β -Faltblatt-Wechselwirkungen gelingen mit bi- und tricyclischen β -Strang-Mimetika von *Pallai* et al. Diese inhibieren die postulierte β -Faltblatt-Wechselwirkung zwischen gp120 und dem CD4 Rezeptor.^[29,30] Mit einer bicyclischen Verbindung unterbinden *Michne* und *Schröder* die β -Faltblatt-Wechselwirkung des Lymphocyte Function-Associated Antigen-1 (LFA-1) und des Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1).^[41]

Eine Aminosäure mit dem Strukturmotiv eines Dehydropeptids wurde von *Chakraborty* et al.^[42,43] entwickelt. Die Pyrrolaminosäure (Paa) ist ein konformell eingeschränktes Analoga des, eine Dehydroaminosäure enthaltenden, Dipeptids Gly- Δ Ala. Diese Aminosäure wurde anschließend zu einem Oligomer mit zentraler -D-Pro-Gly-Val- Einheit zusammengesetzt (**8**, Abbildung 10). Die Struktur wurde mittels NMR-Analyse als lang gestreckte zweisträngige Struktur mit β -Faltblatt analogen Wasserstoffbrückenbindungen identifiziert.

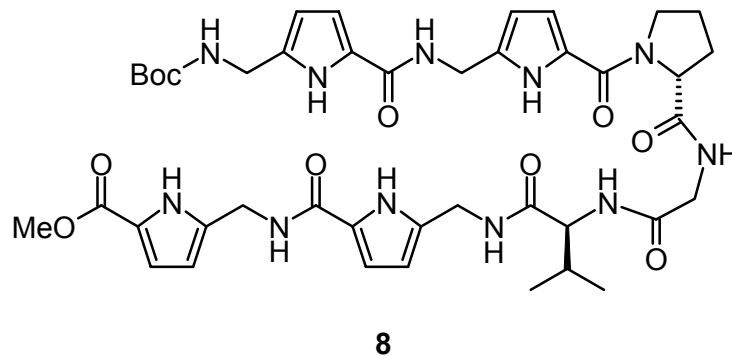


Abbildung 10: β -turn Struktur aus Pyrrolaminosäuren.^[42]

1.3 α - β -Dehydroaminosäuren

α - β -Dehydroaminosäuren gehören nicht zu den 20 proteinogenen Aminosäuren, kommen aber in der Natur in einigen Toxinen und Antibiotika vor. Auch als Intermediate zur Biosynthese anderer nicht proteinogener Aminosäuren und von D-Aminosäuren spielen sie eine wichtige Rolle.

Der folgende Abschnitt soll einen Überblick über die aktuelle Literatur zu Dehydroaminosäuren geben. Nachfolgend werden alle Publikationen seit 1999 mit den Stichwörtern „Dehydroaminosäure“ und „Dehydropeptide“ zusammengefasst. Bei den Themen, die nicht in den Übersichtsartikeln von *Stammer et al.* 1982,^[44] *Schmidt* 1988^[45] und *Humphrey* und *Chamberlin* 1997^[46] umfassend dargestellt werden, werden zusätzlich die wichtigsten Veröffentlichungen vor 1999 mitberücksichtigt. Nicht berücksichtigt sind die Publikationen zur Hydrierung von Dehydroaminosäuren, hierzu gibt es eine Reihe aktueller Übersichtsartikel.^[47-51] Gleiches gilt für die Cycloadditionen, die von *Cativiela* und *Diaz-de-Villegas*^[52] beschrieben werden.

1.3.1 Acyclische Dehydroaminosäuren

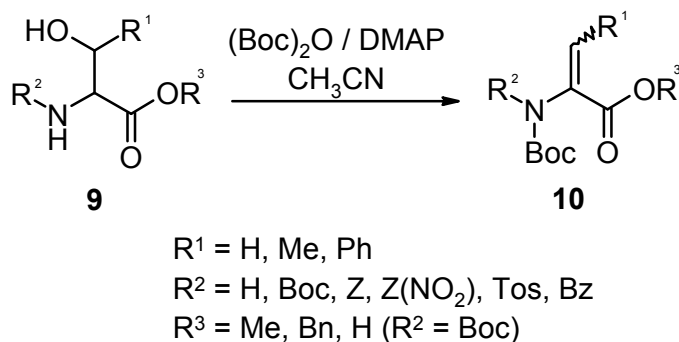
Freie α - β -Dehydroaminosäuren sind Enamine und als solche hydrolyseempfindlich. Sie gehen dabei unter Freisetzung von Ammoniak in die entsprechenden α -Ketosäuren über. Ihre acylierten Derivate und die in Peptiden gebundenen Dehydroaminosäuren sind stabiler und durch eine Reihe von Methoden zugänglich.

1.3.1.1 Darstellung

1.3.1.1.1 Synthese durch α - β -Eliminierung

Die Dehydratisierung von β -Hydroxy- α -aminosäuren ist eine weit verbreitete Methode um die entsprechenden Dehydroaminosäuren darzustellen. Dieser Weg wird hauptsächlich für die Aminosäuren Dehydroalanin (Δ Ala) und Dehydroaminobuttersäure (Δ Aib) aus Serin und Threonin bestritten. Die Aktivierung der Hydroxygruppen kann durch verschiedene Reagenzien erreicht werden, z.B. Dichloracetylchlorid/TEA,^[53] Tosylanhydrid/DABCO,^[54] $\text{Ph}_3\text{P/DEAD}$,^[55] DAST/DIEA,^[56] Tosylchlorid^[57-60] und Carbodiimid/ CuCl .^[61] Die Methode mit EDC/ CuCl funktioniert dabei sowohl in Lösung als auch bei der Festphasensynthese von Dehydropeptiden^[62,63] und wurde bereits bei der Synthese einiger

Lantibiotica verwendet.^[64,65] *Ferreira* et al. erreichen Ausbeuten bis zu 92 % bei der Eliminierung mit Boc-Anhydrid und DMAP.^[66,67] Dabei entsteht aufgrund der anti-Selektivität der Eliminierung nur eines der beiden möglichen E/Z-Isomere (Z bei *threo*-Verbindungen), allerdings werden alle vorhandenen Amide zusätzlich Boc-geschützt (vgl. Schema 1).

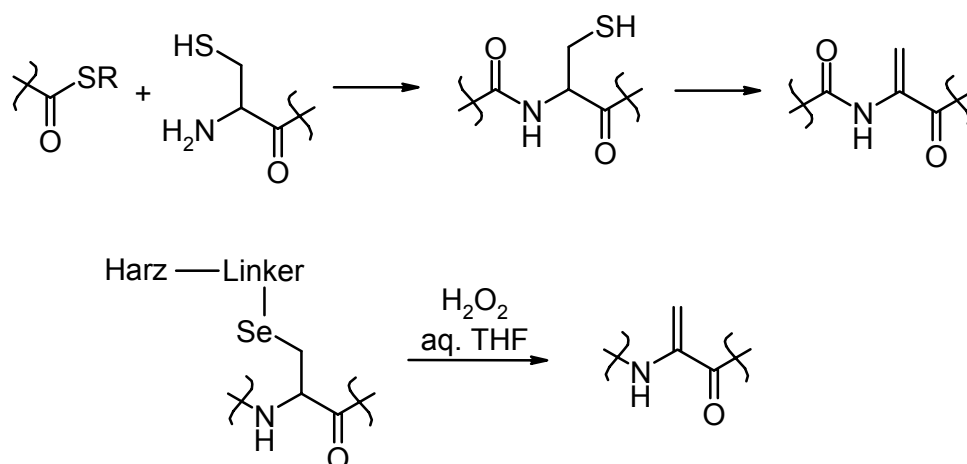


Schema 1: Dehydratisierung von β -Hydroxyaminosäuren nach *Ferreira* et al.^[66]

Eine andere Methode zur stereoselektiven Eliminierung beschreiben *Wandless* et al.^[68] Die Reaktion mit Thionylchlorid führt zu cyclischen Sulfamiditen. Die anschließende Eliminierung mittels DBU verläuft antiperiplanar und somit selektiv zu den Z- bzw. E-Dehydroaminoestern, je nach Ausgangskonfiguration der β -Hydroxyaminoester. Die Reaktion kann auch als Ein-Topf-Reaktion durchgeführt werden und selbst tertiäre Alkohole können somit stereoselektiv in die entsprechenden Dehydroaminoester überführt werden. Eine Anwendung dieser Methode ist auch bei der Festphasensynthese von Peptiden möglich. Mit Hilfe des von *Chan* et al.^[69] entwickelten Linkers an einem Aminomethylpolystyrolharz gelingt die Acylierung von Threonin, Dehydratisierung und Abspaltung vom Harz. *Martin's* Sulfuran^[70] hingegen wird von *Yokokawa* und *Shioiri* eingesetzt um u.a. Threonin neben einem anderen O-Acyl-Threonin zu dehydratisieren.^[71,72]

Die Oxidation von Thio-^[73,74] und Selenoaminosäuren^[75] und anschließende Thermolyse führt in sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden Dehydroaminosäuren. Dieses Konzept kombinieren *Miao* und *Tam* mit einer Cystein-Thioester-Ligation und erhalten somit cyclische und acyclische Peptide mit Dehydroalanin am Ligationsspunkt^[76] (siehe Schema 2, oben). Die Einführung von Dehydroalanin durch Harz-Abspaltung bei der

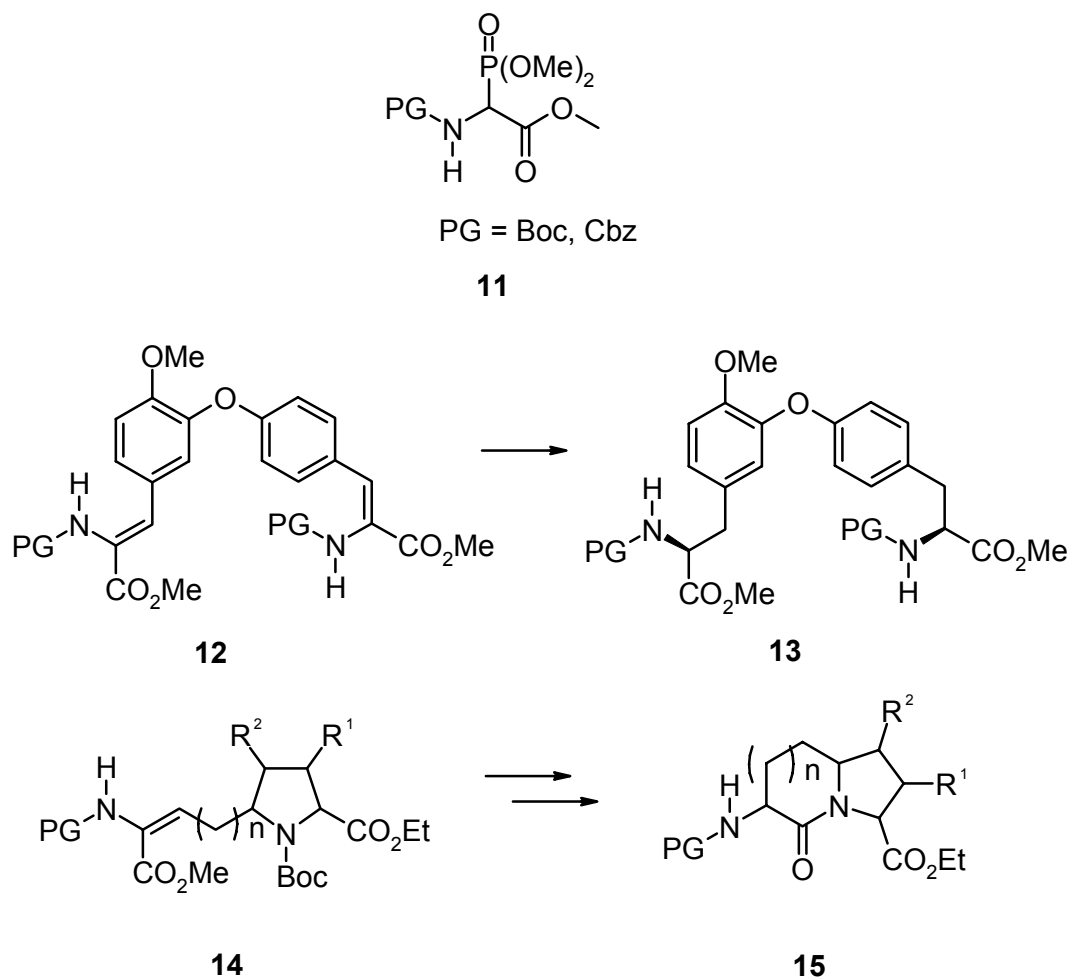
Festphasensynthese erreicht man mit einem Selenyl-Linker nach *Nakamura et al.*^[77,78] (s. Schema 2, unten).



Schema 2: Einführung von Dehydroalanin nach *Miao und Tam*^[76] (oben) bzw. *Nakamura et al.*^[77,78] (unten).

1.3.1.1.2 Synthese durch *Horner-Emmons*- und *Wittig*-Reaktion

Die Synthese von Dehydroaminosäuren durch C-C-Kupplung mittels *Horner-Emmons*-Reaktion wurde von der Arbeitsgruppe um *Schmidt und Lieberknecht*^[79] entwickelt. Diese Kondensationsreaktion von kommerziell erhältlichen *N*-Acyldialkoxyposphoryl-glycinester (**11**) mit Aldehyden liefert vorrangig *Z*-Dehydroaminosäuren in Ausbeuten von 80 - 95 %, zumeist in Dichlormethan mit DBU oder *tert*-Butoxid bei -70 °C. Die Synthese einiger Wirkstoffe gelang in den letzten Jahren durch diese Methode und anschließender stereoselektiven Hydrierung. *Jorgensen und Gautun*^[80] verkürzen damit die Synthese von Isodityrosin (**13**) auf insgesamt drei Schritte mit vollständiger *Z*-Selektivität des C-C-Kupplungsschritts zu **12** (s. Schema 3).



Schema 3: Kommerziell erhältliches *Horner-Emmons*-Reagens **11**; letzter Schritt der Synthesesequenz von Isodityrosin **13**; ^[80] Ausschnitt aus der Synthesesequenz zum β -turn-Mimetikum **15**. ^[81-83]

Bei der Synthese der β -turn-Mimetika **15** (s. Schema 3) ^[81-83] und der (S,S)- bzw. meso-Diaminopimelsäure ^[84] aus der Gruppe um *Hruby* ist die *Horner-Emmons*-Reaktion ebenfalls ein Schlüsselschritt. Pyridin haltige Aminosäuren wie die (S)-(-)-Acromelsäure (**16**, Abbildung 11), die (S)-(-)-Acromelobinsäure (**17**) oder verschiedene 2-Pyridylalanine (**18**) wurden durch diese Reaktion und anschließender Hydrierung von *Adamczyk* et al. ^[85-88] dargestellt.

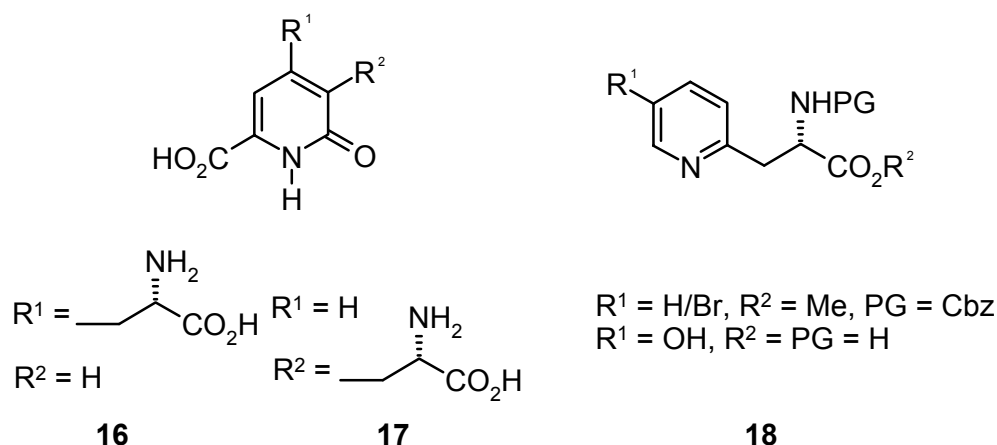


Abbildung 11: Darstellung von Pyridin-haltigen Aminosäuren nach Adamczyk et al.^[85-88]

Eine ungewöhnliche Gruppe von Dehydroaminosäuren wurde von *Cativiela* bzw. *Su* et al. entwickelt.^[89,90] Dabei ersetzen sie die *Erlenmeyer*-Methode und Oxazolone-Ringöffnung bei der von ihnen schon vorher beschriebene Synthese von achsenchiralen Dehydroaminosäuren^[91] durch die *Horner-Emmons*-Reaktion. Sie erhalten dabei die racemische Form **19** in 42 % ($R = \text{Me}$) bis 85 % ($R = \text{CO}_2\text{Et}$) Ausbeute bei einem vierfachen Überschuss der Ketokomponente.

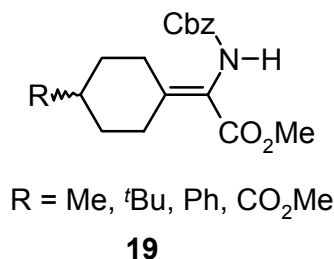
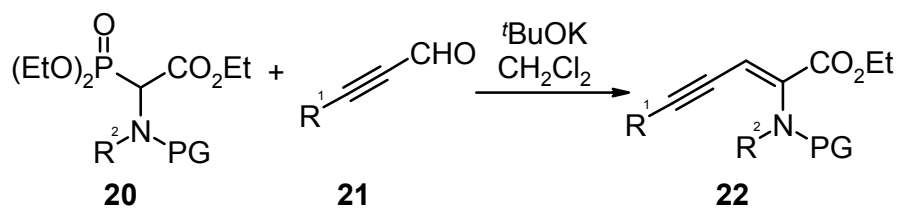


Abbildung 12: Achsenchirale Dehydroaminosäuren nach *Cativiela* bzw. *Su* et al.^[89,91]

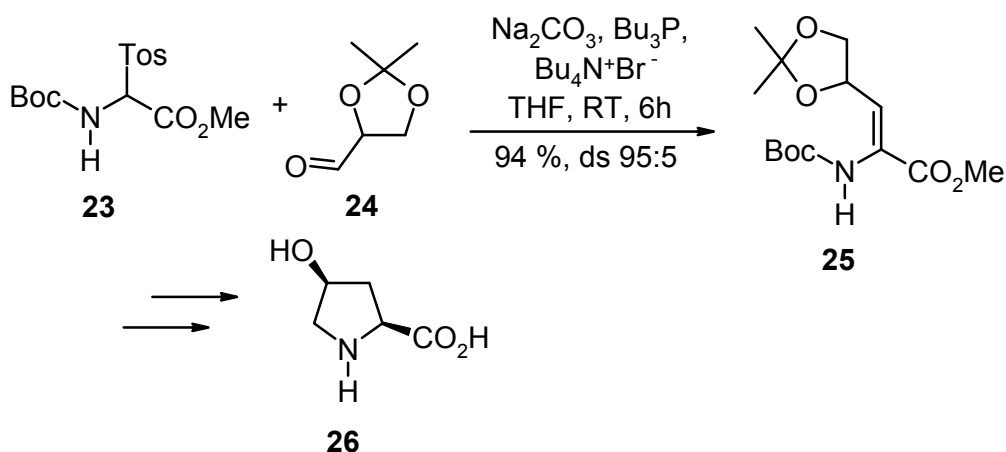
Alkynyl-substituierte Dehydroaminosäuren (**22**) können ebenfalls mittels *Horner-Emmons*-Reaktion dargestellt werden.^[92] Dabei entstehen die *E*-Isomere bei Bz- und Cbz- doppelt geschützten Phosphorylglycinester, *Z*-Isomere dagegen bei Boc- und Ac-geschützten. (siehe Tabelle 1)

Tabelle 1: Synthese von Alkynyl-dehydroaminosäuren **22**.^[92]

Eintrag	R ¹	PG	R ²	Ausbeute [%]	Konfiguration
1	^t Bu	Cbz	Bz	42	E
2	^t Bu	Boc	H	71	Z
3	Ph	Boc	H	23	Z
4	1-cyclohexenyl	Boc	H	60	Z
5	Me ₃ Si	Boc	H	61	Z
6	^t Bu	Ac	H	47	Z

Die Synthese einer Aminosäure mit Zucker-Funktionalität mittels *Horner-Emmons*-Reaktion beschreiben *Chun et al.*^[93] Sie erhalten nach Zyklisierung den sechsgliedrigen Ring von Dideoxynojirimycin, einem Glucosidase-Inhibitor.

Eine *Wittig*-analoge Reaktion beschreiben hingegen *Kinoshita et al.*^[94] *N*-geschützte- α -Tosylglycinester reagieren mit Tributylphosphin, Na₂CO₃ als Base und Tetrabutylammoniumbromid als Phasentransferkatalysator zum Ylid. Dieses in-situ gebildete Ylid reagiert anschließend mit dem in der Reaktionsmischung vorhandenem Aldehyd zur Dehydroaminosäure (siehe Beispiel in Schema 4). Dabei werden Ausbeuten von bis zu 96 % und eine *Z*-Selektivität von bis zu 100:0 erreicht. Die Autoren diskutieren dabei den Mechanismus und die Anwendung dieser Reaktion für die Synthese von (*S,S*)- und (*R,R*)-Hydroxyprolinen (**26**).

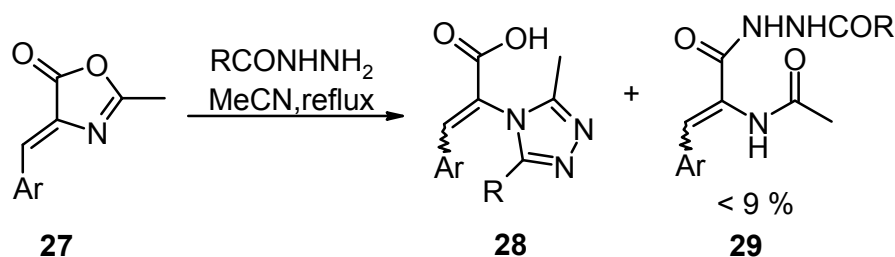


Schema 4: Synthese von (S,S)-4-Hydroxyprolin nach *Kinoshita et al.*^[94]

1.3.1.1.3 Erlenmeyer-Synthese, Ringöffnung von Oxazolonen

Die klassische Methode zur Herstellung von Dehydroaminosäuren mit aromatischen oder heterocyclischen Ringen ist die *Erlenmeyer-Synthese*.^[45,95] Sie kann entweder als Eintopfsynthese mit einem Aldehyd, Acetylglycin, Essigsäureanhydrid und Natriumacetat durchgeführt werden, oder man generiert erst das 5-(4*H*)-Oxazolone und kondensiert dieses dann mit dem Aldehyd mittels einer Base wie etwa DBU. Nach der Ringöffnung mit Alkoholen erhält man die entsprechenden Dehydroaminoester und mit wässrigen Lösungsmitteln die freie Säure. Des Weiteren werden Ringöffnungen mit Aminoestern und Aminosäuresalzen beschrieben, wodurch die entsprechenden Peptide entstehen. Eine massenspektrometrische Untersuchung von *Traldi et al.*^[96] ergänzt die bereits existierenden Studien zum Mechanismus der Ringöffnung.

Die Verwendung von Acylhydrazinen bei der Ringöffnung führt hingegen nur in geringen Mengen zum gewünschten *N*-Acyl-dehydroaminosäurehydrazid (**29**) sondern hauptsächlich zum Triazol **28** (s. Schema 5).^[97]



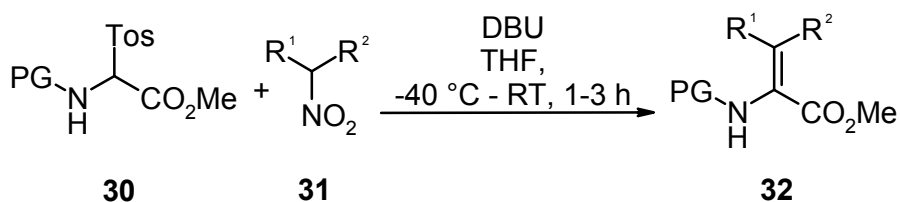
Ar = 1-naphthyl, Ph

R = Me, Phe, 4-MeOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, Bz, H

Schema 5: Versuch der Ringöffnung von Aryloxazolonen mit Acylhydrazin.^[97]

1.3.1.1.4 Dehydroaminosäuren aus Nitroalkanen

Eine ungewöhnlichere Reaktion mit Nitroalkanen beschreiben die Autoren *Nagano* und *Kinoshita*.^[98] Als Aminoester-Komponente dient *N*-geschützter- α -Tosylglycinester (**30**), als Olefinrest-Komponente hingegen dienen verschiedene Nitroalkane (**31**, s. Schema 6). Dabei greift zuerst die Nitro-Komponente mit dem α -Kohlenstoff als Nucleophil an der Tosyl-eliminierten Zwischenstufe an. Nach DBU-katalysierter Eliminierung von salpetriger Säure entsteht dann die Dehydroaminosäure in 54-84 % mit *Z/E*-Selektivitäten von 64:36 bis 100:0.



Schema 6: Dehydroaminosäuren aus Nitroalkanen.^[98]

1.3.1.2 Reaktionen an Dehydroaminosäuren

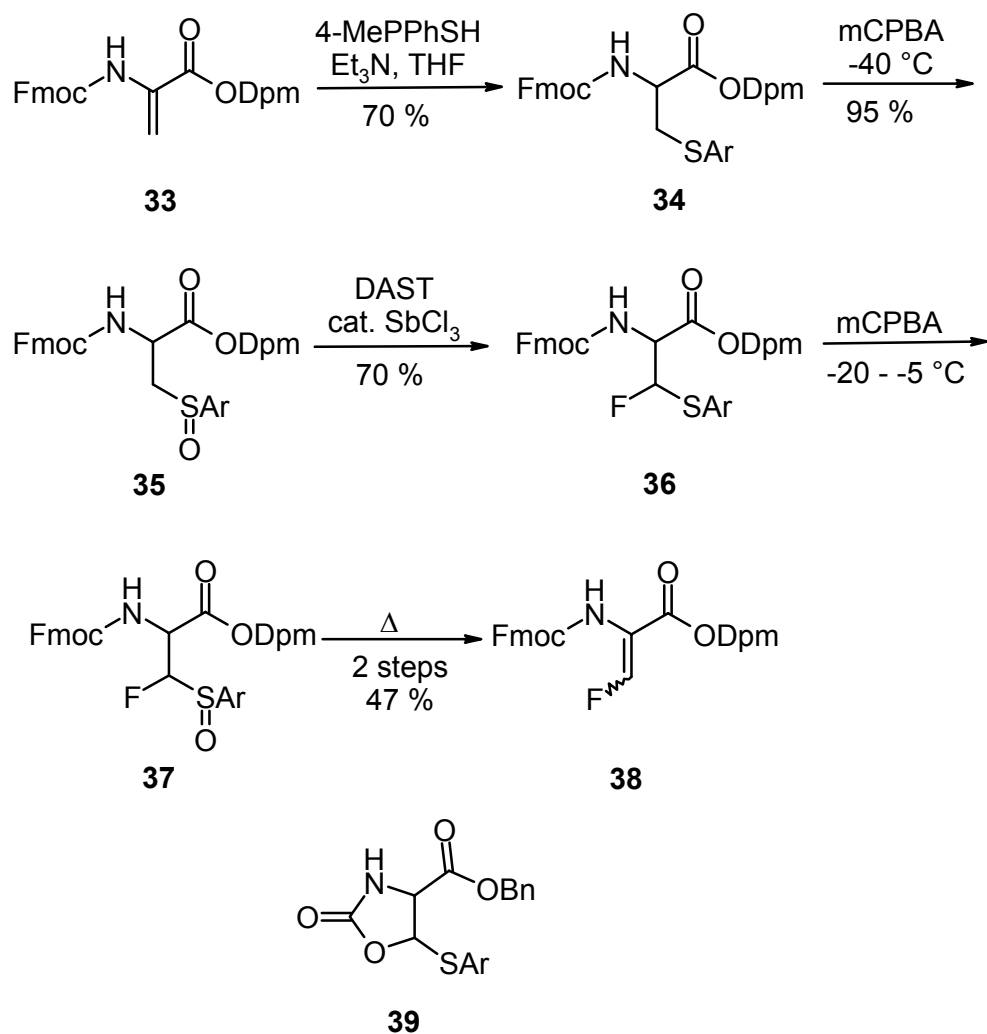
1.3.1.2.1 Halogenierung

Die Fluorierung von Dehydroalanin wird von *van der Donk* et al.^[99,100] untersucht. In vier Stufen gelangen die Autoren dabei vom Fmoc-geschützten Dehydroalanin-diphenylmethylester (**33**, siehe Schema 7) zum entsprechenden Fluor-Derivat als 1:1 Diastereomergemisch aus *Z* und *E* (**38**). Beim Boc-geschützten Benzylester erhält man in der ersten Stufe das cyclisierte Nebenprodukt **39**, dessen Bildung bis auf unter 15 % Ausbeute gedrückt werden kann. Mit diesen β -Fluordehydropeptiden ist eine saubere

nucleophile Substitution unter Beibehaltung der E/Z-Konfiguration möglich, einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus entsprechend. Die Autoren zeigen dies an einem Beispiel, der Substitution mit *p*-Methoxybenzothiol.

Die Bromierung der β -Position ist mit NBS und NEt₃ in Dichlormethan möglich, wobei bei Dehydroalanin die Stereochemie durch die Schutzgruppe am Stickstoff gesteuert werden kann. Das Z-Isomer entsteht im Falle des Acetyl-^[101] oder Methoxycarbonyldehydroalanins,^[102,103] das E-Isomer im Falle der Boc-Gruppe.^[104] Bei β -substituierten Dehydroaminosäuren wie Δ Abu entsteht immer ein Gemisch von Z- und E-Substitutionsprodukten^[101,104,105] mit Bevorzugung der Z-Konfiguration.

Bei der Iodierung von Δ Abu mit NIS und NEt₃ oder DABCO ist hingegen eine höhere Selektivität des Z-Produkts gewährleistet (Z:E>94:6).^[105]



Schema 7: Fluorierung von Δ Ala nach Zhou^[99,106]

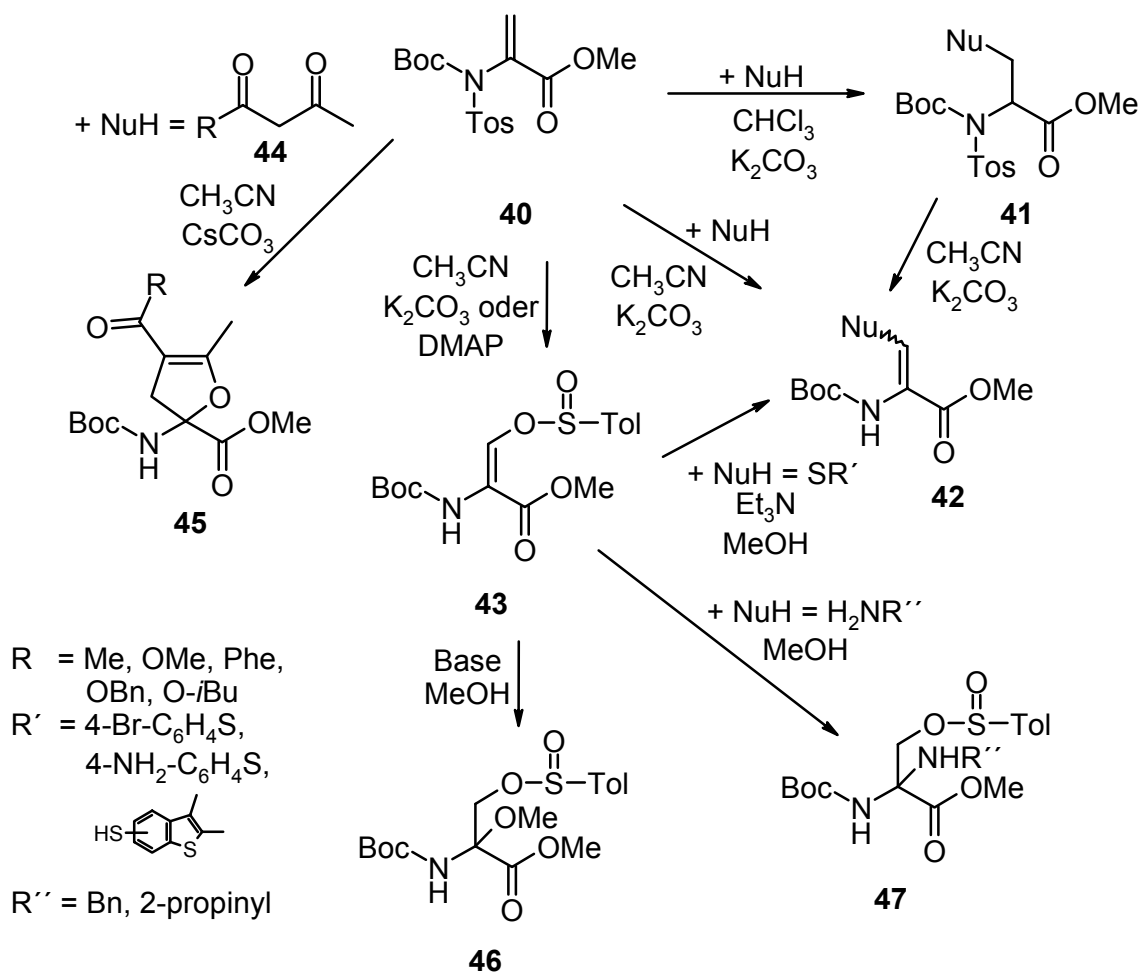
1.3.1.2.2 Nucleophile Addition

Die *Michael*-Addition an Δ Ala und Δ Abu wird von *Ferreira et al.*^[107-109] intensiv untersucht. Die Autoren stellen fest, dass eine Addition an Dehydroaminosäuren nur mit zwei elektronenziehenden Gruppen am Stickstoff in guten Ausbeuten stattfindet. Die Addition von Stickstoff-Nucleophilen wie Pyrazol, Imidazol oder 7-Azaindol an (Boc)₂- Δ Ala-OMe kann dabei mit Ausbeuten von bis zu 99 % durchgeführt werden. Bei Indolen ergibt sich eine Abhängigkeit der Ausbeute von der Acidität. Beim unsubstituierten Indol erhält man 49 % des Addukts, beim etwas acideren 3-Formylindol 99 % und beim weniger aciden 3-Methylindol keinen Umsatz, ähnlich verhält sich die Reaktion mit Carbazol. Ebenso erfolgreich ist die Addition von *S*-Nucleophilen wie Thiophenol, Mercaptoessigsäuremethylester und 4-Bromothiophenol. Die Variation einer der beiden Boc-Schutzgruppen durch eine Bz- oder Z-Schutzgruppe führt hingegen zu einer Nebenreaktion, der Abspaltung dieser Schutzgruppe. Dadurch verringern sich die Ausbeuten bis hin zur alleinigen Isolation des unreaktiven Boc- Δ Ala-OMe.

Bei Verwendung von *N*-disubstituierten Dehydroaminosäuren mit einer Tosylgruppe finden die Autoren hingegen eine andere Produktverteilung (vgl. Schema 8).^[109-113] Je nach Reaktionsführung kann nach der Addition des Nucleophils zu **41** eine Eliminierung stattfinden oder die Tosylgruppe lagert sich vorher um. Man erhält somit entweder die β -substituierte Dehydroaminosäure **42** oder die β -Toluolsulfinat-substituierte Dehydroaminosäure **43**. Die Eliminierung zu **42** kann durch die Wahl von Chloroform als Lösungsmittel vermieden werden. Eine Ausnahme sind jedoch C-Nucleophile vom Typ **44**, die nach der Addition unter Abspaltung der Tosylgruppe zum Produkt **45** cyclisieren. Auch bei einigen *S*-Nucleophilen kann nur die Verbindung **42** isoliert werden.

Die Addition von *N*- und *O*-Nucleophilen an **43** führt zu den α,α -disubstituierten Aminosäuren **46** und **47**, *S*-Nucleophile substituieren in diesem Fall die Toluolsulfinylgruppe und man erhält wiederum **42**.

Im Fall von schlechten *N*-Nucleophilen kann die Addition/Eliminierung mit β -Triazol-substituiertem Boc- Δ Ala-OMe oder Boc- Δ Abu-OMe durchgeführt werden. Die Reaktion verläuft selektiv zur E- β -Amino-substituierten Dehydroaminosäure in guten Ausbeuten. Weitere Reaktionen mit den *S*- und *N*-Nucleophilen Cystein, Histidin und Lysin ergeben die verbrückten Aminosäuren Didehydrolanthionin, Histidino- α,β -didehydroalanin und Lysinoalanin.^[113]

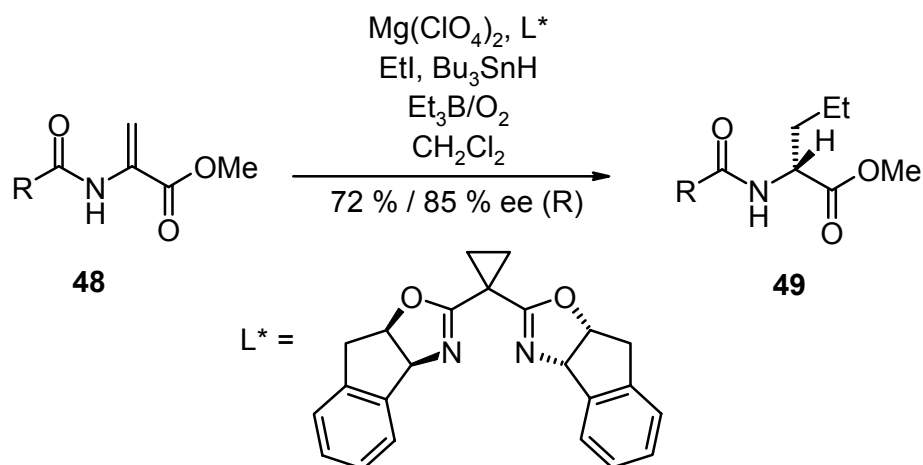


Schema 8: *Michael*-Additionen an Dehydroaminosäuren am Beispiel Δ -Ala von *Ferreira* et al. ^[109-113]

1.3.1.2.3 Radikal-Addition

Ein ungewöhnliches Beispiel für eine radikalische Addition ist die Synthese von Diaminopimelsäure nach *Sutherland* et al. ^[114] Als Radikalquelle dient hierbei Diacyloxyiodobenzol. Nach dem Angriff des Radikals an geschützten Dehydroalaninen erhalten die Autoren in Ausbeuten um 50 % die ungesättigten Produkte nach einer Wasserstoffabstraktion und nicht die gewünschten gesättigten Produkte. Nach enantioselektiver Hydrierung erhalten die Autoren dann jedoch die gewünschte Diaminopimelsäure.

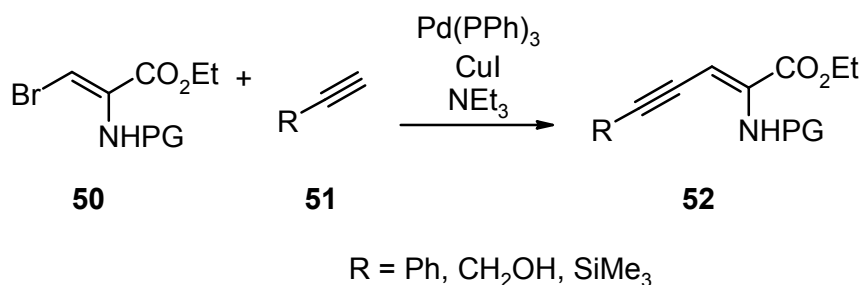
Einen anderen Weg beschreiben *Sibi* et al. ^[115] Hier wird die Stereokontrolle nach dem radikalischen Angriff durch enantioselektivem H-Atom-Transfer erreicht. Mittels Bu_3SnH als H-Atom-Donor und dem Lewis-Säure-Komplex aus Magnesiumperchlorat und einem Bisoxazolin-Liganden erhält man ee-Werte bis zu 85 % (vgl. Schema 9)



Schema 9: Durch enantioselektiven radikalischen Angriff erhält man eine optisch aktive Aminosäure.^[115]

1.3.1.2.4 Sonogashira-Kupplung

Die *Sonogashira*-Kupplung wurde von *Miossec* et al.^[103] auf Dehydroaminosäuren übertragen. Unter Retention der Konfiguration erhalten die Autoren 60 – 90 % der Kupplung der terminalen Acetylen-Verbindungen **51** an (*Z*)- β -Brom-dehydroalanin **50**. Bei Verwendung von Acetylen können 77 % des bis-gekuppelten Produkts isoliert werden.



Schema 10: *Sonogashira*-Kupplung an Brom-Dehydroalanin^[103]

Eine Anwendung findet die *Sonogashira*-Kupplung in der Synthesesequenz eines Wirkstoffes, BMS-189921,^[116] zum gleichzeitigen Aufbau des Kohlenstoffgerüsts als auch der funktionellen Gruppen. Anschließend wird durch Hydrierung die gesättigte Verbindung erhalten.

1.3.1.2.5 Suzuki-Kupplung

Eine andere Methode der vinylicchen C-C-Verknüpfung ist die *Suzuki*-Kupplung, die 1997 von *Burk* et al.^[101] an Dehydroaminosäuren getestet wurde. Dabei mussten mildere Bedingungen geschaffen werden, damit es zu keiner Esterspaltung kommt und die Stereochemie an der Doppelbindung erhalten bleibt. Somit erhalten die Autoren mit 10 mol% Pd(OAc)₂, 2 eq. Na₂CO₃ in Ethanol bei 50 – 55 °C gute bis sehr gute Ausbeuten der Kupplung (s. Tabelle 2).

Diese Methode wurde auch von *Hoerrner* et al.^[105] verwendet um β-(2R,3S)-Methyltryptophan herzustellen und von *Queiroz* zur Darstellung von Schwefel-Analoga von Dehydrotryptophan^[104,117,118] (vgl. Abbildung 13). Mit einer doppelten *Suzuki*-Kupplung an Dibromdehydroalanin gelang ausserdem die Synthese neuer β,β-Bis(benzo[*b*]thienyl)-dehydroalanine.^[119,120]

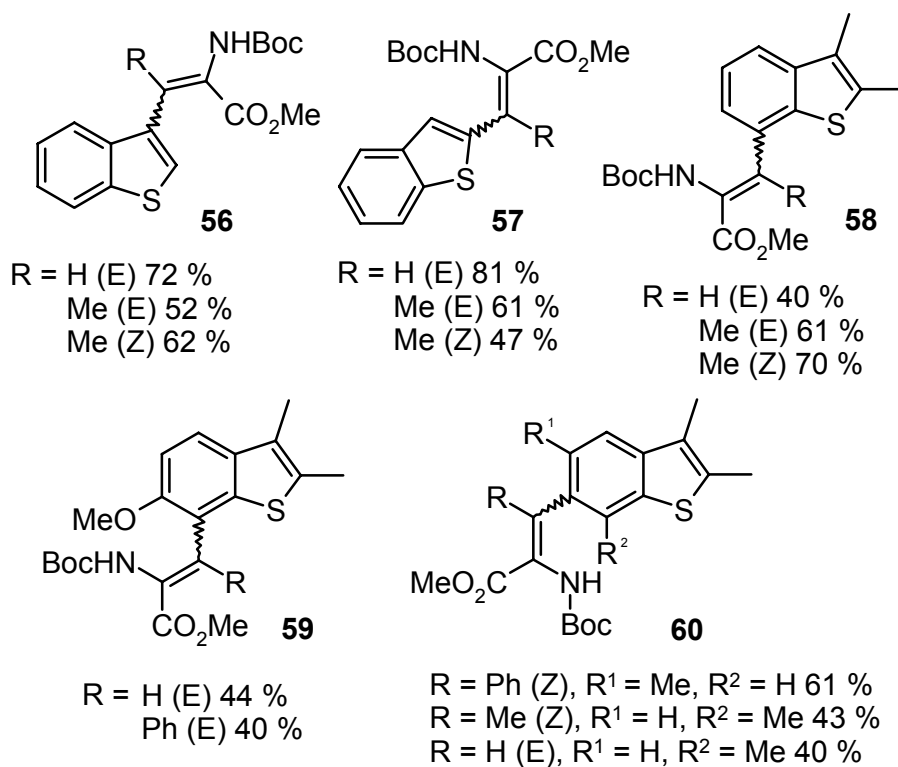
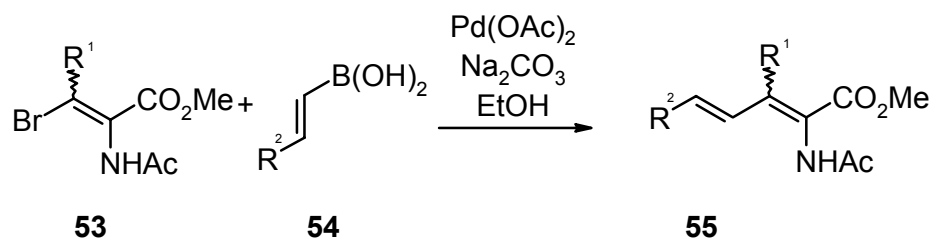


Abbildung 13: *S*-Dehydrotryptophan-Derivate von *Queiroz* et al.^[104,117,118]

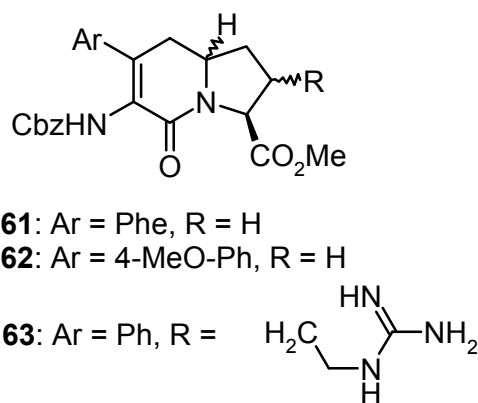
Auch *Zhang* et al.^[82,83] benutzten diese Kupplung als einen weiteren Schlüsselschritt (neben der *Horner-Emmons*-Reaktion unter 1.3.1.1.2) in ihrer Synthesesequenz der β-turn-Mimetika **61** bis **63** (s. Abbildung 14).

Tabelle 2: Suzuki-Kupplung an Dehydroaminosäuren.^[101]

Eintrag	R ¹ (53)	Konfiguration (53)	R ² (54)	Ausbeute (55)
1	H	Z	Bn	94
2		Z	Ph	55
3		Z	^t Bu	71
4		Z	ⁿ hexyl	88
5	Me	E	Ph	66
6		E	ⁿ hexyl	80
7		Z	Ph	67
8		Z	ⁿ hexyl	82
9	Et	E	Ph	78
10		E	ⁿ hexyl	76
11		Z	Ph	73
12		Z	ⁿ hexyl	88
13	ⁱ Pr	E	Ph	40
14		E	ⁿ hexyl	44 ^a
15		Z	Ph	0 ^b
16		Z	ⁿ hexyl	74 ^c
17	Bn	E	Ph	83
18		E	^t Bu	85
19		E	ⁿ hexyl	85
20		Z	Bn	63 ^d
21		Z	Ph	84
22		Z	ⁿ hexyl	88

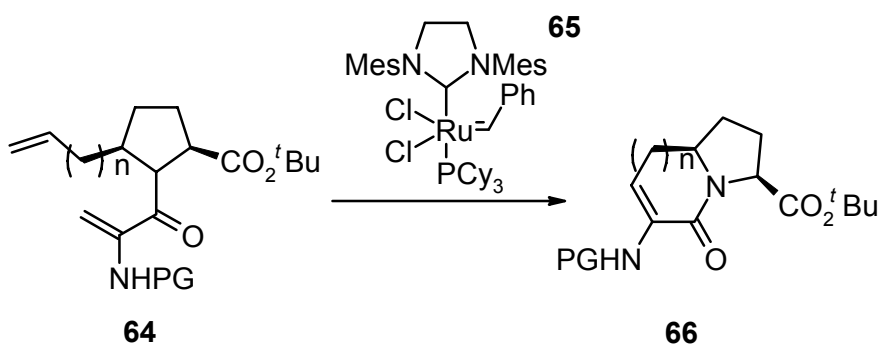
^a Gemisch aus **53** und **55**; Ausbeute durch ¹H-NMR bestimmt. ^b 82 % 1,4-Diphenylbutadien und 17 % **53**. ^c unter Isomerisierung der Konfiguration von **53**; 1:1 Gemisch.

^d Mit 20 mol % Pd(OAc)₂ 70 % Ausbeute.

Abbildung 14: β -turn-Mimetika von Zhang et al.^[82,83]

1.3.1.2.6 Ringschlussmetathese (RCM)

Diese moderne Version der C-C-Verknüpfung wurde kürzlich von *Manzoni et al.*^[121] auf Dehydroaminosäuren übertragen. Mit Hilfe der Ringschlussmetathese mit dem *Grubbs*-Katalysator der zweiten Generation (**65**) gelingt es den Autoren bicyclische 6- und 7-Ring-Lactame (**66**) aufzubauen (s. Tabelle 3). Die Ringverkleinerung bei der Synthese des 7-Rings aus Eintrag 3 erklären die Autoren dabei mit einer zuvor ablaufenden Isomerisierung der Doppelbindung und anschließenden RCM.

Tabelle 3: Ringschlussmetathese mit Dehydroaminosäuren.^[121]

Eintrag	PG	n	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	Ac	1	20 °C, 5 h, DCM	89
2	Cbz	1	20 °C, 24 h, DCM	81
3	Ac	2	100 °C, 72 h, Toluol	53 ^a

^a zusätzlich 14 % des Produkts aus Eintrag 1

1.3.1.2.7 Hydrierung

Die erste asymmetrische Hydrierung von Dehydroaminosäuren wurde von Knowles,^[122] insbesondere bei der Synthese von L-DOPA, beschrieben. Seither ist die asymmetrische Hydrierung und vor allem die von Dehydroaminosäuren zu einer der wichtigsten katalytischen Reaktionen avanciert. Dies wurde auch von der Royal Swedish Academy of Science so gesehen, weshalb der Chemie-Nobelpreis 2001 u.a. an Prof. W. S. Knowles verliehen worden ist. Seitdem sind viele Katalysator-Liganden Systeme entwickelt worden, um solche Reaktionen durchzuführen. Neuere Übersichtsartikel fassen die letzten Entwicklungen auf diesem Gebiet zusammen.^[47-51]

1.3.1.2.8 Cycloadditionen

Zu den Cycloadditionsreaktionen der Dehydroaminosäuren gehören die *Diels-Alder*-Reaktion, die 1,3-dipolare Cycloaddition und die Cyclopropanierung. Diese Reaktionen zum Aufbau von quartären Aminosäuren werden ausführlich in dem Review von Cativiela und Diaz-de-Villegas^[52] zusammenfassend dargestellt. Daher wird im Folgenden nur kurz auf die Reaktionen eingegangen und die neueren Veröffentlichungen aufgeführt.

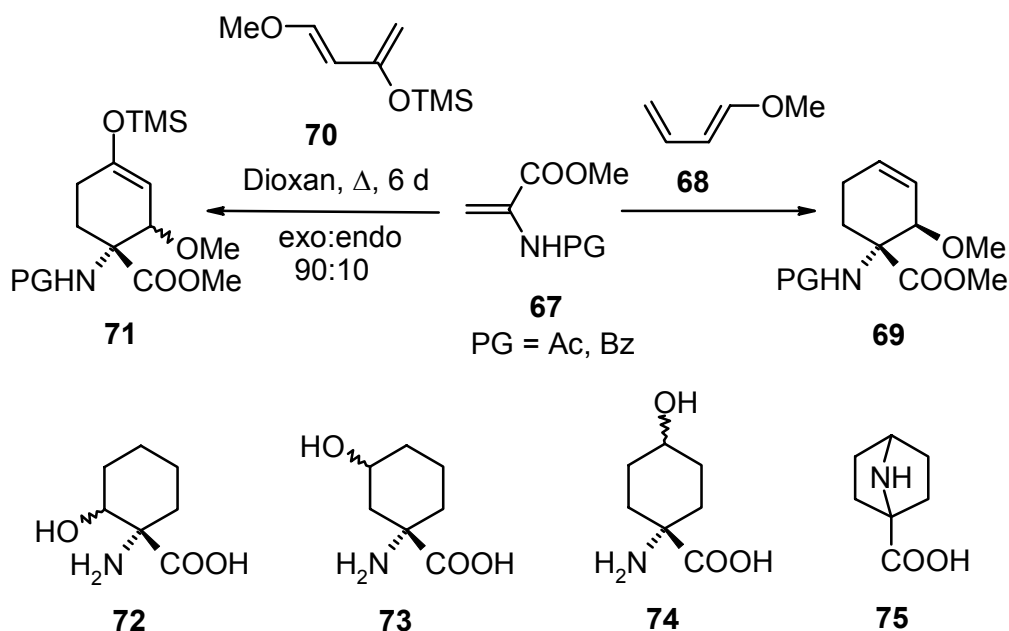
i) Diels-Alder-Reaktionen

Die erste *Diels-Alder*-Reaktion von Dehydroalaninderivaten mit 1,3-Butadien wurde 1980 von Horikawa et al. untersucht.^[123] Die acetylierten Ester ergeben bei 90 °C in Toluol oder bei Raumtemperatur mit AlCl₃ in Tetrachlorkohlenstoff bzw. FeCl₃ in Ether in Ausbeuten von 62 - 79 % das Isomergemisch des Exo- und Endo-Produkts im Verhältniss von ungefähr 60:40. Hingegen ergibt der Methoxycarbonyl-geschützte Ester 56 % des reinen Exoprodukts. Diese Exo-Selektivität erklären Bueno et al. mit den sekundären Wechselwirkung der Acetamidogruppe^[124] und testen verschiedene Katalysatoren für die *Diels-Alder*-Reaktion mit Dehydroaminosäuren.

Hydroxycyclohexan- α -aminocarbonsäuren sind als Serin- (**72**, Schema 11) und Homoserin-Analoga (**73**) bzw. als chirale Verbindungen **74** interessant, da sie konformell stark eingeschränkt sind und teilweise biologische Funktionen besitzen. Gleiches gilt für die Verbindung **75**, ein achirales Prolin-Analoga.

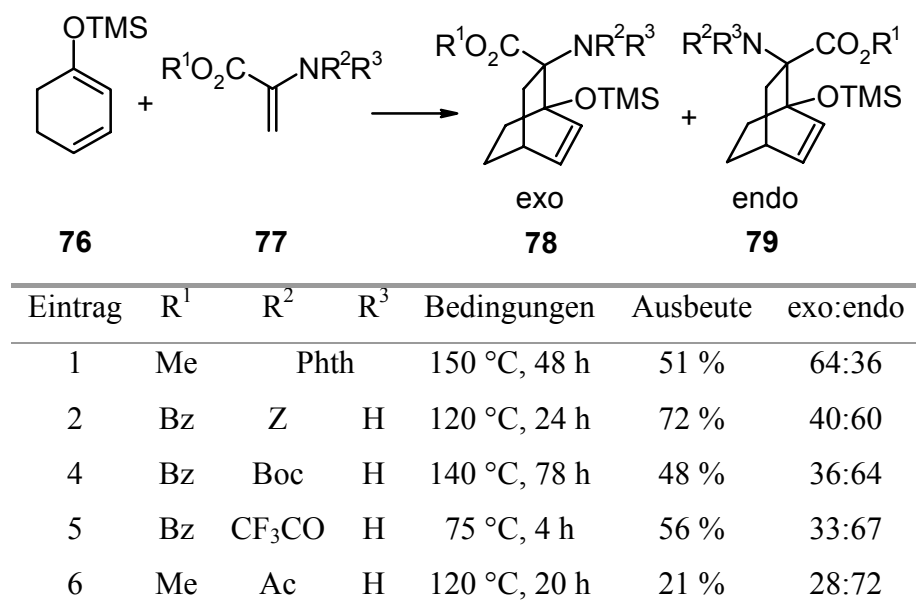
Diese Verbindungen lassen sich durch die *Diels-Alder*-Reaktion mit den Dienen 1-Methoxy-1,3-butadien **68** und Danishefsky's Dien, (E)-1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)-

1,3-butadien **70** in hohen Ausbeuten darstellen (vgl. Schema 11).^[125-127] Die *Diels-Alder*-Reaktion mit **70** ergibt in Dioxan eine exo-Selektivität von 90:10. Die Reaktion mit **68** ergibt hingegen zwei endo-Produkte, ein 90:10 Gemisch von 1-2-Addition und 1-3-Addition. Die weitere Umsetzung von **69** oder **71** ergibt die trans- bzw. cis-Verbindung **72** als racemisches Gemisch, das anschließend mittels Enantiomerentrennung weiter aufgereinigt werden kann. Die Verbindungen **74** und **75** werden aus **71** gewonnen.



Schema 11: *Diels-Alder*-Reaktionen zur Synthese der Cyclohexanaminocarbonsäuren **72-75**.^[125-127]

Der Einfluß verschiedener Schutzgruppen am Stickstoff auf die *Diels-Alder* Reaktion mit 1-Trimethylsilylcyclohexa-1,3-dien wurde von *Crossley* und *Stamford* untersucht (s. Tabelle 4).^[128,129]

Tabelle 4: *Diels-Alder*-Reaktionen bei Verwendung verschiedener Schutzgruppen. ^[128,129]

Schließlich übertrugen *Burkett* und *Chai* die *Diels-Alder*-Reaktion auf polymergebundenes Fmoc-Dehydroalanin und erzielten dabei Ausbeuten von ungefähr 50 % und exo-Selektivitäten bis zu 80:20. ^[130]

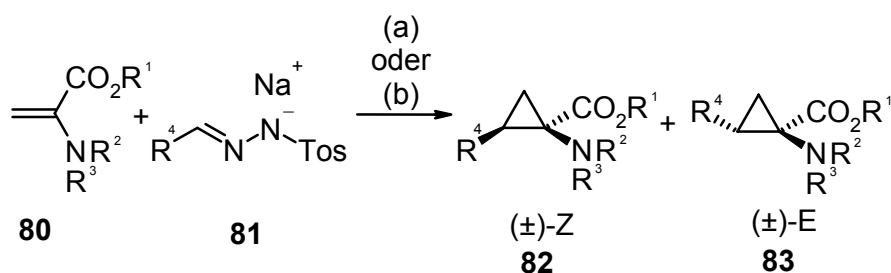
Die Reaktion mit 1,3-Dienylcobaloxim Komplexen wurde von *Chai* et al. ^[131] untersucht. Dabei werden allerdings nur geringe Ausbeuten der *Diels-Alder* Reaktion mit *N*-geschützten Dehydroalaninestern erzielt, höhere Ausbeuten hingegen mit Methylidenpiperazindionen als cyclische Dehydroalaninderivate (s. Kapitel 1.3.2.2.3). Aber auch Oxazolone als Dehydroaminosäurederivate sind verwendet worden. ^[132-134]

ii) 1,3-dipolare Cycloaddition

Viele Arbeiten dazu beschäftigen sich mit der Synthese von Cyclopropanaminocarbonsäuren ^[52] durch die Addition von Diazoverbindungen. In den neueren Arbeiten werden die praktische Durchführung der Cyclopropanierung und die Handhabung der Diazoverbindungen hervorgehoben. Aufgrund ihrer Toxizität und Labilität, ist eine in-situ Freisetzung mit anschließender Übergangsmetall-katalysierter Reaktion von Vorteil. Eine Untersuchung der Reaktion von Diazoestern mit *N*-Acetyldehydroaminoestern in Anwesenheit von Rh₂(OAc)₄ von *Anisimova* et al. ^[135] ergibt allerdings, dass nur 10 % des Cyclopropanaminoesters entstehen. Dennoch gelingt *Cox* und *Aggarwal* et al. ^[136-138] die Cyclopropanierung durch in-situ-Freisetzung der Diazoverbindung aus Tosylhydra-

zoniumsalzen mit und ohne Übergangsmetall-Katalyse.^[136,137] Dadurch wird auch eine Stereoselektivität erreicht. Die Reaktion ohne Katalysator ergibt hauptsächlich das E-Produkt **83**, die Reaktion mit dem Eisenporphyrin-Katalysator (ClFeTPP) bevorzugt das Z-Produkt **82** (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Cyclopropanierung mit in-situ erzeugten Diazoverbindungen.^[136]



Reagenzien und Bedingungen: (a) BnEt_3Cl (0.05 eq.), Toluol, 40 °C, 60 h

(b) 1 mol% ClFeTPP, BnEt_3NCl (0.05 eq.), Toluol, 40 °C, 60 h

Eintrag	R^1	R^2	R^3	R^4		Ausbeute [%]	E:Z
1	Me	Boc	H	Ph	(a)	68	94:6
2				Ph	(b)	79	36:64
4	Me	Boc	Boc	Ph	(a)	Spuren	64:36
5				Ph	(b)	-	-
6				$\text{CH}=\text{CPh}_2$	(a)	100 ^a	72:28
7	Me	Ac	H	Ph	(a)	48	85:15
8				Ph	(b)	84	19:81
9				4-MeO-C ₆ H ₄	(b)	52	12:88
10				4-CH ₃ -C ₆ H ₄	(b)	49	14:86
11				4-F-C ₆ H ₄	(b)	82	15:85
12				$\text{CH}=\text{CPh}_2$	(b)	82	8:92
13	PNB	Boc	H	Ph	(a)	50	95:5
14				Ph	(b)	73	43:57
15				4-MeO-C ₆ H ₄	(a)	72	95:5
16				4-CH ₃ -C ₆ H ₄	(a)	52	89:11
17				4-F-C ₆ H ₄	(a)	62	87:13
18				$\text{CH}=\text{CPh}_2$	(a)	88 ^[137]	67:33
19	PNB	Boc	Boc	$\text{CH}=\text{CPh}_2$	(a)	42 ^[137]	55:45

1.3.2 Cyclische Dehydroaminosäure-Derivate für stereoselektive Synthesen

Die Derivatisierung kann auch an chiralen cyclischen Dehydroaminosäure-Verbindungen erfolgen. Folgende Cyclen wurden dabei beschrieben:

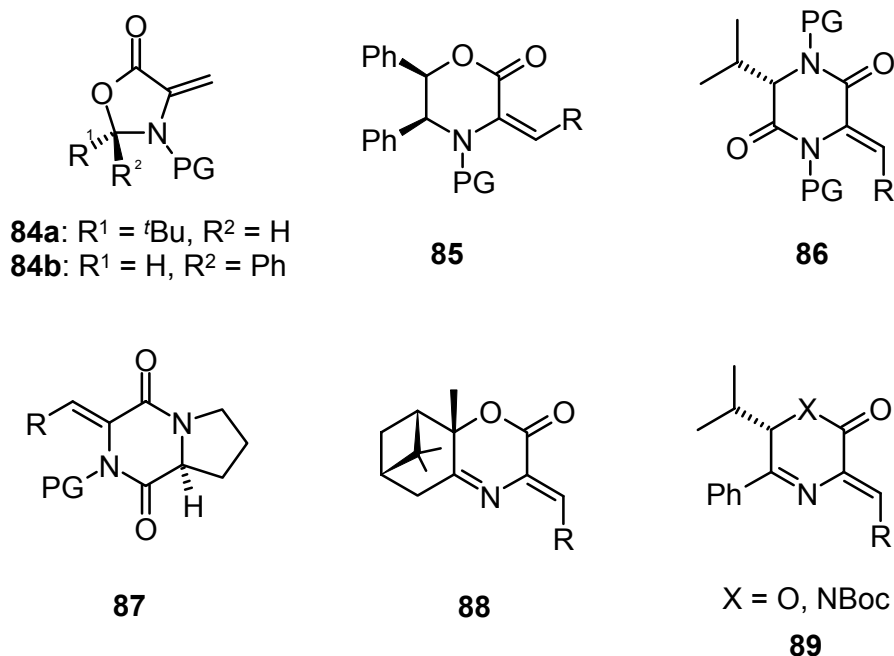


Abbildung 15: Chirale, cyclische Dehydroaminosäurederivate.

Die hauptsächliche Verwendung finden diese cyclischen Dehydropeptide in Cyclopropanierungen, *Diels-Alder*-Reaktionen, Radikaladditionen und Hydrierungen. Eine anschließende Ringöffnung ergibt dann die entsprechenden Aminosäuren.

1.3.2.1 Synthese der cyclischen Verbindungen

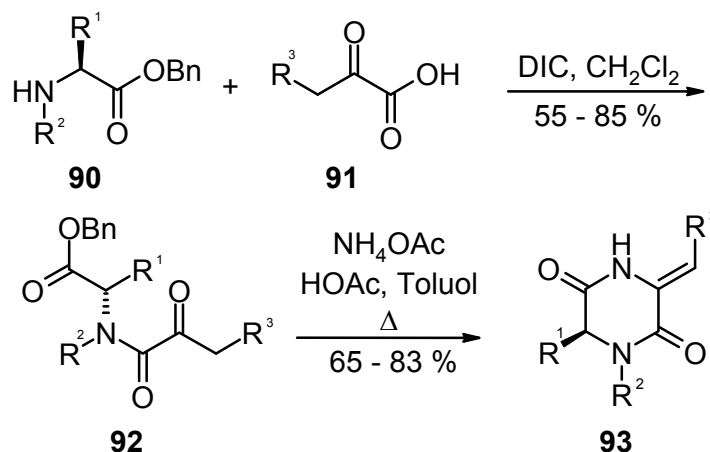
Die Verbindungsklasse **84** wird durch Kondensation von Methylcystein mit dem entsprechenden Aldehyd, Benzaldehyd oder Pivalaldehyd, Zugabe der aktivierten Acylschutzgruppe, Benzylchlorid, Cbz-chlorid oder Acetylbromid, Oxidation mit Oxone[®] und Eliminierungsreaktion mit DBU erhalten.^[139-141] Die gebildeten Stereoisomere können auf der Stufe der Sulphone der gesättigten Oxazolidin-5-one, vor der Eliminierung getrennt werden. Dabei werden cis:trans-Gemische von 81:19 (PG = Benzoyl, $R^1 = t\text{Bu}$), 6:94 (PG = Benzoyl, $R^2 = \text{Ph}$) und 8:92 (PG = Ac, $R^2 = \text{Ph}$) in Gesamtausbeuten von 49 %, 28 % und 23 % erhalten. Eine andere Möglichkeit ausgehend von dem gesättigten Oxazolidinon aus Alanin^[142] ist die Bromierung mit anschließender Dehydrohalogenierung.^[143]

Die kommerziell erhältliche Glycinat-Vorstufe von **85** wird mittels *Horner-Emmons*-Reaktion in die Dehydroaminosäurederivate **85** überführt. Die Synthese des hierfür benötigten Phosphonatesters erfolgt in CCl_4 mit NBS und Trimethylphosphit in 86 % Ausbeute. Die anschließende Kupplung mit Aldehyden und Base ergibt die Verbindungen **E-85** in Ausbeuten von 82-100 %. Die Kupplung mit Isobutyraldehyd ergibt dagegen nur 19 %.^[144]

Die Vorstufe von **86**, 3-Isopropyl-2,5-piperazinedione, ist ebenfalls kommerziell erhältlich. Sie wird an den Stickstoffen mit Boc_2O /DMAP Boc-geschützt (82 %) und anschließend mit KO^tBu und Benzaldehyd (100 %, Z:E = 84:16) oder 2-Methylpropanal (82 %, Z:E = 71:11) kondensiert, wobei die Boc-Gruppe am N-1 wieder entschützt wird. Dieser kann anschließend wieder Boc- (zu **86**) oder Ac-geschützt werden.^[145] Andere Aldehyde ergeben Ausbeuten zwischen 55 und 92 %^[146,147] mit Präferenz der Z-Konfiguration. Auch bei Verwendung der Acetyl-Schutzgruppen erhält man vergleichbare Ausbeuten.^[148] Eine andere Methode für das 3-Isopropyl-6-methyliden-2-5-piperazindion (**86**, R = H) ist die Dehydratisierung des cyclischen Diamids aus Valin und Serin.^[149]

Die Synthese der Diketopiperazine **87** startet bei Oxazolinonen (z.B. aus der Erlenmeyersynthese) und Prolin. Der Ringschluß des Zwischenprodukts mit Essigsäureanhydrid ergibt das gewünschte Diketopiperazin.^[150,151]

Eine Reihe von verschiedenen Piperazinen, sowohl der Klasse **87** als auch **86** kann in einer Gesamtausbeute von 65 bis 83 % mit bevorzugter Z-Konfiguration (E:Z = 8:92 – 5:95) auch auf einem alternativen Weg gewonnen werden.^[152] Hierzu wird der N-geschützte Benzylester der entsprechenden Aminosäure (**90**, Schema 12; Val für **86**, Pro für **87**), mit einer 2-Oxocarbonsäure **91** und DIC gekuppelt und anschließend mit NH_4OAc cyclisiert. Sowohl die Oxazolinon-Methode,^[153] als auch die Oxocarbonsäure-Methode^[152] können auch bei der Festphasensynthese eingesetzt werden, um eine Vielzahl von Piperazinderivaten für die kombinatorische Chemie zu erhalten.



Schema 12: Synthese der Diketopiperazine.^[152]

Es ist aber auch möglich, die Verbindungsklasse **87** mittels *Horner-Emmons*-Reaktion zu synthetisieren.^[154,155] Das benötigte Phosphonodiketopiperazin kann aus *Z*-geschütztem Phosphonoglycin und Prolinbenzylester in 2 Schritten in 87 % Ausbeute hergestellt werden. Die anschließende Umsetzung mit Aldehyden und KO^tBu ergibt die Dehydrodiketopiperazine **87** (PG = H) in mehr als 80 % Ausbeute und *E*:*Z*-Verhältnissen von 30:70 bis weniger als 2:98.

Die chiralen Verbindungen der Klasse **88** erhält man durch Veresterung von 2-Hydroxy-3-pinanon und Boc-Glycin, anschließender Entschützung und spontaner Cyclisierung.^[156] Durch Kondensation mit Aldehyden in THF mit KO^tBu bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ erhält man dann die *Z*-Dehydroaminosäurederivate **88** (R = CH_3 , C_2H_5) in 85 % Ausbeute.^[157]

Die Verbindungen **89** werden ebenfalls durch Aldolreaktionen oder Reaktion mit dem *Eschenmoser*-Salz erhalten. Die cyclischen Glycin-Vorläufer entstehen durch Kupplung von Boc-Glycin mit 2-Hydroxyisovalerophenon (X = O)^[158-161] oder 2-Aminoisovalerophenon (X = NBoc),^[161-163] Entschützung und Cyclisierung mit HCl und Me_3N und erneute Boc-Schützung im Falle von X = NBoc. Dabei können Gesamtausbeuten von 56 % bzw. 78 % erzielt werden. Die anschließende Umsetzung mit Aldehyden erfolgt in 50 bis 64 % Ausbeute und *Z*:*E*-Verhältnissen $> 96:4$ bzw. 47 bis 88 % Ausbeute und *Z*:*E* $> 98:2$ bei X = NBoc unter fest-flüssig-Phasentransferbedingungen mit K_2CO_3 und Tetra-*n*-butylammoniumbromid in Dichlormethan. Ebenso wurde von den Autoren im Fall X = NBoc die Kondensation mit Aceton und Ausbeuten von 50 % und die Reaktion zum Dimethylenamin-derivat (R = NMe_2) mit 96 % beschrieben. In beiden Fällen erfolgt die Reaktion mit dem *Eschenmoser*-Salz zum Produkt **89** (R = H) mit 60 bzw. 88 %.

1.3.2.2 Reaktionen an cyclischen Dehydroaminosäurederivaten

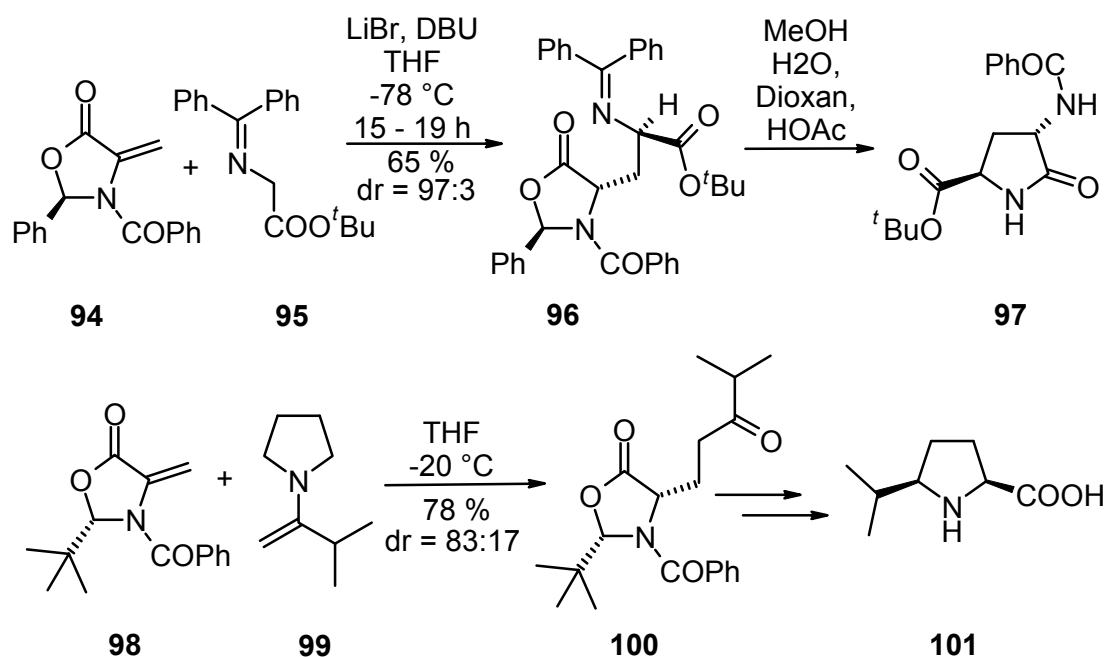
1.3.2.2.1 Nucleophile Addition

Durch stereoselektive *Michael*-Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen an **84** gelingt Pyne et al. die Synthese von 4-Benzamidopyroglutamat^[164] bzw. von Prolinderivaten.^[165]

Bei der Addition des Imins aus Benzophenon und Glycin-*tert*-butylester (**95**, Schema 13) an **94** mittels DBU und LiBr in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhalten die Autoren 65 % des *Michael*-Addukts **96** mit Kontrolle der zwei neu entstehenden Stereozentren und einer Diastereoselektivität von 97:3. Durch Spaltung des Oxazolidinon-Rings und spontaner Recyclisierung wird daraus anschließend 4-(*S*)-Benzamido-(*R*)-pyroglutaminsäure-*tert*-butylester **97** in 88 % Ausbeute. Durch Variation des Oxazolidinon-Rings und des angreifenden Nucleophils können die Autoren auch die Synthese der anderen 3 Stereoisomere mit ähnlichen Ausbeuten aber geringeren Diastereoselektivitäten beschreiben.

Die Addition vom Enamin **99** an **98** erfolgt in THF bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bevorzugt *cis* mit einer Diastereoselektivität von 83:17. Das *cis*-Produkt **100** kann durch Chromatographie abgetrennt werden. Die anschließende saure Ringöffnung des Oxazolidinon-Rings und spontane Recyclisierung (99 %), Hydrierung mit Wasserstoff (89 %, *dr* = 96:4) und Deprotonierung führt zum freien *cis*-5-Isopropylprolin **101**.

Die Addition der Enamine aus Cyclopentanon und Cyclohexanon führt zu geringeren Diastereoselektivitäten.



Schema 13: *Michael*-Additionen an Oxazolidinone.^[164,165]

Die Organocuprat-Addition an **86** zum cis-Addukt erfolgt in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in hohen Ausbeuten von 88 - 92 % und de $> 95\text{ }%$.^[166,167] Nach Entschützung und Ringöffnung erhalten *Bull* et al. eine Mischung aus Valin und der entsprechenden gewünschten Aminosäure, die mittels einer Ionenaustauschersäule abgetrennt werden kann.

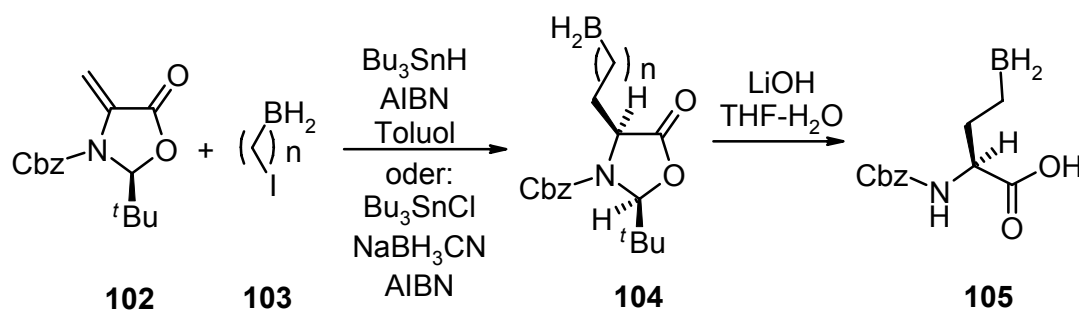
Eine Addition am α -C von **87** ist hingegen durch HBr-Katalyse möglich. *Jin* und *Liebscher*^[155] erreichen dadurch die Addition von Heteroaromaten wie Pyrrol und Indol in hohen bis mittleren Ausbeuten und hohen Stereoselektivitäten. Als Nebenreaktion wird allerdings eine Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet, die auch an **86** beobachtet und untersucht wird.^[168]

1.3.2.2.2 Radikal-Addition

Die Gruppen um *Beckwith* et al.^[169,170] und *Jones* et al.^[141] berichten von einer radikalischen Addition an Oxazolidinonen.

Beckwith et al. untersuchen dabei die entstehenden Diastereoselektivitäten bei der Addition von Alkyljodiden in Benzol mittels Tributylzinn und Azobisisobutyronitril unter UV-Bestrahlung. Die Autoren berichten von einer trans-Selektivität der Addition an **84a** (PG = Benzoyl) mit Diastereoselektivitäten von 71:29 im Falle von MeI bis $> 88:12$ bei *tert*-Butyljodid und Cyclohexyljodid in Ausbeuten von 60 bis 73 %. Cis-Selektivität wird hingegen bei anderen *N*-Schutzgruppen wie der Benzylacetamid- oder Carbamat-Schutzgruppen beobachtet (s. Eintrag 1-3, Tabelle 6). Von einer anderen Methode berichten *Suarez* et al.,^[171] einer Zn/Cu-Ultraschall-induzierten Addition von Alkyljodiden an Benzyl geschützte Oxazolidinone. Dabei gelingt es den Autoren u.a. die Ausbeute der Addition von Cyclohexyljodid auf 91 % zu steigern. Die Selektivität ist zwar mit 91:9 etwas geringer als bei *Beckwith*, dafür kann aber auf die Verwendung von Zinn- oder Quecksilber-Verbindungen verzichtet werden. (s. Eintrag 4, Tabelle 6)

Jones et al.^[141,172] wenden die radikalische Addition bei der Synthese von Peptidnucleinsäuren (PNAs) an und addieren Pyrimidin- und Purin-Basen an einen Oxazolidinon-Akzeptor. (s. Schema 16)



B = Pyrimidin oder Purin-Base

Schema 16: Darstellung von Peptidnucleinbasen (PNAs) nach Jones et al.^[141]

Eine andere Radikal-Quelle wird von Pyne und Schafer untersucht.^[173] Die photochemisch induzierte Radikaladdition von Alkoholen und Ethern an chirale Oxazolidinone führt aber nur zu geringen Ausbeuten von bis zu 55 % und meist geringen Diastereomerenverhältnissen. Nur bei Isopropanol und einigen Ethern können höhere Diastereoselektivitäten beobachtet werden. Bei der anschließenden Entschützung der Verbindungen tritt eine zusätzliche Epimerisierung auf.

Tabelle 6: Radikaladditionen an cyclische Dehydroaminosäurederivate

Eintrag	Methylen- Verbindung	Bedingungen	Ausbeute [%]	dr cis:trans	Lit.
1	84a , PG = COPh,	C ₆ H ₁₁ I, Bu ₃ SnH, AIBN	52	9:91	[170]
2	84a , PG = COPh,	C ₆ H ₁₁ HgCl, NaCNBH ₃	89	16:84	[170]
3	84a , PG = Ac,	C ₆ H ₁₁ HgCl, NaCNBH ₃	69	> 98:2	[170]
4	84a , PG = Bz,	C ₆ H ₁₁ I, Zn, CuI, EtOH, H ₂ O Ultraschall	94	91:9	[171]
5	86 (Me statt ^t Pr), PG = Me, R = H	C ₆ H ₁₁ HgCl, NaBH ₄	49	100:0	[174]

Die gleichen Bedingungen wie Beckwith et al. verwenden auch Chai et al.^[174] für die Addition an Diketopiperazine analog der Verbindungen **86**, jedoch mit Methyl- statt der

sterisch anspruchsvolleren Isopropylgruppe. Die Ausbeuten der Reaktion sind jedoch mit 37 - 77 % geringer. Abhängig von den Schutzgruppen an den Stickstoffen und dem angreifenden Radikal können hohe Selektivitäten erhalten werden. Insbesondere wird bei der Reaktion der diacetylierten Verbindung mit Cyclohexyliodid, Isopropyliodid, *tert*-Butyliodid und Benzylidiodid nur das *cis*-Produkt isoliert. (s. Eintrag 5, Tabelle 6)

Bei dem Versuch der Darstellung von Diaminopimelsäure von *Sutherland* und *Veredas*^[114] testeten die Autoren neben der Addition von Radikalen aus Diacyloxyiodbenzolen an offenkettigem Dehydroalanin (siehe unter 1.3.1.2.3) auch die Addition an die cyclischen Derivate **85** (PG = Boc) und **84a** (PG = Cbz). Jedoch findet auch in diesen Fällen nicht die Reaktion zum gewünschten Produkt statt, auch hier kommt es zur Wasserstoffabstraktion oder zu einer Dimerisierung nach der Addition.

1.3.2.2.3 Cycloadditionen

Die Cycloadditionen an die chiralen cyclischen Dehydroaminosäureverbindungen **84-89** sind, wie auch im Falle der acyclischen Verbindungen, größtenteils in dem Übersichtsartikel von *Cativiela* und *Diaz-de-Villegas*^[52] zusammengefasst.

i) *Diels-Alder-Reaktion*

Burkett und *Chai* untersuchen die Abhängigkeit der *Diels-Alder*-Reaktion bei Diketopiperazinen von unterschiedlichen Schutzgruppen und chiralen Substituenten.^[149] Von den vier möglichen Produkten der Reaktion mit Cyclopentadien werden jeweils die *exo*-Produkte bevorzugt gebildet (55:45 bis 93:7). Der Angriff von der *Re*- oder *Si*-Seite kann jedoch durch die Substituenten gesteuert werden. Eine nahezu vollständige *endo*-Selektivität hingegen erreicht *Najera* mit ihren Mitarbeitern^[158,160-163] bei den Verbindungen **89**. Mit **89**, X = O reagieren Cyclopentadien und 1-Methoxycyclohexadien bei Raumtemperatur in wenigen Stunden mit isolierten Ausbeuten von 55 % bzw. 66 %. Für die Reaktion mit Cyclohexadien werden 6 h bei 90 °C benötigt und isolierte Ausbeuten von 49 % erhalten. Die Produktverhältnisse eines der beiden *endo*-Produkte zu den anderen drei Isomeren liegen bei 85:15, 94:6 bzw. 88:12. Bei der Reaktion mit Cyclohexadien konnten die Autoren jedoch nur bestimmen, dass es sich um eines der beiden *endo*-Produkte handelt, nicht aber die absolute Stereochemie. Höhere Selektivitäten können mit den Verbindungen **89**, X = NBoc, erzielt werden. Bei der Reaktion mit

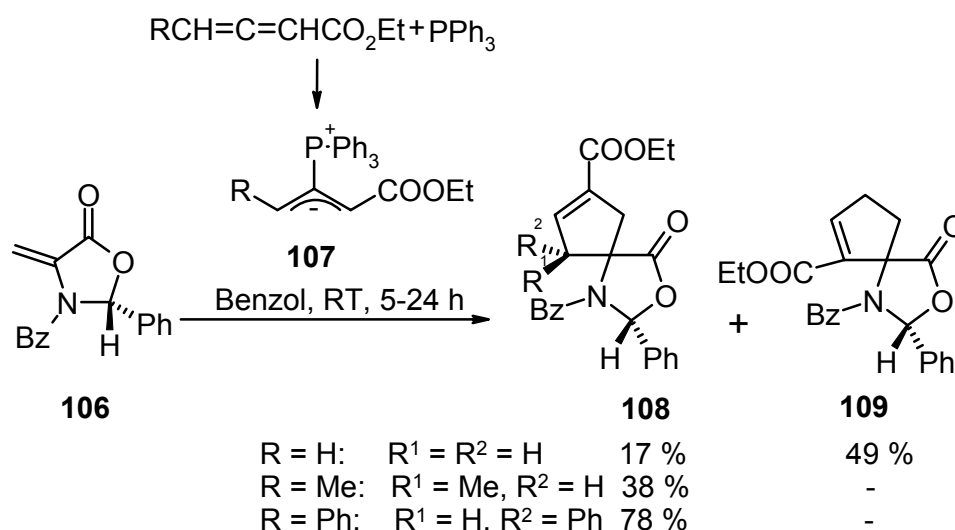
Cyclopentadien (Raumtemperatur, 1 d, 42 %) und mit Cyclohexadien (Raumtemperatur, 6 d, 95 %) entsteht jeweils nur eines der vier Isomere, ein endo-Produkt. Bei der Reaktion mit 1-Methoxy-1,3-butadien (50 °C, 1 d) hingegen in 66 % Ausbeute ein 67:33-Gemisch von endo- (= trans-) und exo (= cis-) Produkten. Die Cycloadditionsprodukte von Cyclohexadien und Cyclopentadien können anschließend zu den bicyclischen Aminosäuren 2-Aminobicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure und 2-Aminobicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure entschützt werden.

ii) *1,3-Dipolare Cycloaddition*

1,3-Dipolare Cycloadditionen von Azomethinyliden an **84b** und **84a** ergeben Spiroverbindungen und nach Ringöffnung hochfunktionalisierte Prolinderivate.^[175,176] Die Azomethinylide werden in situ aus den Iminen des Benzaldehyds und verschiedenen Aminoestern durch Zugabe einer Base (DBU oder Et₃N) und einem Metallsalz (LiBr oder AgOAc) erzeugt. Bei der anschließenden Cycloaddition sind die Selektivitäten und Ausbeuten mit **84a** höher als mit **84b**.

Des Weiteren wurden Cycloadditionen von Nitronen an **84**^[177] und Nitriloxiden an **84**^[140,177] und **86**^[178] untersucht.

Auch die Synthese von konformell eingeschränkten Cyclopentenylglutamat Analoga von Pyne et al.^[179,180] (s. Schema 14) bedient sich einer [3+2]-Cycloaddition. Das Dehydroaminosäurederivat **106** reagiert mit dem Ylid **107**, das in situ aus einem geeigneten Allen oder Alkin durch Phosphinaddition gebildet wird.



Schema 14: [3+2]-Cycloaddition. ^[179,180]

iii) Cyclopropanierung

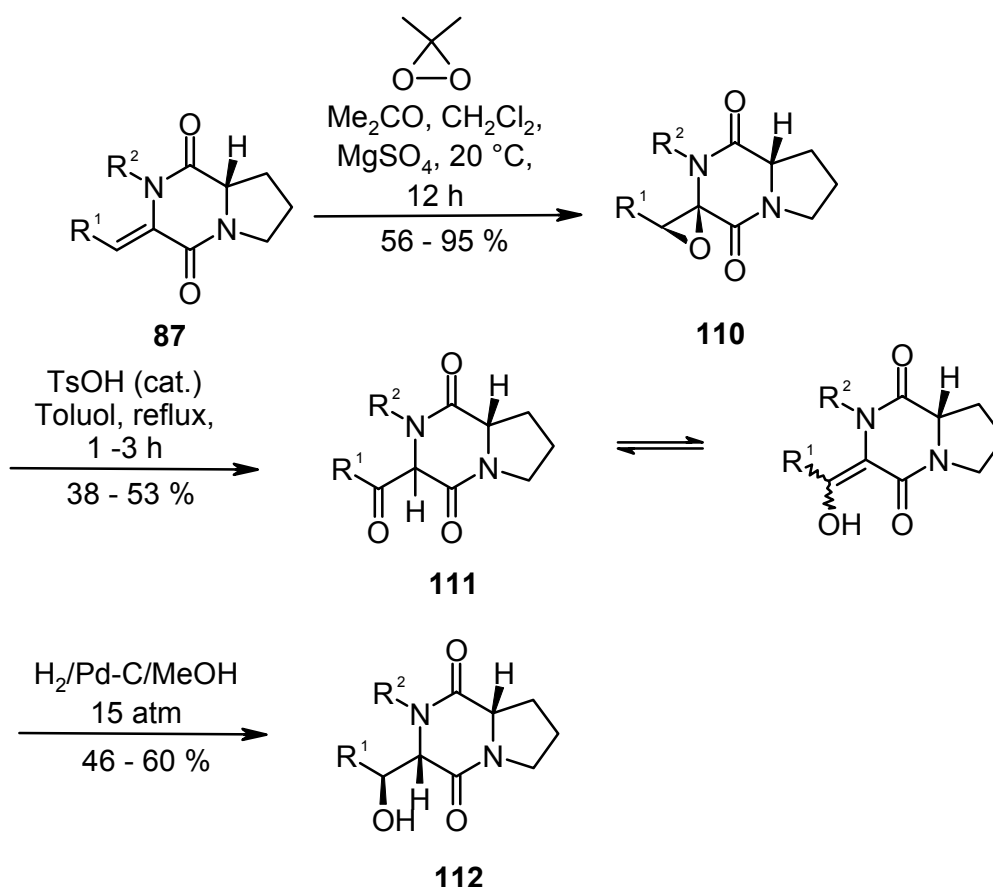
Die Cyclopropanierung von **84** konnte durch die Verwendung eines stabilisierten Schwefel-Ylids verbessert werden. ^[181] Die Reaktion von **84b** mit Dimethylsulfuranylidene-essigsäureethyl- bzw. -*tert*-butylester bei 0 °C ergibt in Ausbeuten von 55 bzw. 54 % Selektivitäten von 90:10 für eines der vier möglichen Diastereomere. Geringere Selektivitäten werden mit **84a** oder mit einem allyl-Derivat des Ylids beschrieben.

Phosphorylide wurden von *Bunuel* et al. ^[182] für die Cyclopropanierung von **86** (PG = PMB) verwendet. Bei symmetrischen Yliden wie Isopropylidetriphenylphosphoran entsteht zu 93 % und mit *dr* > 98:2 eines der beiden möglichen Diastereomere. Bei unsymmetrischen Yliden ist die Selektivität für eines von vier möglichen Produkten gering. Ebenso entstehen bei der Reaktion mit Benzoldiazomethan zwei von vier Diastereomeren.

Die Verbindung **89** (R = Me bzw. Et) wurde von *Najera* et al. ^[158-163] mittels *Corey's* Dimethylsulfoxoniummethylid cyclopropaniert. Im Falle von X = O können die Autoren 52 % (*dr* = 89:11) bzw. 63 % (*dr* = 91:9) und nach Ringöffnung 60 % der (-)-*allo*-Norcoronamsäure bzw. 67 % der (-)-Coronamsäure gewinnen. Im Falle von X = NBoc werden 81 % (*dr* = 92:8) bzw. 82 % (*dr* = 96:4) Ausbeute erhalten, allerdings funktioniert hier die Ringöffnung nur mit geringen Ausbeuten von 24 % bei der (-)-*allo*-Norcoronamsäure und scheitert gänzlich für die (-)-Coronamsäure.

iv) Epoxidierung

Die stereoselektive Oxidation von **87** wurde von *Bartels et al.*^[183,184] untersucht. Dabei können die Verbindungen mit einer Acylschutzgruppe am Stickstoff in guten bis hohen Ausbeuten (56 - 95 %) und zu mehr als 95:5 selektiv mit Dimethyloxiran (**110**) bei Raumtemperatur epoxidiert werden (s. Schema 15). Für die Umsetzung der Verbindung zu *allo*-Threonin ist es allerdings nicht möglich das Oxiran-Gerüst von **110** hydrolytisch zu spalten, da die Verbindung dabei epimerisiert. Die Autoren beschreiben hierfür einen Umweg über die Ringöffnung des Oxirans in siedendem Toluol mit katalytischen Mengen Toluolsulfonsäure. Anschließend kann das Keton **111** mit hoher Diastereoselektivität von 70:30 bis 92:8 zum Alkohol **112** reduziert werden. Nach Spaltung des Piperazin-Rings in 6 N HCl erhalten die Autoren *allo*-Threonin mit 88 % ee.



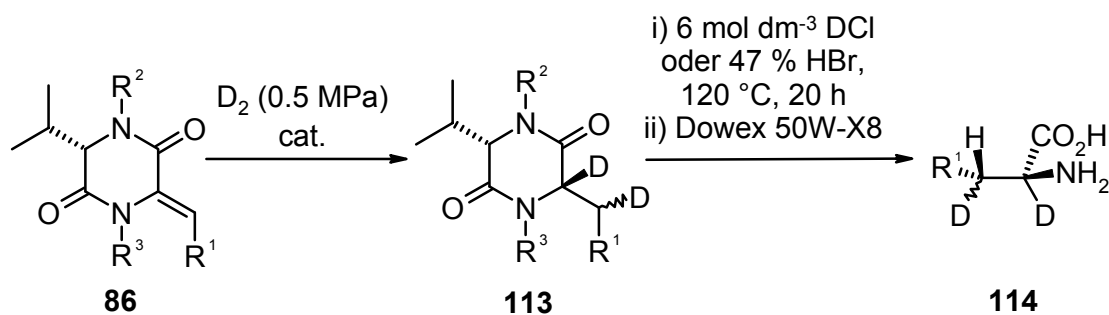
Schema 15: Epoxidierung von **87**, Ringöffnung und Hydrierung zum *allo*-Threonin-Vorläufer **112**.^[183,184]

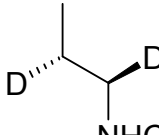
1.3.2.2.4 Hydrierung

Der Vorteil der Hydrierung von chiralen cyclischen Dehydroaminosäuren liegt in der Einfachheit der stereoselektiven Hydrierung ohne entsprechende Liganden verwenden zu müssen. So können z.B. *Nishiyama* et al. verschiedene *L-threo*- und *L-erythro*-2,3-deuteriummarkierte Aminosäuren aus der Verbindung **86** synthetisieren (s. Tabelle 7).^[146,147,185]

Die Hydrierung von Alkyliden- und Arylidendiketopiperazinen vom Typ **87** wurde von *Bycroft* und *Lee*^[186] und von *Poisel* und *Schmidt*^[150] untersucht. Die Autoren beschreiben die Hydrierung mit einer chiralen Induktion von mehr als 90 %.

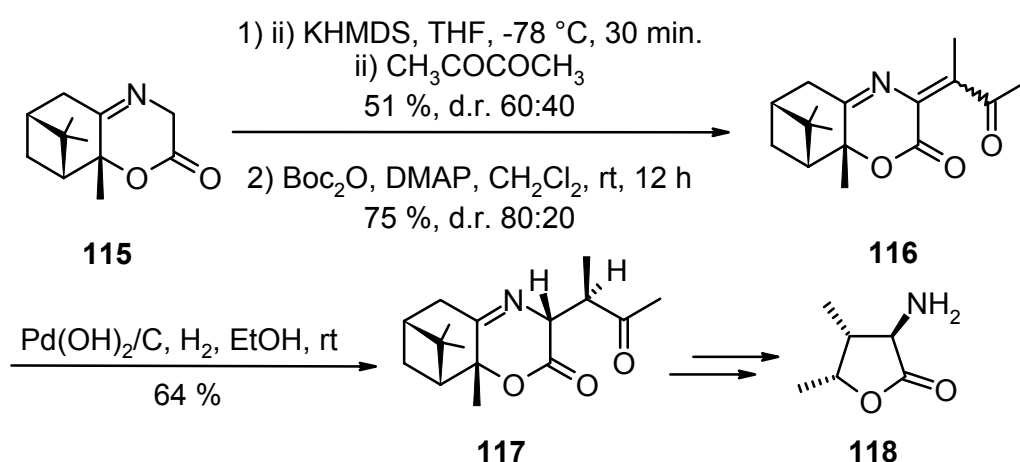
Die Hydrierung der Verbindungen **88** (R = CH₃, C₂H₅, Ph, 3,4-dimethoxyphenyl) mit Wasserstoff und Pd/C verläuft in 63 - 75 % mit mehr als 95 % Diastereoselektivität. Die anschließende saure Freisetzung der Aminosäuren gelingt in 85 - 93 % Ausbeute unter Beibehaltung der Konfiguration.^[187]

Tabelle 7: Stereoselektive Hydrierung von Alkylidenpiperazinderivaten ^[146,147,185]

Eintrag	R ¹ (Konfig.)	R ²	R ³	Cat.	Solvens	Ausbeute ^a [%]	ee ^c [%]	
							<i>threo</i> :	<i>erythro</i> ^b
1	Ph (Z)	H	H	Pd/C	MeOD + DMF ^d	85	97:3	91
2	Ph (Z)	Boc	H	Pd/C	MeOD	62	78:22	94
3	Ph (Z)	Boc	Ac	Pd/C	MeOD	69	16:84	98
4	Ph (Z)	Ac	Ac	Pd/C	MeOD	75	18:82	92
5	Ph (Z)	Ac	Boc	Pd/C	MeOD	67	6:94	93
6	Ph (Z)	Boc	Boc	Pd/C	MeOD	74	4:96	98
7	Ph (E)	H	H	Pd/C	MeOD + DMF ^d	100	11:89	92
8	Ph (E) ^e	Boc	Boc	Pd/C	MeOD	72	74:26	99
9	4-MeOC ₆ H ₄ ^f (Z)	H	H	Pd/C	MeOD + DMF ^d	74	96:4	83
10	4-MeOC ₆ H ₄ ^f (Z)	Boc	Boc	Pd/C	MeOD	72	3:97	95
11	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ ^f (Z)	H	H	Pd/C	MeOD + DMF ^d	76	97:3	94
12	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ ^f (Z)	Boc	Boc	Pd/C	MeOD	42	4:96	96
13	(CH ₃) ₂ CD (Z)	H	H	PtO ₂	MeOD	76	94:6	96
14	(CH ₃) ₂ CD (Z)	Boc	Boc	Pd/C	MeOD	53	93:7	100
15	(CH ₃) ₂ CD (E)	H	H	PtO ₂	MeOD	58	10:90	95
16		Boc	Boc	Pd/C	MeOD	100		92 ^g

^a Isolierte Ausbeute bezogen auf das Olefin. ^b Mittels ¹H-NMR bestimmt. ^c Mittels HPLC bestimmt. Der Wert bezieht sich auf die α -Position. ^d DMF Zugabe zur Verbesserung der Löslichkeit. ^e (E:Z) = 94:6. ^f Methylarylether wurden während der sauren Hydrolyse gespalten. ^g Als Produkt nur die *threo*-Verbindung mit dem ee-Wert angegeben.

Die stereoselektive Synthese von 4-Hydroxyisoleucinlacton von Roumestant et al.^[188,189] verläuft über eine Kondensation der cyclischen 2-Hydroxy-3-pinanon-glycinverbindung **115** (s. Schema 16) mit Butan-2,3-dion. Das entstehende E/Z-Gemisch (80:20) **116** wird dann mit H₂ und 10 mol% Pd(OH)₂/C als Katalysator hydriert, wobei nur das einzige Diastereomer **117** in 64 % Ausbeute entsteht. Die Autoren begründen diese Erscheinung mit einem aus dem Z-Isomer gebildeten Enolat als Zwischenstufe. Nach weiterer Hydrierung der Carbonylfunktion und Abspaltung vom Auxiliar wird anschließend das (3R,4R,5R)-4-Hydroxyisoleucinlacton **118** mit einer Gesamtausbeute von 14 % über fünf Schritte erhalten.



Schema 16: Stereoselektive Synthese von (3R,4R,5R)-4-Hydroxyisoleucinlacton.^[188,189]

Auch die Verbindung **89** (X = O) konnte durch Najera et al.^[158,161] diastereoselektiv hydriert werden, allerdings wird dabei auch die Imin-Doppelbindung hydriert, wodurch die α -Aminosäuren nicht mehr freigesetzt werden können. Nur die Synthese von *N*-methylierten α -Aminosäuren durch Hydrierung mittels Formaldehyd und anschließender Ringöffnung ist möglich.

1.3.3 Anwendungen und Vorkommen

1.3.3.1 β -Lactam-Antibiotika

Unter den β -Lactam-Antibiotika findet sich eine Reihe von Substanzklassen mit Dehydroaminosäure-Substruktur. Diese Penicillin-ähnlichen Substanzklassen wurden aus natürlichen Quellen isoliert und synthetisch weiterentwickelt um Resistenzen gegen Penicillin und andere Antibiotika zu umgehen.^[191-193]

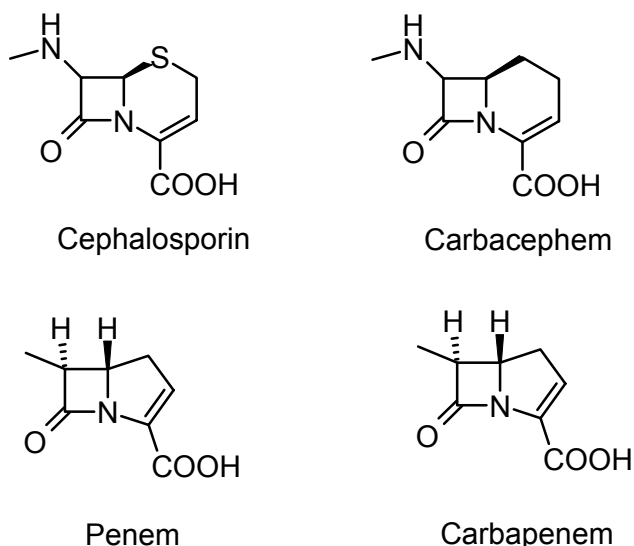


Abbildung 17: β -Lactam-Antibiotika mit Dehydroaminosäure-Substruktur^[191-193]

Von den in Abbildung 17 dargestellten Substanzen weist die Carbapenem-Substanzklasse erhebliche Vorteile gegenüber den anderen, auch bereits kommerziell genutzten Wirkstoffen auf. Daher ist die Erforschung und Synthese neuer Carbapenem-Derivate seit der Entdeckung der Thienamycin-Familie von Merck^[190] Ziel vieler Forschergruppen. Neuere Übersichtsartikel geben einen Überblick über den aktuellen Stand.^[191-193] Die Synthesen neuerer Carbapenem-Derivate beruhen auf der Reaktion von Carbapenem-enol-phosphat **119**^[194] mit Thiolen,^[195-202] Pd-katalysierter C-C-Kupplung^[203] oder komplettem Neuaufbau des Ringgerüsts^[204,205]

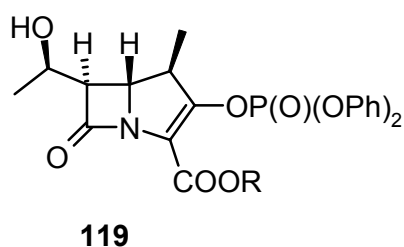


Abbildung 18: Carbapenem-enol-phosphat zur Synthese neuer Carbapeneme.^[194]

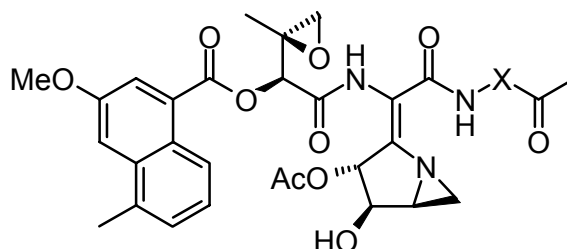
1.3.3.2 Lantibiotika

Der Name Lantibiotika leitet sich ab aus Lanthionin enthaltenden Peptidantibiotika.^[206] Diese inhomogene Gruppe von Wirkstoffen zeichnet sich durch einen hohen Gehalt an nicht-proteinogener Aminosäuren wie Lanthionin, Dehydroalanin, Dehydrobutyrin und anderen aus und besitzt durch Thioether-Brücken cyclische Unterstrukturen. Die

antibiotische Potenz dieser Substanzen beruht auf einer membranaktiven Wirkung bei den Typ I Lantibiotica bzw. auf Lipid-komplexierender Wirkung von Typ II Lantibiotica. Beispiele zweier biomimetischer Studien der letzten Jahre sind die Veröffentlichungen von *Burrage et al.*^[65] und von *Zhu et al.*^[207].

1.3.3.3 Andere Beispiele von Wirkstoffen mit Dehydroamino­säure-Struktur

Azinomycone (**120**) sind Anti-Tumor-Wirkstoffe und weisen eine in-vivo Aktivität gegen P388 Leukämie in Mäusen auf. Die Wirkungsweise beruht auf der Fähigkeit mit den elektrophilen Zentren des Epoxids und des Aziridins kovalent an DNA zu binden.

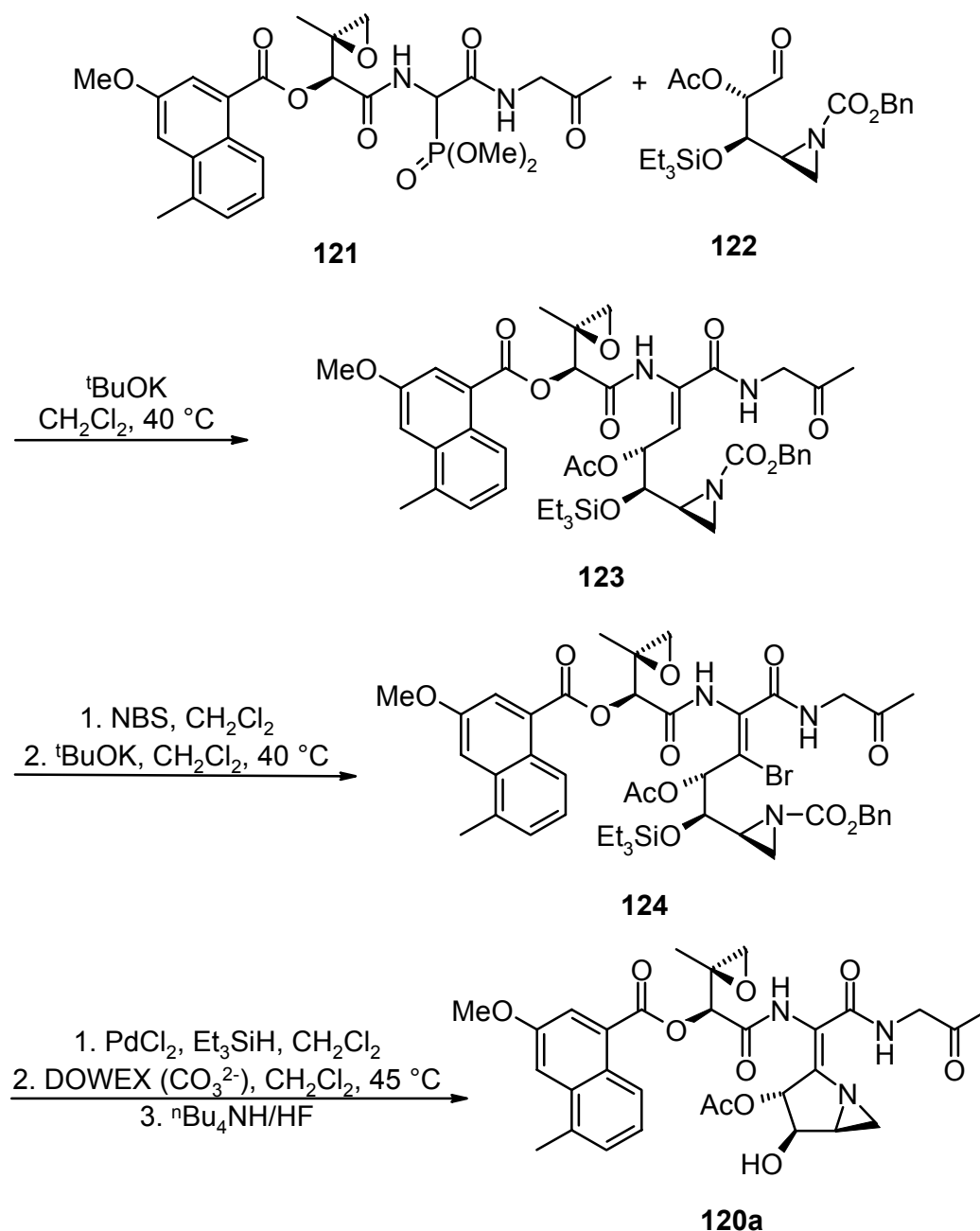


120a Azinomycin A (X = CH₂)

120b Azinomycin B (X = C=CHOH)

Abbildung 19: Anti-Tumor-Wirkstoffe.

Die Synthese sowohl des Pyrrolidiny­l-dehydroamino­säure-Teils als auch des gesamten Azinomycins A wird von *Coleman et al.* beschrieben.^[208,209] Dabei wird der Aldehyd **121** (s. Schema 17) mittels *Horner-Emmons*-Reaktion an das Phosphonat **122** gebunden, die Doppelbindung bromiert und der Ring Pd-katalysiert geschlossen. Eine Studie zur Synthese von **120b** wurde 2003 von *Hashimoto et al.* publiziert.^[210-212]



Schema 17: Synthese von Azinomycin A. ^[208,209]

1.3.3.4 Cyclische Dehydropeptide

Tentoxin **126** und die AM-Toxine **125** (Abbildung 20) sind cyclische Dehydropeptide mit herbizider Wirkung. Synthetisch können diese Substanzen durch Festphasensynthese gewonnen werden. *Jiménez et al.* ^[213] führen dabei die Doppelbindung von Tentoxin **126** durch EDC/Cu-induzierte Dehydratisierung von Hydroxyphenylalanin während der Festphasensynthese ein, *Nakamura et al.* ^[78] bei AM-Toxin II durch die Abspaltung des bereits cyclisierten Peptids vom Selenyl-Linker am Harz.

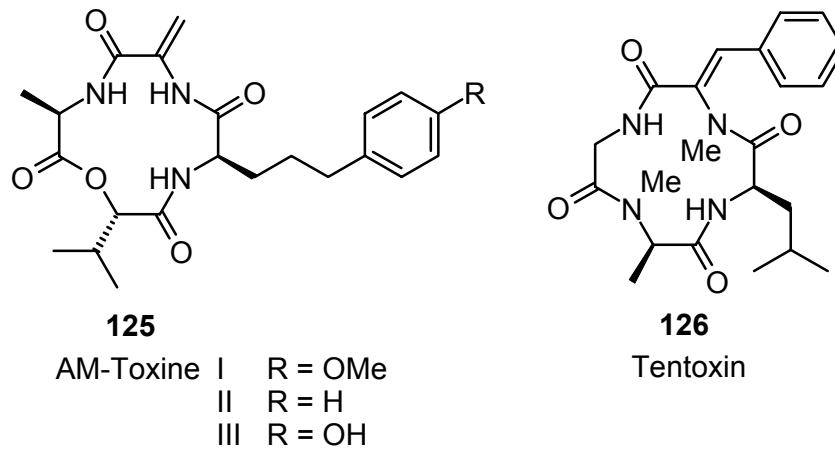


Abbildung 20: Tentoxin und AM-Toxine

Andere cyclische Peptide mit Dehydroaminosäuren sind Kahahalide F und die Familie um Motuporin, Nodularin, Micrcystin LA und LR. Kahahalide F, das u.a. aus der Grünalge *Bryopsis sp.* gewonnen werden kann befindet sich in klinischen Tests gegen Prostatakrebs. Es weist 13 Aminosäuren auf, eine 5-Methylhexansäure am *N*-terminalen Rest und besitzt eine *Z*-Dehydrobutyrsäure. Die Einführung der Doppelbindung bei der Festphasensynthese dieses Depsipeptids^[214] wird durch Dehydratisierung von Threonin erreicht. Motuporin, ein Methyl-dehydrobutyryn enthaltendes cyclisches Peptid, das aus dem Meeresschwamm *Theonella swinhoei* isoliert werden kann weist in vitro cytotoxische Aktivität gegen menschliche Krebszellen auf und inhibiert Protein Phosphatase Typ 1. Synthetische Untersuchungen von *Toogood et al.*,^[215] die vor allem an der Esterhydrolyse zum endgültigen Produkt und der Aufreinigung scheitern, bedienen sich ebenfalls der Wasser-Eliminierung von Threonin zum Einführen der Dehydroaminosäure. Die Anwesenheit einer Dehydroaminosäure ist aber, nach Vermutung der Autoren, für die biologische Wirkung gar nicht entscheidend.

Die Strukturen von Sch 20562 und Sch 20561, Komponenten des Antibiotika Komplexes W10, aus dem Bakterium *Aeromanas sp.* wurden von *Afonso et al.* 1999 aufgeklärt.^[216,217] Auch diese glycosidischen cyclischen Dehydropeptidlactone besitzen zwei Dehydrobutyryn-Aminosäuren. Einen hohen Anteil an Dehydroaminosäuren weisen die macrocyclischen Peptid-Antibiotika der Thiostrepton-Familie auf. In synthetischen Studien von *Hashimoto et al.*^[218] dazu wird Dehydrobutyryn durch Oxidation und Eliminierung von Selenoaminosäuren eingeführt.

Aber auch die Inhibitor-Aktivitäten kürzerer Dehydropeptide wurden untersucht. Die vermutete inhibierende Wirkung von Tetrapeptiden mit einer Dehydroaminosäure auf Cathepsin C, einer Dipeptidyl-peptidase konnte aber nicht bestätigt werden.^[219] Wohingegen L-Glutamyl- α,β -dehydrobutyrine eine gewisse Inhibitoraktivität gegen die γ -Glutamyl-transpeptidase, einem Membran-gebundenem Enzym zum Transfer von Glutamylresten aufweist.^[220]

1.3.4 Strukturen

Die strukturellen Eigenschaften der Dehydroaminosäuren Δ^Z Phe, Δ^Z Leu, Δ Val, Δ Ala, Δ Abu und einigen Peptiden mit diesen Aminosäuren sind in den Übersichtsartikeln von *Jain et al.*^[221] und *Singh et al.*^[222] beschrieben. Ein neuerer Review von *Mathur* fasst nochmals alle Strukturen von Δ Phe-Peptiden zusammen.^[223]

Größtenteils wird den Dehydroaminosäuren Δ^Z Phe und Δ^Z Leu eine Stabilisierung von Typ II β -turn Strukturen zugeschrieben, Δ Ala hingegen eine Stabilisierung von linearen Strukturen.

Eingebaut in einen Peptidstrang bildet die Aminosäure Δ^Z Phe helikale Strukturen insbesondere 3_{10} -Helices, es werden aber auch α -Helices,^[224] eine Kombination von rechts-und linksgedrehten Helices^[225] oder eine S-förmige offene Struktur^[226] beobachtet.

Neuere Arbeiten untersuchen die Strukturen von Δ Ala,^[227,228] Δ Val,^[229-234] Δ Leu,^[235-237] (Z)- β -(1-Naphthyl)-dehydroalanin,^[238,239] (Z)- β -(1-Pyrenyl)-dehydroalanin^[240] oder berechnen die Strukturen verschiedener Dehydroaminosäuren.^[241,242]

1.4 Zusammenfassung und Ausblick

Die Sekundärstruktur von Peptiden ist nicht nur aufgrund der daraus resultierenden Ausrichtung der Aminosäurereste im Raum und Bildung von funktionalen Zentren für deren Funktion ausschlaggebend. Sie selbst kann auch eine wichtige Rolle bei Erkennungsprozessen von Peptiden und Rezeptoren spielen. Dabei führen β -Faltblattwechselwirkungen sowohl zu biologisch beabsichtigten Funktionen als auch zu ungewollt auftretenden Phänomenen wie der Bildung von Amyloid-Plaques. Daher ist das Verständnis dieser Wechselwirkungen, sowie die Erkennung und konkurrierende Bindung durch synthetische Moleküle von herausragendem Interesse.

Peptidstrukturen mit Dehydroaminosäure-Motiven können ungewöhnliche biologische Funktionen auslösen und sind im Vergleich zu ihren gesättigten Vertretern nicht genauso einfach durch Enzyme zu spalten und damit unwirksam zu machen. Ausserdem wird durch die Doppelbindung die Konformation der Aminosäure eingeschränkt, welche somit eine bestimmte Vororientierung bei Erkennungsprozessen aufweist.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Rezeptor zur Bindung an β -Faltblätter zu entwickeln. Um dieses Ziel zu erreichen ist es von Vorteil, eine Struktur zu generieren, die eine peptidmimetische Struktur aufweist, selbst jedoch nicht zu höheren, unlöslichen Aggregaten assoziieren kann. Dabei kann durch Verwendung von Dehydroaminosäure-analogen Strukturen die Konformation bereits richtig vororientiert werden.

Die Länge des β -Strangs und somit der potentiellen Bindungsstelle verschiedener Proteine ist aber unterschiedlich. Daher muss die Struktur aus einem Baustein bestehen, der sich beliebig verknüpfen lässt. Zugleich ist dies von Vorteil um auch andere funktionelle Bausteine mit dieser β -Faltblatt-Bindungseinheit zu verknüpfen.

2. Hauptteil

2.1 Einführung

Um mittels Wasserstoffbrücken an β -Faltblatt-Stränge binden zu können, benötigt man die entsprechenden Donor- und Akzeptorfunktionalitäten alternierend mit den richtigen Abständen, linear und in eine Richtung angeordnet. Hierzu eignen sich am besten Strukturen, die selbst ein peptidmimetisches Gerüst aufweisen, wie die Pyrrolaminosäure (PAS, **127**), die 2002 auch von *Chakraborty et al.*^[43] (als Paa) beschrieben wurde.

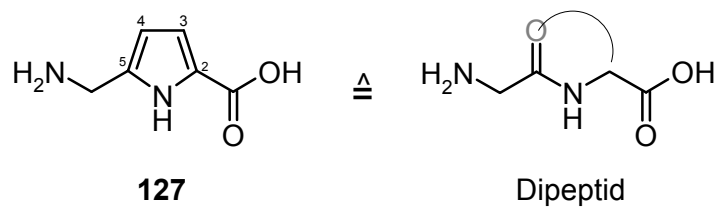


Abbildung 21: Pyrrolaminosäure (PAS) weist eine dipeptidmimetische Struktur auf.

Oligomerisiert man diese Aminosäure zu längeren Ketten erhält man eine Struktur, die die Wasserstoffbrückenfunktionen einer Kante eines β -Faltblatts bzw. β -Strangs nachbildet. Führt man zusätzlich noch eine Alkoxygruppe am C-3 ein, wird sowohl die Konformation der Bindung zur Carboxygruppe im Oligomer durch eine zusätzliche intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung fixiert, als auch der Amid-Wasserstoff auf der „nicht-peptidmimetischen Seite“ an der weiteren Ausbildung von intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen gehindert. (vgl. Abbildung 22)

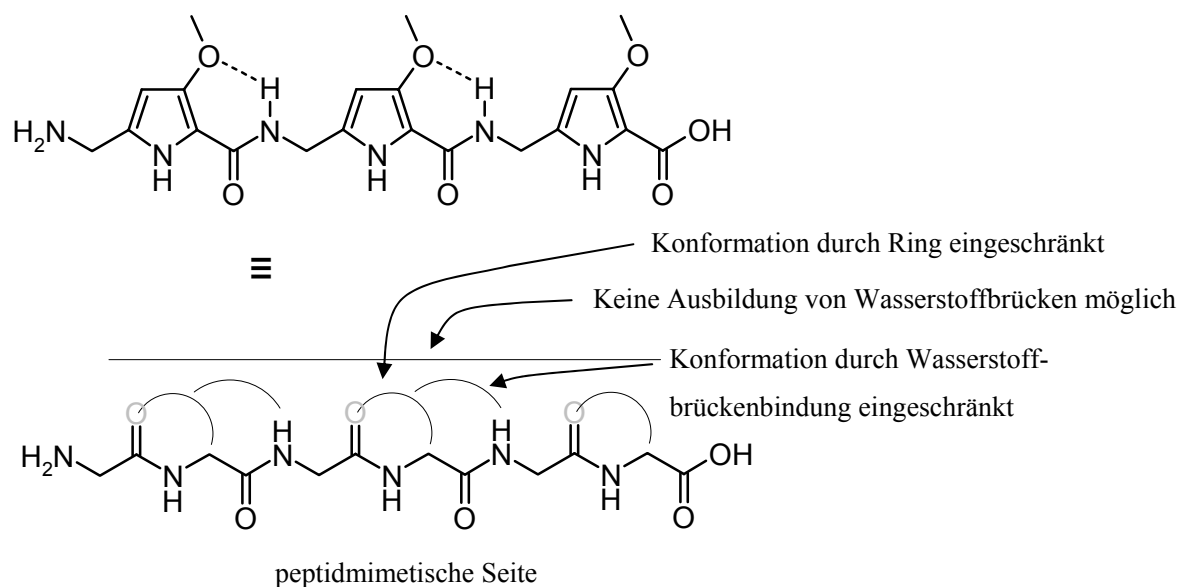
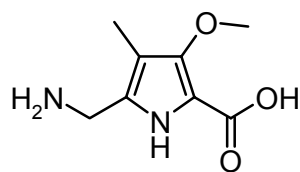


Abbildung 22: Oligomere von Alkoxy-Pyrrolaminosäuren entsprechen der Struktur eines Peptid- β -Strangs mit analogen Wasserstoffbrückenfunktionen.

Die verbleibende konformelle Freiheit der Einfachbindungen zwischen dem C-5 und dem Amin sichert eine bessere Anpassung bei der Ausbildung der β -Faltblattwechselwirkung zu einem Peptidstrang.

Somit kann eine Zielstruktur identifiziert werden, die die entsprechenden Eigenschaften aufweist um als Rezeptor für β -Faltblatt-Wechselwirkungen zu fungieren, die Methoxypyrrolaminosäure, MOPAS (**128**). Die Methylgruppe am C-4 wird dabei aus synthetischen Gesichtspunkten eingeführt.



128

Berechnete MMFF-Kraftfeld-Strukturen der Bindung von Trimeren von PAS und MOPAS an idealisierte β -Faltblattstränge zeigen, dass sich die Geometrie von MOPAS ideal an die fixierte Geometrie des Peptids anpasst, wohingegen sich das PAS-Trimer nicht vollkommen linear ausrichtet (s. Abbildung 23 und Abbildung 24). Ein Pyrrol-Ring am Aminoende ist aus der Ebene herausgedreht.

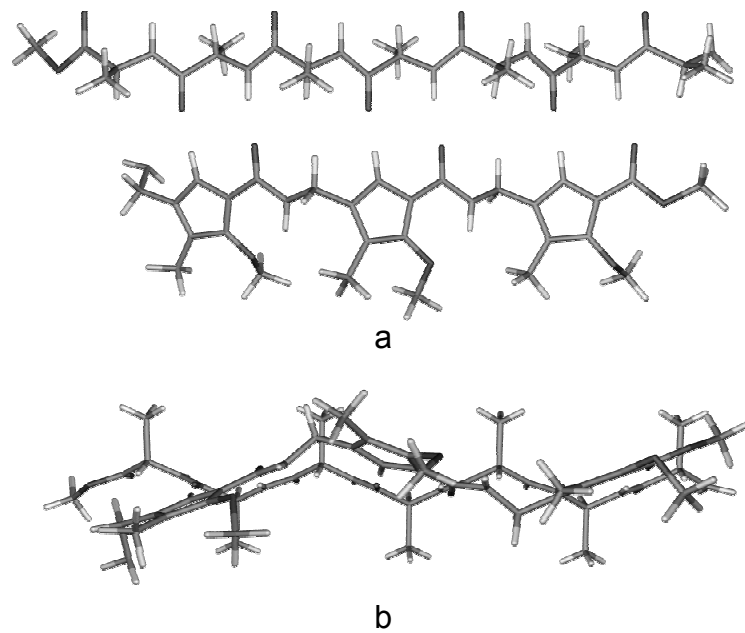


Abbildung 23: MMFF-Berechnung der Bindung eines Trimeren von MOPAS an einen idealisierten β -Strang. (a) Draufsicht (b) Seitenansicht.

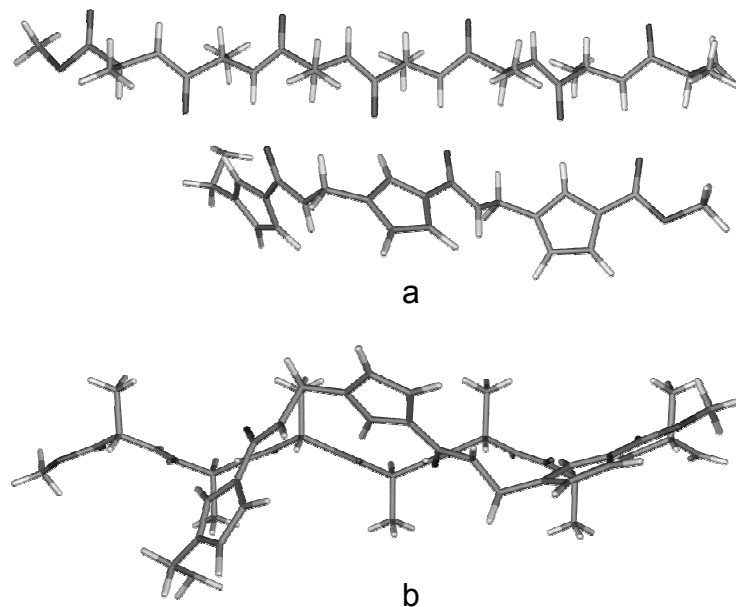


Abbildung 24: MMFF-Berechnung der Bindung eines Trimeren von PAS an einen idealisierten β -Strang. (a) Draufsicht (b) Seitenansicht.

Dabei bietet der Baustein einfache Möglichkeiten der Strukturvariation. Durch die Alkoxygruppe wird zum einen eine Stelle geschaffen, die einfach derivatisiert werden kann ohne das Gerüst zu verändern, wodurch die Löslichkeit in unterschiedlichen Lösungsmitteln gesteuert werden kann.

Zum anderen kann durch die Einführung von Resten an zwei verschiedenen Stellen das Gerüst der Struktur eines Dipeptids besser angepasst werden. Somit sind, ebenso wie bei natürlichen Peptiden, Seitenkettenwechselwirkungen möglich.

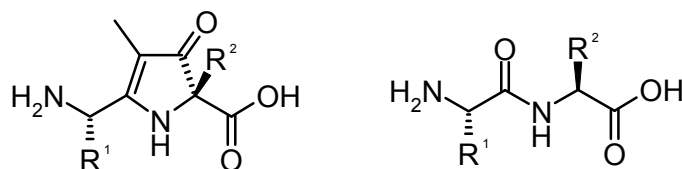
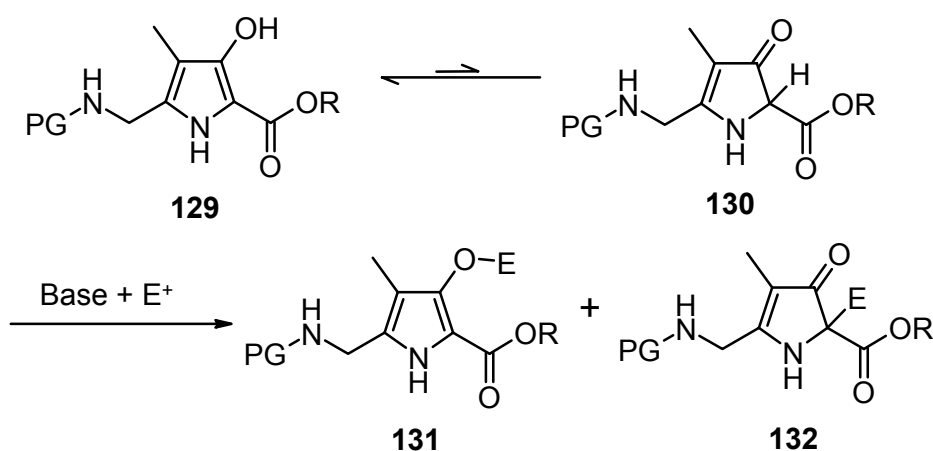


Abbildung 25: Dipeptidmimetikum mit zwei Seitenketten.

Die Einführung des Restes R^1 ist auch am PAS-Baustein möglich, nicht jedoch die Einführung von R^2 . Hierbei spielt die Hydroxygruppe am Pyrrolring der Hydroxypyrrolaminosäure (HOPAS) die entscheidende Rolle. Der Enol-Charakter ermöglicht den Angriff eines Elektrophils am C-2 des Pyrrolrings zum quartären Zentrum (**132**, Schema 18). Eine analoge Reaktion wurde 1978 von Momose et al.^[243] beschrieben. Der Sauerstoff in der neu entstandenen Keto-Gruppe bleibt hier Akzeptor zur Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zum Amid-Wasserstoff im Oligomer.



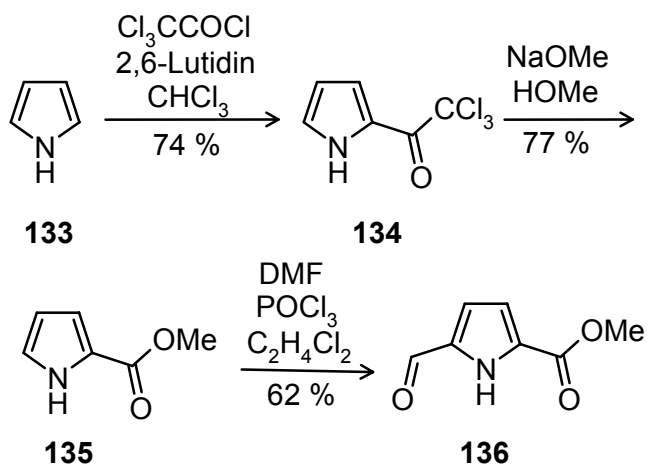
Schema 18: Angriff von Elektrophilen am Hydroxypyrrolbaustein PG-HOPAS-OR (**129**).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der MOPAS- bzw. HOPAS-Baustein eine zentrale Bedeutung, sowohl in der Nachahmung von Peptidstrukturen als auch als Rezeptor für eine Bindung an Peptide durch Wasserstoffbrückenbindungen mit und ohne Seitenkettenwechselwirkung hat.

2.2 Synthesen der Bausteine und Oligomere

2.2.1 Synthese der Pyrrolaminosäure und der Methoxypyrrolaminosäure

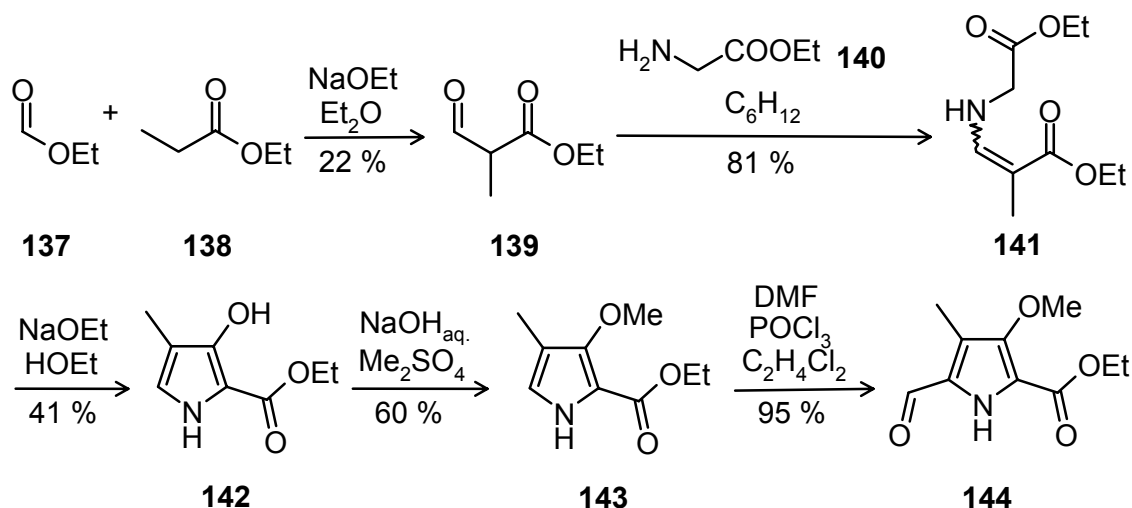
Die Synthese der Pyrrolaminosäure basiert auf der literaturbekannten Synthese des 5-Formyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäuremethylesters.^[244,245]



Schema 19: Synthese des 5-Formyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäuremethylesters (136).

Dabei wird Pyrrol mit Trichloracetylchlorid acyliert, mit Natriummethanolat in einer Haloform-Spaltung zum Methylester umgesetzt und in einer *Vilsmeier-Haack*-Reaktion am C-5 formyliert.

Ebenso wird bei der Synthese des MOPAS-Bausteins auf die literaturbekannte Synthese des 3-Methoxy-4-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylesters (143)^[246] zurückgegriffen, der dann analog der obigen Synthese formyliert wird.



Schema 20: Synthese des 5-Formyl-3-methoxy-4-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylesters (**144**).

Dabei wird der Ketoester **139**, der durch die Esterkondensation aus Ameisensäureethylester (**137**) und Propionsäureethylester (**138**) gewonnen wird, mit dem frisch aus dem Hydrochlorid freigesetztem Glycinethylester (**140**) zum Enamin **141** umgesetzt. Dieses kann, entgegen der Literatursynthese, mittels Vakuumdestillation bei 0.5 mbar und 154 °C aufgereinigt werden. Das Enamin wird anschließend mit Natriumethanolat als Base in Ethanol zum Hydroxypyrrol **142** cyclisiert, die Hydroxygruppe mit Dimethylsulfat methyliert und ebenfalls in einer *Vilsmeier-Haack*-Reaktion am C-5 formyliert. Die Ausbeute der Formylierung ist höher als bei der Reaktion von **135**, da hier nur eine Stelle des Pyrrolrings formyliert werden kann und der Pyrrolring elektronenreicher ist.

Dabei können die Verbindungen **134** bis **136** und **142** bis **144** kristallisiert, mittels Röntgenstrukturanalyse identifiziert und somit das Substitutionsmuster verifiziert werden. Die PAS-Vorstufen kristallisieren in den monoklinen Raumgruppen P21/c bzw. P21/a (**134** bzw. **135**) und die Verbindung **136** in der triklinen Raumgruppe P1 mit zwei Molekülen pro asymmetrischer Einheit der Elementarzelle. (s. Abbildung 26)

Die MOPAS-Vorstufen kristallisieren in den monoklinen Raumgruppen P21/n bzw. P21 (**142** bzw. **143**) und der triklinen Raumgruppe P1 (**144**) mit drei Molekülen pro asymmetrischer Einheit der Elementarzelle. (s. Abbildung 27)

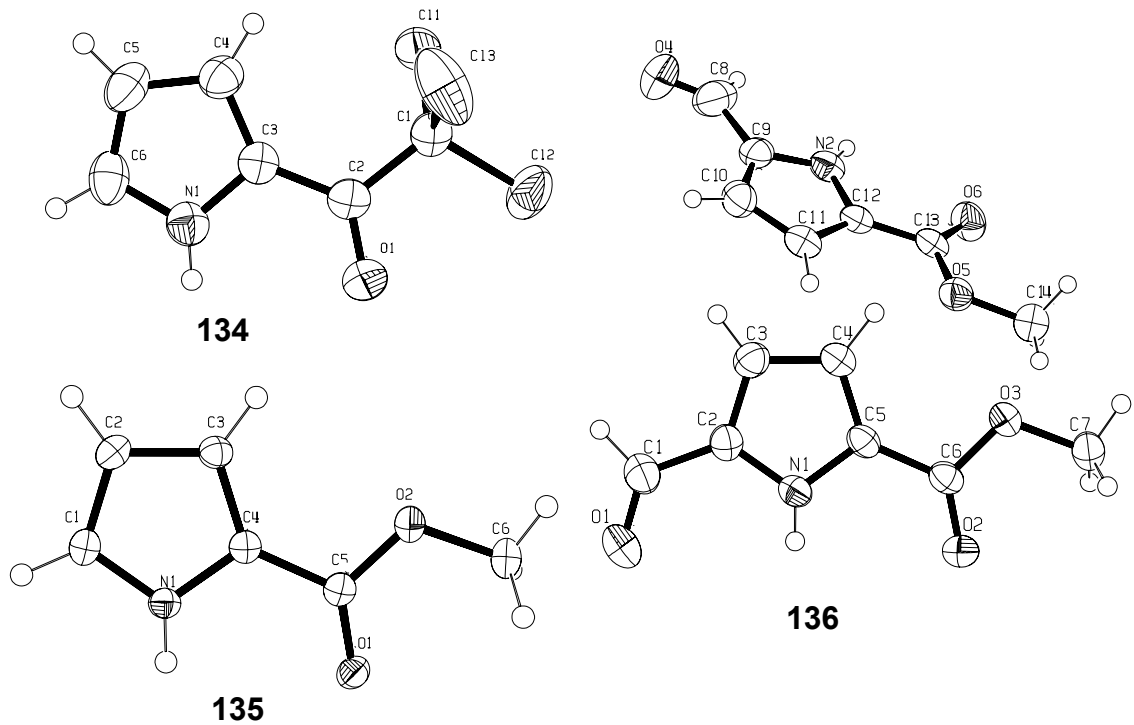


Abbildung 26: Kristallstrukturen der Verbindungen 134 bis 136.

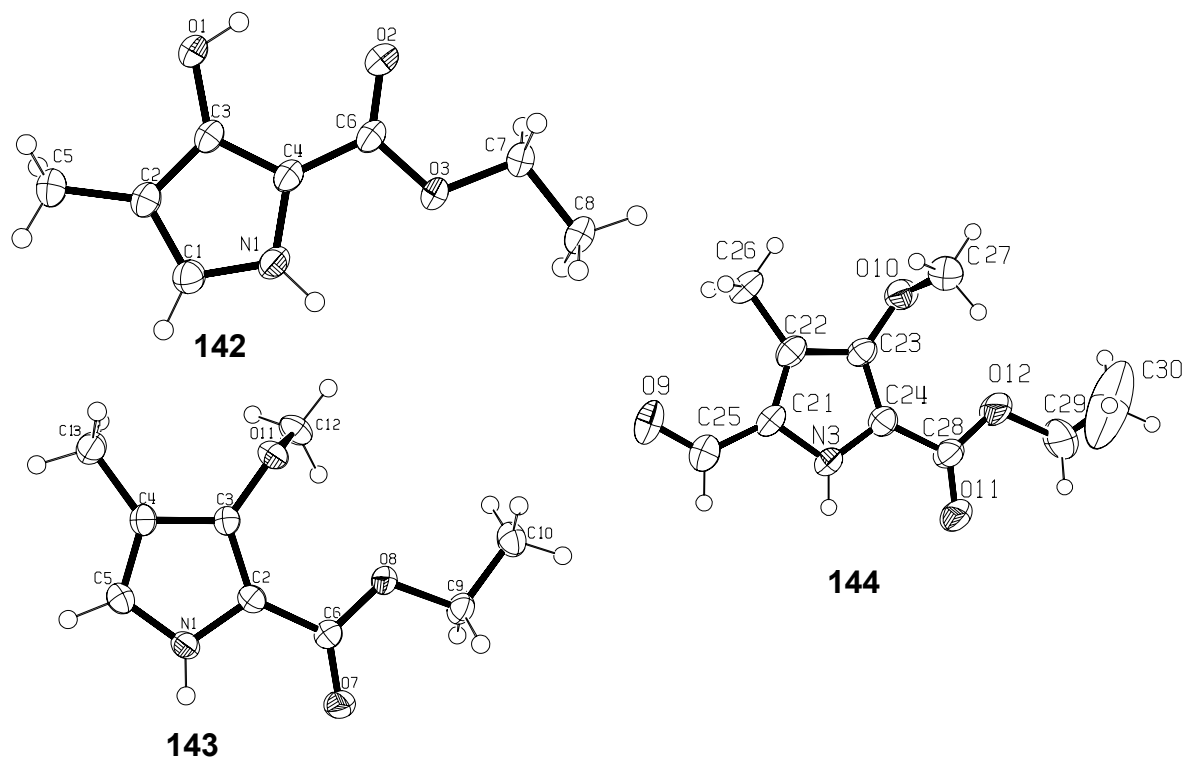
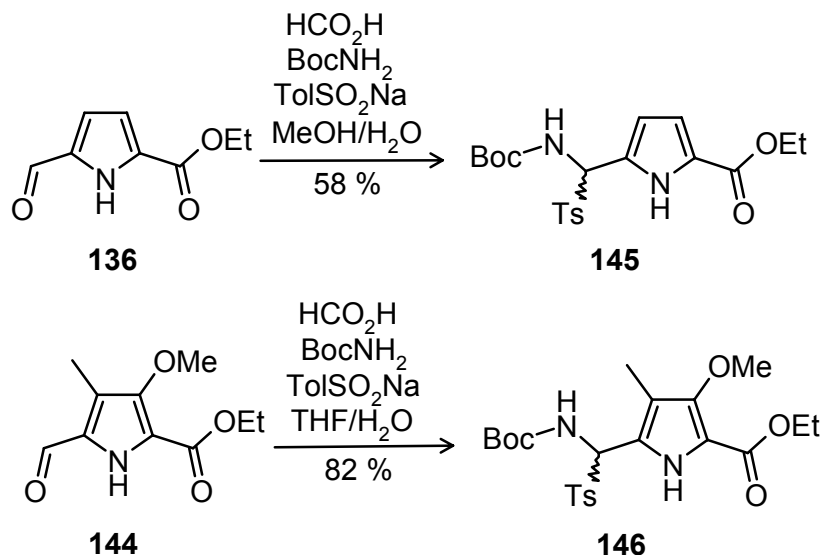


Abbildung 27: Kristallstrukturen 142 bis 144. Bei 144 wird nur ein Molekül gezeigt, die anderen zwei Moleküle pro asymmetrischer Einheit der Elementarzelle wurden ausgeblendet.

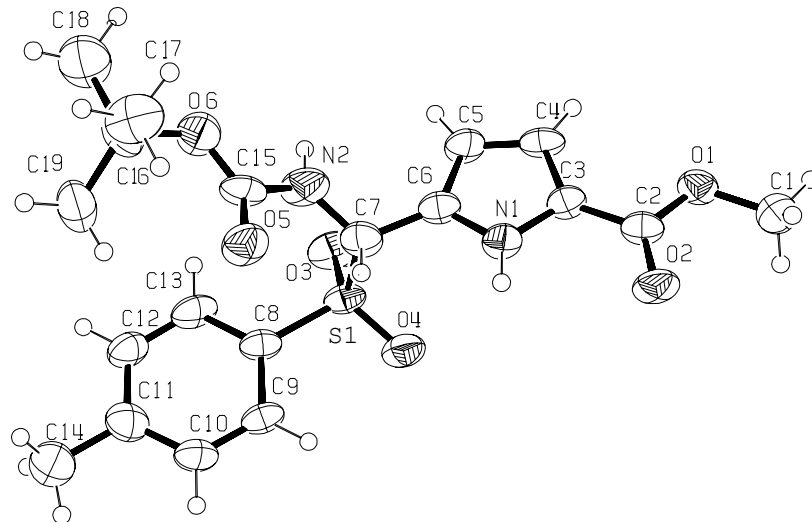
Die reduktive Aminierung der Aldehyde wurde mit verschiedenen Reaktionen getestet. Dabei stellt sich eine zweistufige Reaktion zum Boc-geschützten Amin als sehr effektiv heraus. Zuerst lässt man den Aldehyd mit *tert*-Butylcarbamat und Toluolsulfinat in wässrigem Lösungsmittel unter Zugabe von Ameisensäure reagieren, dabei fällt das Produkt aus dem Wasser-Methanol bzw. Wasser-THF-Gemisch aus. (s. Schema 21)



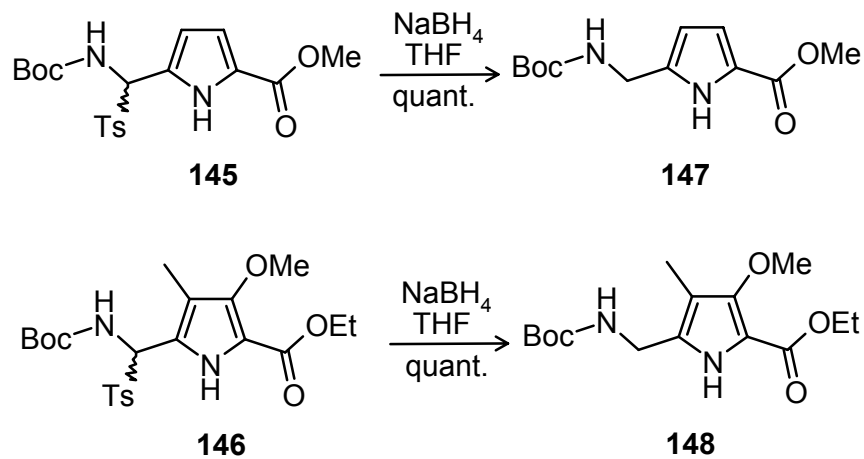
Schema 21: Synthese der Acylimin-äquivalente **145** und **146**.

Diese α -Amidoalkylsulfone, Äquivalente einer Acylimin Struktur, sind instabile Verbindungen, sodass eine spektroskopische Untersuchung nicht möglich ist. Die NMR-Spektren der Verbindungen zeigen Zersetzungsprodukte neben den erwarteten Tosyl-, Boc- und Pyrrol-Resonanzen. Die Massenspektren weisen keine Molekülonen auf, jedoch aber ein Fragment aus der Eliminierung von Toluolsulfinat mit zusätzlichem Muster der Fragmentierung einer Boc-Gruppe. Neben diesem eliminierten Fragment findet sich im ESI-Spektrum von **146** noch ein Molekülon des Substitutionsprodukts der Toluolsulfinat-Gruppe mit Methanol.

Eine Verifizierung der Struktur kann jedoch durch Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden, **145** kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe P21/n.

Abbildung 28: Kristallstruktur von **145**.

Die anschließende Reaktion mit Natriumborhydrid stellt dann den reduktiven Teilschritt der reduktiven Aminierung dar. Dabei können die α -Amidoalkylsulfone quantitativ in die Boc-geschützten Amine Boc-PAS-OMe (**147**, Schema 22) und Boc-MOPAS-OEt (**148**) überführt werden. Die Kristallstrukturen (Abbildung 29) verifizieren dabei erneut die Strukturen. Beide Boc-geschützten Aminoester kristallisieren in der monoklinen Raumstruktur P21/n.

Schema 22: Reduktion der α -Amidoalkylsulfone mit NaBH_4 .

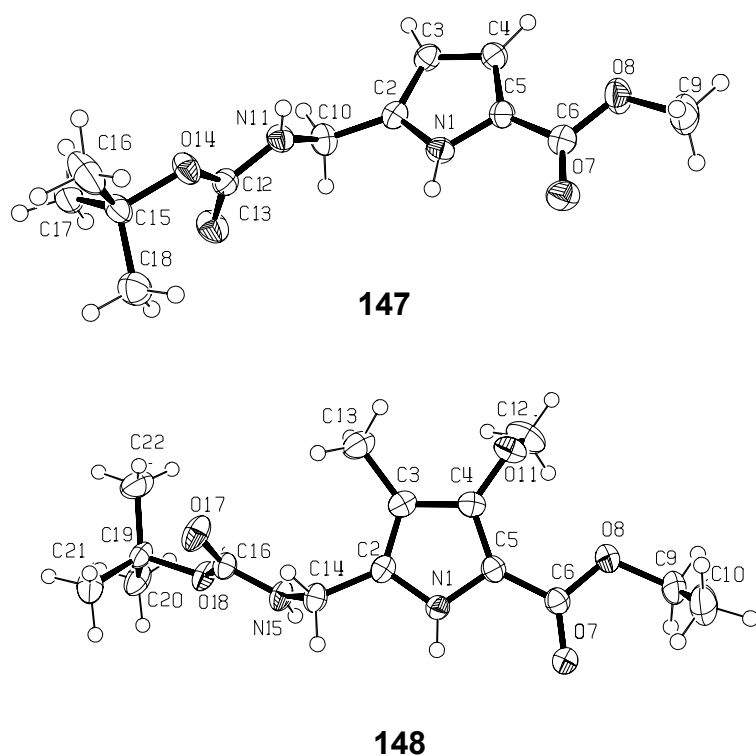
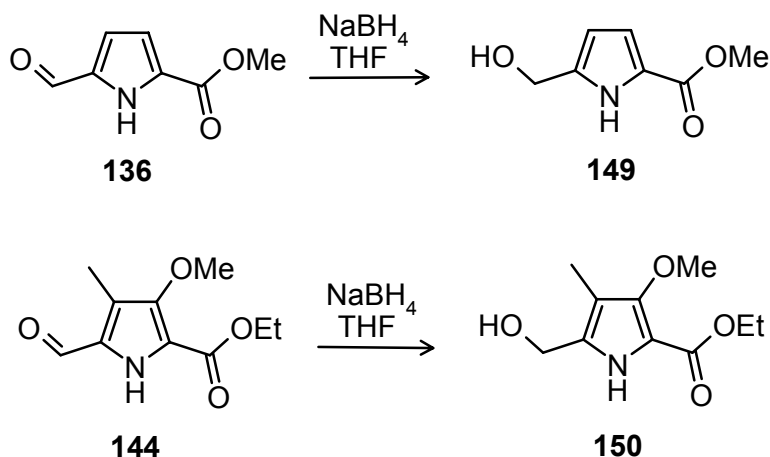


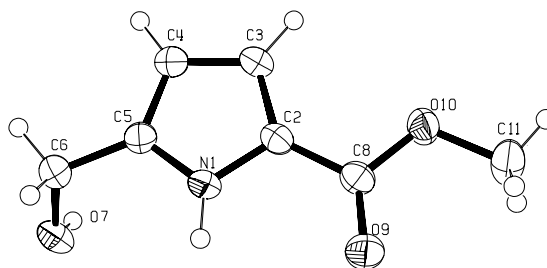
Abbildung 29: Kristallstrukturen von Boc-PAS-OMe (**147**) und Boc-MOPAS-OEt (**148**).

Falls bei der Reaktion zu den α -Amidoalkylsulfonen (Schema 21) auch ein Teil der Edukte mit auskristallisiert, kann die Aufreinigung nach der Reduktion erfolgen. Dabei werden die Aldehyde zu den Alkoholen reduziert (s. Schema 23), die einfach mittels Säulenchromatographie von den Boc-geschützten Aminen abgetrennt werden können.



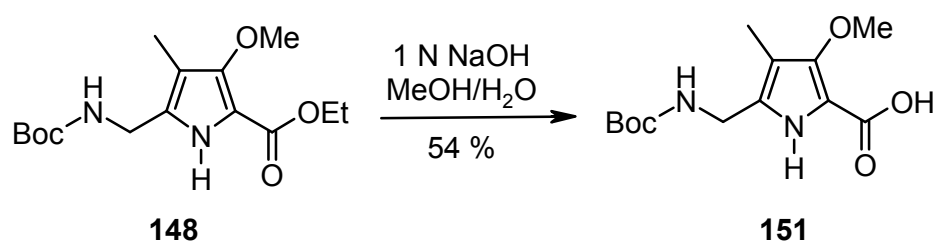
Schema 23: Reduktion der Aldehyde zu Alkoholen im Fall von nicht vollständig isolierten α -Amidoalkylsulfonen.

Auch diese Umsetzung kann im Fall von **149** mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse verifiziert werden. Der Alkohol **149** kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe P21/c.

Abbildung 30: Kristallstruktur des Alkohols **149**.

Die Boc-geschützten Bausteine Boc-MOPAS-OEt und Boc-PAS-OMe sind somit einfach und in guten Ausbeuten zugänglich. Zugleich konnte die Synthese des PAS-Bausteins von *Chakraborty et al.*^[43] verbessert und die Ausbeute gesteigert werden.

Die Esterspaltung zur freien Säure **151** kann letztlich mit NaOH durchgeführt werden, jedoch nur wenn die Säure aus der wässrigen Base mit verdünnter H₂SO₄ gefällt wird. Wird versucht die Säure mit Dichlormethan zu extrahieren, sinkt die Ausbeute stark.

Schema 24: Esterspaltung zur freien Säure **151**.

2.2.2 Oligomerisierung mittels Festphasensynthese

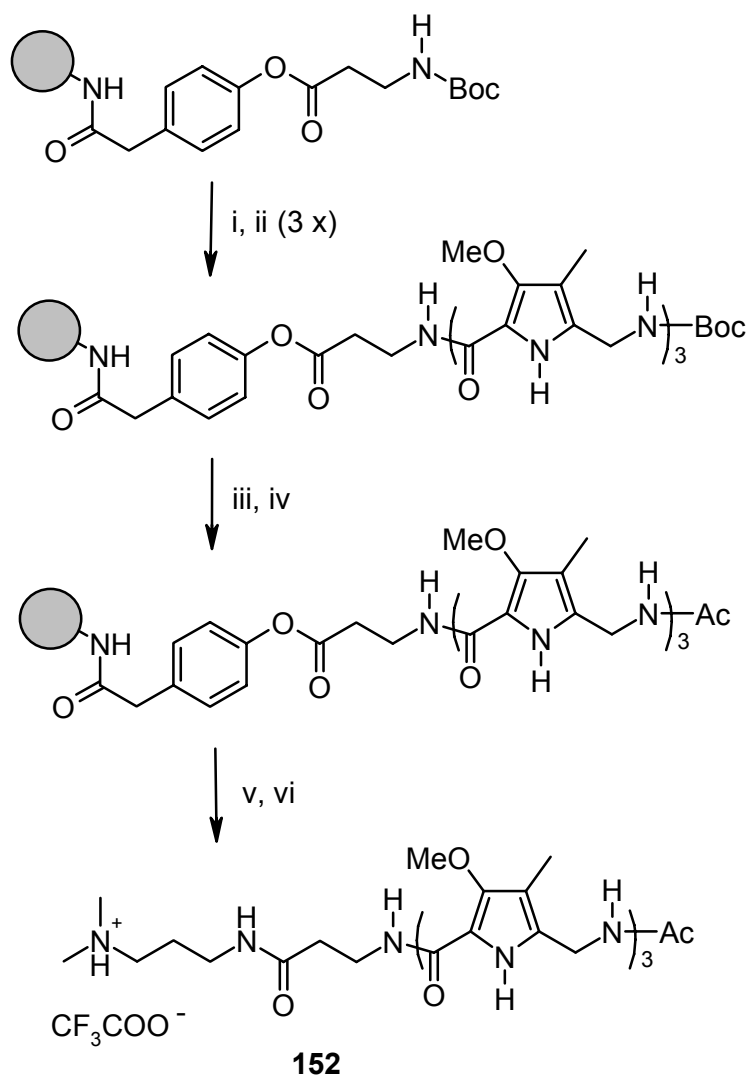
Um die bei der Synthese von Peptiden in Lösung auftretenden Löslichkeitsprobleme und den enormen Arbeitsaufwand bei länger werdender Aminosäure-Sequenz zu umgehen, wurde von *Merrifield* 1963 die Peptid-Festphasensynthese entwickelt.^[247] Das Konzept besteht darin, eine Aminosäure mit der Carboxygruppe an ein unlösliches, filtrierbares Polymer zu binden und das Peptid anschließend vom C-Terminus beginnend schrittweise aufzubauen. Der Vorteil besteht darin, dass die Aminosäuren in großem Überschuss verwendet und die Kupplungsschritte wiederholt werden können um die Reaktion zur Vollständigkeit zu bringen. Die verwendeten Reagenzien werden anschließend einfach vom Harz abgewaschen. Zuletzt wird das Peptid dann vom Harz abgespalten und abfiltriert, wobei in vielen Fällen eine abschließende Reinigung mittels HPLC erfolgt.

Der polymere Träger besteht in den meisten Fällen aus einem Copolymerisat aus Polystyrol und 1 - 2 % Divinylbenzol. Die Partikel mit Größen von 30 - 200 μm besitzen die Eigenschaft, in den üblich verwendeten Lösungsmitteln wie DMF und CH_2Cl_2 bis zum siebenfachen Volumen aufzuquellen, wodurch die Polymer-Ketten und funktionellen Gruppen für die Reagenzien gut zugänglich werden. Die Anknüpfung der ersten *N*-geschützten Aminosäure erfolgt über Ester-, Amid-, oder Hydrazidbindungen. In den nachfolgenden, sich wiederholenden Kupplungs-Cyclen wird zuerst die N^α -Schutzgruppe selektiv entfernt und dann die nächste *N*-geschützte Aminosäure und Aktivierungsreagenzien zugegeben. Diese in-situ Aktivierung der Aminosäure kann auch in einem vorherigen Schritt erfolgen und der Aktivester dann direkt eingesetzt werden. Dabei gibt es eine Vielzahl von Schutzgruppen und Aktivierungsreagenzien.^[248]

Die Festphasensynthese von Oligo-MOPAS ist in Schema 25 dargestellt. Verwendet wird ein mit Boc- β -Alanin funktionalisiertes Pam-Harz mit einer Korngröße von 100-200 mesh und einem Belegungsgrad von etwa 0.75 mmol/g. Die Synthese erfolgt in dem Syntheseautomaten Model 90 der Firma Advanced ChemTech, wobei die Lösungen des Monomers mit den Aktivierungsreagenzien manuell zugegeben werden.

Die Boc-Entschützungen werden mit 80 % TFA/ CH_2Cl_2 unter Zusatz von 0.4 M Anisol durchgeführt, letzteres dient als Abfang-Reagenz des bei der Entschützung entstandenen Trityl-Kations. Um eine vollständige Entschützung zu gewährleisten, wird diese zweimal durchgeführt, für 17 Minuten und 3 Minuten. Für die nachfolgenden Kupplungsschritte wird 15 Minuten vor Zugabe eine Lösung aus je drei Äquivalenten **151**, DIC und HOBt in CH_2Cl_2 hergestellt und die so aktivierte Säure direkt zugegeben und in CH_2Cl_2 mit DIEA 24 Stunden geschüttelt. Die Vollständigkeit der Kupplung wird anhand des *Kaiser*-Tests^[249] überprüft.

Die Acetylierungsreaktion erfolgt durch Zugabe einer Lösung aus Essigsäureanhydrid und DIEA in DMF, die Abspaltung vom Harz nach Trocknung im Hochvakuum durch Zugabe von (*N,N*)-Dimethylaminopropylamin (Dp) bei 55 °C.



Schema 25: Festphasensynthese von Ac-(MOPAS)₃-β-Ala-Dp·CF₃COOH (**152**) ausgehend von Boc-β-Ala-Pam-Harz: (i) 80 % TFA/CH₂Cl₂, 0.4 M Anisol; (ii) Boc-MOPAS-OH, DIC, HOBt, DIEA, CH₂Cl₂; (iii) 80 % TFA/CH₂Cl₂, 0.4 M Anisol; (iv) Ac₂O, DIEA, DMF; (v) (*N,N*)-Dimethylaminopropylamin (Dp), 55 °C; (vi) CF₃COOH, H₂O.

Zur Isolierung von Ac-(MOPAS)₃-β-Ala-Dp·CF₃COOH (**152**) wird die Lösung abfiltriert und das Harz mit 0.1 % TFA/Wasser gewaschen. Dabei können 22 % Produkt in der wässrigen Phase nach Lyophilisierung erhalten werden, das laut analytischer HPLC nur noch geringe Spuren der dimeren und monomeren MOPAS-Verbindung enthält (s. Abbildung 31). Das erste, organische Filtrat enthält weiteres Produkt mit hohem Gehalt der dimeren und monomeren MOPAS-Verbindungen und zusätzlichen anderen Verunreinigungen.

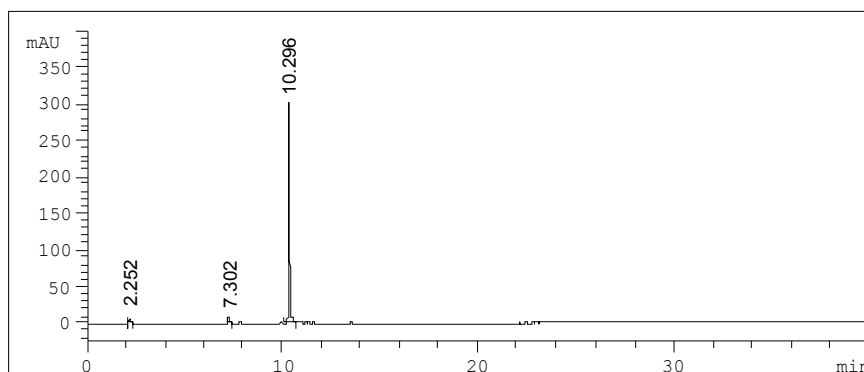
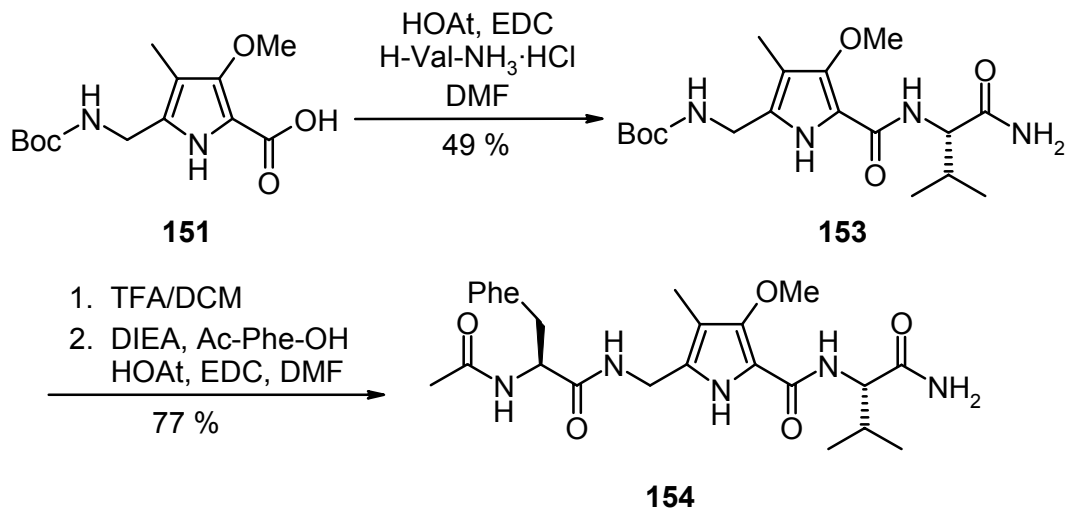


Abbildung 31: Analytisches Chromatogramm der Verbindung **152**. Die Zuordnung der Signale erfolgt durch LC-MS, der Hauptpeak bei 10.3 Minuten kann als Verbindung **152** identifiziert werden, das dimere MOPAS-Oligomer Ac-(MOPAS)₂-β-Ala-Dp eluiert bei 7.3 Minuten, das Monomer Ac-MOPAS-β-Ala-Dp bei 2.3 Minuten.

Dieser Versuch der Festphasensynthese zeigt, dass sich die Pyrrolaminosäure mittels Festphasensynthese oligomerisieren lässt, jedoch verlaufen die Kupplungsschritte unter diesen Bedingungen trotz negativem Kaiser-Test nicht quantitativ. Zum einen kann dies an der Art der Aktivierung liegen, zum anderen an der Säure selbst, die in Lösung nicht längere Zeit stabil ist. Ein weiterer Nachteil dieser Festphasensynthese liegt in dem Verhältnis der eingesetzten Säure zum erhaltenen Produkt. Bei jeder Kupplung ist mehr als die dreifache Menge des Bausteins notwendig, um anschließend nur eine geringe Menge des Produkts zu erhalten. Zudem ist eine Aufreinigung mittels HPLC nötig, die zusätzliche Kosten und einen großen Zeitaufwand in Anspruch nimmt. Da in den späteren Bindungsstudien eine größere Menge an Oligomeren gebraucht wird, wird von dieser Methode abgesehen und die Oligomerisierung in Lösung durchgeführt.

2.2.3 Oligomerisierung in Lösung

Um zu testen, ob das Problem bei der Festphasensynthese an der Säure Boc-MOPAS-OH liegt, wird eine Kupplung mit dem Hydrochlorid des Valinamids in Lösung in DMF getestet. Dabei wird die Säure in DMF gelöst und mit HOAt, DIEA, dem Valinamid-Hydrochlorid und anschließend mit EDC (je 1 Äquivalent) versetzt. Dabei können 49 % des Kupplungsprodukts gewonnen werden, allerdings lässt sich die Verbindung auch durch mehrmalige Säulenchromatographie nicht aufreinigen.

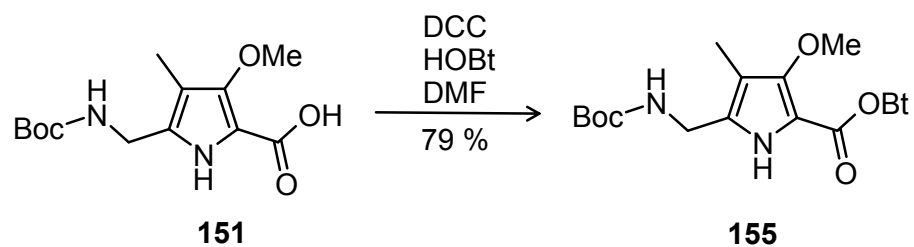


Schema 26: Kupplungsversuche in Lösung.

Wird das Produkt anschließend mit TFA in CH_2Cl_2 entschützt, das TFA und CH_2Cl_2 im Vakuum entfernt und das Triflat-Salz anschließend mit Acetylphenylalanin in DMF gekuppelt erhält man 77 % des Tripeptids, das sich nun aufreinigen lässt.

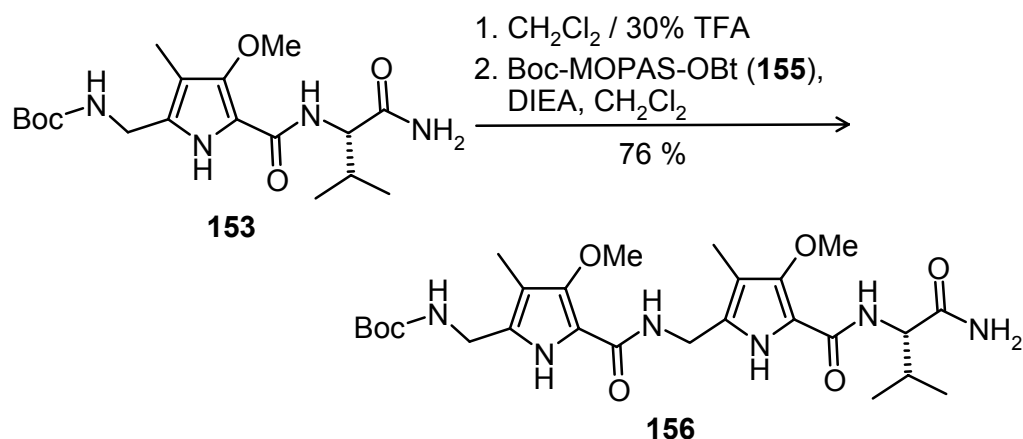
Aus diesen Versuchen wird ersichtlich, dass die Kupplung mit der freien Säure des MOPAS-Bausteins nicht vollständig verläuft und sich Nebenprodukte bilden, die sich nur schlecht abtrennen lassen. Das Aminoende bereitet jedoch keine Probleme bei der Entschützung und anschließenden Kupplung.

Daher wird die Strategie geändert und die Aktivierung der Säure von der Kupplung getrennt. Mit Hilfe von DCC und HOBt lässt sich in DMF der Aktivester zu 79 % darstellen.



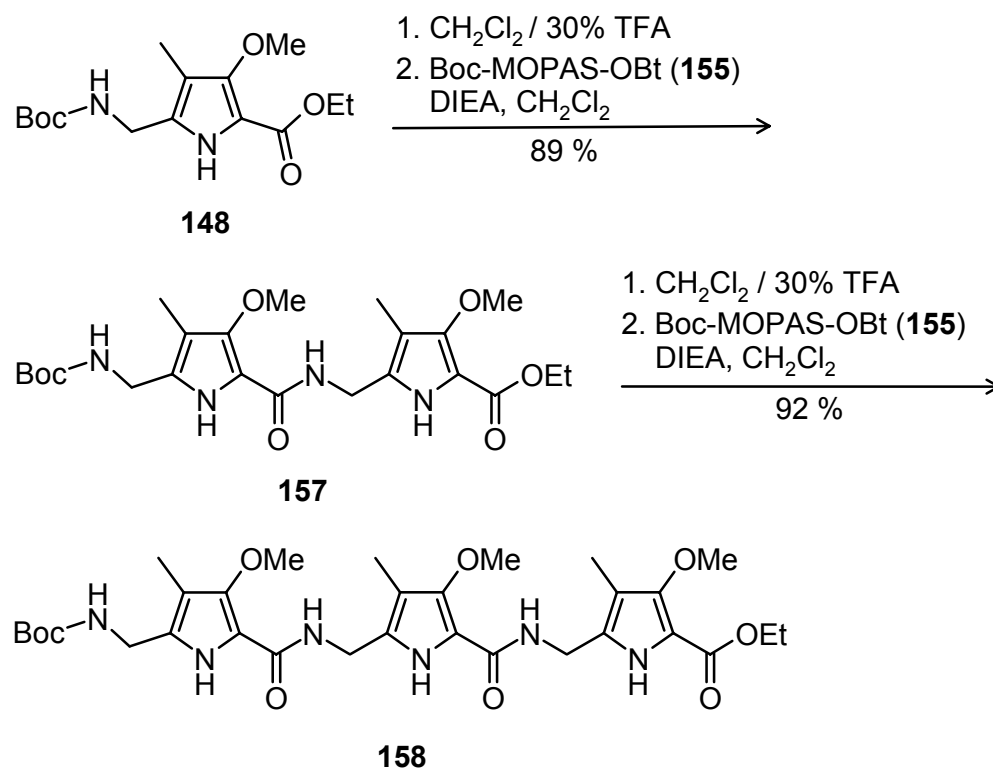
Schema 27: Synthese des Aktivesters Boc-MOPAS-OBt.

Dieser lässt sich in einer Reinheit isolieren, die ausreicht um nachfolgende Kupplungen durchzuführen. Wird die Reaktion nun mit dem Boc-entschützten Triflatsalz von **153** durchgeführt kann die Ausbeute auf 76 % gesteigert werden.



Schema 28: Kupplung von **153** mit dem Aktivester Boc-MOPAS-OBt.

Mit Hilfe dieser Strategie lässt sich nun auch ein reines Dimer und Trimer von MOPAS darstellen. Die Entschützung wird mit einer 30%igen Lösung von TFA in CH_2Cl_2 durchgeführt und nach Entfernung des Lösungsmittels und der überschüssigen Trifluoressigsäure im Anschluß mit dem Aktivester gekuppelt. Dabei verläuft die Kupplung in CH_2Cl_2 mit DIEA als Base in sehr guten Ausbeuten von 89 % zum Dimer bzw. 92 % zum Trimer.



Schema 29: Oligomerisierung von MOPAS.

2.3 Intermolekulare Bindung

Die Fähigkeit der MOPAS-Einheiten Wasserstoffbrückenbindungen einzugehen zeigt sich bereits in der Kristallstruktur des Bausteins selbst. Dort sind je zwei Moleküle mittels Wasserstoffbrückenbindungen vom Pyrrol-NH zum Carboxyl-Sauerstoff antiparallel verbunden, der Abstand beträgt 2.03 Å.

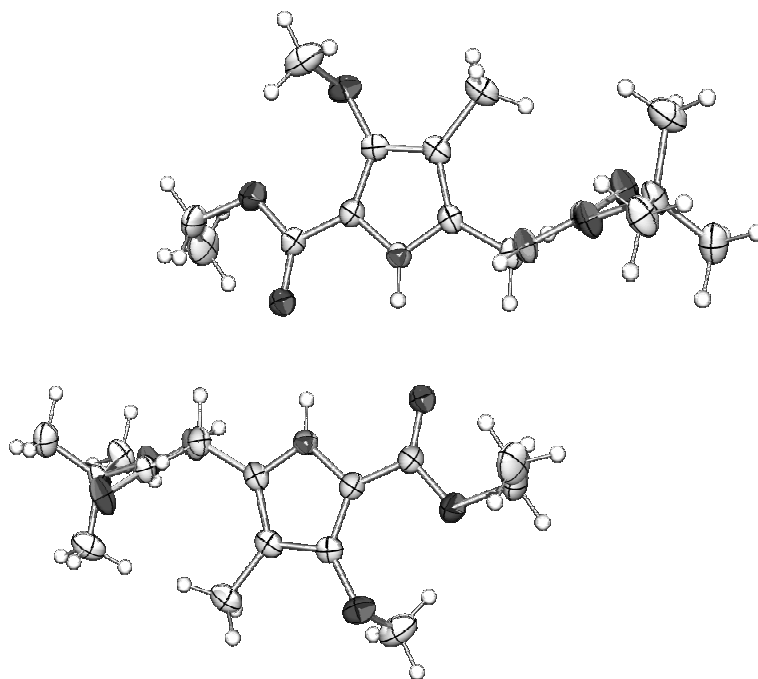


Abbildung 32: Wasserstoffbrückengebundene Dimere von **148** in der Kristallstruktur.

Für die Bindungsuntersuchung mit Peptiden werden die *N/C*-terminal geschützten Peptide Ac-Val-Val-OMe (**159**), für die Bindung des monomeren Boc-MOPAS-OEt, und Boc-Phe-Ala-Val-Leu-OMe (**160**), für die Bindung des dimeren Boc-MOPAS-MOPAS-OEt, verwendet. Beide Peptide sind in deuteriertem Chloroform löslich, welches vorwiegend bei $^1\text{H-NMR}$ -Titrationsen Verwendung findet.

2.3.1 $^1\text{H-NMR}$ -Bindungsstudien

Wird ein Gast an einen Wirt (z.B. ein Ligand an einen Peptidrezeptor) gebunden, so ändert sich die chemische Umgebung des Liganden und des Peptids und somit auch die chemische Umgebung der Protonen beider Moleküle. Diese Veränderung wird im Protonenspektrum sichtbar. Die einhergehende Verschiebung der Signale bezeichnet man als komplexinduzierte chemische Verschiebung (CIS).^[250] Oft werden dabei die NH-Protonen betrachtet, da diese aufgrund der leichten Polarisierbarkeit der beteiligten Kerne

die größten Verschiebungen aufweisen. Im Falle eines schnellen Austauschs der Liganden im Gleichgewicht (Gl. 1) ergibt sich das resultierende Signal eines Protons aus dem Mittelwert der Resonanzen im gebundenen und ungebundenen Molekül (Gl. 2).^[251]



$$\delta_{\text{beob}} = X_{\text{G}} \cdot \delta_{\text{G}} + X_{\text{HG}} \cdot \delta_{\text{HG}} \quad (\text{Gl. 2})$$

H Host

G Gast

HG Komplex

δ_{beob} messbare chemische Verschiebung

$\delta_{\text{G}}, \delta_{\text{HG}}$ chemische Verschiebung des freien Gasts und des komplexgebundenen Gasts

$X_{\text{G}}, X_{\text{HG}}$ molare Verhältnisse des freien Gasts und des komplexgebundenen Gasts

Beobachtet man nun die Konzentrationsabhängigkeit der chemischen Verschiebung, kann die Komplexbildungskonstante errechnet werden. Für die Berechnung dieser nicht linearen Gleichungen kommt das Programmpaket HypNMR 2000 zum Einsatz.^[252,253] Die dabei vom Programm berechneten und bei den Berechnungen angegeben Fehler beziehen sich auf die Standardabweichungen der Berechnung, nicht jedoch auf die Fehler in den Konzentrationen und den Fehlern bei den Werten der Protonen-Resonanzen. Der Fehler in den Konzentrationen ist hierbei der größte, da eine Volumenänderung bei der Lösung der Substanzen nicht berücksichtigt wird und da Chloroform einen hohen Dampfdruck besitzt und sich somit die Konzentrationen bei Zugabe der Lösungen ändern. Vor allem aber da die teilweise benutzten Eppendorf-Pipetten nicht für Chloroform geeicht sind und somit der Volumenfehler sehr groß sein kann. Berücksichtigt man diese Fehlerquellen, so sind Fehler in den Komplexbildungskonstanten und den berechneten Verschiebungen von 10 bis 20 % durchaus möglich.

Die Stöchiometrie eines Komplexes kann durch die Methode der kontinuierlichen Variation über eine Auftragung nach *Job* überprüft werden.^[251,254] Dabei werden die chemischen Verschiebungen von Lösungen unterschiedlicher Zusammensetzung aber mit gleich bleibender Gesamtkonzentration beobachtet. Aufgetragen wird anschließend das Produkt der beobachteten komplexinduzierten chemischen Verschiebung einer Spezies mit ihrem Molenbruch X gegen den Molenbruch X selbst. Der Abszissenabschnitt des Maximums dieser Kurve gibt die Stöchiometrie des Komplexes wieder.

2.3.2 Untersuchung der Selbstassoziationen

Die chemische Verschiebung ist im Falle einer Selbstassoziation aber auch allein von der Konzentration einer beteiligten Spezies abhängig. Zugleich müssen die Selbstassoziationskonstanten bei der Berechnung berücksichtigt werden. Daher werden die Selbstassoziationen in getrennten Experimenten untersucht.

i) Boc-MOPAS-OEt (**148**)

Die Selbstassoziation von Boc-MOPAS-OEt ist nur gering, die komplexinduzierte chemische Verschiebung in CDCl_3 jedoch sehr groß. Mit HypNMR kann aus den Kurvenformen (s. Abbildung 33 und Abbildung 34) bei einer angenommenen 1:1 Stöchiometrie eine Selbstassoziationskonstante von $(2.0 \pm 0.1) \text{ l/mol}$ berechnet werden. Aus den Extrapolationen der Kurven werden die chemischen Verschiebungen des Komplexes und des Monomers berechnet. (s. Tabelle 8)

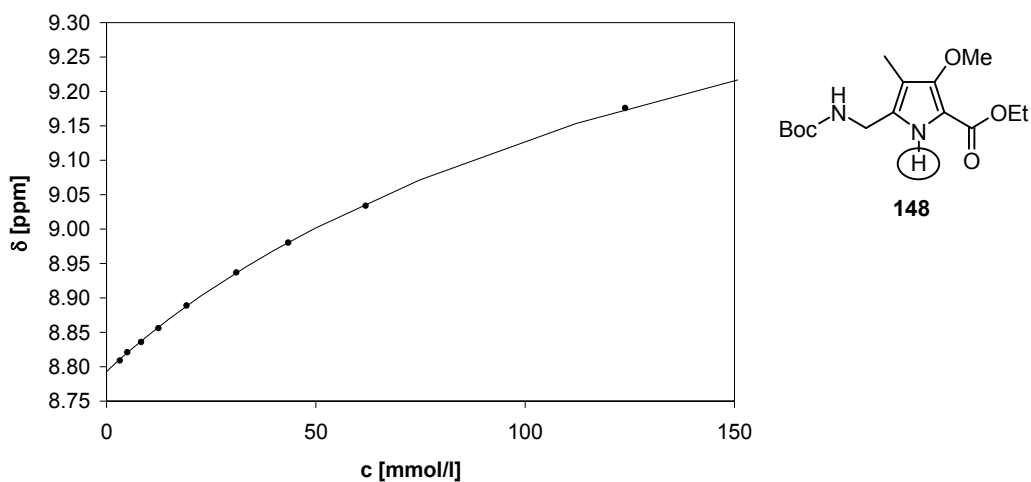


Abbildung 33: Chemische Verschiebung des Pyrrol-NHs von **148** in Abhängigkeit von der Konzentration. Gemessene Werte (•) und berechnete Kurve (-).

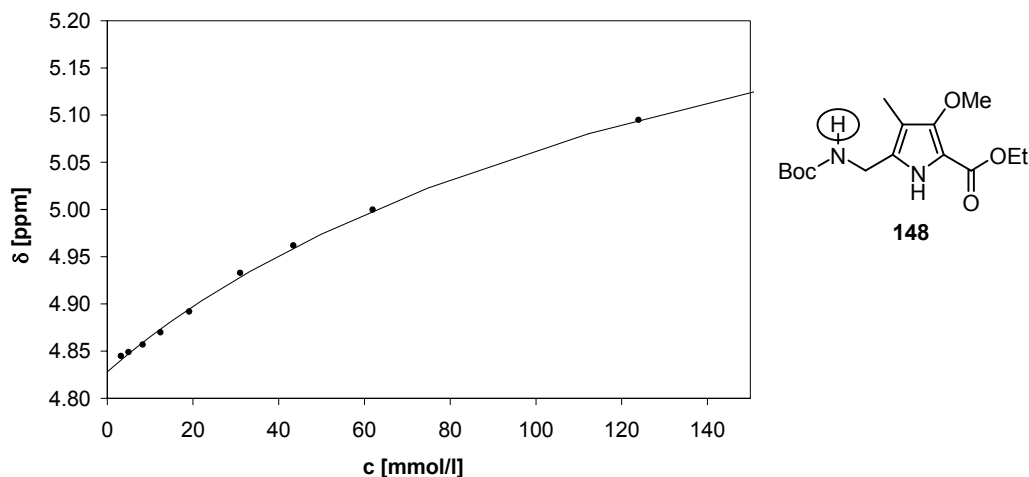


Abbildung 34: Chemische Verschiebung des Boc-NHs von **148** in Abhängigkeit von der Konzentration. Gemessene Werte (•) und berechnete Kurve (-).

Dabei wird ersichtlich, dass sich bei der Selbstassoziation eine sehr große komplexabhängige chemische Verschiebung von nahezu 1.5 ppm für das Pyrrol-NH bzw. 1.0 ppm für das Boc-NH ergibt.

Tabelle 8: Berechnete chemische Verschiebungen von Boc-MOPAS-OEt (**148**)

Chemische Verschiebungen		
δ [ppm]	Pyrrol-NH	Boc-NH
Monomer	8.792 ± 0.002	4.829 ± 0.002
Komplex	10.236 ± 0.051	5.837 ± 0.036

ii) *Boc-MOPAS-MOPAS-OEt (157)*

Die Möglichkeit der Ausbildung von 4 Wasserstoffbrückenbindungen spiegelt sich in einer deutlich höheren Selbstassoziationskonstante von (135 ± 15) l/mol wieder. Die komplexinduzierten chemischen Verschiebungen sind ebenfalls etwas höher (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Berechnete chemische Verschiebungen von Boc-MOPAS-MOPAS-OEt (**157**)

Chemische Verschiebungen			
δ [ppm]	Pyrrol-NH 1	Pyrrol-NH 2	Boc-NH
Monomer	9.026 ± 0.043	9.029 ± 0.037	4.792 ± 0.026
Komplex	11.083 ± 0.031	10.723 ± 0.027	5.671 ± 0.021

iii) Selbstassoziation der Peptide **159** und **160**

Die Selbstassoziation von Ac-Val-Val-OMe (**159**) ist sehr klein und wird bei der Titration vernachlässigt, die Selbstassoziation von Boc-Phe-Ala-Val-Leu-OMe (**160**) ist jedoch höher und muss bei der Titration berücksichtigt werden. Obwohl höhere Aggregate erwartet werden, kann die Titrationskurve in dem für die Titration wichtigen Bereich durch eine 1:1-Selbstassoziationskurve beschrieben werden. Es ergibt sich ein Wert von (6.2 ± 0.7) l/mol. Dieser Wert wird in die spätere Berechnung der Bindungskonstanten mit einbezogen. Da aber bei den Berechnungen die chemischen Verschiebungen der Peptid-Protonen nicht betrachtet werden, sind die absoluten Werte der chemischen Verschiebungen des freien und komplexgebundenen Peptids nicht ausschlaggebend.

2.3.3 Bindungsexperimente

i) Boc-MOPAS-OEt (**148**) mit Ac-Val-Val-OMe (**159**)

Zuerst wird die Stöchiometrie der Komplexbildung durch die Auftragung nach *Job* untersucht. Betrachtet man die Amid-Protonen des kurzen Peptids Ac-Val-Val-OMe ergeben sich zwei unterschiedliche Werte. Die Kurve eines Signals besitzt ein Maximum bei einer Stöchiometrie von 1:1, die andere bei 1:2 (s. Abbildung 35). Zu dem gleichen Ergebnis kommen auch *Kirsten* und *Schrader*^[38] bei der Bindung von Aminopyrazol an das gleiche Peptid. Sie erklären dieses Verhalten mit einer ersten, stärkeren Bindung eines Rezeptor-Moleküls an das Peptid bis zur Sättigung und einer anschließenden Bindung eines zweiten Rezeptor-Moleküls an die andere Seite des Peptids. Eine Bestätigung der Stöchiometrie des Komplexes durch die *Job*-Auftragung der chemischen Verschiebung der Boc-MOPAS-OEt Protonen ist jedoch nicht möglich. Das zusätzliche Selbstassoziationsgleichgewicht und die starken komplexabhängigen chemischen Verschiebungen dieser Selbstassoziation führen zu einer nicht aussagekräftigen Auftragung. (s. Abbildung 36)

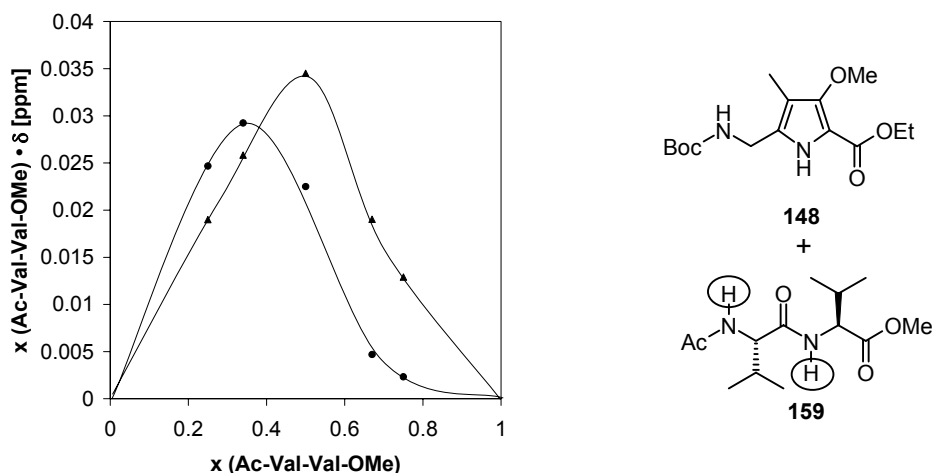


Abbildung 35: *Job*-Auftragung der chemischen Verschiebung der Amid-NH-Protonen von Ac-Val-Val-OMe (**159**) bei Komplexierung mit Boc-MOPAS-OEt (**148**) bei einer Gesamtkonzentration von 250 mmol/l.

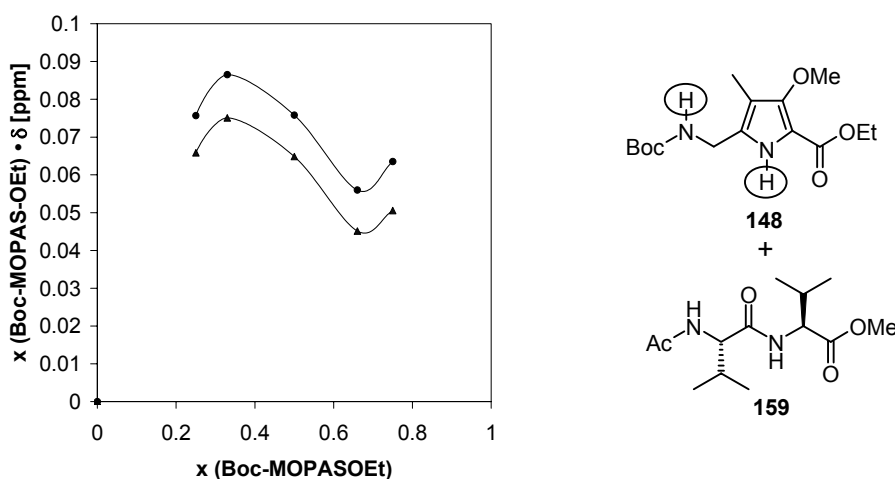


Abbildung 36: *Job*-Auftragung der chemischen Verschiebung der NH-Protonen von Boc-MOPAS-OEt (**148**) bei Komplexierung mit Ac-Val-Val-OMe (**159**) bei einer Gesamtkonzentration von 250 mmol/l.

Das NMR-Titrationsexperiment wird aufgrund der hohen Verschiebungen durch die Selbstaggregation bei einer konstanten Konzentration an Boc-MOPAS-OEt von 40 mmol/l durchgeführt. Bei einer angenommenen 1:2 Stöchiometrie (je ein Rezeptor bindet an die obere und untere Seite des Peptids) erhält man aus den Titrationsdaten der MOPAS-Signale (Abbildung 37 und Abbildung 38) mit Hilfe von HypNMR eine Komplexbildungskonstante von $(160 \pm 15) \text{ l}^2 \cdot \text{mol}^{-2}$.¹ Aus den Verschiebungen der Amid-Protonen des

¹ Die Daten können allerdings auch mit einer Berechnung mit 1:1 Stöchiometrie angepasst werden. Man erhält dabei eine Bindungskonstante von $(22 \pm 2) \text{ l/mol}$.

Peptids ergeben sich bei Stöchiometrien von 1:1 Komplexbildungskonstanten von ca. 10 l/mol. Diese Werte sind im Einklang mit dem Bindungsmodell.

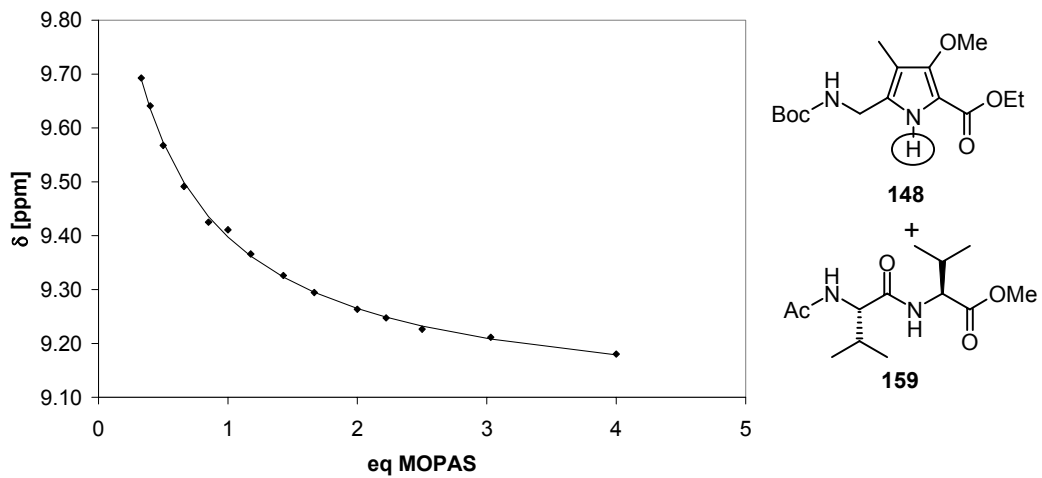


Abbildung 37: Chemische Verschiebung des Pyrrol-NHs bei der Titration von **148** mit **159**. Gemessene Werte (•) und berechnete Kurve (-).

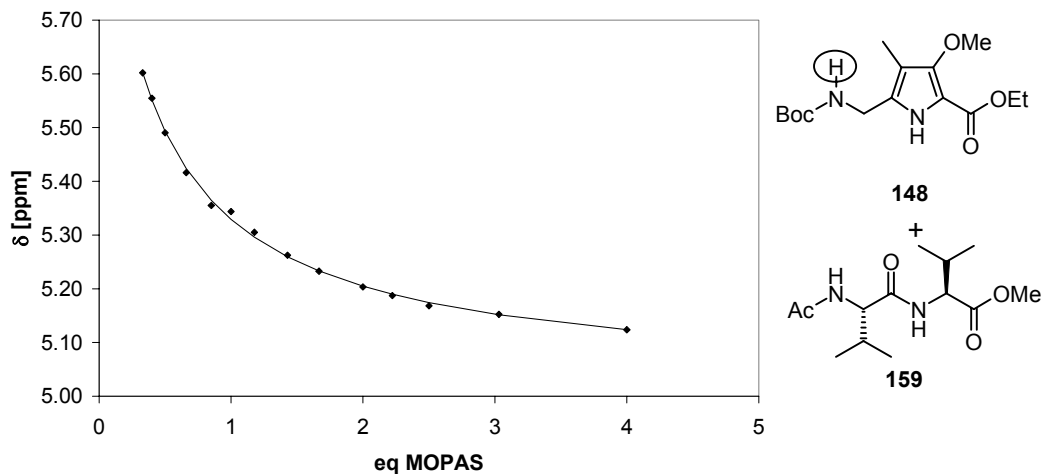


Abbildung 38: Chemische Verschiebung des Amid-NHs bei der Titration von **148** mit **159**. Gemessene Werte (•) und berechnete Kurve (-).

ii) *BocMOPAS-MOPAS-OEt (157) mit Boc-Phe-Ala-Val-Leu-OMe (160)*

Hier kann aufgrund der höheren Selbstaggregationen die Stöchiometrie des Komplexes nicht durch die Methode der kontinuierlichen Variation über eine übliche Auftragung der chemischen Verschiebung nach *Job* überprüft werden.

Betrachtet man aber die zentrale Methylen-Gruppe des Di-MOPAS-Bausteins nach der *Jobs*-Methode, so kann man erkennen, dass die beiden Protonen durch die Bindung an das

chirale Peptid diastereotop werden und sich dadurch im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum unterscheiden (s. Abbildung 39)

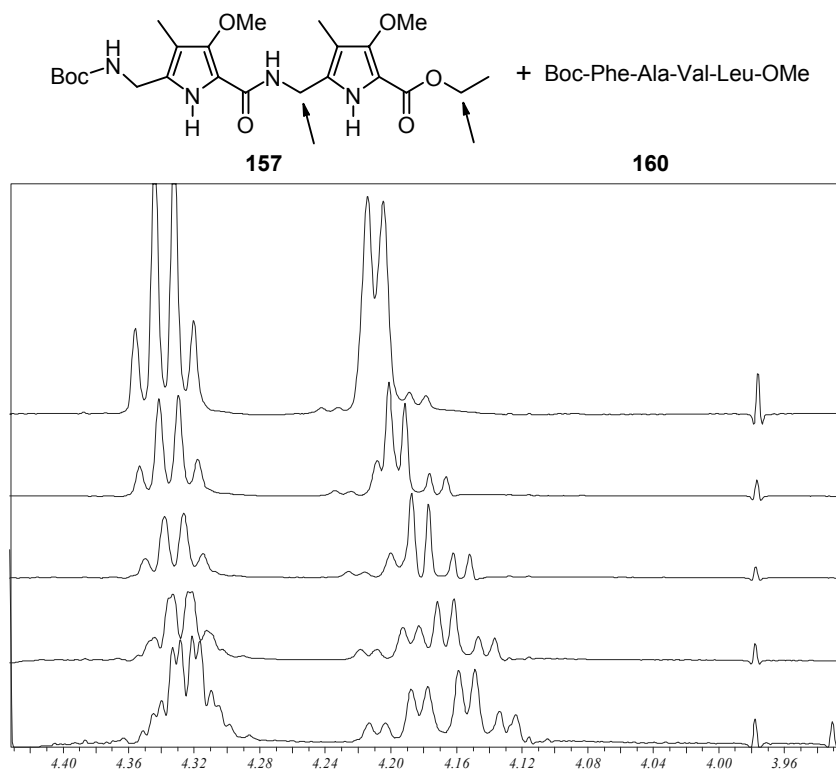


Abbildung 39: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ Spektrums bei kontinuierlicher Variation des Verhältnisses von **157** und **160**. Molenbruch von **157** von oben nach unten: 0.8, 0.67, 0.5, 0.33, 0.2. Linkes Signal (ca. 4.33 ppm): Methylengruppe des Esters, rechtes Signal (4.11 - 4.25 ppm): zentrale Methylen-Gruppe.

Diese beobachtete Diastereotopie ist vom Verhältnis des gebundenen zum ungebundenen **157** abhängig. Wandelt man Gl. 2 entsprechend um erhält man Gl. 3.

$$\Delta\nu_{\text{beob}} = X_{\text{gebunden}} \cdot \Delta\nu_{\text{gebunden}} + X_{\text{frei}} \cdot \Delta\nu_{\text{frei}} \quad (\text{Gl. 3})$$

$\Delta\nu_{\text{beob}}$ messbare Differenz der chemischen Verschiebung der diastereotopen Protonen [Hz]

$\Delta\nu_{\text{gebunden}}$ Differenz der chemischen Verschiebung der diastereotopen Protonen im Komplex [Hz]

$\Delta\nu_{\text{frei}} = 0$ Hz im freien Liganden **157**

$X_{\text{frei}}, X_{\text{gebunden}}$ molare Verhältnisse des freien und des gebundenen **157**

Durch die Auswertung des ABX-Spinsystem nach höherer Ordnung^[255] erhält man Differenzen von 7 Hz (0.8 eq **157**) bis 29 Hz (0.2 eq **157**). Bei einer Auftragung nach Job (s. Abbildung 40) kann man erkennen, dass das Maximum der Kurve zwischen 0.5 und

0.67 liegt. Das bedeutet, dass es keine klare 1:1- oder 2:1-Stöchiometrie gibt, eine Annahme zweier aufeinander folgenden Bindungsereignisse ist jedoch damit in Einklang zu bringen.

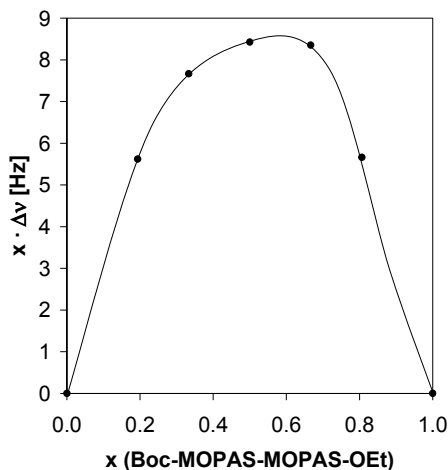


Abbildung 40: Auftragung nach Job für die Differenz der Verschiebungen der Protonen der zentralen Methylengruppe von **157** bei der Bindung an **160**.

Die Titrationsexperimente werden in verschiedenen Experimenten mit zwei unterschiedlichen Methoden durchgeführt. In zwei ersten Experimenten wird das Peptid in bestimmten Konzentrationen vorgelegt und **157** zugegeben (s. Abbildung 41). In drei weiteren Experimenten werden bestimmte molare Verhältnisse von **160** und **157** vorgelegt und mit CDCl_3 titriert (s. Abbildung 42). Diese Experimente reduzieren den Fehler aus der Selbstassoziation von **157**, da eine vollständige Verdünnungskurve mitberücksichtigt werden kann. Beide Methoden liefern nach Berechnung mit HypNMR annähernd gleiche Komplexbildungskonstanten. Bei einem 2:1-Modell mit zwei aufeinander folgenden Bindungen erhält man 89 l/mol und 31 l/mol nach der ersten Methode und 79 l/mol und 46 l/mol nach der zweiten Methode.

Aufgrund von Signal-Überlappungen in großen Konzentrationsbereichen können weder die Peptid-Protonen noch die MOPAS-Amid-Protonen zuverlässig zur Berechnung mit herangezogen werden.

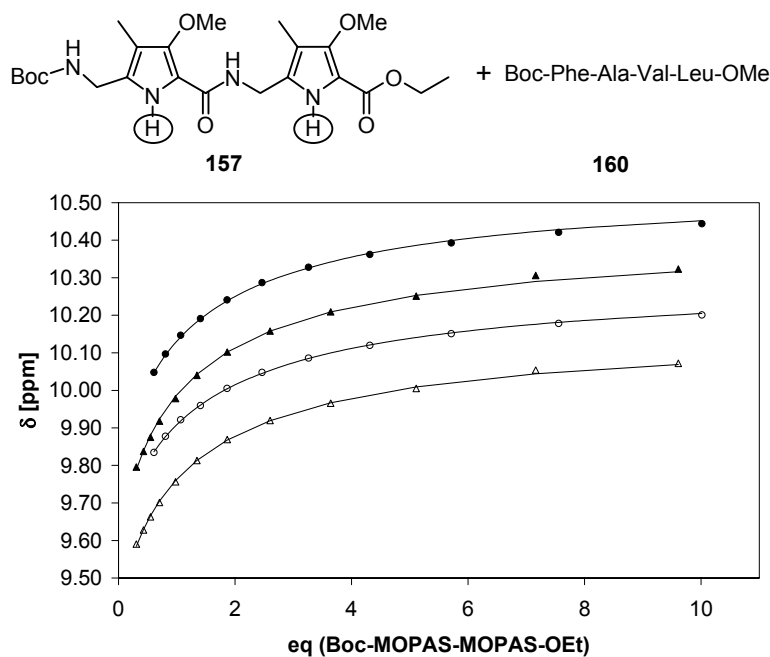


Abbildung 41: Chemische Verschiebung und berechnete chemische Verschiebung der beiden Pyrrol-Protonen von **157** bei der Titration von **160** nach Methode 1. Peptid-Vorlagekonzentrationen: 12.6 mol/l (●○), 7.98 mol/l (▲△). Verschiebungen: Py-NH1 (●▲) Py-NH2 (○△).

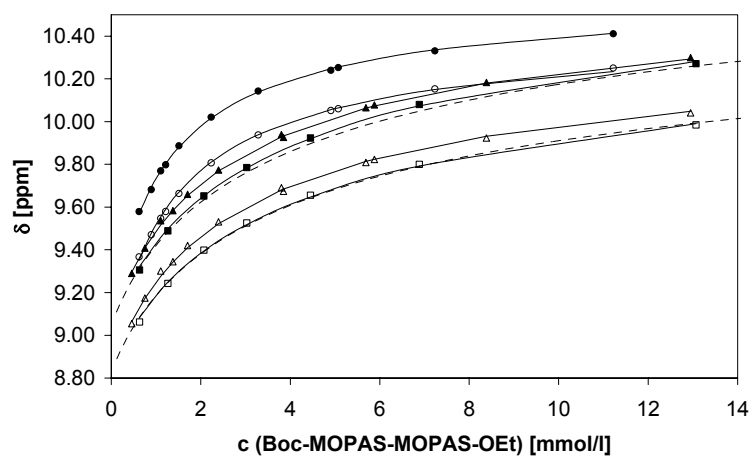


Abbildung 42: Chemische Verschiebung und berechnete chemische Verschiebung der beiden Pyrrol-Protonen von **157** bei der Titration von **160** nach Methode 2. Vorgelegte molare Verhältnisse X(**157**): 0.14 (●○), 0.50 (▲△), 0.91 (■□). Verschiebungen: Py-NH1 (●▲■) Py-NH2 (○△□). Verdünnungskurven von reinem **157**: (---)

2.3.4 Bindungsexperiment eines unlöslichen Peptids

Verantwortlich für die Unlöslichkeit von Amyloid-Plaques sind β -Faltblatt-Aggregate die durch das Lösungsmittel Wasser nicht aufgebrochen werden können. Auch kürzere Peptide können bereits durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen in verschiedenen Lösungsmitteln unlöslich sein. Um nachzuweisen, dass ein Oligomer des MOPAS-Bausteins in der Lage ist solche Aggregate aufzubrechen, wird die Löslichkeit eines Tetrapeptids mit und ohne Zusatz des dimeren MOPAS-Bausteins **157** untersucht. Als Peptid eignet sich hierfür Ac-Ala-Ala-Val-Leu-OMe (**161**), ein in Chloroform nahezu unlösliches Peptid. Bei Verwendung eines internen Standards, hier Dichlormethan, kann die $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie als quantifizierbare Untersuchungsmethode herangezogen werden. Zuerst wird die Löslichkeit des reinen Tetrapeptids in deuteriertem Chloroform bestimmt. Dazu suspendiert man einen Überschuss an **161** in 1 ml CDCl_3 mit einem Gehalt von 3.0 mmol/l CH_2Cl_2 , beschallt diese Suspension anschließend 5 Minuten mit Ultraschall und misst das Protonenspektrum der filtrierten Lösung. Der Vorgang wird dann mit einem Zusatz von 9 mg Boc-MOPAS-MOPAS-OEt (**157**) wiederholt. Aus dem Vergleich der Integrale der Peptid und MOPAS-Resonanzen mit dem Standard CH_2Cl_2 erhält man eine Löslichkeit von 0.46 mmol/l Tetrapeptid in Chloroform bzw. 3.9 mmol/l Tetrapeptid in Anwesenheit von 40 mmol/l **157** (s. Abbildung 43 und Abbildung 44). Aus diesen Daten geht hervor, dass der dimere MOPAS-Baustein in der Lage ist, die Aggregation eines Peptids aufzubrechen und weitere Aggregation zu verhindern.

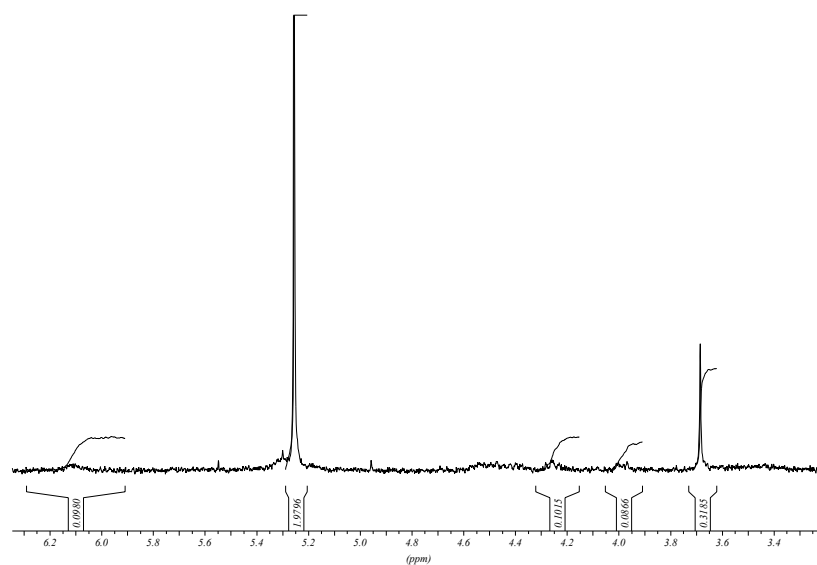


Abbildung 43: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Lösung von Ac-Ala-Ala-Val-Leu-OMe (**161**) mit internem Standard CH_2Cl_2 (3.0 mmol/l)

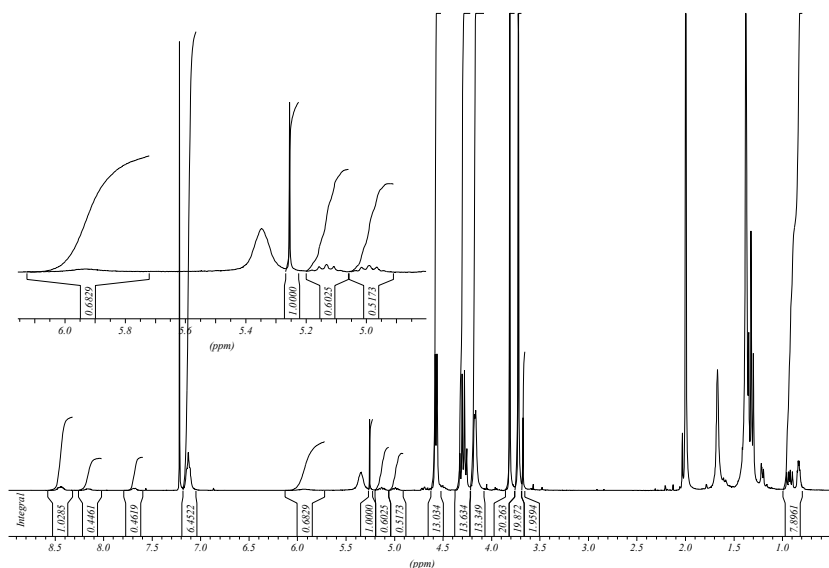


Abbildung 44: ^1H -NMR Spektrum der Lösung von Ac-Ala-Ala-Val-Leu-OMe (**161**) und Boc-MOPAS-MOPAS-OEt (**157**) mit internem Standard CH_2Cl_2 (3.0 mmol/l).

2.4 Intramolekulare Bindung

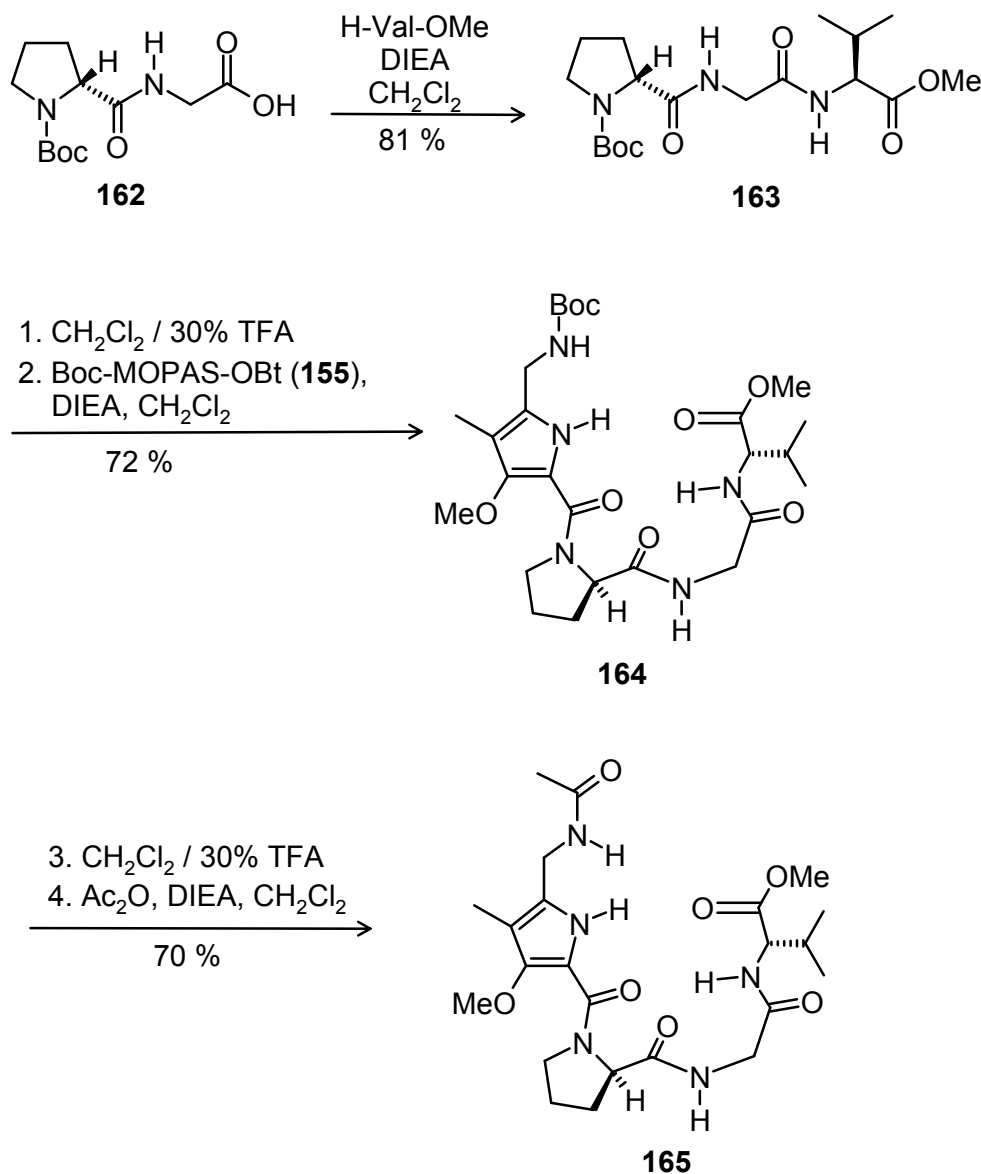
Aus den ^1H -NMR Titrationsexperimenten kann aufgrund der geringen Bindungskonstante keine Strukturinformation gewonnen werden. Ebenso ist eine Untersuchung mittels Circular dichroismus (CD)-Spektroskopie, die Informationen über die Sekundärstruktur eines Peptids liefert, nicht möglich. Hierfür würden geringere Konzentrationen (ca. $1 \cdot 10^{-5}$ mol/l) in Lösungsmitteln mit hoher optischer Durchlässigkeit, im Speziellen Acetonitril, Methanol oder Wasser, benötigt werden. Diese polareren Medien verringern die Bindungskonstante zusätzlich, so dass die CD-Spektroskopie keine Aussagen liefern kann.

Ein Ansatz, in kurzen Peptid-Sequenzen β -Faltblattstrukturen zu induzieren und zu untersuchen ist der Aufbau von β -Haarnadelschleifen.^[23] Eine Untersuchung der Arbeitsgruppe um *Gellman*^[26,256] ergibt, dass sich die Sequenz D-Pro-Gly als Promotor zur Ausbildung einer solchen kurzen β -Schleife eignet. Daher wird der MOPAS-Baustein an eine Seite, die Aminosäuren an die andere Seite der zentralen β -turn-Bausteine D-Prolin und Glycin gebunden und untersucht.

Die Synthese (s. Schema 30) startet bei dem kommerziell erhältlichen Dipeptid Boc-D-Pro-Gly-OH (**162**), an das die *O*-geschützte Aminosäure Valin gekuppelt wird. Anschließend wird die Boc-Schutzgruppe am Prolin mit Trifluoressigsäure entfernt und

mit dem Aktivester Boc-MOPAS-OBt (**155**) gekuppelt. Dieser wird dann anschließend entschützt und acetyliert. Die Kupplungs- und Entschützungsabbeuten liegen mit 70 bis 80 % im normalen Rahmen von Peptidkupplungen in Lösung.

Eine Röntgenstrukturanalyse des Tetrapeptids (s. Abbildung 45) zeigt eine Typ I' β -Haarnadelschleife mit Φ/Ψ -Winkel von $61.2^\circ/26.4^\circ$ für Prolin und $78.9^\circ/-3.1^\circ$ für Glycin. Typische Werte für Typ I' Schleifen liegen bei $60^\circ/30^\circ$ für die erste und $80^\circ/0^\circ$ für die zweite Aminosäure.^[9] Der Winkel Φ von Valin entspricht mit -131.4° dem typischen Winkel für β -Strang-Konformation, der Ψ -Winkel unterscheidet sich mit -168.1° vom β -Strang-Konformationswinkel von 130° , jedoch ist das Carboxy-Ende kein Amid und flexibler in der Konformation, daher kann über diesen letzten Konformationswinkel kaum eine Aussage getroffen werden.



Schema 30: Synthese der β -Haarnadelschleife **165**.

Die typische Wasserstoffbrücke zwischen den Aminosäuren i und $(i+3)$, liegt hier zwischen dem N-H von Valin und dem Carboxy-Sauerstoff von MOPAS bei 2.11 Å, die Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Pyrrol-NH und dem Carboxy-Sauerstoff des Valins bei 2.00 Å. Zusätzlich existiert noch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Glycin-NH und dem Prolin-Stickstoff mit einem Abstand von 2.44 Å.

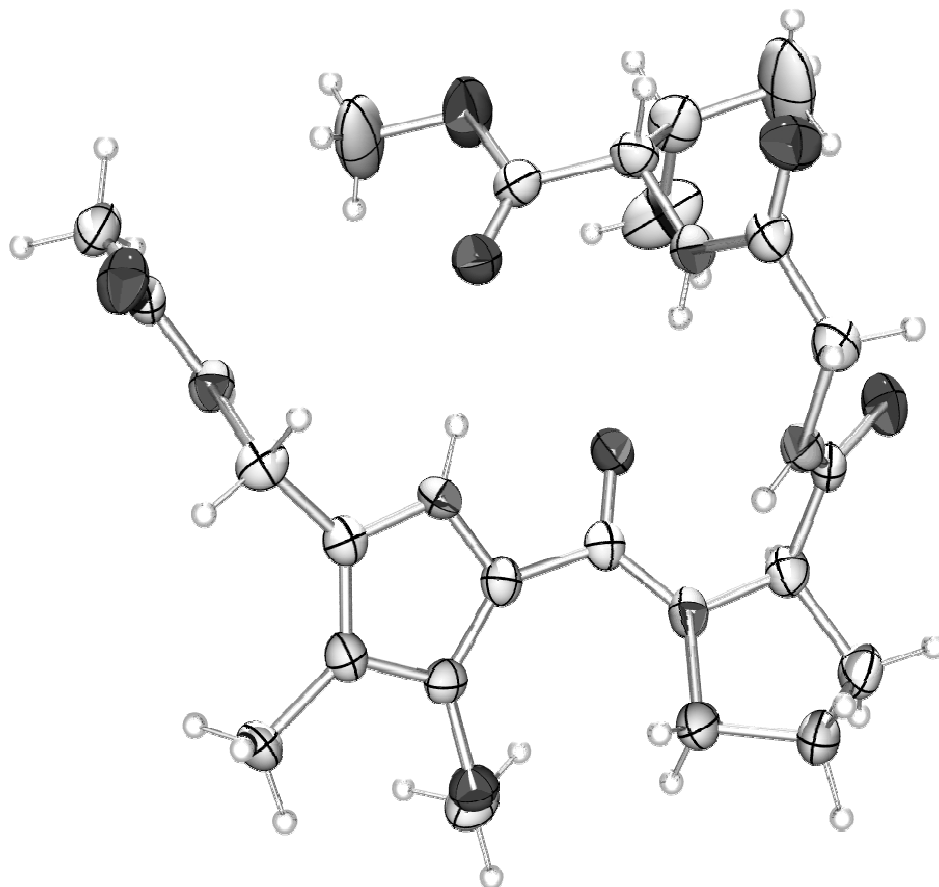


Abbildung 45: Kristallstruktur der Haarnadelschleife **165**.

Die Konformationsanalyse der Lösungsstruktur in CDCl_3 kann mit einem zweidimensionalen ROESY-Spektrum (s. Abbildung 46) durchgeführt werden. Dabei können unter anderem die Kreuzpeaks zugeordnet werden, die in Abbildung 47 mit Pfeilen gekennzeichnet sind. Der Kontakt 3-NH zu 15-NH, also Pyrrol-NH zum Valin-NH sprechen für eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Pyrrol-NH und dem Valin-Carboxy-Sauerstoff. Der analoge Kreuzpeak wird auch von *Haque* et al. bei der Untersuchung dieses Haarnadelschleifentyps gefunden.^[256] Ein schwacher Kreuzpeak kann zwischen dem Pyrrol-NH und den Valin-Methylgruppen, 15-NH zu 6-H identifiziert werden. Das Kreuzsignal zwischen 8-NH und 11-H, also zwischen dem Glycin-NH und

dem C_{β} -H von Prolin deutet auf eine Wasserstoffbrückenbindung des Glycin-NHs und dem Prolin-Stickstoff hin. Auch dieser Kontakt wird von *Haque* beschrieben.

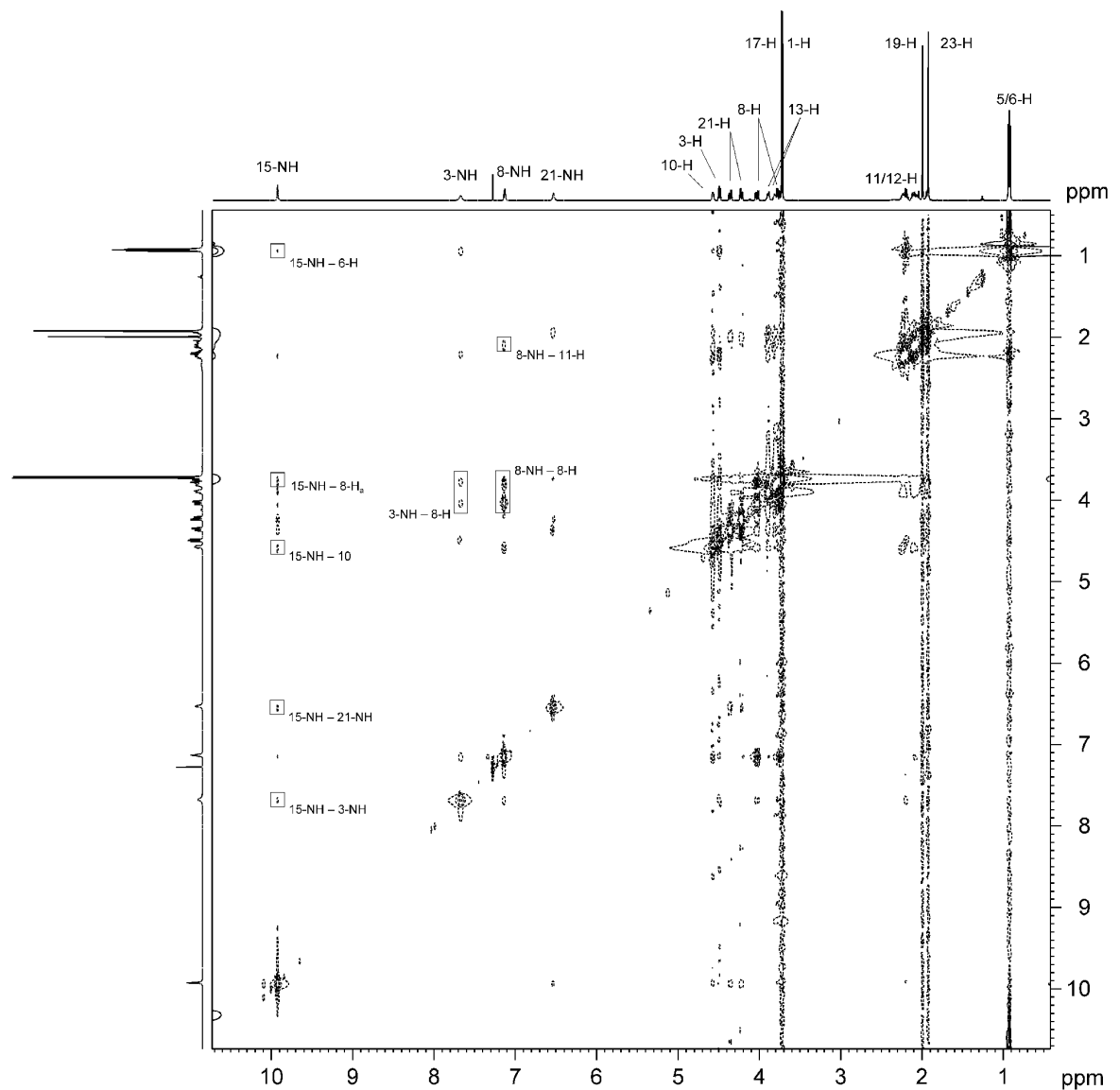


Abbildung 46: Phasensensitives ROESY-Spektrum der Verbindung **165** in $CDCl_3$. Kreuzsignale, die für die Konformationsaufklärung wichtig sind, sind hervorgehoben.

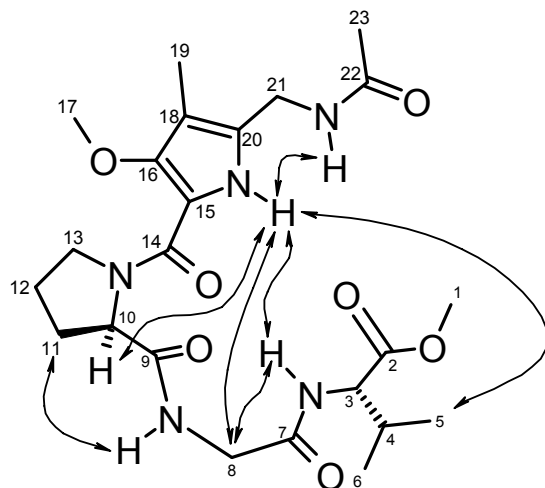
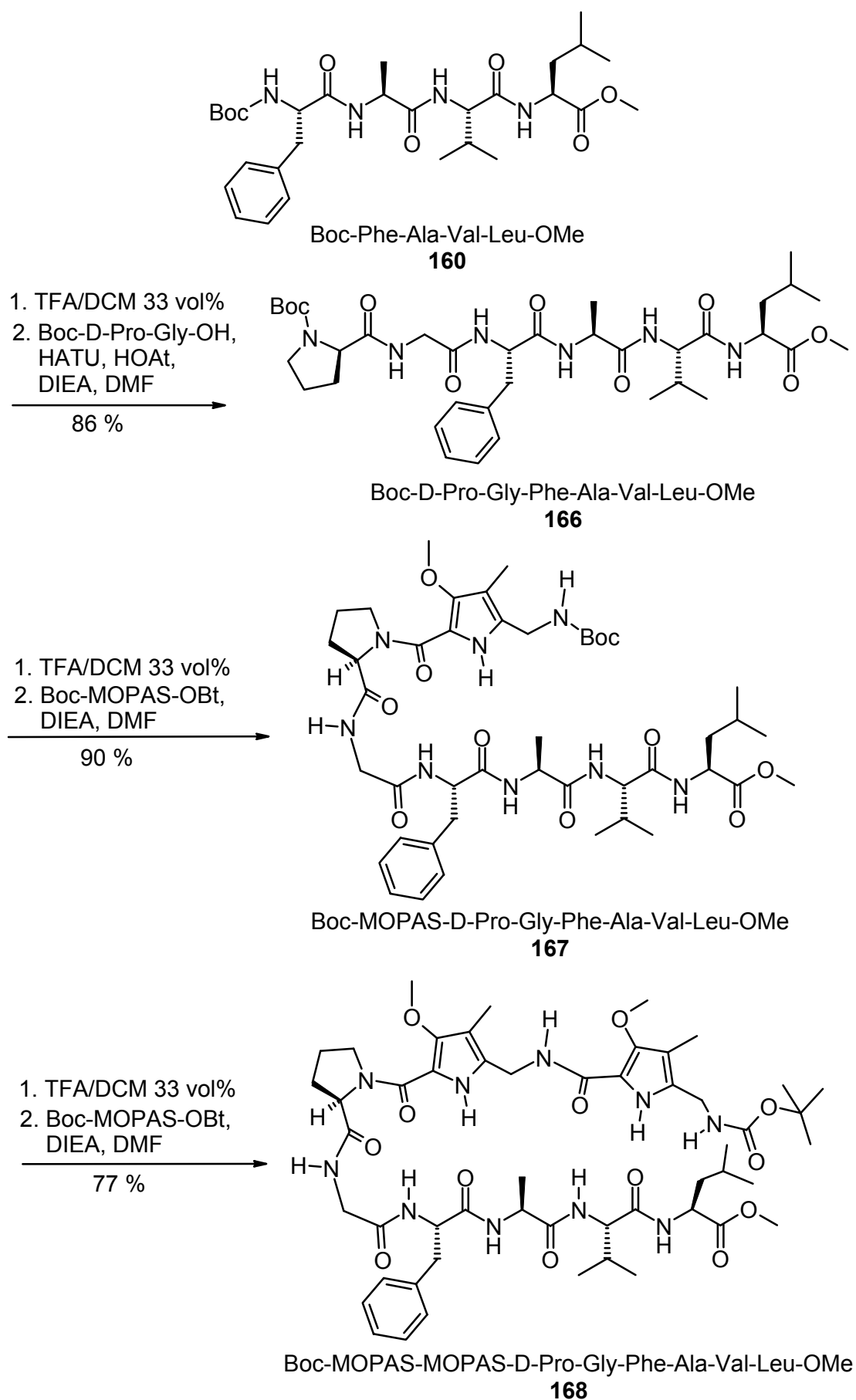


Abbildung 47: Nuclear-Overhauser-Wechselwirkungen in **165** (aus Abbildung 46)

Um auch entsprechende Kontakte zwischen einem MOPAS-Dimer und einem Tetrapeptid nachzuweisen, wird eine Haarnadelschleife mit längerem Peptidteil und zwei MOPAS-Einheiten synthetisiert (s. Schema 31). Dazu wird das Tetrapeptid **160** entschützt und wiederum mit dem zentralen Schleifenelement Boc-D-Pro-Gly-OH gekuppelt. Zweimalige Entschützung und Kupplung mit dem Aktivester Boc-MOPAS-OBt führt zur Haarnadelschleife **168**. Diese wird wiederum durch ROESY-Spektren auf die Nuclear-Overhauser-Wechselwirkungen hin untersucht, sowohl in deuteriertem Chloroform als auch in deuteriertem Dimethylsulfoxid.

Schema 31: Synthese der Haarnadelschleife **168**

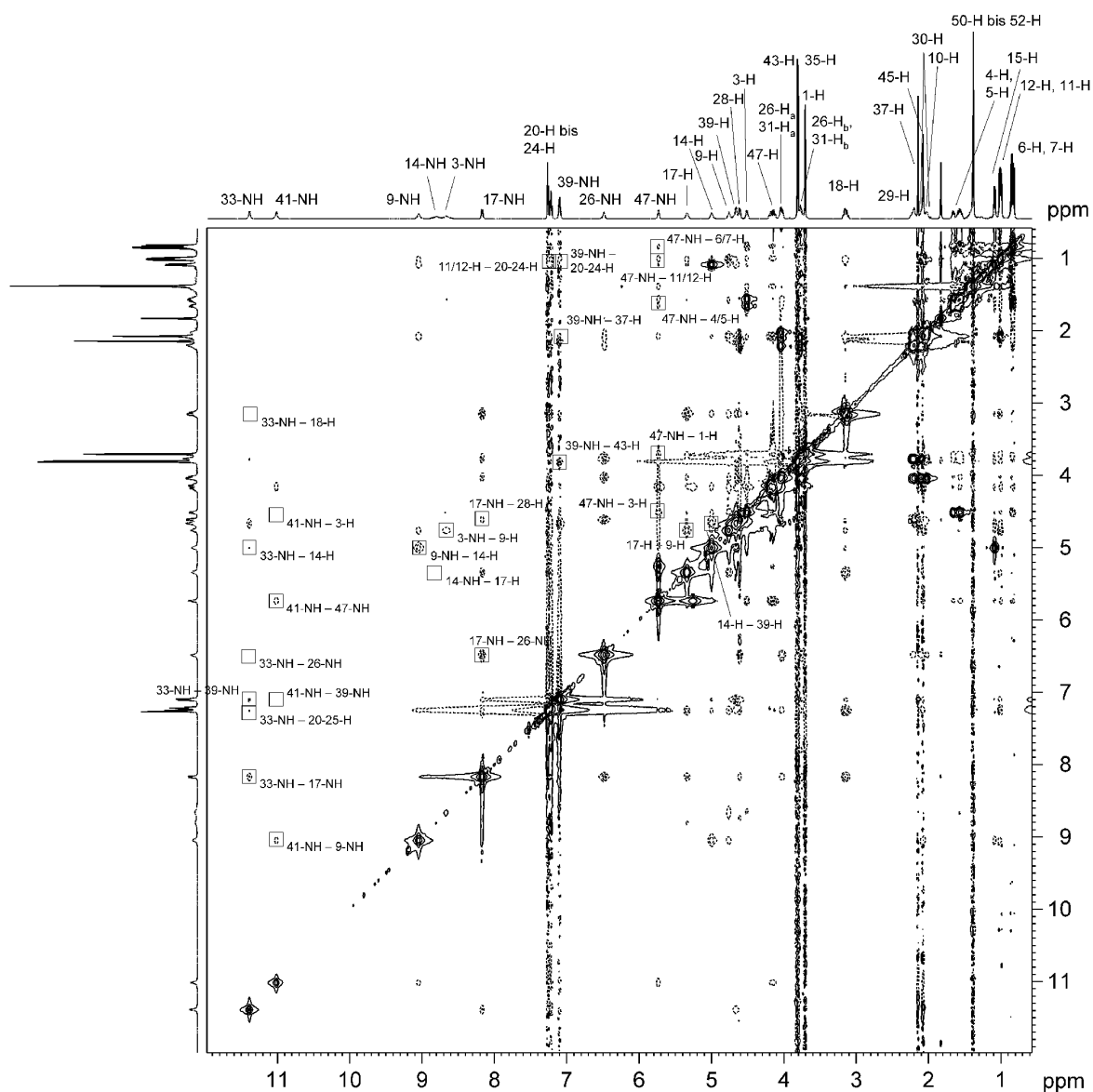


Abbildung 48: Phasensensitives ROESY-Spektrum der Verbindung **168** in CDCl_3 . Kreuzsignale, die für die Konformationsaufklärung wichtig sind, sind hervorgehoben.

In Chloroform gibt es eine große Anzahl von Kreuzsignalen zwischen beiden Armen der Schleife (s. Abbildung 48). Sie sind in Abbildung 49 mit Pfeilen gekennzeichnet.

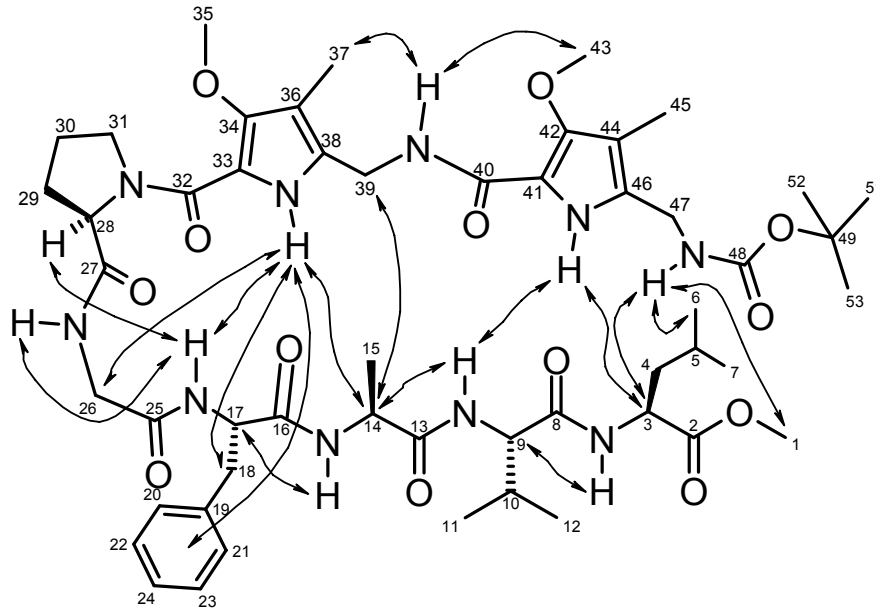


Abbildung 49: Nuclear-Overhauser-Wechselwirkungen in **168** in CDCl_3 (aus Abbildung 48).

Die Wechselwirkungen im mittleren Teil des Moleküls entsprechen den Kreuzsignalen, die auch bereits in **165** identifiziert sind. Fehlende Wechselwirkungen beruhen nicht zwangsläufig auf nicht-Existenz, sondern sind in manchen Fällen aufgrund von Signalüberlappungen nicht eindeutig identifizierbar. Eine Quantifizierung der Integrale ist aufgrund der Überlappungen der Signale geminaler Methylen- oder vicinaler Phenylprotonen nicht möglich.

Bei den Pyrrol-NHs kann eine Wechselwirkung zu den gegenüberliegenden Amidprotonen (33-NH - 17-NH, 41-NH - 9-NH) beobachtet werden. Vergleicht man die Integrale der beiden Kreuzsignale so wird ersichtlich, dass der Abstand zwischen dem zweiten MOPAS-NH und dem Amid-NH des Valins um den Faktor 1.1 höher ist als der Abstand des ersten MOPAS-NH zum Phe-NH. Zusätzliche schwache Kontakte bestehen zwischen den Pyrrol-NH-Protonen und den gegenüberliegenden Aminosäureresten (33-NH - 18-H und Phenyl-H). Darüberhinaus können weitere Kreuzsignale der Pyrrol-NH-Protonen, 33-NH und 41-NH, zu den C_α -H Protonen, 3-H und 14-H, identifiziert werden. Diese unterstützen die Annahme eines intensiven Kontakts der beiden Arme. Die in der Baustein-Planung hervorgehobene Wasserstoffbrückenbindung der Aminogruppe des ersten MOPAS-Bausteins und der Methoxygruppe des zweiten Bausteins kann durch das intensive Signal 39-NH zu 43-H verifiziert werden, das nahezu die gleiche Intensität wie 39-NH zu 37-H besitzt. Eine β -Strang-Konformation des Peptidarms kann aus den regelmäßigen intensiven Kreuzsignalen zwischen den NH Gruppen von Leu und Val und

den C_{α} -Hs der nächsten Aminosäure geschlossen werden, die so nur in einer gestreckten Anordnung des Peptids vorkommen können.

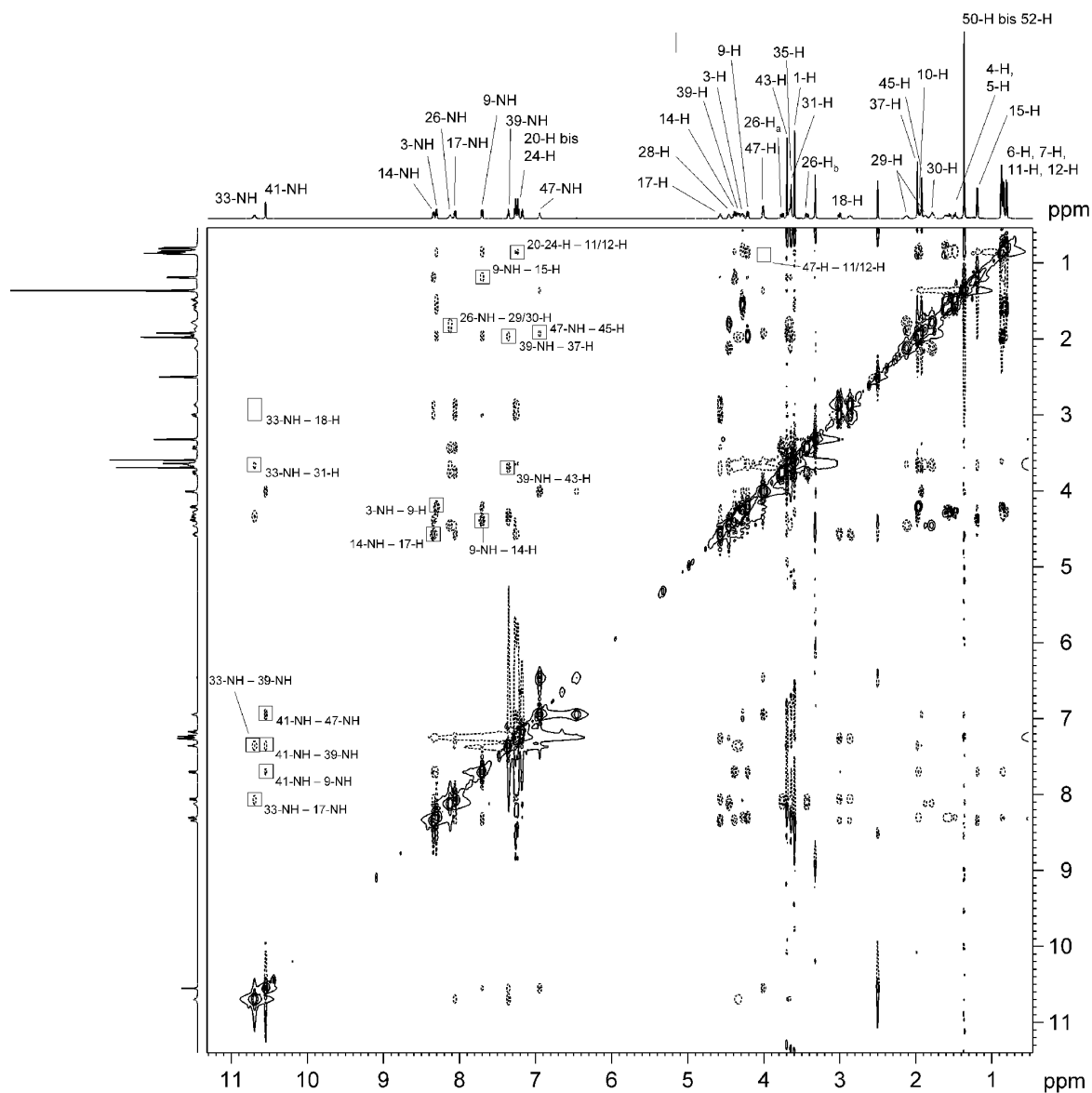


Abbildung 50: Phasensensitives ROESY-Spektrum der Verbindung **168** in $DMSO-d_6$. Kreuzsignale, die für die Konformationsaufklärung wichtig sind, sind hervorgehoben.

Die Analyse des ROESY-Spektrums von **168** in deuteriertem DMSO (s. Abbildung 50) ergibt weniger Kreuzsignale zwischen den beiden Armen der Verbindung. Jedoch können auch hier Kreuzsignale identifiziert werden, die auf eine Wechselwirkung der beiden Arme schließen lassen (s. Abbildung 51). Die wichtigsten Wechselwirkungen sind auch hier die der Pyrrol-NH-Protonen 33-NH und 41-NH zu den Amid-NHs von Phe (17-NH) und Val (9-NH). Ebenso ist die Wasserstoffbrücke 39-NH zur Methoxygruppe des zweiten MOPAS durch die Kreuzsignale mit 43-H und 37-H und die gestreckte Anordnung der

Aminosäuren im Peptidteil durch die intensiven Wechselwirkungen der NHs von Val, Leu und Ala zu den α -Wasserstoffen der nächsten Aminosäuren Leu, Ala und Phe erkennbar. Die Intramolekularität der Wechselwirkungen kann durch die Konzentrationsunabhängigkeit der nach innen zugewandten Signale nachgewiesen werden.

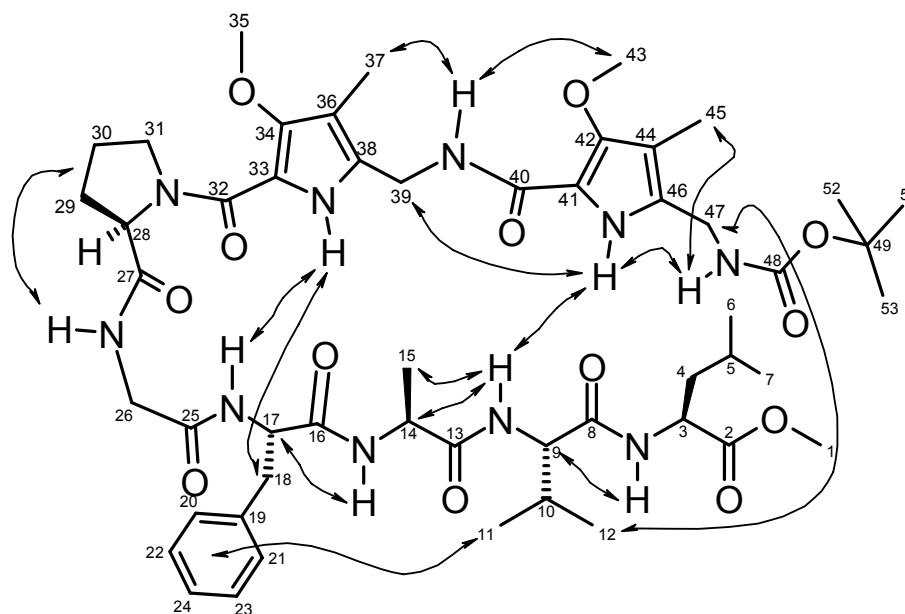


Abbildung 51: Nuclear-Overhauser-Wechselwirkungen in **168** in DMSO- d_6 (aus Abbildung 48).

Aus den Integralen der ROESY-Spektren ist eine Aussage über Abstände möglich,^[257] eine Normierung erfolgt durch den bekannten Abstand der geminalen Protonen des Glycins bzw. der Benzylgruppe des Phenylalanins. Einige Werte sind aufgrund von Überlappungen nicht bestimmbar bzw. mit großen Fehlern behaftet. Man kann jedoch einige Trends erkennen. So liegt der Abstand 33-NH - 17-NH bei 3.2 Å und 41-NH zu 9-NH bei 4.0 Å. Der Abstand vom zweiten MOPAS-Baustein zur Peptid-Seite ist also höher als der vom ersten MOPAS-Baustein. Die Abstände der Aminosäure-NHs (3-NH, 9-NH und 14-NH) zu den C_α -Hs der nächsten Aminosäuren (9-H, 14-H und 17-H) liegen bei 2.6 bis 2.7 Å, die Abstände innerhalb einer Aminosäure (9-NH - 9-H, 14-NH - 14 H und 17-NH - 17-H) bei 2.1 bis 2.2 Å und somit nahe an den Werten, wie man sie von einer idealen β -Strang Konformation erwarten würde (2.8 und 2.1 Å).

Auch eine Analyse der Kopplungskonstanten gibt Aufschluss über die Sekundärstruktur von Peptiden. Hohe Kopplungskonstanten sprechen für eine β -Strang Konformation. Allerdings sind die Werte nicht eindeutig, die Mehrdeutigkeit der *Karplus*-Kurve und Fehlerbreite der Funktion führt lediglich zu einer Einschränkung des

Konformationsbereichs.^[258] In der DMSO-Lösung können die Kopplungskonstanten der Amid-Protonen zu ihren α -ständigen C-H Protonen bestimmt werden, sie liegen mit 7.5 Hz (3-NH), 8.9 Hz (9-NH), 7.5 Hz (14-NH) und 8.6 Hz (17-NH) in dem typischen Bereich für β -Strang-Konformation.

Eine Aussage über Wasserstoffbrückenbindungen liefern temperaturabhängige $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Bei der Ausbildung von intramolekularen Wasserstoffbrücken beobachtet man einen Temperaturgradienten ($\Delta\delta/\Delta T$) von $< 2\text{-}3 \cdot 10^{-3}$ ppm/K bei den beteiligten NH-Signalen. Temperaturgradienten von über $4 \cdot 10^{-3}$ ppm/K weisen auf eine externe, zum Lösungsmittel zugewandte NH-Orientierung auf.^[258] Dabei werden die Temperaturgradienten aus historischen Gründen positiv angegeben, obwohl die heute übliche δ -Skala eigentlich negative Werte der Temperaturgradienten liefert. Bei der Verbindung **168** in DMSO beobachtet man das NH Signal zwischen den beiden MOPAS-Einheiten, 39-NH, mit einem Gradienten von $2.4 \cdot 10^{-3}$ ppm/K in dem Bereich, wo sicher davon ausgegangen werden kann, dass eine Wasserstoffbrücke vorliegt. Die Gradienten der zwei Amidsignale der Haarnadelschleife liegen in einem Bereich, in dem eine Wasserstoffbrücke nicht mit Sicherheit angenommen werden kann, (17-NH mit $4.0 \cdot 10^{-3}$ ppm/K und 26-NH mit $3.7 \cdot 10^{-3}$ ppm/K). Dagegen weisen die anderen Amid-Protonen, 3-NH mit $6.0 \cdot 10^{-3}$ ppm/K, 9-NH mit $5.5 \cdot 10^{-3}$ ppm/K, 14-NH mit $7.4 \cdot 10^{-3}$ ppm/K und 47-NH mit $4.5 \cdot 10^{-3}$ ppm/K, keine Wasserstoffbrückenbindungen auf. Die Temperaturgradienten der Pyrrol-Protonen liegen bei $6.6 \cdot 10^{-3}$ ppm/K (33-NH) und $5.8 \cdot 10^{-3}$ ppm/K (41-NH), jedoch können damit keine Aussagen über Wasserstoffbrücken getroffen werden, da es keine Vergleichswerte für Pyrrol-NH-Protonen in Wasserstoffbrückenbindungen gibt.

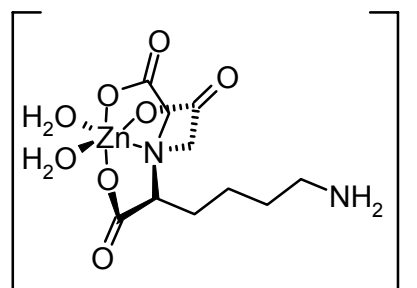
Zusammenfassend kann aus den vorliegenden Daten gefolgert werden, dass der Peptid-Arm sowohl in Chloroform als auch in DMSO eine β -Strang-Konformation aufweist. In beiden Fällen existiert eine Haarnadelschleife mit Wechselwirkungen der beiden Arme. Wasserstoffbrücken sind im Falle von Chloroform als Lösungsmittel durch die geringen Abstände der beteiligten NH-Protonen sehr wahrscheinlich, im Falle von DMSO als Lösungsmittel nur beim ersten MOPAS aufgrund der geringen Abstände und der Temperaturgradienten. Der zweite MOPAS-Baustein hat eine größere Entfernung zum Peptid-Teil, jedoch existieren auch hier Wechselwirkungen.

2.5 Peptidrezeptor für Peptide mit *N*-terminalem Histidin und Beeinflussung der Konformation

In Zusammenarbeit mit Michael Kruppa und Dr. Veronika Michelová wird ein Rezeptor synthetisiert und untersucht, der eine von Michael Kruppa entwickelte Histidin-bindende Gruppe und zwei Einheiten des MOPAS-Bausteins enthält.

Ziel ist es, einen Rezeptor aufzubauen, der eine starke Ein-Punkt-Wechselwirkung mit einem Peptid ausbildet. Dadurch können die schwächeren Wasserstoffbrückenbindungen anschließend „intramolekular“ das Rückgrat des Peptids binden. Durch die Anpassung des Peptidrückgrats an den β -Faltblatt-bindenden Teil des Rezeptors sollte sich die Konformation in eine β -Strang-Konformation umwandeln.

Ein Komplex aus Zn(II) und Nitrilotriessigsäure (NTA) vermag Histidin mit Bindungskonstanten von $>10^4$ l/mol zu binden.^[259] Verändert man den Komplex in der Art wie **169**, so ist es möglich den Histidin-bindenden Komplex an die Säuregruppen einer MOPAS-Einheit mittels Peptidkupplung kovalent zu binden.



169

Abbildung 52: Zn-NTA-Komplex zur Bindung an Histidin.

So konnte die Synthese des Rezeptors **170** (s. Abbildung 53) von Michael Kruppa durchgeführt werden.

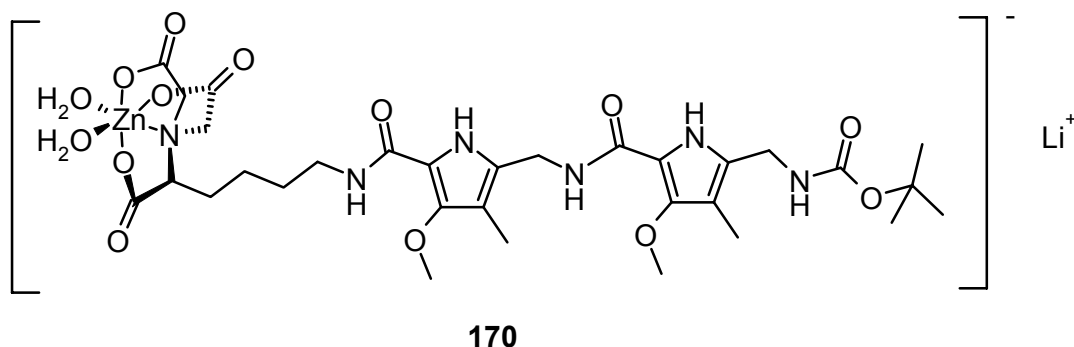


Abbildung 53: Rezeptor **170** mit Histidin- und β -Faltblatt-Bindungseinheit [Boc-(MOPAS)₂-NTA-Zn]Li.

Die Untersuchung der Bindung des Rezeptors **170** an H-His-Leu-Leu-Val-Phe-OMe erfolgt durch ¹H-NMR Spektroskopie in DMSO-d₆ durch Messungen von Dr. Veronika Michelová.

Dafür werden je 17.6 mmol in 0.6 ml DMSO-d₆ gelöst und Nuclear-Overhauser-Effekte durch NOESY-Spektren und Wasserstoffbrückenbindungen durch temperaturabhängige Spektren identifiziert. Dabei können vier intermolekulare NOE-Kreuzsignale eindeutig zugeordnet werden, die Zuordnung der anderen Kreuzsignale ist aufgrund von Signalüberlappungen nicht möglich. Aus den temperaturabhängigen ¹H-NMR-Messungen sind ebenfalls vier Wasserstoffbrückenbindungen durch Temperaturgradienten $< 3 \cdot 10^{-3}$ ppm/K identifizierbar (s. Abbildung 54), die Gradienten der Pyrrol-NH-Wasserstoffe sind mit 4.6 und $5.4 \cdot 10^{-3}$ ppm/K kleiner als die Werte der β -Haarnadelschleife **168**.

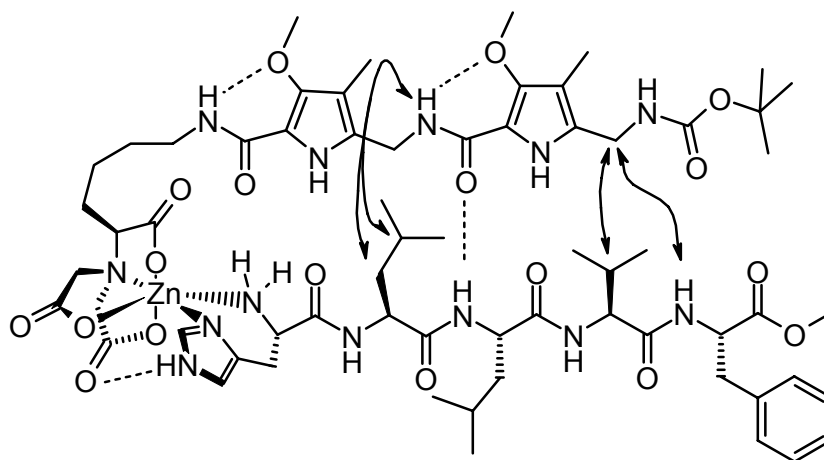


Abbildung 54: Komplex aus **170** und H-His-Leu-Leu-Val-Phe-OMe. Intermolekulare NOE-Kreuzsignale sind mit Pfeilen gekennzeichnet, Wasserstoffbrückenbindungen aus den temperaturabhängigen ¹H-NMR-Messungen mit gestrichelten Linien.

Aus den intramolekularen NOE-Kreuzsignalen innerhalb des Rückgrats des Peptids lassen sich nach Normierung auf die geminalen Protonen der CH₂-Gruppe des Histidins die Abstände der NH-Protonen zu den C_α-Protonen der selben bzw. der nächsten Aminosäure bestimmen. Sie liegen mit Werten von 2.8 bis 2.9 Å bzw. 2.1 bis 2.2 Å nahe an den theoretisch durch Berechnung der idealen β-Strang-Konformation erhaltenen Werten von 2.1 und 2.8 Å. Eine Bestimmung der ³J_{H,H} Kopplungskonstanten ist aufgrund der Signalverbreiterungen nicht möglich. Die Messungen sind zum Zeitpunkt des Abschlusses der Arbeit jedoch noch nicht vollständig, ebenso wird die Untersuchung in Wasser/DMSO-d₆-Gemisch fortgesetzt, um Rückschlüsse auf die Bindung und die Konformationsbeeinflussung in reinem Wasser ziehen zu können.

Um die Notwendigkeit des Zn-NTA-Teils für die Bindung zu untersuchen, wird ebenso ein äquimolares Gemisch aus Boc-(MOPAS)₂-OEt (**157**) und dem Peptid H-His-Leu-Leu-Val-Phe-OMe vermessen. In dem NOESY-Spektrum sind keine intermolekularen Signale erkennbar, eine Wechselwirkung der beiden Moleküle ohne Histidin-Bindungseinheit ist daher ausgeschlossen.

Aufgrund der vorliegenden Daten kann somit die Komplexierung des Histidins durch die Histidin-Bindungseinheit des Rezeptors **170** und die Wechselwirkung der konformationsbeeinflussenden MOPAS-Einheit mit dem Peptid bewiesen werden. Ebenso ist eine β-Faltblatt-Struktur des Peptids aufgrund der regelmäßigen Protonen-Abstände innerhalb des Peptid-Rückgrats sehr wahrscheinlich. Die Wasserstoffbrückenbindungen der Pyrrol-NHs können aufgrund fehlender Vergleichswerte nicht verifiziert werden. Jedoch macht die Wasserstoffbrückenbindung des Leucins zur Carboxygruppe des zweiten Pyrrols die parallel dazu liegende Wasserstoffbrückenbindung des Pyrrol-NHs sehr offensichtlich.

2.6 Chiraler MOPAS-Baustein

Bisher existieren nur wenige umfassende Untersuchungen zu Seitenketten-Wechselwirkungen in β -Faltblatt-Strukturen.^[260,261] Der Grund hierfür dürfte in der Tendenz möglicher β -Faltblatt-bildender Peptide zur Aggregation liegen. Der in neueren Arbeiten zumeist verwendete Ansatz ist daher das Studium der intramolekularen Wechselwirkung durch die Untersuchung der Bildung und Stabilität von β -Haarnadelschleifen mit unterschiedlichen Aminosäuren und damit auch unterschiedlichen Seitenketten-Wechselwirkungen.^[23,261-263]

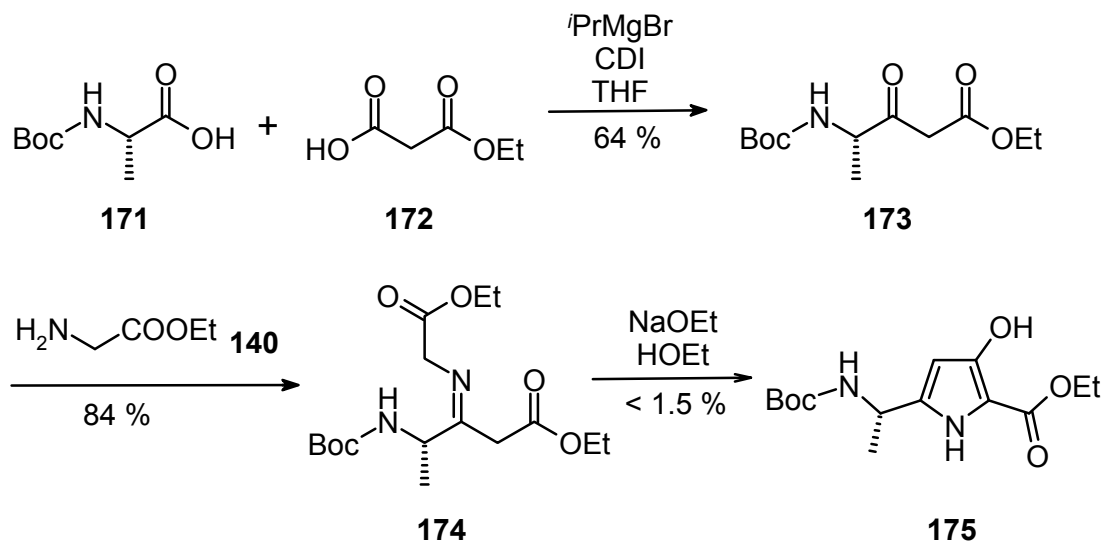
Eine bessere Methode zur Untersuchung der Auswirkungen von Seitenkettenwechselwirkungen auf die Ausbildung von intermolekularen β -Faltblättern ist die Verwendung von Peptid-Mimetika, die nur zu einer Seite hin aggregieren können und sich somit nicht durch Bildung von unlöslichen Aggregaten der Untersuchung in Lösung entziehen. Hierfür eignen sich die Methoxypyrrrolaminosäuren nach stereoselektiver Einführung von Seitenketten.

Die Synthese von chiralen Molekülen kann entweder durch die Einführung eines neuen Chiralitätszentrums und somit durch eine stereoselektive Synthese durchgeführt werden, oder durch Verwendung von Ausgangssubstanzen aus dem natürlichen Pool von chiralen Molekülen, wie Zucker oder Aminosäuren. Diese sind aufgrund ihrer umfassenden Vorkommen billig und einfach erhältlich. Daher wird zunächst die Möglichkeit betrachtet, die notwendigen Seitenketten durch natürliche Aminosäuren aufzubauen.

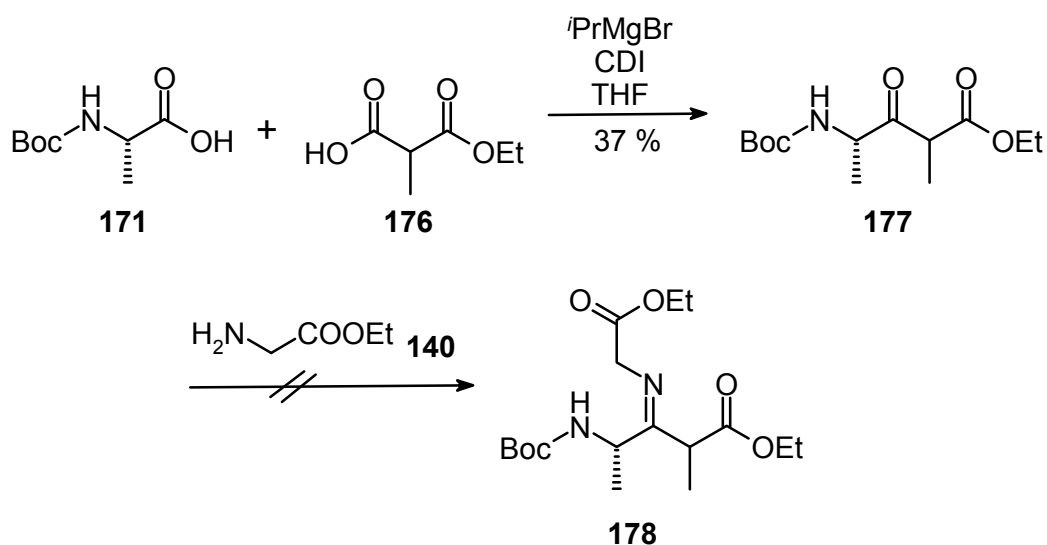
2.6.1 Synthese ausgehend von natürlichen chiralen Aminosäuren

In einer Art Esterkondensation (s. Schema 32) ist es nach Literaturvorschrift^[264] möglich den Boc-geschützten γ -Amino- β -Keto-ester **173** aufzubauen. Vermischt man diesen mit dem frisch aus dem Hydrochlorid freigesetzten Glycinethylester, so fällt das Imin **174** aus dem Gemisch aus. Durch eine anschließende intramolekulare Kondensation sollte es möglich sein, das Hydroxypyrrrol aufzubauen. Nach saurer Aufarbeitung der basischen ethanolischen Lösung kann aber nur ein kleiner Teil des Produkts gewonnen werden. In dem nur wenig ausfallenden Feststoff kann der gewünschte Hydroxypyrrrolester durch Massenspektrometrie nachgewiesen werden, die Ausbeute beträgt weniger als 1.5 %. Weiteres Produkt kann weder in der wässrigen Lösung nachgewiesen, noch daraus isoliert werden.

Eine analoge Synthese mit zusätzlicher Methylgruppe am C-2 der Malonsäure (**176**, Schema 33) scheitert bereits bei der Synthese des Imins **178**. Hier verhindert der zusätzliche sterische Anspruch der Methylgruppe den Angriff an der Carbonylgruppe.



Schema 32: Aufbau eines chiralen Hydroxypyrrols durch Verwendung einer Aminosäure aus dem natürlichen chiralen Pool.

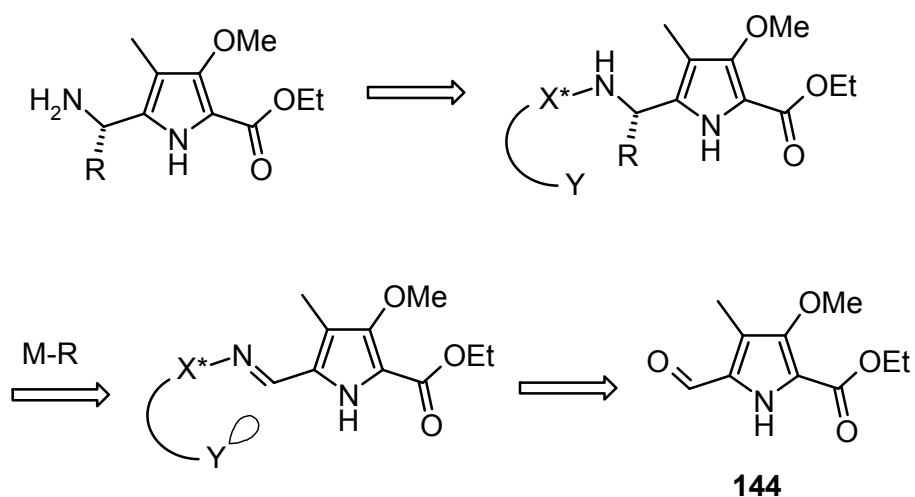


Schema 33: Versuch des Aufbaus eines chiralen Hydroxypyrrols durch Verwendung einer Aminosäure aus dem natürlichen chiralen Pool.

2.6.2 Synthese durch asymmetrische Induktion

Da der Weg über natürliche Aminosäuren das chirale Hydroxy- oder Alkoxyppyrrrol nicht in ausreichenden Mengen liefert, wird der zweite mögliche Weg beschritten, der stereoselektive Aufbau eines neuen chiralen Zentrums. Das Konzept hierfür wird aus

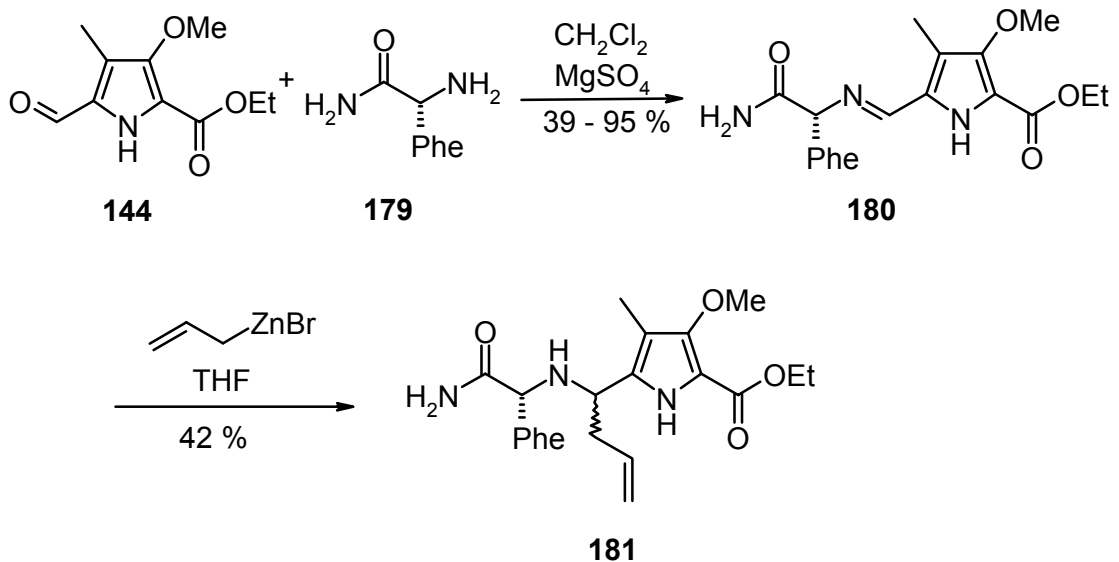
Schema 34 ersichtlich.^[265] Durch Bildung eines chiralen Imins, ausgehend vom Aldehyd **144**, mit einem koordinierenden Heteroatom (Y mit freiem Elektronenpaar) sollte es möglich sein, ein Metallorganyl von einer der beiden diastereotopen Seiten des Pyrrols zu addieren. Diese koordinative Stelle ist in der Lage den Übergangszustand der 1,2-Addition durch Chelatisierung zu stabilisieren,^[266] ein Effekt, der als Chelat-Kontrolle bezeichnet wird.^[267] Nach Abspaltung des chiralen Auxiliars kann schließlich der freie chirale Aminoester erhalten werden.



Schema 34: Konzept zur Synthese des chiralen Methoxypyrrols.

Ein solches Auxiliar, das in der Literatur hierfür Verwendung findet ist das Phenylglycinamid.^[267]

Das kommerziell erhältliche D-Phenylglycinamid **179** kann in 39 bis 95 %, je nach Bedingungen (Details im Experimentellen Teil) zum Imin **180** umgesetzt werden. Eine HPLC-Analyse ergibt allerdings, dass das Imin nur mit einem ee-Wert von etwa 60 % gewonnen werden kann. Daher werden verschiedene Bedingungen getestet, wobei dieser ee-Wert nahezu unabhängig vom Lösungsmittel und von der Reaktionszeit ist. Lediglich in refluxierendem Chloroform unter Zugabe von 2 - 5 % Toluolsulfonsäure sinkt die Enantiomerenausbeute auf 50 %. Eine Untersuchung der Ausgangsverbindung ergibt schließlich, dass diese nicht der beschriebenen Reinheit entspricht und selbst nur einen Enantiomerenüberschuß von, je nach Charge, 30 – 60 % aufweist.



Schema 35: Bildung des chiralen Imins **180** und 1,2-Addition eines Zn-Organyls.

Dennoch ist es möglich, die Verbindung **180** durch Umkristallisation aus Aceton aufzureinigen. Das Racemat ist schwerer löslich als das im Überschuss befindliche Enantiomer, somit erhält man durch fraktionierende Kristallisation 3 Fraktionen, wobei die dritte Fraktion (s. Abbildung 55 unten) nahezu enantiomerenrein ist. Ein Kristall der enantiomerenreinen Verbindung kann durch Röntgenstrukturanalyse untersucht werden, er kristallisiert in der Raumgruppe P21 (s. Abbildung 56).

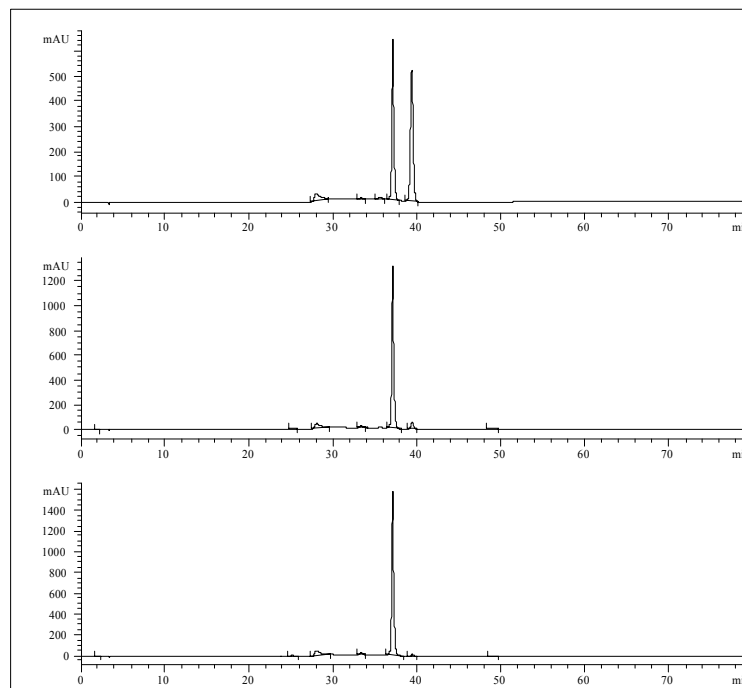


Abbildung 55: Analytische Chromatogramme dreier Fraktionen der Umkristallisation der Verbindung **180**. Die Löslichkeit des reinen Enantiomers (unten) ist größer.

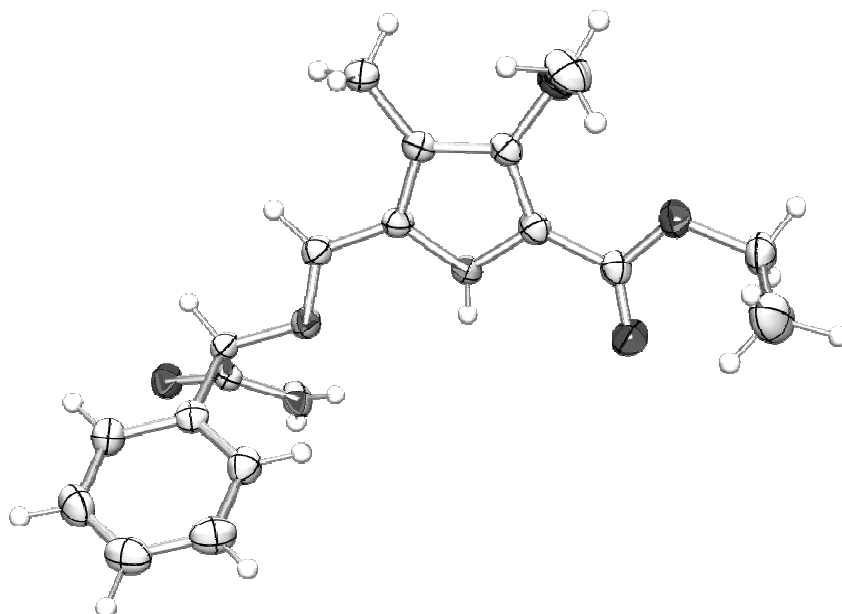


Abbildung 56: Kristallstruktur der enantiomerenreinen Verbindung **180**.

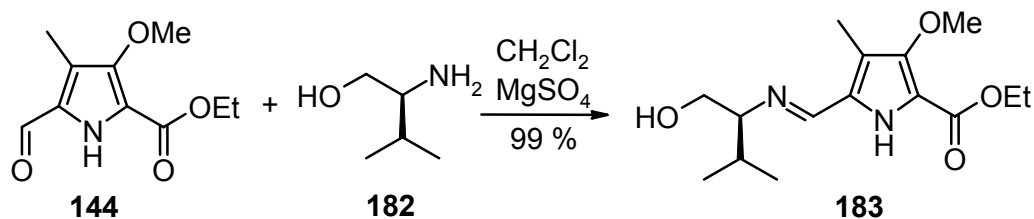
Die Addition der Zink-allyl-Verbindung an das (in diesem Falle noch nicht aufgereinigte) Imin **180** erfolgt schließlich mit 42 % Ausbeute zur Verbindung **181** (s. Schema 35).

Jedoch wird dieser Weg aufgrund der schlechten Verfügbarkeit der enantiomerenreinen Ausgangsverbindung und der geringen Ausbeute der 1,2-Addition nicht weiter verfolgt und andere Imin-Verbindungen untersucht.

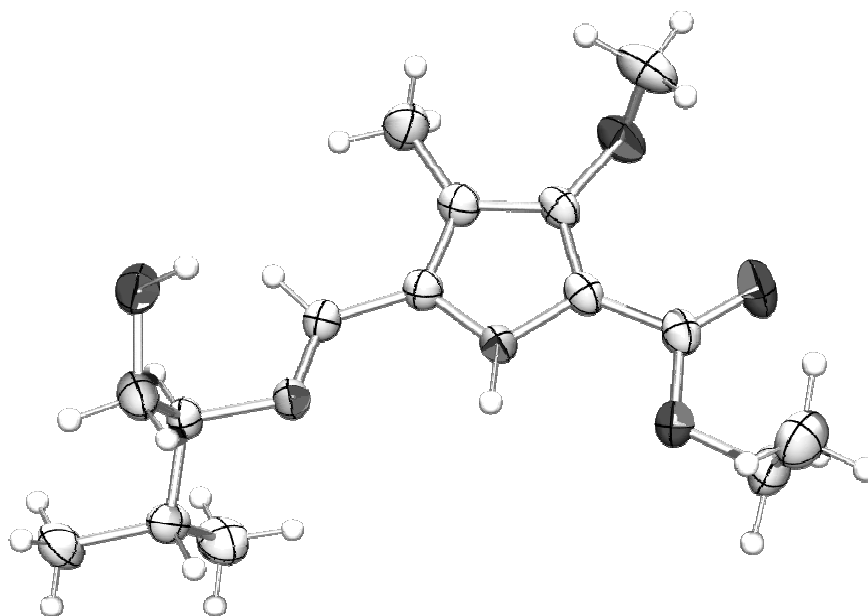
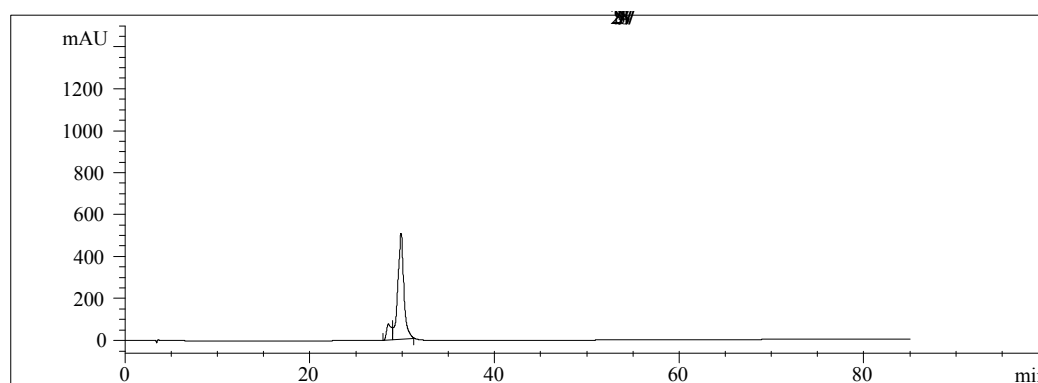
Andere chirale Amine mit chelatisierendem Effekt auf die 1,2-Addition sind Valinol und Phenylglycinol. Die asymmetrische Induktion dieser beiden Amine wurde sehr intensiv von Takahashi et al. untersucht.^[268-272]

Zuerst wird die Bildung der Imine aus diesen chiralen Aminoalkoholen und dem Aldehyd **144** untersucht.

Die Synthese des Imins aus dem Aldehyd **144** und L-Valinol (**182**) erfolgt mit 99 % Ausbeute (s. Schema 36). Dieses wird kristallin erhalten und kann mittels Röntgenstrukturanalyse (Raumgruppe P21, s. Abbildung 57) und HPLC untersucht werden. Das HPLC-Chromatogramm zeigt eine kleine Schulter neben dem Hauptpeak, der von dem anderen Enantiomer stammen könnte.

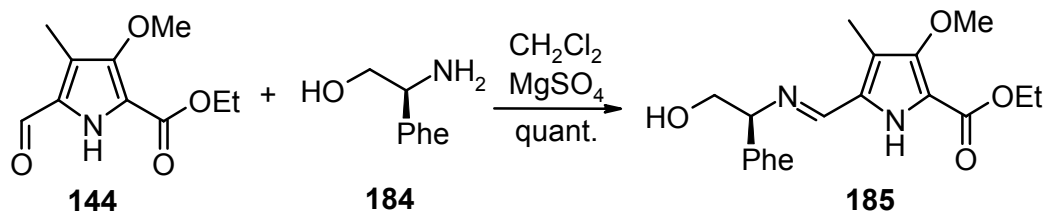


Schema 36: Bildung des Imins aus L-Valinol.

Abbildung 57: Kristallstruktur des chiralen Imins **183**.Abbildung 58: Chromatogramm der Verbindung **183**.

Die Synthese des Imins **185** aus dem L-Phenylglycinol **184** (s. Schema 37) erfolgt ebenfalls vollständig. Auch hier wird die Struktur durch Röntgenstrukturanalyse verifiziert (Raumgruppe P21, s. Abbildung 59) und die Enantiomerenreinheit mittels HPLC untersucht. Zum Vergleich hierfür wird ebenso das Imin aus D-Phenylglycinol (ent-**185**) hergestellt. In den Chromatogrammen beider chiralen Imine (s. Abbildung 60 unten) ist das

jeweils andere Enantiomer nicht nachweisbar. Ein Chromatogramm des Racemats (s. Abbildung 60 oben) beweist, dass beide Enantiomere auch nebeneinander nachgewiesen werden können.



Schema 37. Bildung des Imins aus L-Phenylglycinol.

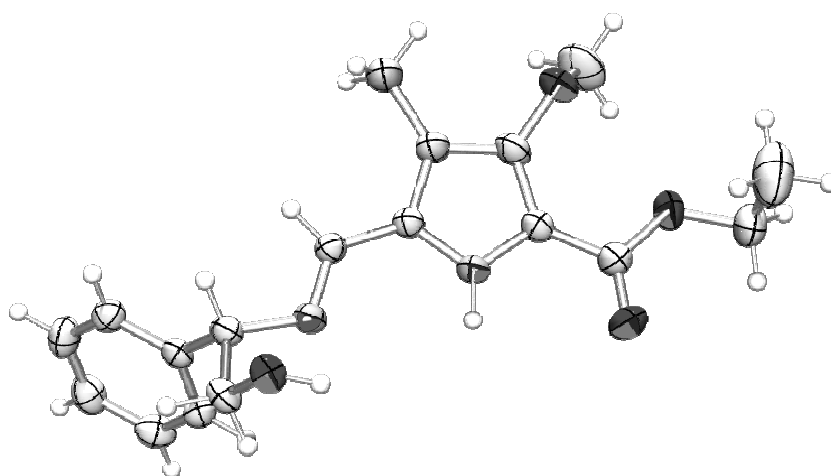


Abbildung 59: Kristallstruktur des chiralen Imins **185**.

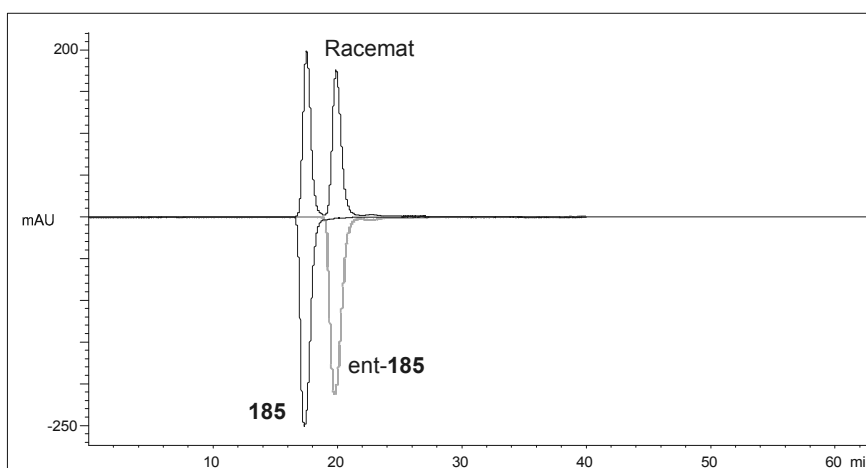
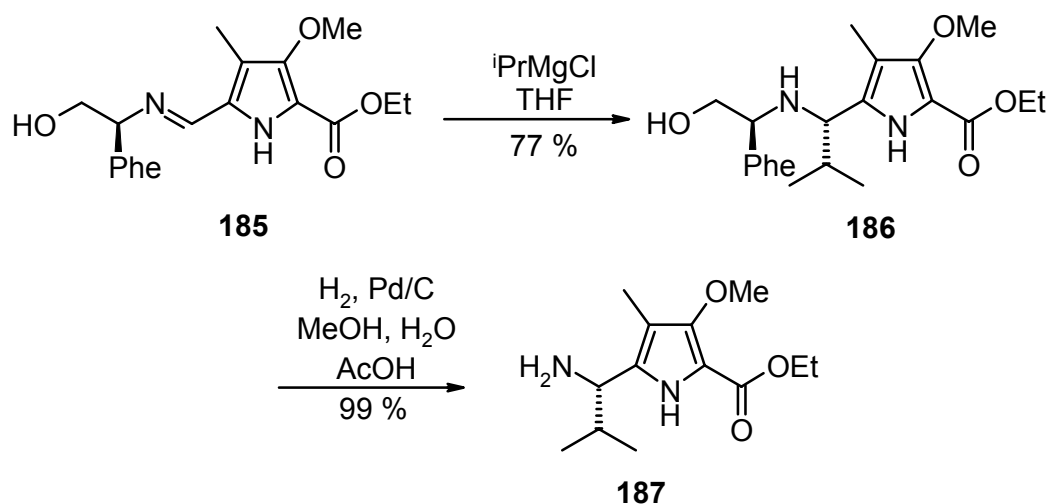


Abbildung 60: Chromatogramm der chiralen Imine aus Phenylglycinol. Oben: Chromatogramm des Racemats **185** und ent-**185**, unten: Chromatogramm von **185** (schwarz) und ent-**185** (grau).

Aufgrund dieser Ergebnisse und der erwarteten einfacheren Abspaltung des chiralen Auxiliars aus Verbindung **185** wird dieses Imin für die nachfolgende 1,2-Addition verwendet.

Die Addition von *iso*-Propylmagnesiumchlorid erfolgt in THF mit 77 % und die Abspaltung des chiralen Auxiliars durch Hydrierung bei einem Druck von 10 bar mit 10 % Pd auf Aktivkohle als Katalysator nahezu quantitativ, man erhält den Baustein H-ⁱPrMOPAS-OEt (**187**, Schema 38). Beide Schritte werden durch HPLC auf Enantiomeren- bzw. Diastereomerenreinheit überprüft. Sowohl bei der Addition an **185** als auch an dessen Enantiomer *ent*-**185** wird nur ein Signal im Chromatogramm detektiert (s. Abbildung 61), d.h., dass die beiden Enantiomeren **186** und *ent*-**186** einzeln detektierbar sind. Es kann bei diesem ersten Schritt jedoch noch nicht sicher auf die Diastereoselektivität der Addition geschlossen werden, da nicht bekannt ist, ob auch die jeweiligen Diastereomere im analytischen Chromatogramm voneinander getrennt werden könnten. Erst die Analyse des Amins **187** und dessen Enantiomer *ent*-**187** ergibt, dass in keinem der beiden Fälle das andere Enantiomer im HPLC-Chromatogramm (s. Abbildung 62) nachweisbar ist. Ein Chromatogramm des Racemats kann auch hier beweisen, dass beide Verbindungen einzeln nebeneinander detektierbar sind.

Somit kann geschlossen werden, dass die 1,2-Addition an das chirale Imin **185** mit einer Diastereoselektivität von >99:1 stattfindet und beide Amine **187** und *ent*-**187** durch diese Synthese enantiomerenrein erhalten werden können.



Schema 38: 1,2-Addition an das Imin und Abspaltung des Auxiliars zum chiralen ⁱPrMOPAS (**187**).

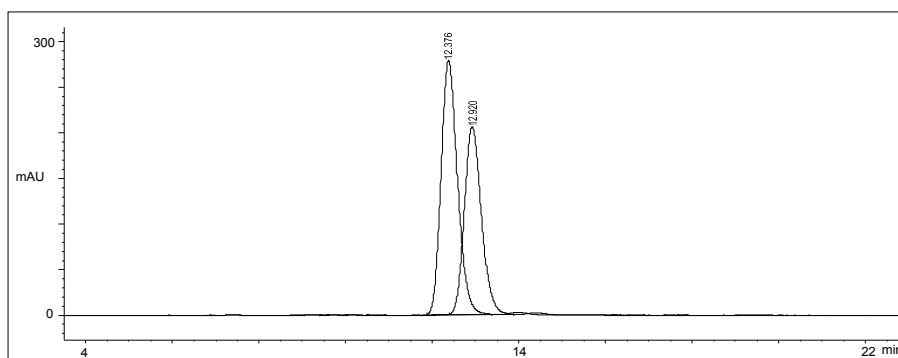


Abbildung 61: Chromatogramme der Verbindungen **186** (Signal bei 12.4 Minuten) und ent-**186** (Signal bei 12.9 Minuten).

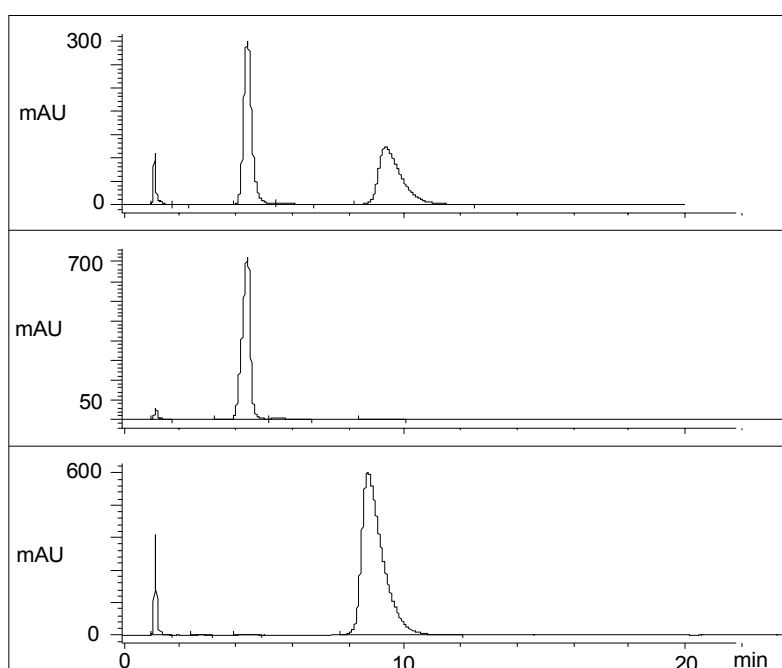
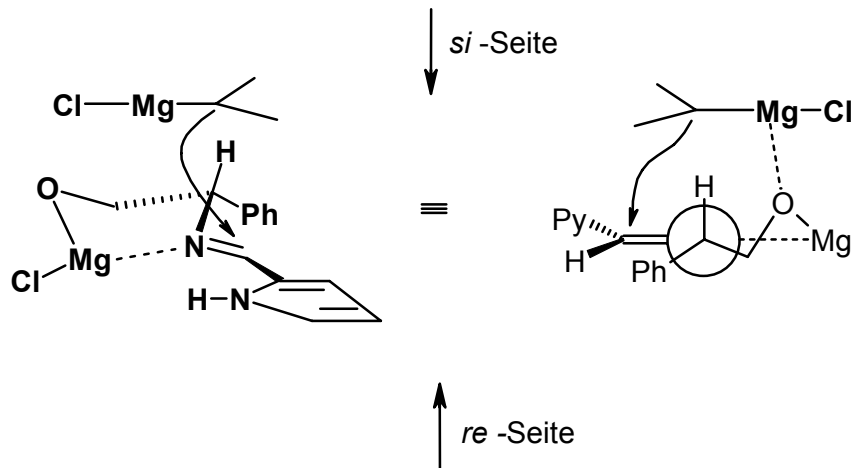
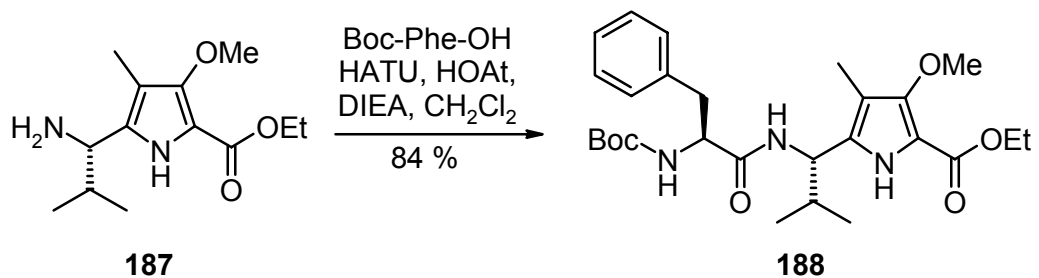


Abbildung 62: Analytische Chromatogramme der Verbindungen ent-**187** (unten), **187** (mitte) und dem Racemat (oben).

Eine Aussage über die absolute Konfiguration ist somit aber noch nicht möglich. Betrachtet man sich den Mechanismus (s. Abbildung 63),^[269] so können erste Überlegungen dazu angestellt werden. Bei Zugabe von *iso*-Propylmagnesiumchlorid zum Imin **185** wird zuerst ein Proton vom Alkohol abstrahiert. Das frei gewordene Magnesiumion wird durch das Alkoholat und das freie Elektronenpaar des Imins koordinativ gebunden. Anschließend greift ein zweites Molekül *iso*-Propylmagnesiumchlorid von der sterisch weniger gehinderten Seite, der *si*-Seite an und es entsteht das S-konfigurierte Amin, das der Konfiguration der natürlichen L-Aminosäuren entspricht.

Abbildung 63: Mechanismus der nucleophilen 1,2-Addition an das Imin **185**.

Die absolute Konfiguration wird schließlich durch die Kristallstruktur des Dipeptids **188** verifiziert. Dafür wird Boc-L-Phenylalanin unter Standardpeptidkuppelungsbedingungen an das Amin H-(S)-*i*PrMOPAS-OEt (**187**) gebunden und das Produkt **188** mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht. Abbildung 64 zeigt die S-Konfiguration von *i*PrMOPAS neben der natürlichen S-Konfiguration des Phenylalanins.

Schema 39: Synthese des Dipeptids Boc-Phe-(S)-*i*PrMOPAS-OEt (**188**).

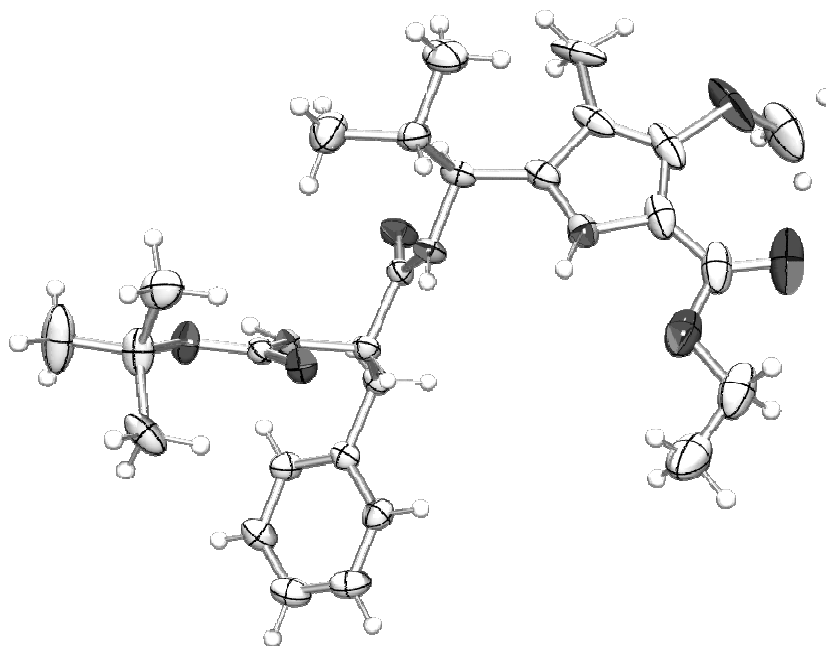
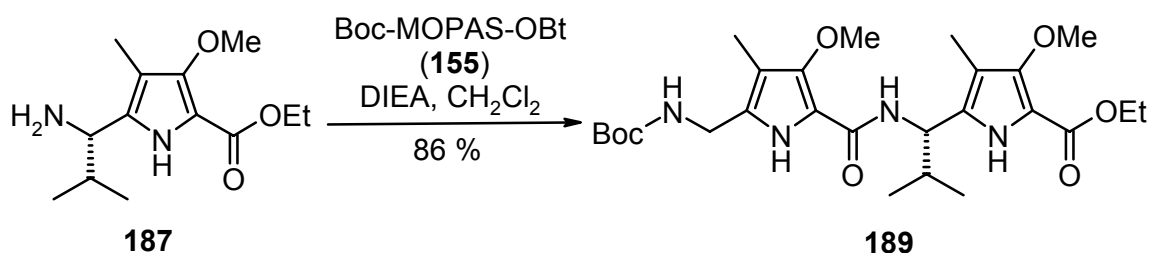


Abbildung 64: Kristallstruktur des Dipeptids Boc-Phe-(S)-ⁱPrMOPAS-OEt (**188**, Raumgruppe P1).

2.6.3 Bindungsstudien der chiralen Verbindung

In den folgenden Bindungsstudien soll die Seitenkettenwechselwirkung des chiralen (S)-ⁱPrMOPAS-Bausteins untersucht werden. Um die Bindungsaffinität zu erhöhen wird der Baustein an einen anderen MOPAS-Baustein gekuppelt (s. Schema 40).



Schema 40: Kupplung zur chiralen Verbindung Boc-MOPAS-(S)-ⁱPrMOPAS-OEt (**189**).

Anschließend werden ¹H-NMR Titrationsexperimente mit den Peptiden Ac-Ala-Ile-OMe und Ac-Ile-Ala-OMe in deuteriertem Chloroform durchgeführt.

Hierfür wird in beiden Fällen eine 10.4 mM Lösung des Peptids vorgelegt und mit einer 40.8 mM Lösung **189** titriert. Allerdings lässt sich nahezu kein Unterschied in den beiden Titrationskurven (s. Abbildung 65) feststellen. Ein Grund hierfür dürfte die erheblich höhere Selbstaggregation des Bausteins **189** selbst sein, sie liegt mit einer

Bindungskonstante $(5.2 \pm 3.7) \cdot 10^3$ l/mol um eine Größenordnung höher als bei Boc-(MOPAS)₂-OEt.

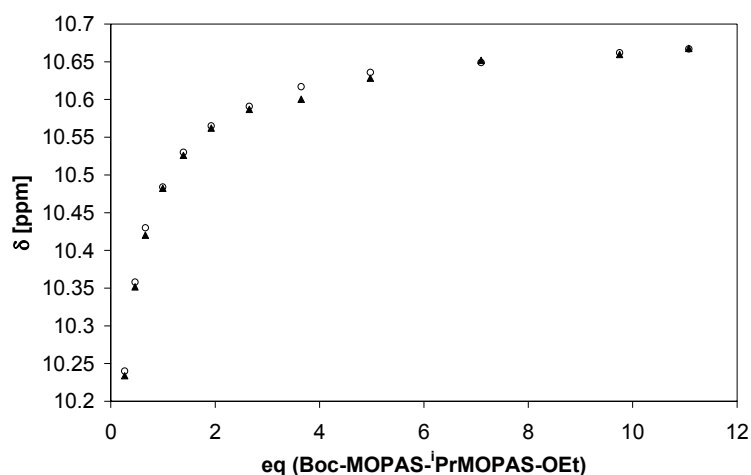


Abbildung 65: ¹H-NMR Titrationskurven von Ac-Ala-Ile-OMe (○) und Ac-Ile-Ala-OMe (▲) mit **189**.

Bei einem molaren Verhältnis von 1:1 werden die NOESY-Spektren der Komplexe aufgenommen und analysiert. Dabei kann je ein Kreuzsignal eindeutig zugewiesen werden (s. Abbildung 66 und Abbildung 67). Die anderen intermolekularen Kreuzsignale sind aufgrund der geringen Konzentration des Komplexes im Gleichgewicht sehr schwach und können nicht mit absoluter Sicherheit vom Rauschen unterschieden werden.

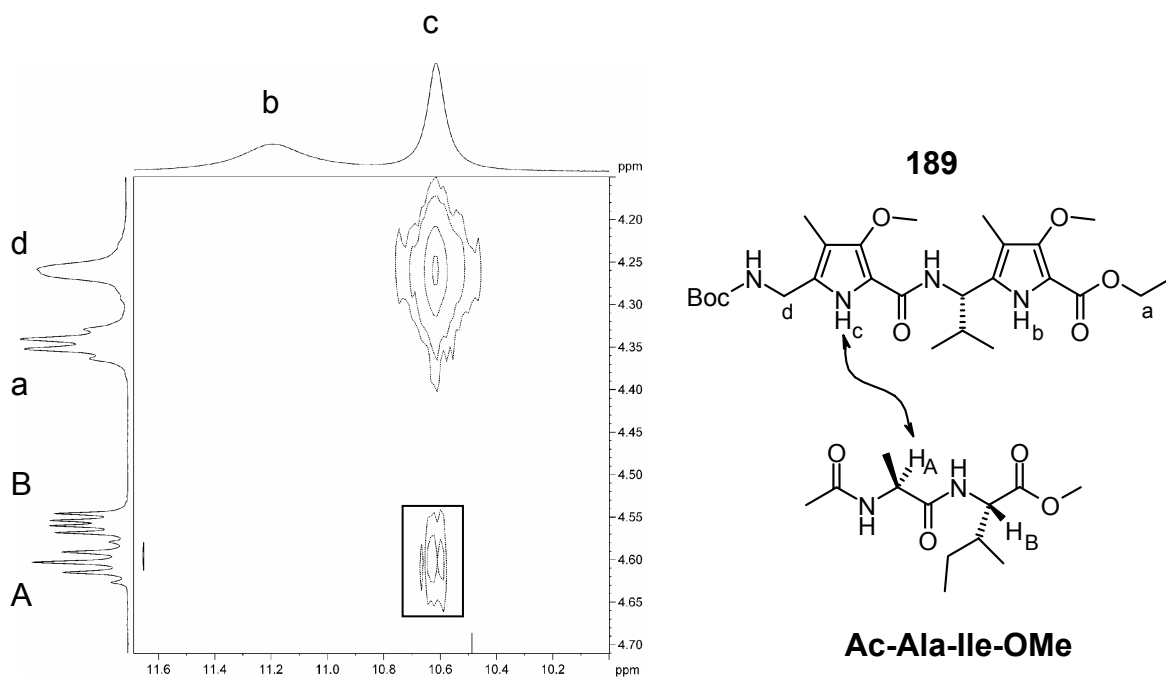


Abbildung 66: NOESY-Spektrum und Zuordnung des 1:1 Gemisches der beiden Verbindungen **189** und Ac-Ala-Ile-OMe, $c = 33$ mmol/l

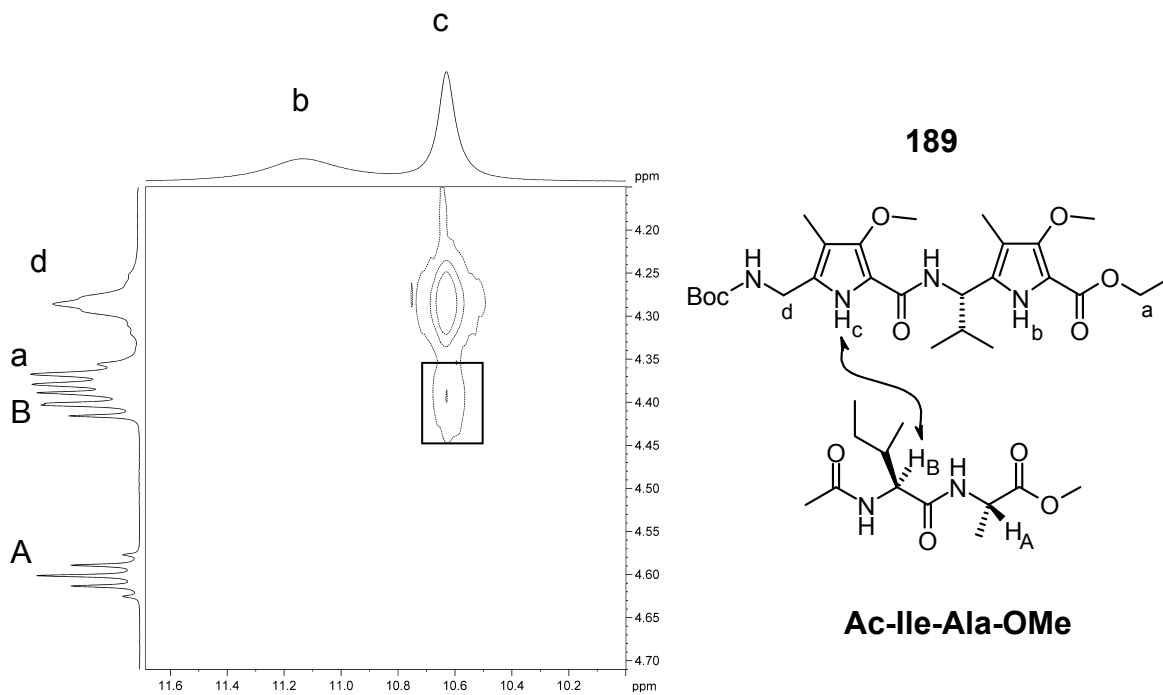
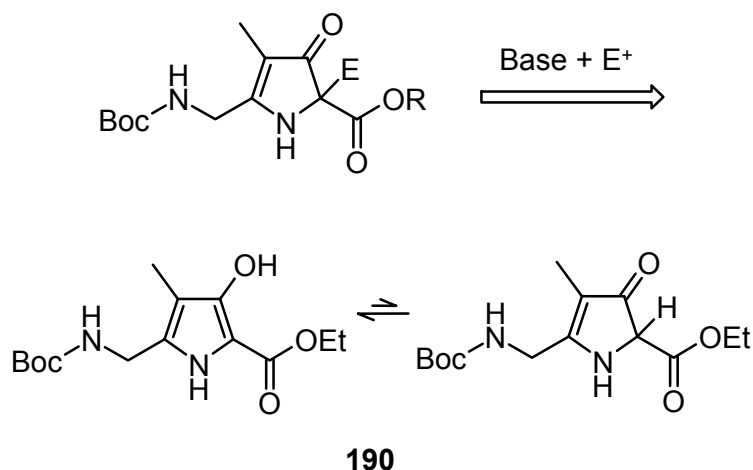


Abbildung 67: NOESY-Spektrum und Zuordnung des 1:1 Gemisches der beiden Verbindungen **189** und Ac-Ile-Ala-OMe, $c = 33 \text{ mmol/l}$.

Zusammenfassend lässt sich daraus erkennen, dass eine Unterscheidung der isomeren Peptide anhand unterschiedlicher Bindungskonstanten nicht stattfindet, jedoch ist ersichtlich, dass die Dipeptide in definierter Anordnung an die Verbindung **188** gebunden werden, so dass sich jeweils der erste α -Kohlenstoff nach der Acetylgruppe in unmittelbarer Nähe des ersten Pyrrolrings nach der Boc-Gruppe befindet.

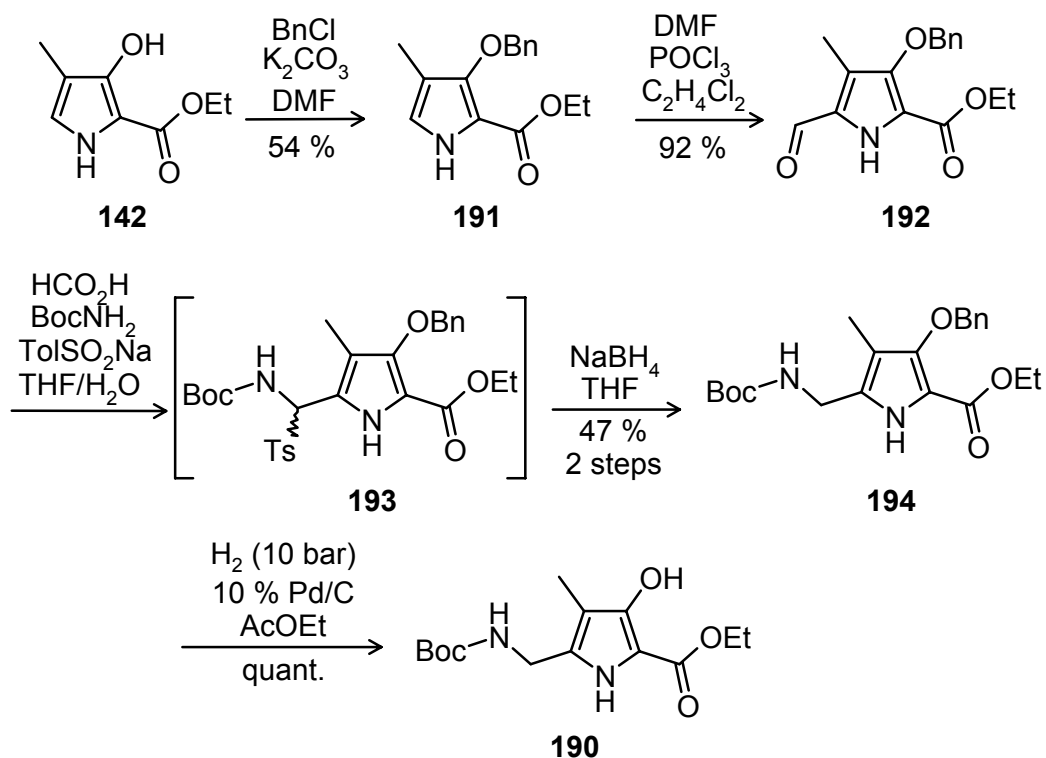
2.7 Einführung eines quartären Zentrums am C-2 des Pyrrolrings

Neben der Einführung eines Restes am α -Kohlenstoffs des MOPAS-Bausteins aus obigem Kapitel ist die Bildung eines quartären Kohlenstoffs durch Derivatisierung des Enolats des Hydroxypyrrolaminoesters die zweite Möglichkeit den Baustein den proteinogenen Aminosäuren ähnlicher zu machen. Der Enolat-Charakter wurde bereits von *Momose* et al. durch elektrophile Allylierung am C-2 von *N*-geschütztem 3-Hydroxypyrrol-2-carbonsäureethylesters gezeigt.^[243] Die analoge Reaktion sollte auch mit 5-(*tert*-Butoxy-carbonylamino-methyl)-3-hydroxy-4-methyl-1*H*-pyrrol-2-ethylester (Boc-HOPAS-OEt, **190**, Schema 41) möglich sein.



Schema 41: Elektrophile Addition am Enolat von **190**.

Die Synthese von Boc-HOPAS-OEt (**190**) erfolgt analog der von Boc-MOPAS-OEt (s. Schema 42) ausgehend vom Hydroxypyrrolester **142**. Nach Benzylierung der Hydroxygruppe erhält man mittels *Vilsmeier-Haack*-Reaktion den Aldehyd **192**. Eine reduktive Aminierung über die α -Amidoalkylsulfon-Verbindung **193** führt zum *O*-Benzylgeschützten Boc-BOPAS-OEt (Boc-Benzylloxypyrrolaminosäureethylester, **194**). Da eine Aufreinigung der Verbindung **193** in diesem Fall aufgrund schlechter Auskristallisation schwieriger ist, wird das Rohprodukt **193** direkt mit NaBH₄ hydriert und anschließend gereinigt. Über beide Stufen erhält man 47 % des gewünschten Produkts **194**. Eine anschließende Entschützung ergibt Boc-HOPAS-OEt (**190**) quantitativ.



Schema 42: Synthese des Boc-geschützten Hydroxypyrrolaminoesters (**190**) aus Hydroxypyrrolester (**142**).

Eine Verifizierung des Substitutionsmusters erfolgt auch hier wieder durch Röntgenstrukturanalyse. Die Verbindungen **190**, **191** und **192** kristallisieren in den Raumgruppen P21 21 21, P21/n und P21/c (s. Abbildung 68)

Die Einführung eines quartären Zentrums wurde im Rahmen einer Diplomarbeit von Georg Dirscherl am Modell-System **142** optimiert und kann auf die Verbindung **190** übertragen werden.^[273] Hierfür wird die Verbindung **190** in trockenem Acetonitril mit Natriumhydrid als Base und 10 Äquivalenten Allylbromid umgesetzt und es werden 55 % der Verbindung **195** erhalten (s. Schema 43).

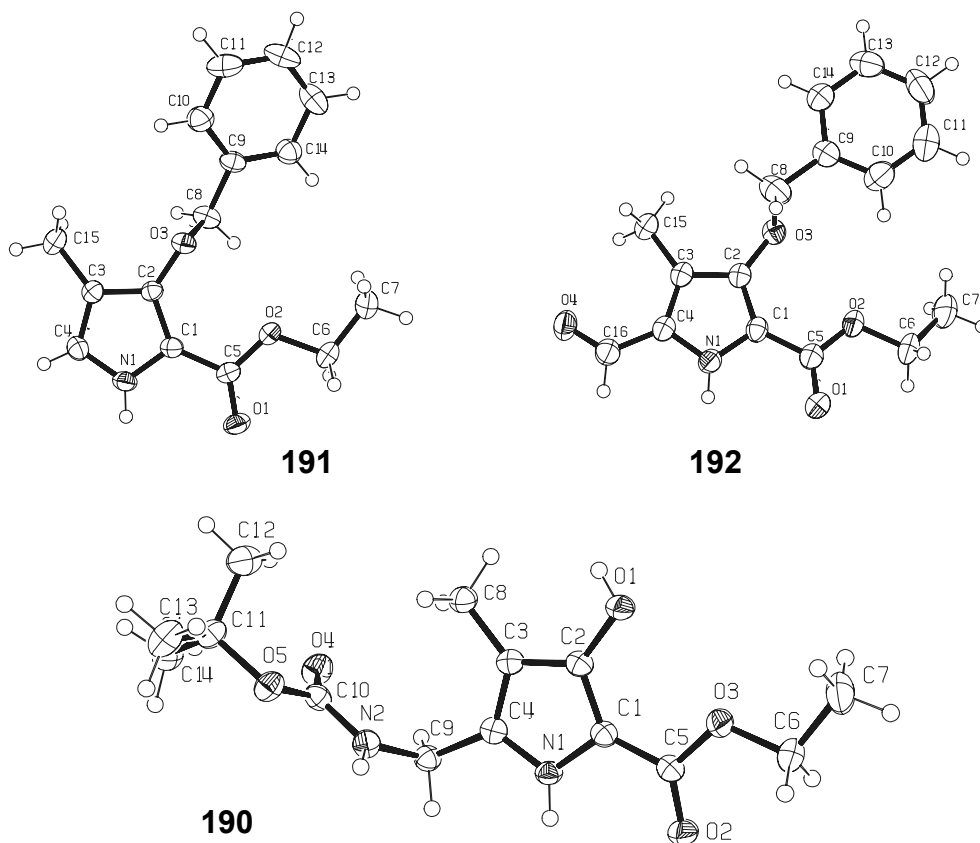
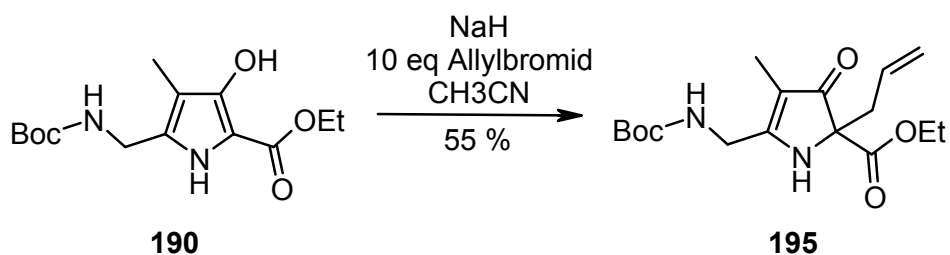


Abbildung 68: Kristallstrukturen der Verbindungen **191**, **192** und **190**. Bei **192** und **190** wird nur ein Molekül von zweien der asymmetrischen Einheit der Elementarzelle gezeigt.



Schema 43: Alkylierung des Pyrrrolrings von Boc-HOPAS-OEt (**190**).

Eine stereoselektive Alkylierung sollte es auch an dieser Stelle ermöglichen die Verbindung **195** enantiomerenrein darzustellen. Erste Arbeiten dazu mit Pd-katalysierten Reaktionen sind vielversprechend.^[273] Eine anschließende Derivatisierung der Doppelbindung kann dann zu einer Vielzahl von optisch aktiven Verbindungen führen.

3. Zusammenfassung

Die Erkennung exponierter β -Faltblattstrukturen spielt eine wichtige Rolle in Protein-Protein-Wechselwirkungen. Ein fehlendes oder auch ungewolltes Auftreten dieser β -Faltblatt-Struktur kann verheerende Konsequenzen nach sich ziehen. Das Peptid-Rückgrat von β -Faltblatt-Strukturen besitzt in regelmäßigen Abständen einen Abschnitt mit je einem Wasserstoffbrücken-Donor und -Akzeptor in der Reihenfolge Donor-Akzeptor-Donor-Akzeptor-usw. In Protein-Protein-Wechselwirkungen dienen diese Wasserstoffbrückenfunktionen zur Bindung zweier β -Faltblätter.

Synthetische Moleküle mit komplementären Wasserstoffbrückenfunktionen und komplementärer Struktur zum β -Faltblatt versprechen somit eine Inhibitorfunktion für Protein-Protein-Wechselwirkungen oder eine Stabilisierungsfunktion der β -Faltblatt-Struktur.

Diese Arbeit leistet hierzu einen Beitrag durch die Entwicklung und Untersuchung des Bindungsverhaltens eines Dipeptid-Mimetikums.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde die Synthese des MOPAS-Bausteins als Dipeptid-Mimetikum entwickelt und mit der Synthese des PAS-Bausteins verglichen. Dabei spielt die zusätzliche Alkoxygruppe eine herausragende Rolle bei der Vororientierung im Oligomer des Bausteins.

Diese Oligomerisierung wurde im nächsten Abschnitt sowohl an der festen Phase als auch in Lösung untersucht, wobei eine Optimierung der Kupplung des MOPAS-Bausteins in Lösung durch Verwendung des OBt-Aktivesters **155** erreicht werden konnte, mit Kupplungsausbeuten, wie sie in der Standard-Peptid-Kupplung üblich sind.

Die anschließenden Bindungsstudien an kurze Di- und Tetrapeptide zeigen, neben der für β -Faltblatt-bildenden Strukturen üblichen Selbstaggregation, eine vergleichbare Bindungsaffinität an diese Peptide. Dabei ergeben Untersuchungen zur Stöchiometrie eine hohe Wahrscheinlichkeit der erwartenden Bindung zweier MOPAS-Rezeptor-Moleküle an je eine Seite der Peptide bei Bindungskonstanten von bis zu 100 l/mol. Die De-Aggregation eines unlöslichen Proteins durch das Dimer des MOPAS-Bausteins zeigt eine mögliche Anwendung bei der De-Aggregation von Amyloid-Plaques.

Um bessere Aussagen über die Struktur von Peptiden im gebundenen Zustand treffen zu können, wurde der Rezeptor kovalent mit dem Peptid verknüpft. Dadurch wurde das Wasserstoffbrückenbindungsereignis intramolekular. β -Haarnadelschleifen aus D-Pro und Gly sind dafür ideal und bringen einen Arm mit MOPAS-Einheiten und den anderen

peptidischen Arm zusammen, sodass sich Wechselwirkungen ausbilden können. Die Untersuchung der Peptidstruktur ergibt dann die erwartete, induzierte β -Strang-Konformation im Peptid-Arm.

In einem weiteren Abschnitt wird dann diese kovalente Form der Verknüpfung des Rezeptors und des Peptids durch eine koordinative Bindung ersetzt. So konnte in Zusammenarbeit mit Michael Kruppa ein Rezeptor mit Histidin-bindender Stelle und β -Faltblatt-bindener Stelle in Form zweier MOPAS-Einheiten synthetisiert werden. Wird an diesen Rezeptor ein Pentapeptid mit endständigem Histidin gebunden, erkennt man dann selbst in einem stark kompetitiven Lösungsmittel wie DMSO die Wechselwirkung zwischen Peptid und Rezeptor. Auch hier wird die Geometrie des Peptids in der Art verändert, dass sich die Konformation eines β -Strangs ausbildet.

In den letzten beiden Abschnitten konnte der MOPAS-Baustein so verändert werden, dass er den chiralen proteinogenen Aminosäuren noch ähnlicher wird. Am Aminomethyl-Arm war es möglich, eine Isopropylgruppe sowohl mit hohen Ausbeuten als auch mit einer Enantioselektivität $>99:1$ einzuführen. Die Einführung eines Restes am Pyrrolring und somit Bildung eines quartären Kohlenstoffs konnte am MOPAS-Baustein gezeigt werden, wodurch der Weg zur stereoselektiven Synthese damit offen steht.

4. Experimenteller Teil

4.1 Allgemeines

4.1.1 Spektroskopie

IR-Spektren

Bio-Rad FT-IR-Spektrometer FTS 155.

Abkürzungen: s = stark, m = mittel, w = schwach; bs, bm, bw sind breite Signale in der jeweiligen Intensitätsklasse.

NMR-Spektren

- Bruker AC-250 (^1H : 250.1 MHz, ^{13}C : 62.9 MHz), Messtemperatur: 24 °C.
- Bruker Avance 300 (^1H : 300.1 MHz, ^{13}C : 75.5 MHz), Messtemperatur: 27 °C.
- Bruker ARX-400 (^1H : 400.1 MHz, ^{13}C : 100.6 MHz), Messtemperatur: 21 °C.
- Bruker Avance 400 (^1H : 400.1 MHz, ^{13}C : 100.6 MHz), Messtemperatur: 27 °C.
- Bruker Avance 600 (^1H : 600.1 MHz, ^{13}C : 150.1 MHz), Messtemperatur: 27 °C.

Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) relativ zu TMS als internem bzw. externem Standard angegeben. Die Auswertung erfolgt soweit möglich nach erster Ordnung.

Angabemodus: Chemische Verschiebung (Multiplizität, Kopplungskonstante, Anzahl der Protonen, Zuordnung).

Angegebene Zuordnungen sind durch Auswertung von COSY, HMQC, HSQC, ROESY und NOESY 2D-Spektren ermittelt worden.

Abkürzungen: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, bd = breites Dublett, dd = Dublett vom Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, bm = breites Multipllett, sept = Septett.

Genauigkeit der Angabe: chemische Verschiebung: 0.01 ppm bei ^1H -NMR, 0.1 ppm bei ^{13}C -NMR; Kopplungskonstante: 0.1 Hz.

Bei jedem Spektrum ist das verwendete Lösungsmittel vermerkt.

Polarimetrie

Polarimeter PE 241 der Firma Perkin-Elmer.

Die Länge der Messküvette beträgt 10 cm. Verwendet werden Uvasol-Lösungsmittel der Firmen Acros und Aldrich. Die Messung wird mit Licht der Wellenlänge 589 nm durchgeführt.

$$\text{Angabemodus: } [\alpha]_D^{20} \text{ in } \left[\frac{^\circ \cdot ml}{g \cdot dm} \right]$$

Massenspektren

- Varian CH-5 (EI)
- Finnigan MAT 95 (CI; FAB und FD)
- Finnigan MAT TSQ 7000 (ESI)

Bei FAB dient Xenon als Ionisationsgas. Die Matrix ist jeweils aufgeführt.

4.1.2 Analytik

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur nach Tottoli der Firma Büchi bestimmt und sind unkorrigiert.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytisches Labor des Fachbereichs Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg durchgeführt.

HPLC

- Analytische HPLC: LC-System HP1090M mit DA-Detektor, Chromatographiesäule:
Daicel Chiralcel OD-H (5 μ m, 4.60 mm, 250 mm) (Methode 1);
Chiralcel OD-RH (5 μ m, 4.60 mm, 150 mm) (Methode 2);
ChiroSil CH SCA (-)(5 μ m, 4.60 mm, 150 mm) (Methode 3);
Phenomenex Luna C18 (3 μ m, 15 mm, 4.6 mm) (Methode 4);
- HPLC-MS: LC-System Agilent 1100 mit MS-Detektor Finnigan MAT TSQ 7000 (ESI);
Chromatographiesäule: Phenomenex Luna C18 (3 μ m, 15 mm, 2.0 mm) und Phenomenex Luna C18 (3 μ m, 15 mm, 4.6 mm);

Die Retentionszeiten werden bei einem Fluss von 0.6 ml/min (Methode 1, 2), 1.0 ml/min (Methode 4) oder 1.2 ml/min (Methode 3) ermittelt. Als Eluenten kommen lineare Gradienten aus Hexan und Isopropanol (Methode 1), Acetonitril und Wasser (Methode 2) oder Acetonitril und Wasser mit 0.059 Gew.% TFA (Methode 3, 4) zum Einsatz.

4.1.3 Synthese

Säulenchromatographie

Kieselgel Merck Geduran SI 60.

Dünnschichtchromatographie

Aluminiumfolien Merck 60 F²⁵⁴ Kieselgel, Schichtdicke 0.2 mm.

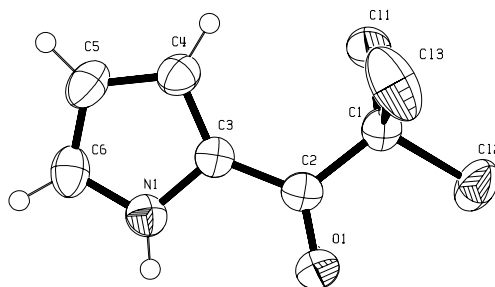
Detektion durch UV-Licht bei 254 nm oder durch Anfärben. Verwendete Färbereagenzien: Ninhydrin in Ethanol, Molybdätosphorsäure in Ethanol.

Lösungsmittel

Reinigung und Trocknung nach den üblichen Verfahren.^[274,275]

Falls nicht anders vermerkt, werden handelsübliche Qualitäten eingesetzt.

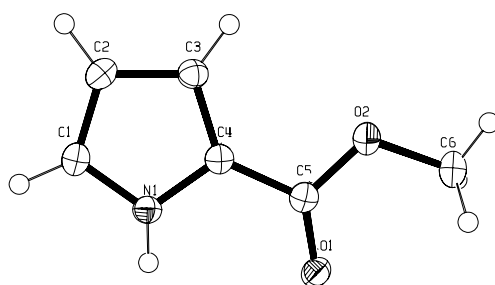
4.2 Röntgenstrukturanalyse



2-Trichloroacetyl-1H-pyrrol (134):

$C_6H_4Cl_3NO$, $M = 212.45$, monoklin, Raumgruppe $P21/c$, $a = 5.8324(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 17.1197(19) \text{ \AA}$, $\beta = 103.742(18)^\circ$, $c = 8.7974(14) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 853.3(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.654 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 1.011 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein farbloser, prismenförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.48 \times 0.26 \times 0.19 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 9045 Reflexen (1586 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0535$) von 2.38° bis 25.66° zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.0928; $R(F) = 0.0511$, $S = 0.999$, max. $\Delta\rho = 461 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.

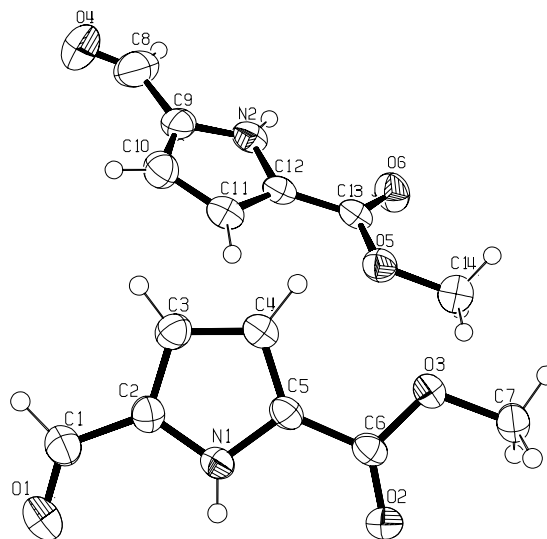


1H-Pyrrol-2-carbonsäuremethylester (135):

$C_6H_7NO_2$, $M = 125.13$, monoklin, Raumgruppe $P21/a$, $a = 14.811(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 5.4928(7) \text{ \AA}$, $\beta = 100.38(2)^\circ$, $c = 7.5995(15) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 608.13(17) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.367 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.104 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein farbloser, nadelförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.60 \times 0.08 \times 0.03 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 6033 Reflexen (1290 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0496$) von 2.72° bis 26.88° zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der

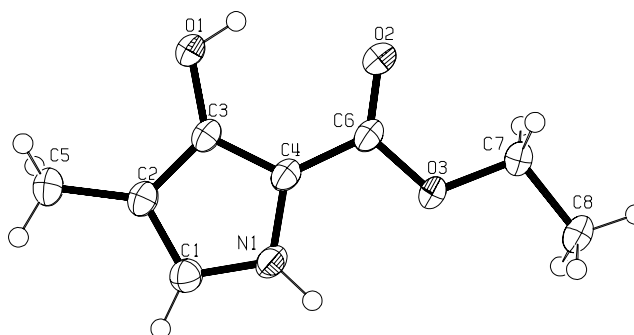
Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.0881; $R(F) = 0.0514$, $S = 0.937$, max. $\Delta\rho = 269 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.



5-Formyl-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (136):

$\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3$, $M = 153.14$, triklin, Raumgruppe P-1, $a = 3.8226(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 96.536(12)^\circ$, $b = 10.7568(11) \text{ \AA}$, $\beta = 92.258(13)^\circ$, $c = 17.4982(19) \text{ \AA}$, $\gamma = 92.681(12)^\circ$, $V = 713.32(13) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.426 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.113 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein durchsichtiger, klarer nadelförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.50 \times 0.06 \times 0.06 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 5142 Reflexen (2582 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0438$) von 2.35° bis 25.88° zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.0790; $R(F) = 0.0759$, $S = 0.784$, max. $\Delta\rho = 164 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.

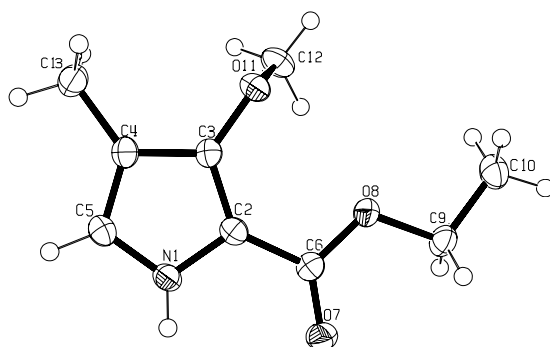


3-Hydroxy-4-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (142):

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$, $M = 169.18$, monoklin, Raumgruppe P 21/n, $a = 7.0752(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 11.9826(12) \text{ \AA}$, $\beta = 93.814(10)^\circ$, $c = 9.9718(8) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 843.53(13) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.332 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 1.332 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein

durchsichtiger, leicht bräunlicher prismenförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.55 \times 0.55 \times 0.50 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 13385 Reflexen (1872 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0414$) von 2.66° bis 27.87° zu messen.

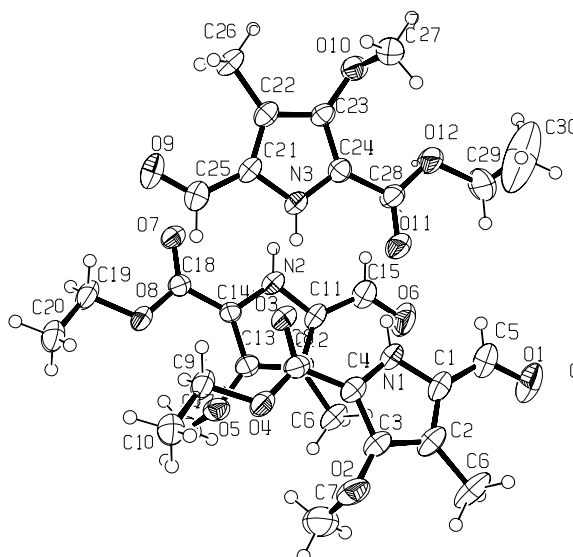
Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.1053; $R(F) = 0.0418$, $S = 1.062$, $\text{max. } \Delta\rho = 280 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.



3-Methoxy-4-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (143):

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$, $M = 183.20$, monoklin, Raumgruppe P 21, $a = 7.8615(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 6.9727(5) \text{ \AA}$, $\beta = 91.877(13)^\circ$, $c = 8.5838(9) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 470.28(8) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.294 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.097 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein durchsichtiger farbloser plättchenförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.44 \times 0.28 \times 0.10 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 7765 Reflexen (2222 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0900$) von 2.37° bis 27.89° zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.0846; $R(F) = 0.0393$, $S = 1.026$, $\text{max. } \Delta\rho = 292 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.

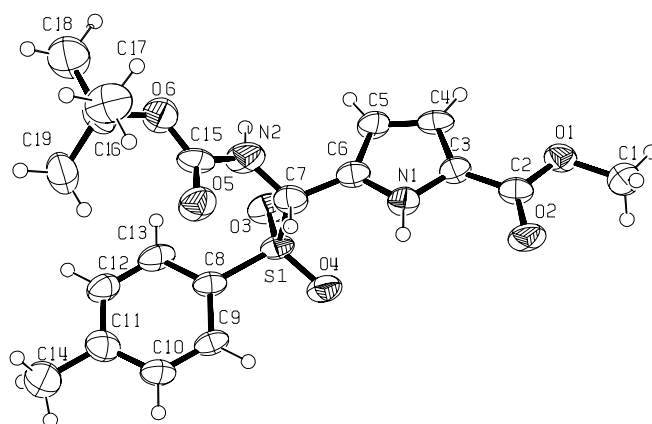


5-Formyl-3-methoxy-4-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (144):

$C_{10}H_{13}NO_4$, $M = 211.21$, triklin, Raumgruppe $P -1$, $a = 11.3701(12) \text{ \AA}$, $\alpha = 69.719(12)^\circ$, $b = 12.0463(13) \text{ \AA}$, $\beta = 70.868(13)^\circ$, $c = 14.0990(16) \text{ \AA}$, $\gamma = 63.879(12)^\circ$, $V = 1590(4) \text{ \AA}^3$, $Z = 6$, $D_x = 1.323 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.103 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein farbloser prismenförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.32 \times 0.28 \times 0.20 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 11929 Reflexen (5712 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.1081$) von 1.94° bis 25.79° zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.1734; $R(F) = 0.1439$, $S = 0.818$, $\text{max. } \Delta\rho = 655 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.

Alle ausgewählten Kristalle waren leicht verwachsen, was wohl mit dem schichtförmigen Charakter der Struktur zusammenhängt. Deshalb sind die Gütefaktoren der Datenreduktion (R_{int}) etwas hoch. Die Ethylgruppe eines der Symmetrie unabhängigen Moleküle ist deutlich in seiner Lage fehlgeordnet. Es gelang nicht, diese Fehlordnung durch die Eingabe verschiedener Orientierungen der Ethylgruppe zu beschreiben, die Maxima der entsprechenden Elektronendichten lagen zu dicht nebeneinander. Daher konnte diese Fehlordnung nur durch die ausgesprochen großen anisotropen Schwingungselipsoide der C-Atome erfasst werden. Ein Nachteil dieser Beschreibung ist, dass dann die interatomaren Abstände falsch werden, da das Zentrum der Schwingungselipsoide auf der geraden Verbindungslinie der ausgelenkten C-Atome liegen muss.

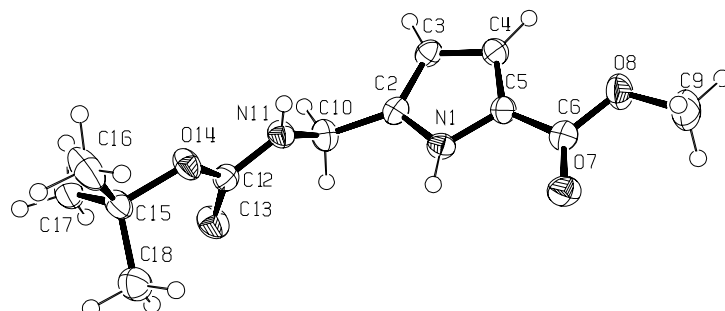


5-[*tert*-Butoxycarbonylamino-(toluol-4-sulfonyl)-methyl]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (145):

$C_{19}H_{24}N_2O_6S$, $M = 408.47$, monoklin, Raumgruppe $P 2_1/n$, $a = 11.2843(12) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 8.8314(7) \text{ \AA}$, $\beta = 103.172(13)^\circ$, $c = 20.974(3) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2035.2(4) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.333 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.196 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein durchsichtiger plättchenförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.68 \times 0.08 \times 0.03 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 12725 Reflexen (3667 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.1652$) von 1.99° bis 25.80° zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.1819; $R(F) = 0.1537$, $S = 0.844$, max. $\Delta\rho = 790 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.

Aufgrund von dezerten Verwachsungen am Kristall sind die R -Werte und die R_{int} und $\omega R(F^2)$ Werte etwas höher. An der gefundenen Struktur bestehen jedoch keine Zweifel.

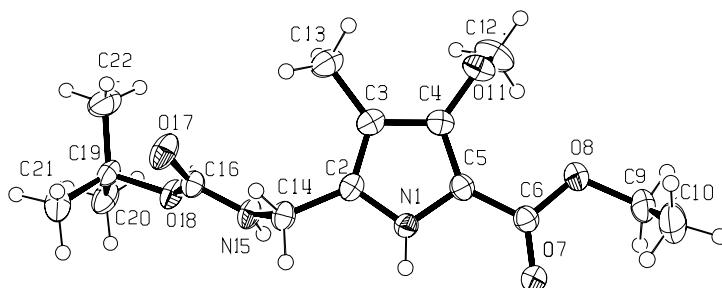


Boc-PAS-OEt (147) (5-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäuremethylester):

$C_{12}H_{18}N_2O_4$, $M = 254.58$, monoklin, Raumgruppe $P 2_1/n$, $a = 13.8948(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 5.1818(4) \text{ \AA}$, $\beta = 94.037(8)^\circ$, $c = 18.4088(13) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1322.15(16) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.278 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.096 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein farbloser, nadelförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.44 \times 0.08 \times 0.06 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um

auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 8577 Reflexen (2507 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0653$) von 2.22° bis 25.68° zu messen.

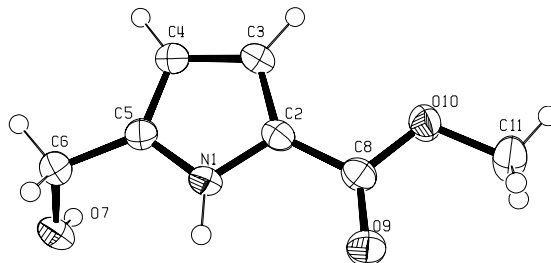
Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.0807; $R(F) = 0.0685$, $S = 0.893$, $\max. \Delta\rho = 194 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.



Boc-MOPAS-OEt (148) (5-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-3-methoxy-4-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester):

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$, $M = 312.36$, monoklin, Raumgruppe P 21/n, $a = 11.9505(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 9.4792(8) \text{ \AA}$, $\beta = 102.832(8)^\circ$, $c = 15.5098(10) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1713.1(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.211 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.091 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein farbloser prismenförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.50 \times 0.48 \times 0.32 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 23264 Reflexen (3273 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0679$) von 1.96° bis 25.79° zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.1010; $R(F) = 0.0449$, $S = 1.033$, $\max. \Delta\rho = 283 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.

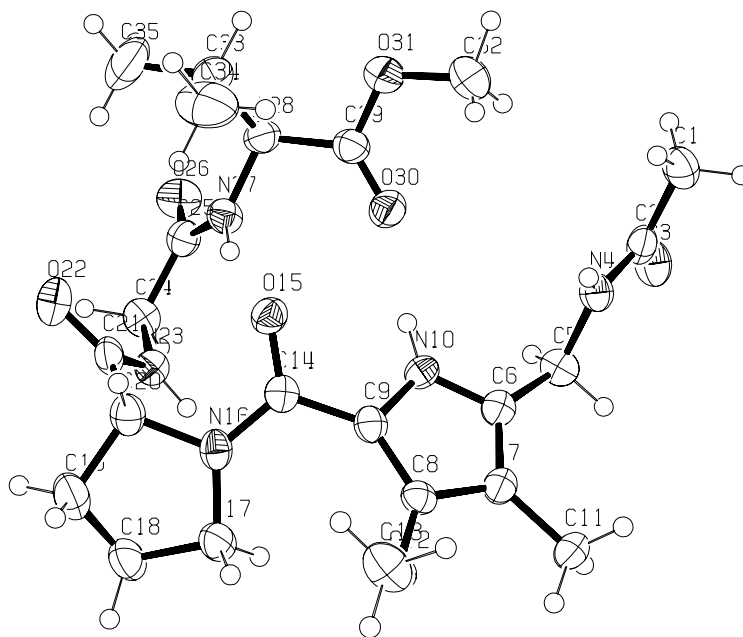


5-Hydroxymethyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (149):

$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3$, $M = 155.15$, monoklin, Raumgruppe P 21/c, $a = 8.7660(10) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 6.2360(6) \text{ \AA}$, $\beta = 101.345(13)^\circ$, $c = 14.3629(16) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 769.80(15) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.339 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.106 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein farbloser lamellenförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.54 \times 0.16 \times 0.04 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um

auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 8556 Reflexen (1830 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0688$) von 2.37° bis 27.90° zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.0892; $R(F) = 0.0762$, $S = 0.879$, $\text{max. } \Delta\rho = 224 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.

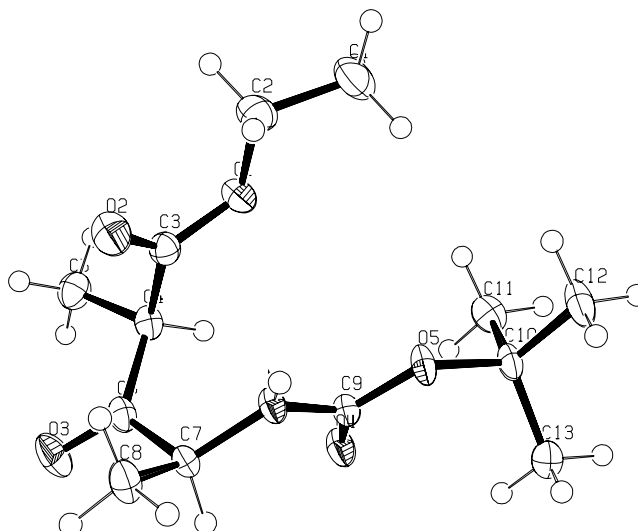


Ac-MOPAS-D-Pro-Gly-Val-OMe (165):

$\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_7$, $M = 493.56$, orthorhombisch, Raumgruppe P 21 21 21, $a = 8.7320(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 13.9621(13) \text{ \AA}$, $\beta = 90^\circ$, $c = 21.7439(14) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2651.0(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.237 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.092 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein farbloser nadelförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.55 \times 0.18 \times 0.12 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 37419 Reflexen (5078 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.1506$) von 2.37° bis 25.81° zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.2022; $R(F) = 0.0794$, $S = 1.110$, $\text{max. } \Delta\rho = 438 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.

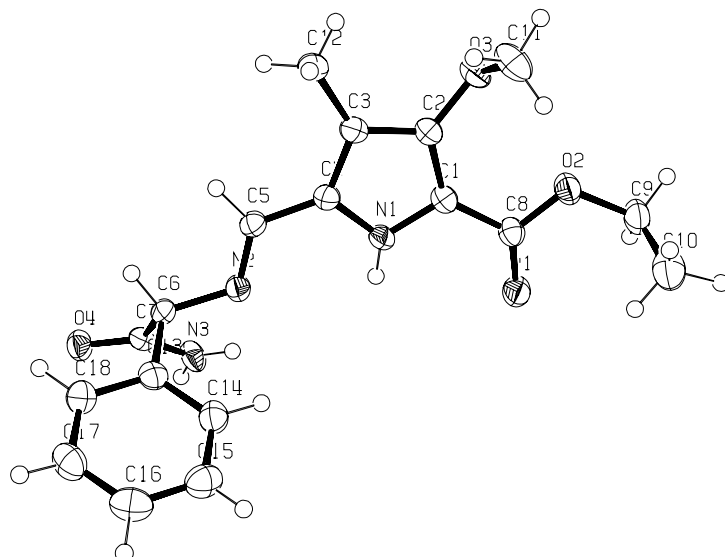
Alle Kristalle bestanden aus mindestens zwei verwachsenen dünnen Plättchen mit versetzter Orientierung der Elementarzelle. Eine Strukturauflösung als Zwilling war nicht möglich. Der vermessene Kristall zeigt eine Hauptdomäne, trotzdem wurden die Intensitäten einiger Reflexe durch andere Domänen beeinflusst, wodurch etwas erhöhte R_{int} und $\omega R(F^2)$ -Werte entstanden.



(S)-4-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methyl-3-oxo-pentansäureethylester (177):

$C_{13}H_{23}NO_5$, $M = 273.32$, monoklin, Raumgruppe $C 2$, $a = 20.0678(13) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 5.4256(3) \text{ \AA}$, $\beta = 100.7980(8)^\circ$, $c = 13.9707(9) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1494.19(16) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.215 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.093 \text{ mm}^{-1}$, $T = 123(1) \text{ K}$. Ein farbloser, durchsichtiger nadelförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.60 \times 0.16 \times 0.14 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 10473 Reflexen (2842 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0462$) von 2.31° bis 25.77° zu messen.

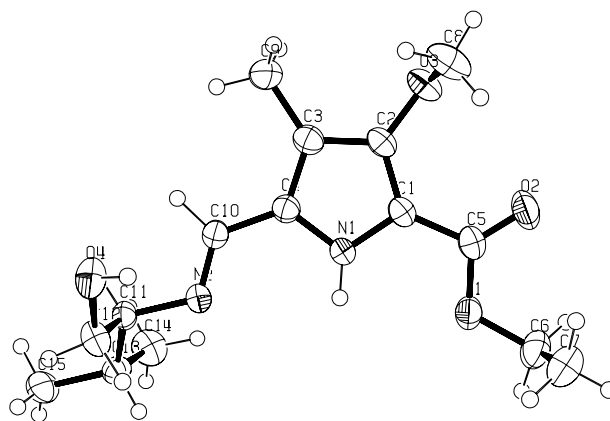
Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.0865; $R(F) = 0.0326$, $S = 1.086$, $\text{max. } \Delta\rho = 215 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.



4-Methyl-3-methoxy-5-[(D)-phenylglycinamidimino]-methyl}-1H-pyrrol-2-carbon-säureethylester (180):

$C_{18}H_{21}N_3O_4$, $M = 343.38$, monoklin, Raumgruppe $P 2_1$, $a = 9.1544(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 10.2182(5) \text{ \AA}$, $\beta = 90.137(7)^\circ$, $c = 9.4572(6) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 886.64(9) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $D_x = 1.289 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.092 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein farbloser prismenförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.20 \times 0.16 \times 0.12 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 12511 Reflexen (3398 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0224$) von 2.15° bis 25.85° zu messen.

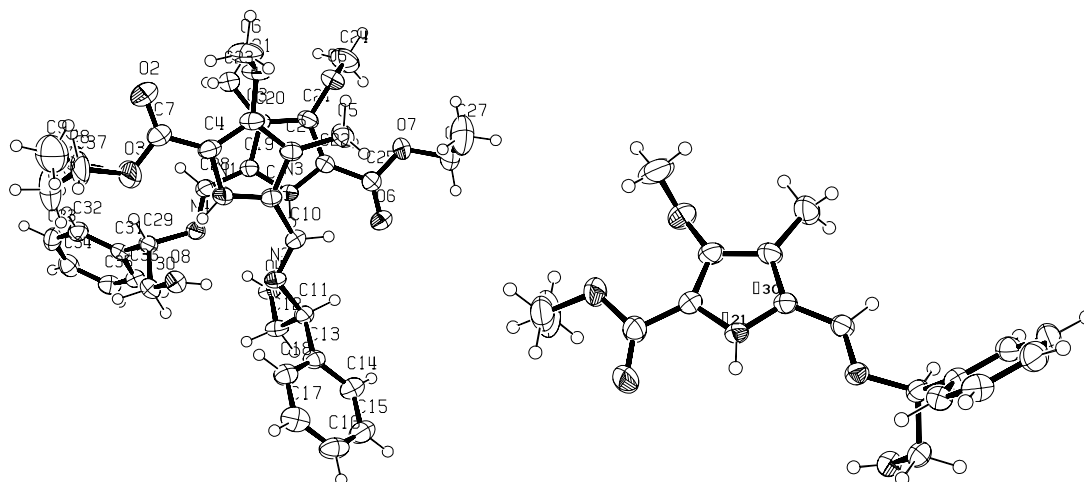
Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.0742; $R(F) = 0.0343$, $S = 1.009$, $\text{max. } \Delta\rho = 183 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.



4-Methyl-3-methoxy-5-[(L)-valinolimino]-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethyl-ester (183):

$C_{15}H_{24}N_2O_4$, $M = 296.36$, monoklin, Raumgruppe P 21, $a = 8.7907(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 7.0851(4) \text{ \AA}$, $\beta = 91.858(12)^\circ$, $c = 13.2138(13) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 822.56 \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $D_x = 1.197 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.087 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein farbloser nadelförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.28 \times 0.08 \times 0.06 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 8760 Reflexen (3199 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0269$) von 2.74° bis 25.91° zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.0783; $R(F) = 0.0432$, $S = 0.948$, $\text{max. } \Delta\rho = 186 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.



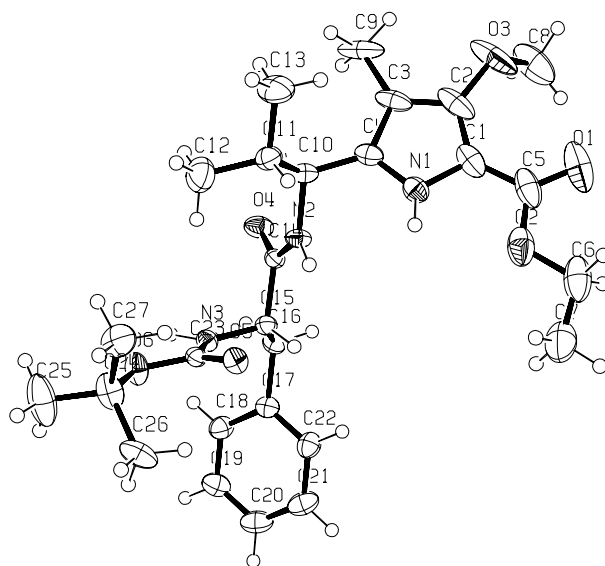
4-Methyl-3-methoxy-5-[(L)-phenylglycinolimino]-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (185):

$C_{18}H_{22}N_2O_4$, $M = 330.38$, monoklin, Raumgruppe P 21, $a = 10.0085(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 10.3790(11) \text{ \AA}$, $\beta = 94.658(9)^\circ$, $c = 16.8799(13) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1747.7(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.256 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.089 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein farbloser

plättchenförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.40 \times 0.22 \times 0.08 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 15204 Reflexen (6613 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0331$) von 2.04° bis 25.85° zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.0841; $R(F) = 0.0623$, $S = 0.888$, $\text{max. } \Delta\rho = 371 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.

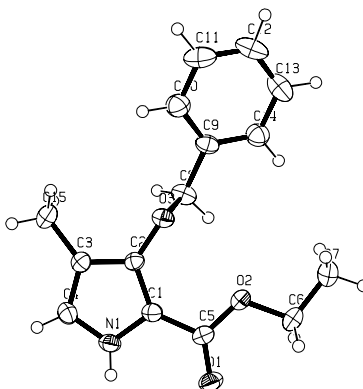
Der Ethylrest C8-C9 ist fehlgeordnet.



Boc-Phe-(S)-ⁱPrMOPAS-OEt (188):

$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6$, $M = 501.61$, triklin, Raumgruppe P 1, $a = 5.2392(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 68.877(19)^\circ$, $b = 10.2286(17) \text{ \AA}$, $\beta = 88.77(2)^\circ$, $c = 13.947(3) \text{ \AA}$, $\gamma = 80.648(19)^\circ$, $V = 687.4(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 1$, $D_x = 1.212 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.086 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein farbloser nadelförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.60 \times 0.05 \times 0.04 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 5943 Reflexen (5077 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0983$) von 2.16° bis 27.86° zu messen.

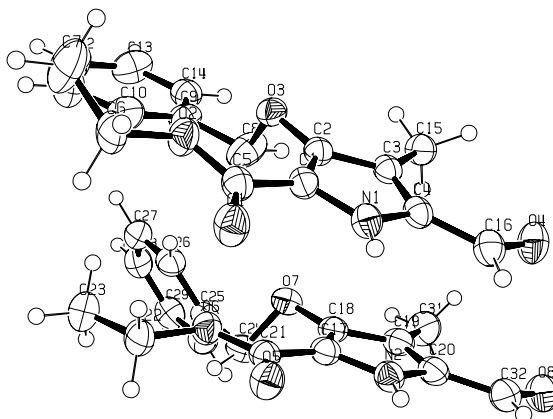
Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.1293; $R(F) = 0.1063$, $S = 0.837$, $\text{max. } \Delta\rho = 226 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.



3-Benzyloxy-4-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester (191):

$C_{15}H_{17}NO_3$, $M = 259.30$, orthorhombisch, Raumgruppe $P 2_1 2_1 2_1$, $a = 6.3553(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 8.2592(5) \text{ \AA}$, $\beta = 90^\circ$, $c = 26.6567(13) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1399.20(14) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.231 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.086 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein farbloser prismenförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.36 \times 0.32 \times 0.16 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 14265 Reflexen (2679 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0272$) von 3.06° bis 25.87° zu messen.

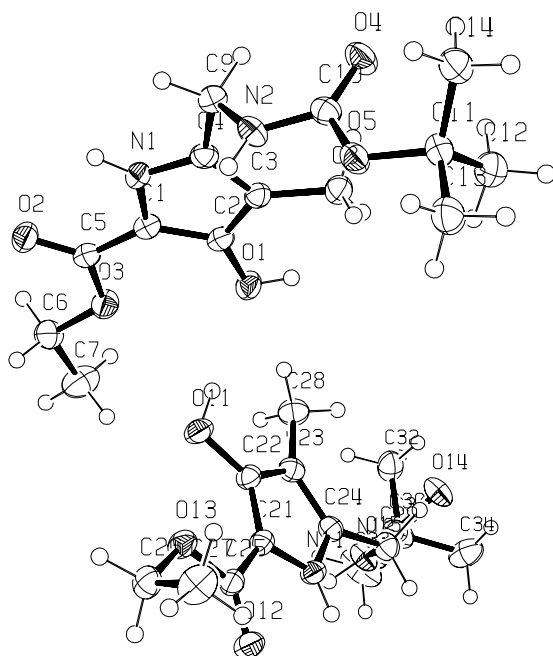
Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.0877; $R(F) = 0.0346$, $S = 1.093$, $\text{max. } \Delta\rho = 199 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.



3-Benzyloxy-5-formyl-4-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester (192):

$C_{16}H_{17}NO_4$, $M = 287.31$, monoklin, Raumgruppe $P 2_1/n$, $a = 11.5123(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 7.6206(4) \text{ \AA}$, $\beta = 94.224(6)^\circ$, $c = 33.7296(17) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2951.1(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$, $D_x = 1.293 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.093 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein farbloser prismenförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.40 \times 0.22 \times 0.20 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 18860 Reflexen (5335 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0247$) von 2.44° bis 25.32° zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.1033; $R(F) = 0.0471$, $S = 1.028$, $\max. \Delta\rho = 256 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.



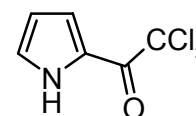
Boc-HOPAS-OEt (190) (5-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-3-hydroxy-4-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester):

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$, $M = 298.34$, monoklin, Raumgruppe $P 2_1/c$, $a = 5.0973(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 28.376(2) \text{ \AA}$, $\beta = 92.610(10)^\circ$, $c = 21.4308(17) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 3096.6(4) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$, $D_x = 1.280 \text{ Mg}\cdot\text{m}^{-3}$, $\lambda (\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, $\mu = 0.097 \text{ mm}^{-1}$, $T = 173(1) \text{ K}$. Ein farbloser plättchenförmiger Kristall mit den Maßen ca. $0.40 \times 0.12 \times 0.08 \text{ mm}^3$ wurde verwendet, um auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer eine Gesamtzahl von 24152 Reflexen (5964 unabhängige, $R_{\text{int}} = 0.0591$) von 2.03° bis 25.86° zu messen.

Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)^[276] und der F^2 -Wert mit dem Programm SHELXL-97^[277] für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert. Die Position der Wasserstoffatome wurde rechnerisch verfeinert. Der endgültige $\omega R(F^2)$ -Wert für alle Reflexe betrug 0.0889; $R(F) = 0.0660$, $S = 0.850$, $\max. \Delta\rho = 258 \text{ e}\cdot\text{nm}^{-3}$.

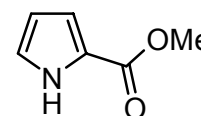
4.3 Synthese der Verbindungen

2-Trichloracetyl-1*H*-pyrrol (**134**),^[244] 1*H*-Pyrrol-2-carbonsäuremethylester (**135**),^[244] 5-Formyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (**136**),^[245] 2-Methyl-3-oxo-propionsäureethylester (**139**),^[278] 3-Hydroxy-4-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester (**142**),^[246] 3-Methoxy-4-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester (**143**)^[246] und (S)-4-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-oxo-pentansäureethylester (**173**)^[264] und 2-Methylmalonsäuremonoethylester (**176**)^[279] wurden nach Literaturangaben synthetisiert. Zusätzliche analytische Daten sind im Nachfolgenden mit aufgeführt.



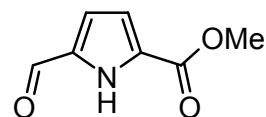
2-Trichloracetyl-1*H*-pyrrol (**134**):

- R_f (CHCl₃) = 0.32. - ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.39 (ddd, J = 4.09 Hz, 2.53 Hz, 2.50 Hz, 1 H), 7.18 (ddd, J = 3.07 Hz, 2.53 Hz, 1.26 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, J = 4.09 Hz, 2.50 Hz, 1.26 Hz, 1 H), 12.00 (bs, 1 H). - ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃): δ = 95.3 (C_{quart}, 1 C), 111.9 (+, 1 C), 121.2 (+, 1 C), 123.0 (C_{quart}, 1 C), 127.1 (+, 1 C), 173.2 (C_{quart}, 1 C). - MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 211 (5) [M⁺], 94 (100) [M⁺-CCl₃], 66 (33) [M⁺-CCl₃-CO]. - C₆H₄ClNO (212.46): ber. C 33.92, H: 1.90, N 6.59, gef. C 33.86, H 1.95, N 6.62.



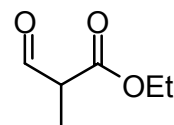
1*H*-Pyrrol-2-carbonsäuremethylester (**135**):

- ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (s, 3 H), 6.27 (ddd, J = 3.77 Hz, 2.58 Hz, 2.55 Hz, 1 H), 6.92 (ddd, J = 3.77 Hz, 2.45 Hz, 1.46 Hz, 1 H), 6.96 (ddd, J = 2.89 Hz, 2.58 Hz, 1.46 Hz, 1 H), 9.31 (bs, 1 H). - ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃): δ = 51.5 (+, 1 C), 110.5 (+, 1 C), 115.3 (+, 1 C), 122.6 (C_{quart}, 1 C), 122.9 (+, 1 C), 161.7 (C_{quart}, 1 C).



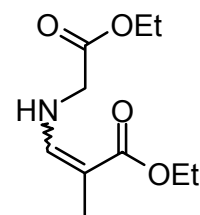
5-Formyl-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (136):

- R_f (CHCl₃/EtOAc 80:20) = 0.38. - ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.92 (s, 3 H), 6.94 (m, 2 H), 9.67 (s, 1 H), 9.98 (bs, 1 H). - ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃): δ = 50.6 (+, 1 C), 114.5 (+, 1 C), 116.2 (+, 1 C), 127.5 (C_{quart}, 1 C), 134.9 (C_{quart}, 1 C), 159.9 (C_{quart}, 1 C), 180.0 (+, 1 C).



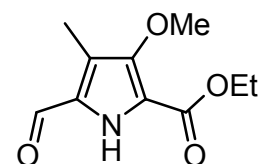
2-Methyl-3-oxo-propionsäureethylester (139):

- Sdp. 61 °C (16 mbar). - ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (Aldehyd-Form, a), 1.32 (Enol-Form, e) (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H), 1.35 (a), 1.69 (e) (d, ³J = 7.1 Hz (a), d, ⁴J = 1.3 Hz (e), 3 H), 3.39 (a), 7.00 (e) (qd, ³J = 7.2 Hz, 1.6 Hz (a), dq, ³J = 12.4 Hz, ⁴J = 1.3 Hz (e), 1 H), 4.25 (q, ³J = 7.1 Hz, (e/a), 1 H), 9.79 (a), 11.33 (e) (d, ³J = 1.6 Hz (a), d, ³J = 12.4 Hz (e), 1 H). - MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 130 (31) [M⁺], 102 (46) [M⁺-C₂H₄], 84 (51) [M⁺-H₂O-C₂H₄], 56 (100).



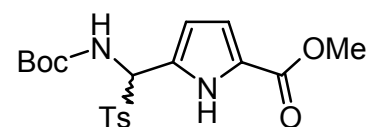
3-Ethoxycarbonylmethylimino-2-methyl-propionsäureethylester (141):

Eine Lösung aus 19.7 g (151 mmol) **139** und 15.6 g (151 mmol) Glycinethylester, das frisch aus dem Hydrochlorid freigesetzt wird, in 250 ml Cyclohexan werden 6 h am Wasserabscheider refluxiert. Das Lösungsmittel wird abrotiert und das Rohprodukt unter Vakuum fraktioniert destilliert, man erhält 26.3 g (122 mmol, 81%) **141**. - Sdp. 154 °C (0.5 mbar).



5-Formyl-3-methoxy-4-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (144):

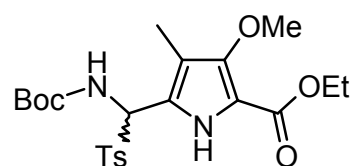
Eine Lösung von 4.55 g (24.8 mmol) **143** in 50 ml 1,2-Dichlorethan wird unter Eiskühlung zur Lösung von 1.81 g (24.8 mmol) DMF und 3.81 g (24.8 mmol) POCl₃ in 50 ml 1,2-Dichlorethan getropft, 1 h bei Raumtemperatur und 5 h unter Reflux gerührt. Anschließend werden 150 ml EtOAc und 200 ml H₂O zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml Et₂O extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden fünf mal mit 400 ml 10 %iger Na₂CO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die so erhaltenen 5.20 g Rohprodukt werden mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 70:30) gereinigt, es werden 5.01 g (23.6 mmol, 95%) **144** (*R_f* = 0.29) erhalten. - Schmp. 95.5 - 96 °C. - ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (t, ³*J* = 7.13 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.35 (q, ³*J* = 7.13 Hz, 2 H), 9.22 (bs, 1 H), 9.74 (bs, 1 H). - ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃): δ = 6.8 (+, 1 C), 14.3 (+, 1 C), 61.1 (-, 1 C), 62.5 (+, 1 C), 117.4 (C_{quart}, 1 C), 122.3 (C_{quart}, 1 C), 127.7 (C_{quart}, 1 C), 150.3 (C_{quart}, 1 C), 159.6 (C_{quart}, 1 C), 179.1 (+, 1 C). - MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 211 (100) [M⁺], 164 (54) [M⁺-C₂H₆O], 150 (43) [M⁺-C₃H₉O]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3273 cm⁻¹ (s), 2991 (w), 2819 (w), 1676 (s), 1557 (m), 1515 (s), 1489 (s), 1139 (s). - C₁₀H₁₃NO₄ (211.22): ber. C 56.87, H 6.20, N 6.63, gef. C 56.79, H 6.05, N 6.58.



5-[*tert*-Butoxycarbonylamino-(toluol-4-sulfonyl)-methyl]-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (145):

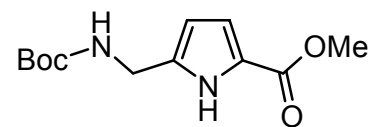
Eine Lösung aus 3.82 g (25.0 mmol) **136**, 2.93 g (25.0 mmol) *tert*-Butylcarbammat, 4.45 g (25.0 mmol) Natrium-*p*-toluolsulfinat und 6.25 ml Ameisensäure werden in 63 ml Methanol/H₂O Gemisch (1:2) gelöst und 36 h gerührt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O und PE gewaschen und über P₂O₅ im Vakuumexsikkator getrocknet. Dadurch erhält man 5.91 g (14.5 mmol, 58 %) **145**. - Zers. > 158 °C. - ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (s, 9 H), 2.38 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 6.10 (d, ³*J* = 10.7 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 6.62 (d, ³*J* = 10.7 Hz, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 10.57 (bs,

1 H). - ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.7$ (+, 1 C), 28.0 (+, 3 C), 52.1 (+, 1 C), 69.0 (+, 1 C), 81.4 (C_{quart} , 1 C), 112.9 (+, 1 C), 115.9 (+, 1 C), 124.6 (C_{quart} , 1 C), 125.9 (C_{quart} , 1 C), 129.5 (+, 2 C), 129.8 (+, 2 C), 133.1 (C_{quart} , 1 C), 145.5 (C_{quart} , 1 C), 153.6 (C_{quart} , 1 C), 161.9 (C_{quart} , 1 C). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3336\text{ cm}^{-1}$ (m), 3280 (s), 2980 (m), 1727 (s), 1681 (s), 1484 (s), 1318 (s), 1144 (s). - MS (CI, CH_4): m/z (%) = 253 (11) [$\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2\text{H}$], 197 (100) [$\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$], 153 (30) [$\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2$]. - MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 252 (22.1) [$\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2\text{H}$], 196 (42.09) [$\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$], 152 (30.08) [$\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2$], 57 (100). - $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (408.48): ber. C 55.87, H 5.92, N 6.86, gef. C 55.74, H 6.07, N 6.91.



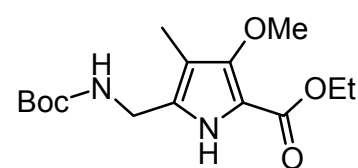
5-[*tert*-Butoxycarbonylamino-(toluol-4-sulfonyl)-methyl]-3-methoxy-4-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester (**146**):

Zu der Lösung aus 1.10 g (9.42 mmol) *tert*-Butylcarbammat in 3.80 ml THF werden 4.00 ml H_2O gegeben, anschließend 1.68 g (9.42 mmol) Natrium-*p*-toluolsulfinat, 2.00 g (9.42 mmol) des Aldehyds **144** und 2.34 ml (2.85 g, 62.0 mmol) Ameisensäure hinzugefügt. Nachdem sich alles gelöst hat, werden weitere 4.50 ml H_2O zugegeben und 6 d bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H_2O und PE gewaschen und im Vakuumexsikkator über P_2O_5 getrocknet. Es werden 3.61 g (7.74 mmol, 82 %) **146** erhalten. - Zers. $> 165\text{ }^\circ\text{C}$. - ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (s, 9 H), 1.42 (t, $^3J = 6.74\text{ Hz}$, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.46 (q, $^3J = 6.74\text{ Hz}$, 2 H), 6.00 (bd, $^3J = 11.10\text{ Hz}$, 1 H), 6.92 (bd, $^3J = 11.10\text{ Hz}$, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 7.68 (m, 2 H), 10.05 (bs, 1 H). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3330\text{ cm}^{-1}$ (s), 2979 (m), 2932 (sh), 1717 (s), 1654 (s), 1515 (s), 1474 (s). - MS (ESI, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10\text{ mmol/l NH}_4\text{Ac}$): m/z (%) = 343 (47) [$\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2\text{H}+\text{MeOH}$], 311 (85) [$\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2\text{H}$], 255 (100) [$\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$], 211 (11) [$\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2$].



Boc-PAS-OEt (147) (5-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäuremethylester):

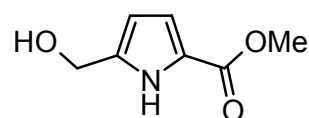
Unter Eiskühlung werden 60.0 mg (147 μmol) **145** portionsweise zu einer Suspension aus 11.3 mg (300 μmol) NaBH_4 in 1 ml THF innerhalb von 15 min gegeben. Es werden weitere 15 min unter Eiskühlung und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird anschließend wieder auf 0 °C abgekühlt und 375 μl ges. NH_4Cl -Lösung tropfenweise zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 2 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dabei werden 37.3 mg (quant.) **147** erhalten. - Schmp. 130 - 131 °C. - ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.46 (s, 9 H), 3.84 (s, 3 H), 4.25 (m, 2 H), 5.08 (bs, 1 H), 6.06 (m, 1 H), 6.79 (m, 1 H), 9.74 (bs, 1 H). - ^{13}C NMR (62 MHz, CDCl_3): δ = 28.4 (+, 3 C), 37.5 (-, 1 C), 51.4 (+, 1 C), 80.2 (C_{quart} , 1 C), 108.7 (+, 1 C), 115.4 (+, 1 C), 122.4 (C_{quart} , 1 C), 135.3 (C_{quart} , 1 C), 156.7 (C_{quart} , 1 C), 161.5 (C_{quart} , 1 C). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3363 cm^{-1} (s), 3256 (s), 3147 (sh), 2975 (s), 1687 (s), 1517 (s), 1494 (s). - MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 254 (28) [M^+], 198 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 183 (83). - $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (254.29): ber. C 56.68, H 7.13, N 11.02, gef. C 56.69, H 7.16, N 10.93.



Boc-MOPAS-OEt (148) (5-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-3-methoxy-4-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester):

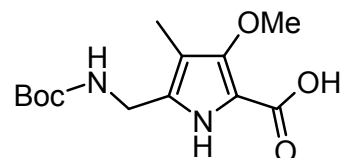
Unter Eiskühlung werden 2.59 g (5.55 mmol) **146** portionsweise zu einer Suspension aus 433 mg (11.4 mmol) NaBH_4 in 20 ml THF innerhalb von 15 min gegeben. Es werden weitere 15 min unter Eiskühlung und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird anschließend wieder auf 0 °C abgekühlt und 5 ml ges. NH_4Cl -Lösung tropfenweise zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dabei werden 1.73 g (quant.) **148**

erhalten. - Schmp. 114 - 115 °C. - ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (t, $^3J = 7.13$ Hz, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.95 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.16 (m, 2 H), 4.31 (q, $^3J = 7.13$ Hz, 2 H), 4.96 (bs, 1 H), 8.97 (bs, 1 H). - ^{13}C NMR (62 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.0$ (+, 1 C), 14.5 (+, 1 C), 28.4 (+, 1 C), 35.9 (-, 1 C), 60.0 (-, 1 C), 62.2 (+, 1 C), 80.0 (C_{quart} , 1 C), 110.1 (C_{quart} , 1 C), 110.2 (C_{quart} , 1 C), 129.7 (C_{quart} , 1 C), 151.1 (C_{quart} , 1 C), 156.5 (C_{quart} , 1 C), 160.5 (C_{quart} , 1 C). - MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312 (34) [M^{++}], 256 (64) [$\text{M}^{++}\text{-C}_4\text{H}_8$], 255 (34) [$\text{M}^{++}\text{-C}_4\text{H}_9$], 227 (100), 165 (91). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3332$ cm^{-1} (s), 3296 (s), 3059 (w), 2983 (m), 2936 (sh), 2870 (sh), 1686 (s), 1657 (s), 1538 (s), 1471 (s). - $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (312.37): ber. C 57.68, H 7.74, N 8.97, gef. C 57.64, H 7.68, N 8.97.



5-Hydroxymethyl-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (149):

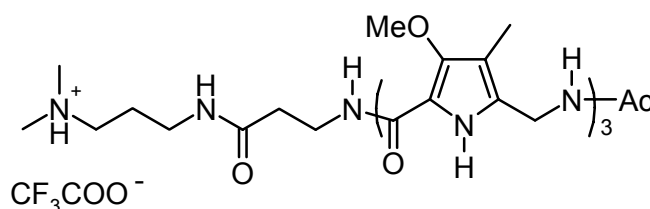
Wird bei der Durchführung der Synthese von **147** nicht vollständig umgesetztes **145** verwendet, so lässt sich der Alkohol **149** durch Säulenchromatographie ($\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ 75:25, $R_f = 0.23$) von **147** ($R_f = 0.48$) abtrennen. - ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.91$ (bs, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.68 (s, 2 H), 6.12 (m, 2 H), 6.84 (m, 1 H), 10.04 (bs, 1 H). - ^{13}C NMR (62 MHz, CDCl_3): $\delta = 51.6$ (+, 1 C), 58.0 (-, 1 C), 108.4 (+, 1 C), 116.0 (+, 1 C), 122.3 (C_{quart} , 1 C), 137.0 (C_{quart} , 1 C), 162.2 (C_{quart} , 1 C). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3413$ cm^{-1} (s), 3199 (s), 3136 (m), 2996 (w), 2959 (w), 2851 (w), 1672 (s), 1492 (s). - MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 155 (100) [M^+], 138 (30), 122 (32), 106 (73). - $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3$ (155.15): ber. C 54.19, H 5.85, N 9.03, gef. C 54.16, H 5.82, N 8.89.



Boc-MOPAS-OH (151):

In einer Mischung aus 20 ml MeOH und 20 ml 2 N NaOH werden 1.58 g (5.06 mmol) **148** bei 60 °C 2.5 h gerührt. Die Lösung wird zweimal mit je 30 ml CH_2Cl_2 gewaschen, Reste des organischen Lösungsmittels aus der wässrigen Phase im Vakuum entfernt und unter Eiskühlung mit 1 N H_2SO_4 bis pH = 2 angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit H_2O gewaschen. Man erhält 781 mg (2.75 mmol, 54 %) **151** mit ca. 5 %

decarboxyliertem **151** verunreinigt. - Schmp. 102 - 103 °C. - $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46$ (s, 9 H), 2.00 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.21 (m, 2 H), 5.15 (bs, 1 H), 9.53 (bs, 1 H). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3351$ cm^{-1} (m), 3261 (sh), 2980 (w), 1688 (s), 1656 (m), 1584 (w), 1513 (m), 1487 (m). - MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 284 (<1) [M^{++}], 240 (43.14) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2$], 184 (68.62) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$], 123.2 (100). - MS (ESI, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{Ac}$): m/z (%) = 591 (23) [$2\text{M} + \text{Na}^+$], 569 (2) [$2\text{M} + \text{H}^+$], 285 (76) [$\text{M} + \text{H}^+$] 229 (100) [$\text{M} + \text{H}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$]; 589 (7) [$2\text{M} - 2\text{H}^+ + \text{Na}^+$], 567 (3) [$2\text{M} - \text{H}^+$], 283 (100) [$\text{M} - \text{H}^+$].

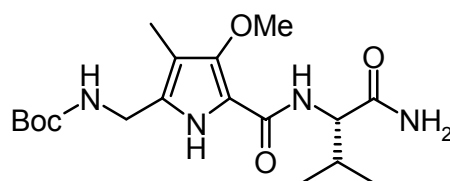


Ac-(MOPAS)₃- β -Ala-Dp-CF₃COOH (**152**):

Die Trimerisierung erfolgt am Advanced ChemTech Model 90 Synthesizer. Eingesetzt werden 250 mg Boc- β -Ala-PAM-Harz, mit einer Beladung von ca. 750 $\mu\text{mol/g}$, das entspricht einem 188 μmol -Ansatz. Jede Boc-Entschützung wird mit 15 ml 80 % TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/0.4$ M PhOCH₃ als Entschützensreagenz durchgeführt, jede Kupplung mit dreifachem Überschuß an in situ DIC-HOBt-aktivierter Säure. Als Kupplungsreagenz dient eine Lösung von 176 mg (563 μmol) Boc-MOPAS-OH **151**, 76.1 mg (563 μmol) HOBt und 88.8 μl (71.1 mg, 563 μmol) DIC in 5 ml DMF. Das Acetylierungsreagenz besteht aus einer Lösung von 178 μl (192 mg, 1.88 mmol) Ac₂O und 328 μl (243 mg, 1.88 mmol) DIEA in 20 ml DMF.

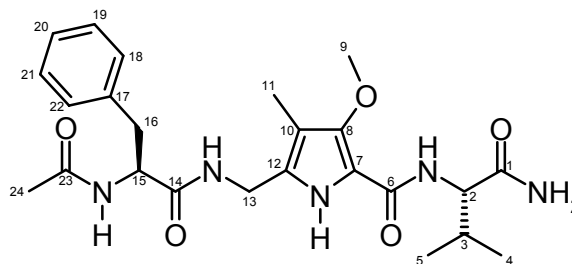
Das Harz wird mit je 10 ml DMF und CH_2Cl_2 gewaschen und 12 h in CH_2Cl_2 gequollen. Bei einem Entschützung-Kupplungs-Zyklus wird zuerst 17 min entschützt, nochmals 3 min entschützt, zweimal 0.5 min mit je 10 ml CH_2Cl_2 , zweimal 1 min mit je 15 ml DMF und zweimal 0.5 min mit je 15 ml DCM gewaschen. Es folgt die Kupplung durch Zugabe des 15 min zuvor hergestellten Kupplungsreagenz, Verdünnung auf 15 ml und Zugabe von 2 ml (61 eq.) DIEA, Kupplungszeit 24 h. Danach wird zweimal 0.1 min mit je 10 ml DCM, zweimal 1 min mit je 10 ml DMF und zweimal 0.5 min mit je 12 ml NMP gewaschen und mit 15 ml DMF und 20 ml DCM gespült. Dieser Zyklus wird dreimal durchlaufen, anschließend ein viertes mal mit dem Acetylierungsreagenz anstatt des Kupplungsreagenz und ohne weitere Zugabe von DIEA.

Die Abspaltung vom Harz erfolgt in 4 ml Dimethylaminopropylamin bei 55 °C, 18 h, Zugabe von 5 ml CH₃CN und Filtration. Das in Acetonitril nur wenig lösliche **152** bleibt dabei mit dem Harz als Rückstand und wird mit 0.1 % (w/v) CF₃COOH in H₂O gelöst und lyophilisiert. Das ergibt 33.9 mg **152** als Triflat-Salz (40.9 μmol, 22 %). - Zers. > 140 °C. - ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD/D₂O 1:1): δ = 1.84 - 1.89 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.51 (m, 2 H), 2.77 (s, 6 H), 2.98 - 3.10 (m, 2 H), 3.20 - 3.27 (m, 2 H), 3.58 - 3.62 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.23 (s, 2 H), 4.41 (s, 4 H). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3389 cm⁻¹ (w), 3211 (m), 1683 (s), 1629 (s), 1555 (s), 1204 (s), 1131 (s). - LC-MS (LC: Gradient 0 min CH₃CN/H₂O 15:85 + 0.006 % TFA; 15 min CH₃CN/H₂O 45:55 + 0.006 % TFA; 18 min CH₃CN/H₂O 98:02 + 0.006 % TFA; 20 min CH₃CN/H₂O 98:02 + 0.006 % TFA; 1 ml/min) Retentionszeit 11.04 min: (MS: ESI) *m/z* (%): 357 (77) [M+2 H⁺], 715 (100) [M+H⁺].



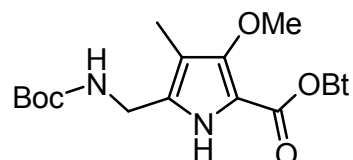
Boc-MOPAS-Val-NH₂ (**153**):

In 2 ml DMF werden 200 mg (704 μmol) **151**, 95.7 mg (704 μmol) HOAt, 107 mg (704 μmol) H-Val-NH₂-Hydrochlorid und 123 μl (90.9 mg, 704 μmol) DIEA gelöst und unter Eiskühlung mit 123 μl (109 mg, 704 μmol) EDC versetzt. Unter Eiskühlung wird 45 min, anschließend bei Raumtemperatur 4 d gerührt. Man versetzt die Reaktionslösung mit 30 ml CH₂Cl₂ und 200 ml H₂O und extrahiert die wässrige Phase weitere fünf mal mit je 15 ml CH₂Cl₂. Die vereinigten organische Phasen werden zweimal mit je 15 ml 5 %iger KHSO₄-Lösung, einmal mit 20 ml H₂O und zweimal mit je 20 ml 0.5 M NaHCO₃ gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 200 mg Rohprodukt und nach mehrmaliger Säulenchromatographie mit EtOAc (*R_f* = 0.47) und CHCl₃/Aceton (*R_f* = 0.29) 133 mg (49 %) **153**, dennoch ist die Verbindung nicht spektroskopisch rein, um eine Auswertung der NMR-Spektren zuverlässig treffen zu können. - Schmp. 128 °C. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3373 cm⁻¹, 3203, 3066, 2968, 1676, 1638, 1529, 1277, 1165, 997, 624.

**Ac-Phe-MOPAS-Val-NH₂ (154):**

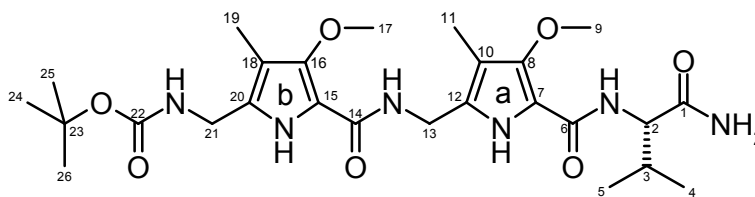
Eine Lösung von 71.3 mg (186 μmol) **153** in 2 ml CH_2Cl_2 wird mit 100 μl (148 mg, 1.30 mmol) Trifluoressigsäure versetzt, 2 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend entfernt. Man löst den Rückstand in 1 ml DMF und gibt 34.2 μl (25.3 mg, 196 μmol) DIEA und eine Lösung von 42.5 mg (205 μmol) Ac-Phe-OH und 27.9 mg (205 μmol) HOAt in 1 ml DMF zu. Die Lösung wird im Eisbad auf 0 °C abgekühlt, mit 36.0 μl (31.8 mg, 205 μmol) EDC versetzt und nach 45 min auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 20 h werden weitere 38.4 μl DIEA zugegeben und nach 25 h wird die Reaktion durch Zugabe von 15 ml CH_2Cl_2 und 200 ml H_2O beendet. Die wässrige Phase wird fünfmal mit je 10 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die gesammelten organischen Phasen zweimal mit je 10 ml 1 N HCl, einmal mit 10 ml H_2O und zweimal mit je 10 ml 1 N NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mehrmalige säulenchromatographische Reinigung mit EtOH/EtOAc 80:20 ($R_f = 0.63$) und EtOH ($R_f = 0.69$) ergibt 67.4 mg (77 %) **154**. - Schmp. 110 °C. - ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ (d, $^3J = 6.80$ Hz, 3 H, HMQC: 4-H bzw. 5-H), 0.85 (d, $^3J = 6.80$ Hz, 3 H, HMQC: 5-H bzw. 4-H), 1.75 (s, 3 H, HMQC: 24-H), 1.91 (s, 3 H, HMQC: 11-H), 2.03 (dsept, $^3J = 5.25$ Hz (d), 6.80 Hz (sept), 1 H, HMQC: 3-H), 2.68 - 3.02 (m, 2 H, HMQC: 16-H), 3.78 (s, 3 H, HMQC: 9-H), 4.15 (m, 2 H, HMQC: 13-H), 4.40 (dd, $^3J = 9.09$ Hz, 5.25 Hz, 1 H, HMQC: 2-H), 4.46 (m, 1 H, HMQC: 15-H), 7.11 (bs, 1 H, HMQC: 1-NH_{a/b}), 7.14 - 7.28 (m, 5 H, HMQC: 18-H bis 22-H), 7.34 (d, $^3J = 9.09$ Hz, 1 H, HMQC: 2-NH), 7.58 (bs, 1 H, HMQC: 1-NH_{b/a}), 8.12 (m, 1 H, HMQC: 15-NH), 8.16 (m, 1 H, HMQC: 13-NH), 10.73 (s, 1 H, HMQC: 7-NH). - ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.5$ (+, 1 C, HMQC: 11-C), 17.3 (+, 1 C, HMQC: 4-C bzw. 5-C), 19.3 (+, 1 C, HMQC: 5-C bzw. 4-C), 22.4 (+, 1 C, HMQC: 24-C), 31.3 (+, 1 C, HMQC: 3-C), 33.8 (-, 1 C, HMQC: 13-C), 37.6 (-, 1 C, HMQC: 16-C), 53.9 (+, 1 C, HMQC: 15-C), 55.8 (+, 1 C, HMQC: 2-C), 61.4 (+, 1 C, HMQC: 9-C), 107.7 (C_{quart} , 1 C, HMQC: 10-C), 111.9 (C_{quart} , 1 C, HMQC: 7-C), 126.1 (+, 1 C, HMQC: 20-C), 127.3 (+, 1 C, HMQC: 12-C), 127.9 (+, 2 C, HMQC: 18-C, 22-C bzw. 19-C, 21-C), 129.0 (+, 2 C, HMQC: 19-C, 21-C bzw. 18-C,

22-C), 137.9 (C_{quart} , 1 C, HMQC: 17-C), 146.5 (C_{quart} , 1 C, HMQC: 8-C), 159.5 (C_{quart} , 1 C, HMQC: 6-C), 169.0 (C_{quart} , 1 C, HMQC: 23-C), 170.8 (C_{quart} , 1 C, HMQC: 14-C), 172.8 (C_{quart} , 1 C, HMQC: 1-C). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3415 \text{ cm}^{-1}$ (bm), 1682 (s), 1541 (w), 1444 (w), 1207 (s), 1140 (s). - MS (ESI, MeOH + 10 mmol/l NH_4Ac): m/z (%) = 965 (6) [$2\text{M}+\text{Na}^+$], 510 (26) [$\text{M}+\text{K}^+$], 494 (76) [$\text{M}+\text{Na}^+$], 472 (78) [$\text{M}+\text{H}^+$], 455 (77) [$\text{M}+\text{H}^+-\text{NH}_3$], 356 (100).



Boc-MOPAS-OBt (155):

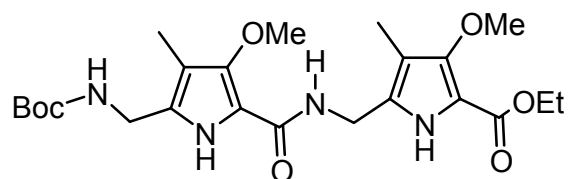
In 6 ml DMF werden 286 mg (1.01 mmol) der Säure **151** gelöst, nacheinander 136 mg (1.01 mmol) HOBT und 208 mg (1.01 mmol) DCC zugegeben, 40 h bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung anschließend tropfenweise zu 60 ml Eiswasser filtriert. Den Niederschlag lässt man 15 min. bei 0 °C sitzen, filtriert ab und löst ihn in 20 ml CH_2Cl_2 . Die organische Phase wird tropfenweise zu 40 ml 4°C kaltem PE gegeben. Den entstehenden Niederschlag lässt man bei -20 °C 4 h sitzen, das feine weiße Pulver wird dann abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 320 mg (798 μmol , 79 %) farbloses Pulver. Die so aktivierte Säure wird ohne weitere Aufarbeitung in den nachfolgenden Kupplungen eingesetzt. - Zers. >158 °C - ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (s, 9 H), 2.02 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 4.23 (m, 2 H), 5.18 (bm, 1 H), 7.39 - 8.10 (m, 4 H), 9.58 (bs, 1 H). - ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.0$ (+, 1 C), 28.1 (+, 3 C), 35.7 (-, 1 C), 61.6 (+, 1 C), 78.0 (C_{quart} , 1 C), 102.1 (C_{quart} , 1 C), 109.1 (+, 1 C), 110.1 (C_{quart} , 1 C), 119.8 (+, 1 C), 125.1 (+, 1 C), 128.6 (C_{quart} , 1 C), 129.1 (+, 1 C), 136.8 (C_{quart} , 1 C), 142.7 (C_{quart} , 1 C), 154.8 (C_{quart} , 1 C), 155.2 (C_{quart} , 1 C), 155.3 (C_{quart} , 1 C). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3342 \text{ cm}^{-1}$ (m), 2976 (w), 2933 (w), 1752 (s), 1687 (s), 1629 (w), 1540 (s). - MS (CI, NH_3): m/z (%) = 402.2 (100) [$\text{M}+\text{H}^+$], 284.2 (28), 241.2 (90) [$\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_7\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_2$].



Boc-(MOPAS)₂-Val-NH₂ (156):

Es werden 104 mg (272 μmol) **153** in 2.6 ml 25 % TFA/CH₂Cl₂ gelöst und 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, die verbleibende Substanz fünf mal mit je 3 ml CH₂Cl₂ aufgeschlämmt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wird das Ammoniumsalz in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst und 142 μl (105 mg, 816 μmol) DIEA und 109 mg (272 μmol) **155** zugegeben. Es bildet sich ein weißer Niederschlag, der nach 62 h abfiltriert wird. Nach Umkristallisation mit EtOH erhält man 114 mg (208 μmol , 76 %) farbloses Pulver. - Schmp. 202 - 204 °C. - ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.88 (d, ³J = 6.89 Hz, COSY: 3 H, 4-H bzw. 5-H), 0.90 (d, ³J = 6.65 Hz, COSY: 3 H, 5-H bzw. 4-H), 1.36 (s, 9 H, 24-H bis 26-H), 1.92 (s, 3 H, ROESY, HMBC: 19-H), 2.02 (s, 3 H, ROESY, HMBC: 11-H), 2.03 (dsept, ³J = 5.20 Hz (d), 6.76 Hz (sept), COSY: 3 - H), 3.73 (s, 3 H, ROESY, HMBC: 17-H), 3.77 (s, 3 H, ROESY, HMBC: 9-H), 4.01 (d, ³J = 5.70 Hz, 1 H, COSY, ROESY: 21-H), 4.29 (dd, ²J = 14.87 Hz, ³J = 6.01 Hz, 1 H, COSY, ROESY: 13-H_{a/b}), 4.32 (dd, ²J = 14.87 Hz, ³J = 5.90 Hz, 1 H, COSY, ROESY: 13-H_{b/a}), 4.40 (dd, ³J = 9.03 Hz, 5.20 Hz, 1 H, COSY: 2-H), 6.95 (t, ³J = 5.70 Hz, 1 H, COSY: 21-NH), 7.11 (d, ²J = 1.97 Hz, 1 H, HMBC, ROESY: 1-NH_{a/b}), 7.32 (d, 1 H, ³J = 9.03 Hz, COSY: 2-NH), 7.40 (dd, ³J = 6.01 Hz, 5.90 Hz, 1 H, COSY: 13-NH), 7.54 (d, ²J = 1.97 Hz, 1 H, HMBC, ROESY: 1-NH_{b/a}), 10.54 (s, 1 H, HMBC: 14-NH), 10.85 (s, 1 H, HMBC: 7-NH). - ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.6 (2 C, HMQC: 11-C, 19-C), 17.3 (1 C, HMQC: 4-C bzw. 5-C), 19.3 (1 C, HMQC: 5-C bzw. 4-C), 28.1 (3 C, HMQC: 24-C bis 26-C), 31.3 (1 C, HMQC: 3-C), 33.1 (1 C, HMQC: 13-C), 35.1 (1 C, HMQC: 21-C), 55.8 (1 C, HMQC: 2-C), 61.2 (1 C, HMQC: 17-C), 61.4 (1 C, HMQC: 9-C), 77.8 (1 C, HMBC: 23-C), 107.0 (1 C, HMBC: Ring b), 107.4 (1 C, HMBC: Ring a), 111.7 (1 C, HMBC: Ring b), 112.0 (1 C, HMBC: Ring a), 128.3 (1 C, HMBC: Ring b), 128.5 (1 C, HMBC: Ring a), 146.3 (1 C, HMBC: Ring a), 146.4 (1 C, HMBC: Ring b), 155.3 (1 C, HMBC: 22-C), 159.6 (1 C, HMBC: 14-C), 159.6 (1 C, HMBC: 6-C), 172.8 (1 C, HMBC: 1-C). - MS (ESI, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol/l NH₄Ac): *m/z* (%) = 549.5 (100) [M+H⁺], 571.4 (20) [M+Na⁺]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3350 cm⁻¹ (w), 3261 (w), 3200 (w), 2972 (m), 2937 (sh), 1679 (s),

1644 (s), 1528 (s), 1366 (w), 1289 (m). - $C_{26}H_{40}N_6O_7$ (548.64): ber. C 56.90, H 7.35, N 15.32; gef. C 56.97, H 7.58, N 15.40.



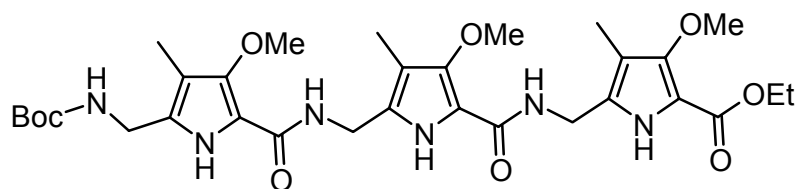
Boc-(MOPAS)₂-OEt (**157**):

Zu 4.5 ml 33 % TFA in CH_2Cl_2 werden 198 mg (635 μ mol) Boc-MOPAS-OEt (**148**) gegeben und 25 min gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, die verbleibende Substanz fünf mal mit je 3 ml CH_2Cl_2 aufgeschlämmt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird das Ammoniumsalz in 7 ml CH_2Cl_2 gelöst, 333 μ l (246 mg, 1.90 mmol) DIEA und 255 mg (635 μ mol) **155** zugegeben und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden weitere 25 ml CH_2Cl_2 zugegeben und zweimal mit je 10 ml 5 %iger $KHSO_4$ -Lösung, einmal mit 10 ml H_2O und zweimal mit je 10 ml 0.5 M $NaHCO_3$ gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, man erhält 293 mg (96 %) Rohprodukt, das mittels Säulenchromatographie (Gradient $CHCl_3/EtOAc$ 80:20 bis $CHCl_3/EtOAc/EtOH$ 72:18:10, R_f (79:19:2) = 0.36) aufgereinigt wird und man erhält 272 mg (568 μ mol, 89 %) **157** als farbloses Pulver.

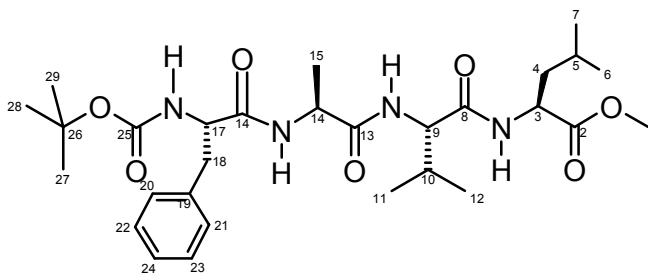
- Schmp. 162 - 164.5 °C. - 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.37 (t, 3J = 7.17 Hz, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.60 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.21 (m, 2 H), 4.33 (q, 3J = 7.17 Hz, 2 H), 4.57 (d, 3J = 5.62 Hz, 2 H), 5.22 (bm, 1 H), 7.15 (t, 3J = 5.62 Hz, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H). - ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.3 (+, 1 C), 8.1 (+, 1 C), 14.4 (+, 1 C), 28.4 (+, 3 C), 34.6 (-, 1 C), 35.6 (-, 1 C), 60.3 (-, 1 C), 61.3 (+, 1 C), 62.3 (+, 1 C), 108.2 (C_{quart} , 1 C), 110.0 (C_{quart} , 1 C), 110.4 (C_{quart} , 1 C), 112.4 (C_{quart} , 1 C), 128.7 (C_{quart} , 1 C), 130.0 (C_{quart} , 1 C), 147.3 (C_{quart} , 1 C), 151.4 (C_{quart} , 1 C), 155.7 (C_{quart} , 1 C), 161.2 (C_{quart} , 1 C), 161.5 (C_{quart} , 1 C). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3346 cm^{-1} (sh), 3308 (m), 3188 (sh), 2980 (m), 2933 (m), 1690 (s), 1671 (s), 1629 (s), 1532 (s), 1467 (m), 1293 (s).

- MS (ESI, $CH_2Cl_2/MeOH$ + 10 mmol/l NH_4Ac): m/z (%) = 477 (100) [$M-H^+$].

- $C_{23}H_{34}N_4O_7$ (478.55): ber. C 57.73, H 7.16, N 11.71; gef. C 57.50, H 6.73, N 11.69.

**Boc-(MOPAS)₃-OEt (158):**

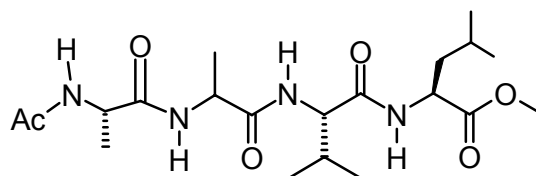
Die Lösung aus 105 mg (220 μmol) **157** in 4.5 ml 33 % TFA/ CH_2Cl_2 wird 25 min gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, die verbleibende Substanz fünf mal mit je 3 ml CH_2Cl_2 aufgeschlämmt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird das Ammoniumsalz in 9 ml CH_2Cl_2 gelöst, 96.2 μl (71.2 mg, 551 μmol) DIEA und 88.4 mg (220 μmol) **155** zugegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 ml CH_2Cl_2 wird zweimal mit je 10 ml 5 %iger KHSO_4 -Lösung, einmal mit 10 ml H_2O und zweimal mit je 10 ml 0.5 M NaHCO_3 gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, man erhält 136 mg (98 %) Rohprodukt. Nach Reinigung mittels Umkristallisation in CHCl_3/PE erhält man 130 mg (202 μmol , 92 %) **158** als farbloses Pulver. - Schmp. 223 - 224 $^\circ\text{C}$. - ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (t, 3J = 6.94 Hz, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 2.03 (s, 9 H), 2.03 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.24 (d, 3J = 5.60 Hz, 2 H), 4.38 (q, 3J = 6.94 Hz, 2 H), 4.73 (m, 2 H), 4.74 (d, 3J = 5.60 Hz, 2 H), 5.50 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 10.68 (s, 1 H), 10.01 (bs, 1 H), 11.70 (s, 1 H). - ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 7.1 (+, 1 C), 8.0 (+, 1 C), 8.1 (+, 1 C), 14.4 (+, 1 C), 28.4 (+, 3 C), 34.3 (-, 1 C), 34.6 (-, 1 C), 35.6 (-, 1 C), 60.4 (-, 1 C), 61.2 (+, 1 C), 61.3 (+, 1 C), 62.3 (+, 1 C), 79.3 (C_{quart} , 1 C), 108.2 (C_{quart} , 2 C), 110.1 (C_{quart} , 1 C), 110.6 (C_{quart} , 1 C), 112.1 (C_{quart} , 1 C), 112.3 (C_{quart} , 1 C), 128.2 (C_{quart} , 1 C), 128.4 (C_{quart} , 1 C), 130.3 (C_{quart} , 1 C), 147.2 (C_{quart} , 1 C), 147.6 (C_{quart} , 1 C), 151.5 (C_{quart} , 1 C), 155.6 (C_{quart} , 1 C), 160.6 (C_{quart} , 1 C), 161.2 (C_{quart} , 1 C), 162.0 (C_{quart} , 1 C). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3385 cm^{-1} (m), 3335 (sh), 3284 (m), 3215 (m), 2976 (w), 2937 (sh), 2871 (sh), 1714 (m), 1656 (s), 1636 (s), 1536 (s), 1467 (m), 1285 (s), 1262 (s). - MS (ESI, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ + 10 mmol/l NH_4Ac): m/z (%) = 683 (22) $[\text{M}+\text{K}^+]$, 668 (21) $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 646 (25) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 589 (100) $[\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_4\text{H}_8]$. - $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_9$ (644.73): ber. C 57.75, H 6.88, N 13.03; gef. C 57.49, H 6.47, N 13.03.



Boc-Phe-Ala-Val-Leu-OMe (**160**):

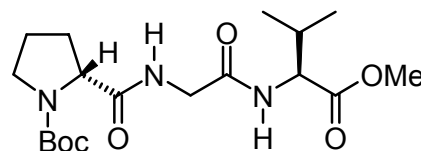
Zur Lösung von 336 mg (1.00 mmol) Boc-Phe-Ala-OH in 5 ml DMF gibt man 136 mg (1.00 mmol) HOAt, 380 mg (1.00 mmol) HATU, 349 μ l (259 mg, 2.00 mmol) DIEA und 320 mg (1.00 mmol) H-Val-Leu-OMe \cdot CF₃COOH und lässt die Reaktionslösung 4 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend werden bei 0 °C 20 ml H₂O zugegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Dieser wird dann in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst und je zweimal mit 20 ml 5 %iger KHSO₄-Lösung und 20 ml 0.5 M NaHCO₃ Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 510 mg Rohprodukt. Nach Umkristallisation in EtOAc/PE erhält man 449 mg (797 μ mol, 80 %) des Tetrapeptids **160**. - Schmp. 157 - 158 °C. - ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.87 (m, 3 H, COSY: 6-H bzw. 7-H), 0.89 (m, 3 H, COSY: 7-H bzw. 6-H), 0.95 (m, 3 H, COSY: 11-H bzw. 12-H), 0.97 (m, 3 H, COSY: 12-H bzw. 11-H), 1.33 (m, 3 H, COSY, HSQC: 15-H), 1.38 (s, 9 H, COSY, HSQC: 27-H bis 29-H), 1.56 (m, 1 H, COSY, HSQC: 4-H_{a/b}), 1.63 (m, 1 H, COSY: 5-H), 1.65 (m, 1 H, COSY, HSQC: 4-H_{b/a}), 2.10 (m, 1 H, COSY: 10-H), 2.95 (m, 1 H, COSY, HSQC: 18-H_{a/b}), 3.09 (m, 1 H, COSY, HSQC: 18-H_{b/a}), 3.71 (s, 3 H, HSQC: 1-H), 4.46 (m, 1 H, COSY, HSQC: 9-H), 4.61 (m, 1 H, COSY: 3-H), 4.62 (m, 1 H, COSY, HSQC: 17-H), 4.70 (m, 1 H, COSY: 14-H), 5.50 (m, 1 H, COSY, HMBC: 17-NH), 7.12-7.27 (m, 5 H, COSY, HMBC: 20-H bis 24-H), 7.22 (m, 1 H, COSY, HMBC: 9-NH), 7.34 (m, 1 H, COSY, HMBC: 3-NH), 7.50 (m, 1 H, COSY, HMBC: 14-NH). - ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 18.4 (1 C, HSQC: 11-C bzw. 12-C), 19.0 (1 C, HSQC: 12-C bzw. 11-C), 19.0 (1 C, HSQC: 15-C), 21.8 (1 C, HSQC: 6-C bzw. 7-C), 22.8 (1 C, HSQC: 7-C bzw. 6-C), 24.9 (1 C, HSQC: 5-C), 28.3 (3 C, HSQC: 27-C bis 29-C), 31.0 (1 C, HSQC: 10-C), 38.9 (1 C, HSQC: 18-C), 40.8 (1 C, HSQC: 4-C), 48.8 (1 C, HSQC: 14-C), 50.7 (1 C, HSQC: 3-C), 52.2 (1 C, HSQC: 1-C), 55.4 (1 C, HSQC: 17-C), 58.6 (1 C, HSQC: 9-C), 79.9 (1 C, HMBC: 26-C), 126.8 (1 C, HMBC: 24-C), 128.4 (2 C, HSQC: 20-C, 21-C bzw. 22-C, 23-C), 129.4 (2 C, HSQC: 22-C, 23-C bzw. 20-C, 21-C), 138.5 (1 C, HMBC: 19-C), 155.6 (1 C, HMBC: 25-C), 171.1 (1 C, HMBC: 8-C), 171.4 (1 C, HMBC: 16-C), 172.5 (1 C,

HMBC: 13-C), 173.2 (1 C, HMBC: 2-C). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3294 \text{ cm}^{-1}$ (s), 3066 (m), 2962 (s), 1748 (sh), 1642 (s), 1545 (s). - MS (ESI, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10 \text{ mmol/l NH}_4\text{Ac}$): m/z (%) = 601 (10) $[\text{M}+\text{K}^+]$, 563 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 507 (20) $[\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_4\text{H}_8]$. - HRMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_7$): ber. 562.3366 $[\text{M}^+]$, gef. 562.3366 $[\text{M}^+] \pm 0.66 \text{ ppm}$



Ac-Ala-Ala-Val-Leu-OMe (161):

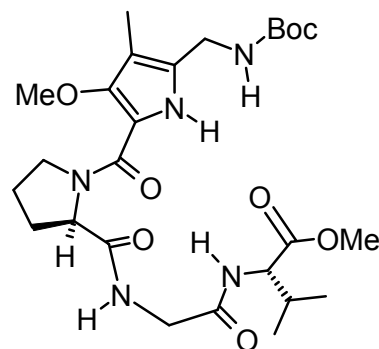
Zur Lösung von 50.0 mg (247 μmol) Ac-Ala-Ala-OH in 4 ml DMF gibt man 33.6 mg (247 μmol) HOAt, 93.9 mg (247 μmol) HATU, 86.3 μl (63.8 mg 494 μmol) DIEA und 70.5 mg (247 μmol) H-Val-Leu-OMe $\cdot\text{CF}_3\text{COOH}$ und lässt die Reaktionslösung 24 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend werden bei 0 °C 3 ml H_2O zugegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit 20 ml 5 %iger KHSO_4 -Lösung und 20 ml 0.5 M NaHCO_3 Lösung gewaschen. Man erhält 35.5 mg Rohprodukt. Nach Umkristallisation in EtOAc/PE erhält man 30.2 mg (70.5 μmol , 28 %) des Tetrapeptids **161**. - Schmp. > 240 °C. - $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.82$ (m, 6 H), 0.85 (m, 3 H), 0.88 (m, 3 H), 1.16 (m, 3 H), 1.18 (m, 3 H), 1.40-1.70 (m, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.88 - 2.05 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 4.17 (dd, 1 H, $^3J = 8.92 \text{ Hz}$, 6.72 Hz), 4.17 - 4.35 (m, 3 H), 7.58 (m, 1 H), 8.04 (m, 1 H), 8.06 (m, 1 H), 8.27 (m, 1 H). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3416 \text{ cm}^{-1}$ (sh), 3284 (s), 3075 (w), 2963 (m), 1746 (m), 1631 (s), 1541 (s), 1447 (w).



Boc-D-Pro-Gly-Val-OMe (163):

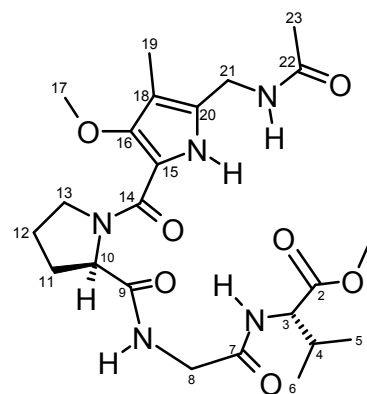
Zur Lösung von 200 mg (734 μmol) Boc-D-Pro-OH in 5 ml CH_2Cl_2 werden 99.2 mg (734 μmol) HOAt und 129 μl (114 mg, 734 μmol) EDC gegeben und 15 min gerührt. Anschließend gibt man 128 μl (94.9 mg, 734 μmol) DIEA und 123 mg (734 μmol) H-Val-OMe $\cdot\text{HCl}$ zu und lässt 24 h rühren. Nach Zugabe von 20 ml CH_2Cl_2 wäscht man zweimal mit je 10 ml 5 %iger KHSO_4 -Lösung, einmal mit 10 ml H_2O und zweimal mit je 10 ml 0.5 M NaHCO_3 . Nach säulenchromatographischer Reinigung mit EtOAc ($R_f = 0.24$)

erhält man 230 mg (597 μmol , 81 %) des Tripeptids **163**. - MS (ESI, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ + 10 mmol/l NH_4Ac): m/z (%) = 403 (63) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$, 386 (86) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 323 (100). - $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (385.46): ber. C 56.07, H 8.11, N 10.91; gef. C 55.49, H 8.60, N 10.79.



Boc-MOPAS-D-Pro-Gly-Val-OMe (164):

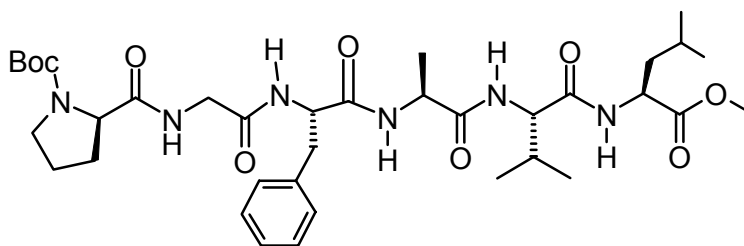
Die Lösung aus 195 mg (506 μmol) **163** in 4.5 ml 33% TFA/ CH_2Cl_2 wird 20 min gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, die verbleibende Substanz fünf mal mit je 3 ml CH_2Cl_2 aufgeschlämmt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbleibende Feststoff wird anschließend in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst, 177 μl (131 mg, 1.01 mmol) DIEA und 203 mg (506 μmol) **155** zugegeben und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 20 ml CH_2Cl_2 wird zweimal mit je 10 ml 5 %iger KHSO_4 -Lösung, einmal mit 10 ml H_2O und 2 mal mit je 10 ml 0.5 M NaHCO_3 gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, man erhält 223 mg (80 %) Rohprodukt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Gradient EtOAc/EtOH 100:0 bis 50:50, R_f (EtOAc) = 0.3) und man erhält 202 mg (366 μmol , 72 %) **164** als farblosen Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung im Folgenden acetyliert wird.



Ac-MOPAS-D-Pro-Gly-Val-OMe (165):

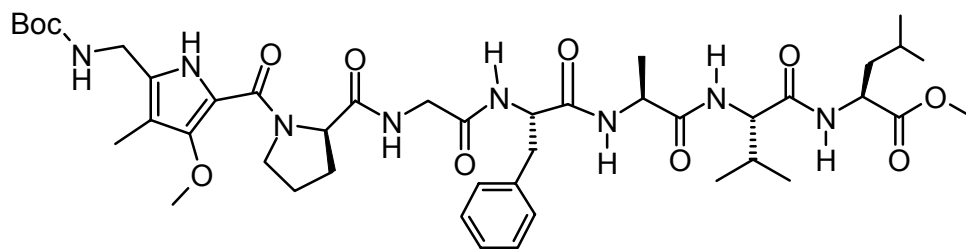
Die Lösung aus 196 mg (355 μmol) **164** in 4.5 ml 33% TFA/CH₂Cl₂ wird 25 min gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, die verbleibende Substanz fünf mal mit je 3 ml CH₂Cl₂ aufgeschlämmt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird das Ammoniumsalz in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst und es werden 310 μl (230 mg, 1.78 mmol) DIEA und 168 μl (181 mg, 1.78 mmol) Essigsäureanhydrid zugegeben. Nach 2 h werden weitere 20 ml CH₂Cl₂ zugegeben und die Lösung zweimal mit je 10 ml 5 %iger KHSO₄-Lösung, einmal mit 10 ml H₂O und zweimal mit je 10 ml 0.5 M NaHCO₃ gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Umkristallisation in 5 ml EtOAc gereinigt. Es werden 122 mg (247 μmol , 70 %) **165** isoliert. - Schmp. 153 - 154 °C. - ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (d, ³J = 6.77 Hz, 3 H, COSY: 5-H bzw. 6-H), 0.93 (d, ³J = 6.77 Hz, 3 H, COSY: 6-H bzw. 5-H), 1.89 - 2.15 (m, 2 H, COSY: 11-H bzw. 12-H), 1.92 (s, 3 H, HMBC: 23-H), 1.99 (s, 3 H, HMBC: 19-H), 2.01 - 2.28 (m, 2 H, COSY: 12-H bzw. 11-H), 2.20 (dsept, ³J = 8.99 Hz (d), 6.77 Hz (sept), 1 H, COSY: 4-H), 3.71 (s, 3 H, HMBC: HMBC, COSY: 1-H), 3.73 (s, 3 H, HMBC, ROESY: 17-H), 3.77 (dd, ²J = 17.05 Hz, ³J = 6.03 Hz, 1 H, COSY, HMBC: 8-H_{a/b}), 3.77 - 3.93 (m, 2 H, COSY: 13-H), 4.03 (dd, ²J = 17.05 Hz, ³J = 6.03 Hz, COSY, HMBC: 8-H_{b/a}), 4.22 (dd, ²J = 15.08 Hz, ³J = 5.29 Hz, 1 H, COSY, HMBC: 21-H_{a/b}), 4.36 (dd, ²J = 15.08 Hz, ³J = 5.29 Hz, 1 H, COSY, HMBC: 21-H_{b/a}), 4.49 (dd, ³J = 8.99 Hz, 6.67 Hz, 1 H, COSY: 3-H), 4.57 (m, 1 H, COSY: 10-H), 6.53 (t, ³J = 5.29 Hz, 1 H, COSY: 21-NH), 7.13 (t, ³J = 6.03 Hz, 1 H, COSY: 8-NH), 7.67 (d, ³J = 6.67 Hz, 1 H, COSY: 3-NH), 9.92 (s, 1 H, HMBC: 15-NH). - ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 7.6 (1 C, HMBC: 19-C), 18.2 (1 C, HMBC: 5-C bzw. 6-C), 19.1 (1 C, HMBC: 6-C bzw. 5-C), 22.9 (1 C, HMBC: 23-C), 25.2 (1 C, HMBC: 11-C bzw. 12-C), 29.2 (1 C, HMBC: 12-C bzw. 11-C), 31.1 (1 C, HMBC: 4-C), 34.9 (1 C, HMBC: 21-C), 42.9 (1 C, HMBC: 8-C), 48.7 (1 C, HMBC:

12-C), 52.2 (1 C, HMBC: 1-C), 57.5 (1 C, HMBC: 3-C), 61.7 (1 C, HMBC: 10-C), 62.3 (1 C, HMBC: 17-C), 109.6 (1 C, HMBC: 18-C), 112.9 (1 C, HMBC: 15-C), 128.2 (1 C, HMBC: 20-C), 147.0 (1 C, HMBC: 16-C), 162.6 (1 C, HMBC: 14-C), 169.5 (1 C, HMBC: 7-C), 170.1 (1 C, HMBC: 22-C), 172.8 (1 C, HMBC: 9-C), 173.7 (1 C, HMBC: 2-C). - MS (ESI, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol/l NH₄Ac): *m/z* (%) = 516.4 (6) [M+Na⁺], 494.4 (100) [M+H⁺]. - C₂₃H₃₅N₅O₇ (493.56) ber. C 55.97, H 7.15, N 14.19; gef. C 55.44, H 6.82, N 14.01.



Boc-D-Pro-Gly-Phe-Ala-Val-Leu-OMe (166):

Es werden 200 mg (355 μmol) **160** in 6 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 3 ml TFA versetzt, 25 min gerührt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Zur vollständigen Entfernung der Trifluoressigsäure wird der weiße Feststoff weitere viermal mit 5 ml CH₂Cl₂ aufgeschlämmt und das Lösungsmittel jeweils im Vakuum entfernt. Das so gewonnene Trifluoracetatsalz wird im Hochvakuum getrocknet und anschließend in 3 ml DMF gelöst. Dazu werden 124 μl (91.7 mg, 710 μmol) DIEA, 137 mg (355 μmol) Boc-D-Pro-Gly-OH, 48.3 mg (355 μmol) HOAt und 135 mg (355 μmol) HATU gegeben und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden bei 0 °C 20 ml H₂O zugegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Dieser wird dann in 700 ml CH₂Cl₂ gelöst und je zweimal mit 150 ml 5 %iger KHSO₄-Lösung und 150 ml 0.5 M NaHCO₃ Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation in EtOAc/PE erhält man 224 mg (307 μmol, 86 %) des Hexapeptids **166**. - ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.78-0.92 (m, 12 H), 1.16 - 1.43 (m, 12 H), 1.40 - 2.10 (m, 8 H), 2.60 - 3.14 (m, 2 H), 3.18 - 3.42 (m, 2 H), 3.42 - 3.85 (m, 5 H), 3.95 - 4.62 (m, 5 H), 7.10 - 7.28 (m, 5 H), 7.60 - 7.77 (m, 1 H), 7.81 - 8.01 (m, 1 H), 8.01 - 8.12 (m, 1 H), 8.21 - 8.37 (m, 2 H).



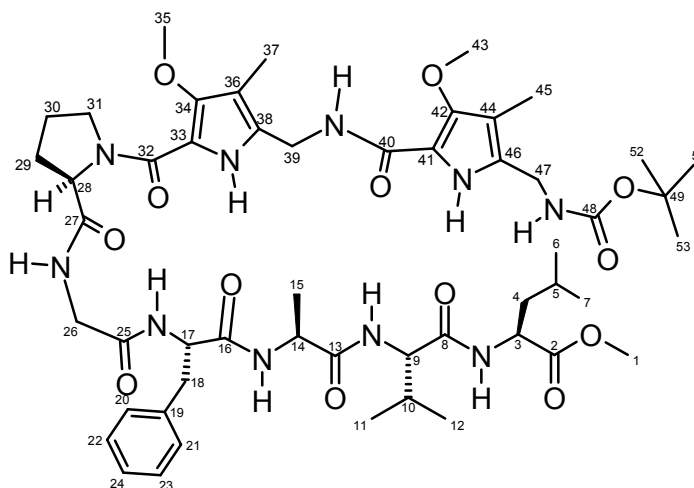
Boc-MOPAS-D-Pro-Gly-Phe-Ala-Val-Leu-OMe (**167**):

Es werden 223 mg (307 μmol) **166** in 6 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 3 ml TFA versetzt, 25 min gerührt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Zur vollständigen Entfernung der Trifluoressigsäure wird der weiße Feststoff weitere viermal mit 5 ml CH_2Cl_2 aufgeschlämmt und das Lösungsmittel jeweils im Vakuum entfernt. Das so gewonnene Trifluoracetatsalz wird im Hochvakuum getrocknet und anschließend in 3 ml DMF gelöst. Dazu werden 107 μl (79.3 mg, 614 μmol) DIEA und 123 mg (307 μmol) Boc-MOPAS-OBt (**155**) gegeben und 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden bei 0 °C 20 ml H_2O zugegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Dieser wird dann in 300 ml CH_2Cl_2 gelöst und je zweimal mit 50 ml 5 %iger KHSO_4 -Lösung und 50 ml 0.5 M NaHCO_3 Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation in EtOAc/PE erhält man 243 mg (275 μmol , 90 %) des Pentapeptids **167**.

- $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 0.75-0.92 (m, 12 H), 1.19 (m, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 1.40 - 1.67 (m, 3 H), 1.70 - 2.10 (m, 7 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 3.45 (dd, 2J = 17.02 Hz, 3J = 5.49 Hz, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.50 - 3.69 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.75 (dd, 2J = 17.02 Hz, 3J = 5.49 Hz, 1 H), 4.04 (m, 2 H), 4.15 - 4.40 (m, 3 H), 4.40 - 4.50 (m, 1 H), 4.50 - 4.61 (m, 1 H), 7.00 (t, 3J = 5.49 Hz, 1 H), 7.12 - 7.30 (m, 5 H), 7.68 (m, 1 H), 8.08 (m, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.31 (m, 1 H), 8.34 (m, 1 H), 10.42 (s, 1 H).

- MS (ESI, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ + 10 mmol/l NH_4Ac): m/z (%) = 883 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 901 (34) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$, 881 (100) $[\text{M}-\text{H}^+]$.

- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3429 cm^{-1} (s), 3298 (sh), 3068 (w), 2963 (m), 1637 (s), 1527 (m), 1457 (w), 1391 (w), 1329 (w).



Boc-(MOPAS)₂-D-Pro-Gly-Phe-Ala-Val-Leu-OMe (**168**):

Es werden 240 mg (272 μmol) **167** in 6 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 3 ml TFA versetzt, 25 min gerührt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Zur vollständigen Entfernung der Trifluoressigsäure wird der weiße Feststoff weitere viermal mit 5 ml CH_2Cl_2 aufgeschlämmt und das Lösungsmittel jeweils im Vakuum entfernt. Das so gewonnene Trifluoracetatsalz wird im Hochvakuum getrocknet und anschließend in 3 ml DMF gelöst. Dazu werden 94.9 μl (70.3 mg, 544 μmol) DIEA und 109 mg (272 μmol) Boc-MOPAS-OBt (**155**) gegeben und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden bei 0 °C 20 ml H_2O zugegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Dieser wird dann in 150 ml CH_2Cl_2 gelöst und je zweimal mit 30 ml 5 %iger KHSO_4 -Lösung und 30 ml 0.5 M NaHCO_3 Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 280 mg Rohprodukt. Nach Säulenchromatographie (Gradient EtOAc/EtOH 100:0 \rightarrow 95:5) und Umkristallisation in EtOAc/PE erhält man 220 mg (222 μmol , 77 %) des Hexapeptids **168**.

- Zers. > 140 °C. - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -26$ (c = 0.8 g/l in Acetonitril). - $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (m, 3 H, COSY: 6-H bzw. 7-H), 0.85 (m, 3 H, COSY: 7-H bzw. 6-H), 0.99 (d, $^3J = 6.71$ Hz, 3 H, COSY: 11-H bzw. 12-H), 1.02 (d, $^3J = 6.71$ Hz, 3 H, COSY: 12-H bzw. 11-H), 1.09 (m, 3 H, COSY, HSQC: 15-H), 1.38 (s, 9 H, HSQC: 50-H bis 52-H), 1.55 (m, 1 H, COSY, HSQC: 4- $\text{H}_{a/b}$), 1.57 (m, 1 H, COSY: 5-H), 1.65 (m, 1 H, COSY, HSQC: 4- $\text{H}_{b/a}$), 2.03 (m, 1 H, COSY, HSQC: 30- $\text{H}_{a/b}$), 2.07 (dsept, $^3J = 8.44$ Hz (d), 6.71 Hz (sept), 1 H, COSY: 10-H), 2.08 (s, 3 H, COSY, HMBC: 45-H), 2.09 (m, 1 H, COSY, HSQC: 30- $\text{H}_{b/a}$), 2.14 (s, 3 H, COSY, HMBC: 37-H), 2.20 (m, 2 H, COSY, HSQC: 29-H), 3.15 (m, 2 H, COSY, HSQC: 18-H), 3.71 (s, 3 H, HSQC: 1-H), 3.76 (m, 1 H, HSQC, HMBC: 26- $\text{H}_{a/b}$), 3.77 (m, 1 H, HSQC, HMBC: 31- $\text{H}_{a/b}$), 3.80 (s, 3 H, HMBC:

35-H), 3.81 (s, 3 H, HMBC: 43-H), 4.02 (m, 1 H, HSQC, HMBC: 26-H_{b/a}), 4.04 (m, 1 H, HSQC, HMBC: 31-H_{b/a}), 4.15 (m, 1 H, HMBC, HSQC: 47-H_{a/b}), 4.17 (m, 1 H, HMBC, HSQC: 47-H_{a/b}), 4.51 (m, 1 H, COSY: 3-H), 4.61 (m, 2.58 Hz, COSY: 28-H), 4.66 (m, 2 H, HMBC, HSQC: 39-H), 4.76 (bt, $^3J = 8.44$ Hz, 1 H, COSY, HSQC: 9-H), 5.00 (m, COSY, HSQC: 14-H), 5.34 (m, 1 H, COSY: 17-H), 5.73 (m, 1 H, COSY, HMBC: 47-NH), 6.49 (m, 1 H, COSY, HMBC: 26-NH), 7.10 (m, 1 H, COSY, HMBC: 39-NH), 7.09 (m, 1 H, COSY, HMBC: 24-H), 7.22 (m, 2 H, COSY, HMBC: 20-H bis 23-H), 7.26 (m, 2 H, COSY, HMBC: 20-H bis 23-H), 8.18 (m, COSY, HMBC: 17-NH), 8.66 (m, 1 H, COSY, HMBC: 3-NH), 8.80 (m, 1 H, COSY, HMBC: 14-NH), 9.05 (d, $^3J = 8.44$ Hz, 1 H, COSY, HMBC: 9-NH), 11.01 (bs, 1 H, COSY, HMBC: 41-NH), 11.39 (bs, 1 H, COSY, HMBC: 33-NH).

- ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.7$ (1 C, HSQC: 37-C), 8.1 (1 C, HSQC: 45-C), 18.8 (1 C, HSQC: 11-C bzw. 12-C), 19.2 (1 C, HSQC: 12-C bzw. 11-C), 20.1 (1 C, HSQC: 15-C), 22.1 (1 C, HSQC: 6-C bzw. 7-C), 22.7 (1 C, HSQC: 7-C bzw. 6-C), 24.9 (1 C, HSQC: 5-C), 25.2 (1 C, HSQC: 30-C), 28.4 (3 C, HSQC: 50-C bis 52-C), 28.8 (1 C, HSQC: 29-C), 31.7 (1 C, HSQC: 10-C), 34.7 (1 C, HSQC: 39-C), 35.3 (1 C, HSQC: 47-C), 39.7 (1 C, HSQC: 18-C), 40.2 (1 C, HSQC: 4-C), 42.7 (1 C, HSQC: 26-C), 48.3 (1 C, HSQC: 31-C), 48.5 (1 C, HSQC: 14-C), 51.2 (1 C, HSQC: 3-C), 52.1 (1 C, HSQC: 1-C), 53.9 (1 C, HSQC: 17-C), 58.1 (1 C, HSQC: 9-C), 61.3 (1 C, HSQC: 43-C), 61.8 (1 C, HSQC: 28-C), 62.6 (1 C, HSQC: 35-C), 79.0 (1 C, HSQC: 49-C), 108.0 (1 C, HMBC: 44-C), 109.3 (1 C, HMBC: 36-C), 112.0 (1 C, HMBC: 41-C), 112.8 (1 C, HMBC: 33-C), 126.6 (1 C, HMBC: 24-C), 128.0 (1 C, HMBC: C-38), 128.2 (2 C, HSQC: 20-C, 21-C bzw. 22-C, 23-C), 129.6 (1 C, HMBC: 46-C), 129.6 (2 C, HSQC: 22-C, 23-C bzw. 20-C, 21-C), 136.9 (1 C, HMBC: 19-C), 147.1 (1 C, HMBC: 34-C), 147.3 (1 C, HMBC: 42-C), 155.7 (1 C, HMBC: 48-C), 160.9 (1 C, HMBC: 40-C), 163.1 (1 C, HMBC: 32-C), 168.7 (1 C, HMBC: 25-C), 171.2 (1 C, HMBC: 16-C), 172.3 (1 C, HMBC: 27-C), 172.5 (1 C, HMBC: 13-C), 172.8 (1 C, HMBC: 2-C), 173.3 (1 C, HMBC: 8-C).

- ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.81$ (m, COSY: 6-H bzw. 7-H), 0.85 (d, $^3J = 6.68$ Hz, 3 H, COSY: 11-H bzw. 12-H), 0.87 (m, COSY: 7-H bzw. 6-H), 0.88 (d, $^3J = 6.68$ Hz, 3 H, COSY: 12-H bzw. 11-H), 1.15 (d, $^3J = 7.10$ Hz, 3 H, COSY, HSQC: 15-H), 1.36 (s, 9 H, HSQC: 50-H bis 52-H), 1.48 (m, 1 H, COSY, HSQC: 4-H_{a/b}), 1.55 (m, 1 H, COSY: 5-H), 1.61 (m, 1 H, COSY, HSQC: 4-H_{b/a}), 1.77 (m, 1 H, COSY, HSQC: 30-H_{a/b}), 1.79 (m, 1 H, COSY, HSQC: 29-H_{a/b}), 1.87 (m, 1 H, COSY, HSQC: 30-H_{b/a}), 1.92 (s, 3 H, COSY, HMBC: 45-H), 1.96 (dsept, $^3J = 6.92$ Hz (d), 6.68 Hz (sept), 1 H, COSY: 10-H),

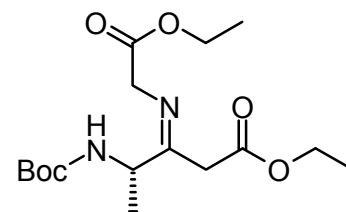
1.98 (s, 3 H, COSY, HMBC: 37-H), 2.12 (m, 1 H, COSY, HSQC: 29-H_{b/a}), 2.86 (dd, $^2J = 13.60$ Hz, $^3J = 10.09$ Hz, 1 H, COSY, HSQC: 18-H_{a/b}), 3.00 (dd, $^2J = 13.60$ Hz, $^3J = 3.70$ Hz, 1 H, COSY, HSQC: 18-H_{b/a}), 3.43 (m, 1 H, HSQC, HMBC: 26-H_{a/b}), 3.60 (s, 3 H, HSQC: 1-H), 3.64 (s, 3 H, HMBC: 35-H), 3.66 (m, 2 H, HSQC, HMBC: 31-H), 3.70 (s, 3 H, HMBC: 43-H), 3.76 (m, 1 H, HSQC, HMBC: 26-H_{b/a}), 4.01 (m, 2 H, HMBC, HSQC: 47-H), 4.21 (dd, $^3J = 8.94$ Hz, 6.92 Hz, 1 H, COSY, HSQC: 9-H), 4.28 (m, 1 H, COSY: 3-H), 4.33 (m, 2 H, HMBC, HSQC: 39-H), 4.39 (dq, $^3J = 7.52$ Hz (d), 7.10 (q), 1 H, COSY, HSQC: 14-H), 4.46 (m, 1 H, COSY: 28-H), 4.57 (ddd, $^3J = 10.09$ Hz, 8.61 Hz, 3.70 Hz, 1 H, COSY: 17-H), 6.95 (t, $^3J = 5.60$ Hz, 1 H, COSY, HMBC: 47-NH), 7.17 (m, 1 H, COSY, HMBC: 24-H), 7.23 (m, 2 H, COSY, HMBC: 20-H bis 23-H), 7.26 (m, 2 H, COSY, HMBC: 20-H bis 23-H), 7.36 (t, $^3J = 5.94$ Hz, 1 H, COSY, HMBC: 39-NH), 7.70 (d, $^3J = 8.94$ Hz, 1 H, COSY, HMBC: 9-NH), 8.06 (d, $^3J = 8.61$ Hz, 1 H, COSY, HMBC: 17-NH), 8.12 (m, 1 H, COSY, HMBC: 26-NH), 8.30 (d, $^3J = 7.46$ Hz, 1 H, COSY, HMBC: 3-NH), 8.34 (d, $^3J = 7.52$ Hz, 1 H, COSY, HMBC: 14-NH), 10.55 (bs, 1 H, COSY, HMBC: 41-NH), 10.70 (bs, 1 H, COSY, HMBC: 33-NH).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.4$ (1 C, HSQC: 37-C), 7.5 (1 C, HSQC: 45-C), 17.8 (1 C, HSQC: 15-C), 17.9 (1 C, HSQC: 11-C bzw. 12-C), 18.9 (1 C, HSQC: 12-C bzw. 11-C), 21.1 (1 C, HSQC: 6-C bzw. 7-C), 22.6 (1 C, HSQC: 7-C bzw. 6-C), 24.1 (1 C, HSQC: 5-C), 24.4 (1 C, HSQC: 30-C), 28.1 (3 C, HSQC: 50-C bis 52-C), 29.0 (1 C, HSQC: 29-C), 30.8 (1 C, HSQC: 10-C), 33.4 (1 C, HSQC: 39-C), 35.1 (1 C, HSQC: 47-C), 37.4 (1 C, HSQC: 18-C), 39.4 (1 C, HSQC: 4-C), 41.9 (1 C, HSQC: 26-C), 48.0 (1 C, HSQC: 31-C), 48.2 (1 C, HSQC: 14-C), 50.1 (1 C, HSQC: 3-C), 51.7 (1 C, HSQC: 1-C), 53.7 (1 C, HSQC: 17-C), 57.1 (1 C, HSQC: 9-C), 61.1 (1 C, HSQC: 43-C), 60.4 (1 C, HSQC: 28-C), 61.6 (1 C, HSQC: 35-C), 77.8 (1 C, HSQC: 49-C), 107.0 (1 C, HMBC: 44-C), 107.4 (1 C, HMBC: 36-C), 111.6 (1 C, HMBC: 41-C), 112.4 (1 C, HMBC: 33-C), 126.1 (1 C, HMBC: 24-C), 128.1 (1 C, HMBC: 38), 127.9 (2 C, HSQC: 20-C, 21-C bzw. 22-C, 23-C), 128.3 (1 C, HMBC: 46-C), 129.2 (2 C, HSQC: 22-C, 23-C bzw. 20-C, 21-C), 137.7 (1 C, HMBC: 19-C), 145.8 (1 C, HMBC: 34-C), 146.3 (1 C, HMBC: 42-C), 155.3 (1 C, HMBC: 48-C), 159.6 (1 C, HMBC: 40-C), 161.4 (1 C, HMBC: 32-C), 168.6 (1 C, HMBC: 25-C), 171.0 (1 C, HMBC: 8-C), 171.1 (1 C, HMBC: 16-C), 172.2 (1 C, HMBC: 27-C), 171.7 (1 C, HMBC: 13-C), 172.6 (1 C, HMBC: 2-C).

- MS (ESI, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10$ mmol/l NH_4Ac): m/z (%) = 1073 (32) $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 1067 (33) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$, 1050 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 1108 (42) $[\text{M}+\text{CH}_3\text{COO}^-]$, 1048 (100) $[\text{M}-\text{H}^+]$.

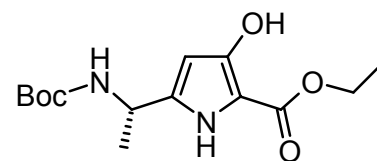
- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3420$

cm^{-1} (s), 3298 (sh), 3071 (w), 2962 (m), 1645 (s), 1535 (m), 1456 (w), 1391 (w), 1367 (w).
 - $\text{C}_{52}\text{H}_{76}\text{N}_{10}\text{O}_{13}$ (1049.24): ber. C 59.51, H 7.30, N 13.35, gef. C 59.02, H 7.28, N 12.87.



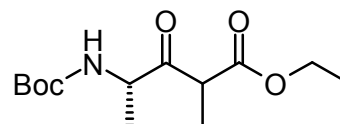
(S)-4-tert-Butoxycarbonylamino-3-ethoxycarbonylmethylimino-pentansäureethylester (174):

Eine Mischung aus 1.27 g (4.89 mmol) des Ketoesters **173** und 504 mg (4.89 mmol) Glycinethylester, das frisch aus dem Hydrochlorid freigesetzt wird, werden 14 h bei 40 °C gerührt. Das Reaktionswasser wird im Vakuum entfernt und der zähflüssige Rückstand in 20 ml Ether gelöst und vom Rückstand abfiltriert. Die Schiffsche Base fällt anschließend durch Zugabe von PE als farbloser Feststoff aus der Lösung aus. Nach Umkristallisation mit PE/Toluol erhält man 1.42 g (4.12 mmol, 84 %) **174**. - MS (CI, NH_3): m/z (%) = 345.3 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$. - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -5$ ($c = 6.6$ g/l in Chloroform). - $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ (344.41): ber. C 55.80, H 8.19, N 8.13, gef. C 56.22, H 8.12, N 8.02. ^1H NMR, ^{13}C NMR: keine eindeutigen Aussagen aufgrund des Gleichgewichts von Tautomeren und E/Z-Isomeren möglich.



5-((S)-1-tert-Butoxycarbonylamino-ethyl)-3-hydroxy-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (175):

Zu einer Na-Ethanolat-Lösung aus 67 mg (2.9 mmol) Na in 5 ml absolutem Ethanol unter N_2 gibt man 1.0 g der Schiffschen Base **174**. Nach 2.5 Refluxieren wird der Ethanol im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit 1 N HCl neutralisiert. Dabei kann nur ein geringer Rückstand von 13 mg gewonnen werden, der das gewünschte Produkt laut Massenspektroskopie enthält. In der wässrigen Lösung kann kein weiteres Produkt identifiziert werden. - MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 298.2 (11) $[\text{M}^{++}]$, 198.1 (97) $[\text{M}^{++}-\text{C}_4\text{H}_8\text{CO}_2]$, 125.0 (100) $[\text{M}^{++}-\text{C}_4\text{H}_8\text{CO}_2-\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2]$. HRMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$): ber. 298.15287 $[\text{M}^{++}]$, gef. 298.15280 $[\text{M}^{++}] \pm 0.2404$ ppm.

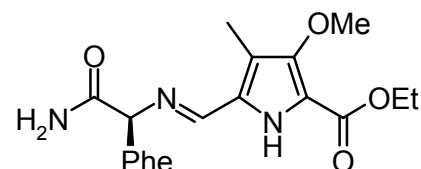


(S)-4-tert-Butoxycarbonylamino-2-methyl-3-oxo-pentansäureethylester (177):

Eine Lösung aus 4.73 g (25.0 mmol) Boc-Ala-OH und 4.05 g (25.0 mmol) CDI in 50 ml THF wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Grignard-Lösung aus 6.15 g (50.0 mmol) 2-Brompropan und 1.22 g (50.0 mmol) Magnesium in 40 ml THF wird zu einer Lösung aus 3.28 ml (3.65 g, 25.0 mmol) 2-Methylmalonsäuremonoethylester (**176**) in 40 ml THF innerhalb von 30 Minuten zugegeben und nach weiteren 30 Minuten bei Raumtemperatur und 30 Minuten bei 40 °C wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Nun werden die beiden Lösungen zusammengegeben und die entstehende zähe Suspension bei Raumtemperatur 4 Stunden gerührt. Danach wird die Suspension mit 0.5 M Orthophosphorsäure langsam bis pH = 2 angesäuert und dreimal mit je 200 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und auf ca. 70 ml eingengt. Anschließend werden die Edukte dreimal mit je 70 ml 5 %iger Na₂CO₃-Lösung extrahiert und die organische Produkt-Phase mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, bis das Wasser neutral reagiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 5.05 g (18.5 mmol, 37 %) farbloses, bei -20 °C erstarrendes Öl gewonnen. - ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 - 1.31 (m, 3 H), 1.33 - 1.40 (m, 6 H), 3.71-3.83 (m, 1 H), 4.13 - 4.25 (m, 2 H), 4.40 - 4.55 (m, 1 H), 5.05 - 5.22 (m, 1 H). - ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃): δ = 12.7 (+), 13.3 (+), 14.0 (+), 14.1 (+), 17.1 (+), 17.8 (+), 28.3 (+), 28.3 (+), 48.8 (+), 49.6 (+), 54.5 (+), 55.0 (+), 61.4 (-), 61.6 (-), 80.0 (C_{quart}), 80.0 (C_{quart}), 155.1 (C_{quart}), 155.2 (C_{quart}), 170.1 (C_{quart}), 170.2 (C_{quart}), 205.6 (C_{quart}), 205.8 (C_{quart}). - MS (CI, NH₃): m/z (%) = 291.3 (11) [M+NH₄⁺], 253.2 (100) [M+NH₄⁺-C₄H₈]. - C₁₃H₂₃NO₅ (273.33): ber. C 57.13, H 8.48, N 5.12, gef. C 56.91, H 9.22, N 5.53.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Schiff-Basen aus 144 und optisch aktiven Aminoverbindungen (AAV):

Eine 250 mM Lösung aus **144** und der äquimolaren Menge des Amins in CH₂Cl₂ wird mit 1 Spatelspitze/mmol MgSO₄ versetzt und über Nacht gerührt. Die Lösung wird abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und man erhält das Rohprodukt.



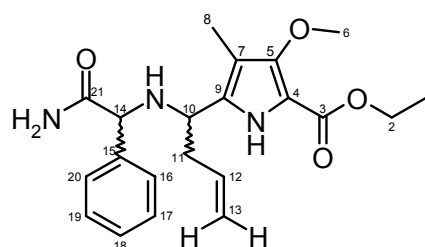
4-Methyl-3-methoxy-5-[(D)-phenylglycinamidimino]-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (180):

Durchführung mit (D)-Phenylglycinamid nach der AAV, jedoch mit unterschiedlichen Reaktionszeiten, Lösungsmittel und molaren Verhältnissen. Ausbeuten, Reaktionszeiten und ee-Werte siehe Tabelle 10. Umkristallisation mit Aceton. - Zers. > 158 °C. - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +187$ (c = 1.5 g/l in Chloroform). - $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (t, $^3J = 7.14$ Hz, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.39 (q, $^3J = 7.14$ Hz, 2 H), 4.94 (s, 1 H), 5.56 (bs, 1 H), 6.85 (bs, 1 H), 7.27 - 7.48 (m, 5 H), 8.14 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H). - $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.9$ (+, 1 C), 14.4 (+, 1 C), 60.8 (-, 1 C), 62.4 (+, 1 C), 77.2 (+, 1 C), 114.7 (C_{quart} , 1 C), 118.0 (C_{quart} , 1 C), 127.3 (+, 1 C), 128.1 (+, 2 C), 128.8 (+, 2 C), 139.2 (C_{quart} , 1 C), 150.7 (C_{quart} , 1 C), 151.3 (+, 1 C), 160.5 (C_{quart} , 1 C), 174.2 (C_{quart} , 2 C). - MS (ESI, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10$ mmol/l NH_4Ac): m/z (%) = 343.9 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 365.9 (12) $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 709.4 (13) $[2\text{M}+\text{Na}^+]$. - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3413$ cm^{-1} (m), 3294 (m), 2979 (m), 2933 (m), 2873 (sh), 1682 (s), 1564 (m), 1511 (m), 1473 (m), 1369 (w), 1275 (s), 1121 (w), 1028 (w). - $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (343.38): ber. C 62.96, H 6.16, N 12.29, gef. C 62.61, H 5.92, N 11.83.

Bei Eintrag 7 Verwendung von (L)-Phenylglycinamid, Ausbeute und ee-Werte-Bestimmung durch Integration der entsprechenden Peaks im HPLC-Chromatogramm.

Tabelle 10: Synthesebedingungen, Ausbeute und ee-Werte von **180**.

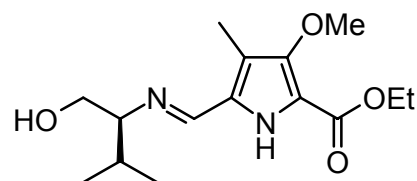
Eintrag	Lösungsmittel	T	Aldehyd:Amin	Zeit [h]	Ausbeute % (HPLC)	ee % (HPLC)
1	CH ₂ Cl ₂	RT	1:1	0.5	75	64
2	CH ₂ Cl ₂	RT	1:1	1	79	63
3	CH ₂ Cl ₂	RT	1:1	2	78	63
4	CH ₂ Cl ₂	RT	1:1	20	82	61
5	CH ₂ Cl ₂	RT	1:1	44	82	56
6	EE	RT	1:1	48	85	61
7	CH ₂ Cl ₂	RT	1:1 (ent.)	48	78	46 - ent
8	CH ₂ Cl ₂	RT	1:1	72	81	60
9	EtOH	RT	1:1	72	82	56
10	EtOH	RT	1:1	3	86	60
11	EtOH	RT	1:1.5	4	67	57
12	EtOH	RT	1:2	4	67	75
13	CHCl ₃	reflux	1:1 + 2% TosOH	2.5	89	56
14	CHCl ₃	reflux	1:1 + 5% TosOH	2	95	48



5-{1-[(Carbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-but-3-enyl}-3-methoxy-4-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (**181**):

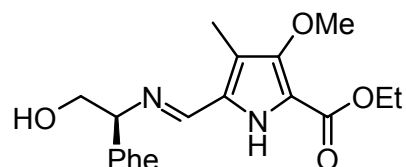
Zu einer Suspension von 17.5 mg (268 μmol) Zn-Granulat in 2 ml THF werden 23.3 μl (32.4 mg, 268 μmol) Allylbromid gegeben und 6 h gerührt bis sich das gesamte Zn auflöst. Die Allylzinkbromid-Lösung wird anschließend bei 0 °C zur Lösung von 61.4 mg (179 μmol) nicht enantiomerenreinem **180** in 1 ml THF zugetropft und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. 2 ml H₂O und 2 ml EtOAc werden zugegeben, die Lösung wird filtriert und die org. Phase noch zweimal mit 5 ml EtOAc extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mit EtOAc/PE umkristallisiert. Man erhält 29.2 mg (75.8 μmol , 42 %) **181** als farblosen Feststoff. - Schmp. 126 - 128 °C. - ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (dd, ³J = 7.11 Hz, 7.14 Hz, 3 H, COSY: 1-H), 1.89 (s, 3 H, COSY: 8-H), 2.44 (ddt, ³J = 7.07 Hz (d), 7.05 Hz (d), 1.15 Hz (t), 2 H, COSY: 11-H), 2.58 (bs, 1 H), 3.83 (t, ³J = 7.05 Hz, 1 H, COSY: 10-H), 3.84 (s, 3 H, 6-H) 3.99

(s, 1 H, 14-H), 4.25 (dq, $^2J = 10.75$ Hz (d), $^3J = 7.11$ Hz (q), COSY: 2-H_{a/b}), 4.28 (dq, $^2J = 10.75$ Hz (d), $^3J = 7.14$ Hz (q), 1 H, COSY: 2-H_{b/a}), 5.10 (ddt, $^3J = 10.11$ Hz (d), $^2J = 1.82$ Hz (d), $^4J = 1.15$ Hz (t), 1 H, COSY: 13-H_E), 5.11 (ddt, $^3J = 17.04$ Hz (d), $^2J = 1.82$ Hz (d), $^4J = 1.15$ Hz (t), 1 H, COSY: 13-H_Z), 5.74 (ddt, $^3J = 17.04$ Hz (d), 10.11 Hz (d), 7.07 Hz (t), 1 H, COSY: 12-H), 5.92 (bs, 1 H), 6.29 (bs, 1 H), 7.15 - 7.31 (m, 5 H, COSY: 16-H bis 20-H), 8.97 (bs, 1 H, 4-NH). - ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.1$ (+, 1 C), 14.5 (+, 1 C), 40.5 (-, 1 C), 53.8 (+, 1 C), 59.9 (-, 1 C), 62.2 (+, 1 C), 64.7 (+, 1 C), 109.7 (C_{quart} , 1 C), 110.5 (C_{quart} , 1 C), 118.3 (-, 1 C), 127.3 (+, 2 C), 128.2 (+, 1 C), 128.9 (+, 2 C), 133.0 (C_{quart} , 1 C), 134.2 (+, 1 C), 139.0 (C_{quart} , 1 C), 151.2 (C_{quart} , 1 C), 160.4 (C_{quart} , 1 C), 174.8 (C_{quart} , 1 C). - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3439$ cm^{-1} (m), 3319 (m), 3192 (m), 2983 (w), 2933 (w), 1675 (s), 1663 (s), 1513 (w), 1470 (m), 1447 (m), 1274 (s). - MS (ESI, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10$ mmol/l NH_4Ac): m/z (%) = 408.0 (11) $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 386.0 (29), $[\text{M}+\text{H}^+]$, 235.8 (100) $[\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}]$. - $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_3$ (385.47): ber. C 65.44, H 7.06, N 10.90, gef. C 65.21, H 6.98, N 10.87.



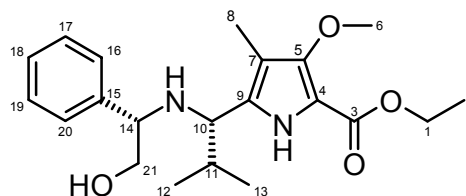
4-Methyl-3-methoxy-5-[(L)-valinolimino]-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethyl-ester (183):

Versuchsdurchführung mit (L)-Valinol nach der AAV, Ausbeute 99%, spektroskopisch rein. - Schmp. 105.5 - 106 °C - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +151$ (c = 2.85 g/l in Chloroform). - ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.84$ (d, $^3J = 6.86$ Hz, 3 H), 0.86 (d, $^3J = 6.86$ Hz, 3 H), 1.29 (t, $^3J = 7.00$ Hz, 3 H), 1.85 (dsep, $^3J = 5.37$ Hz (d), 6.86 Hz (sept), 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.80 (ddd, $^3J = 4.12$ Hz, 8.10 Hz, 5.37 Hz, 1 H), 3.38 (dd, $^2J = 10.57$ Hz, $^3J = 8.10$ Hz, 1 H), 3.59 (dd, $^2J = 10.57$ Hz, $^3J = 4.12$ Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.25 (q, $^3J = 7.00$ Hz, 2 H), 4.46 (bs, 1 H), 8.15 (s, 1 H). - ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.6$ (+, 1 C), 13.5 (+, 1 C), 17.9 (+, 1 C), 18.5 (+, 1 C), 29.7 (+, 1 C), 59.3 (-, 1 C), 61.2 (+, 1 C), 63.5 (-, 1 C), 76.2 (+, 1 C), 77.7 (+, 1 C), 112.9 (C_{quart} , 1 C), 117.0 (C_{quart} , 1 C), 124.6 (C_{quart} , 1 C), 149.3 (C_{quart} , 1 C), 150.7 (+, 1 C), 158.9 (C_{quart} , 1 C). - MS (CI, NH_3): m/z (%) = 297 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$. - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3196$ cm^{-1} (s), 3980 (s), 2867 (sh), 1715 (s), 1628 (s), 1566 (s), 1471 (s), 1380 (s), 1283 (s), 1111 (s). - $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (296.34): ber. C 60.79, H 8.16, N 9.45, gef. C 60.70, H 7.71, N 9.33.



4-Methyl-3-methoxy-5-[[*(L)*-phenylglycinolimino]-methyl]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-ethylester (**185**):

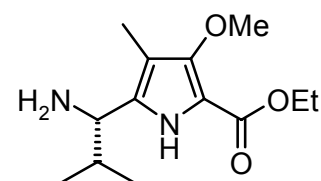
Versuchsdurchführung mit (*L*)-Phenylglycinol nach der **AAV**, Ausbeute quant., spektroskopisch rein. - Schmp. 88 - 90 °C. - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -129$ (c = 2.0 g/l in Chloroform). - $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.30$ (t, $^3J = 7.14$ Hz, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 3.58 (m, 2 H), 7.75 (s, 3 H), 4.22 (m, 1 H), 4.26 (q, $^3J = 7.14$ Hz, 2 H), 4.88 (bs, 1 H), 7.16-7.52 (m, 5 H), 8.30 (s, 1 H), 11.49 (bs, 1 H). - $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.1$ (+, 1 C), 14.2 (+, 1 C), 59.5 (-, 1 C), 61.6 (+, 1 C), 66.8 (-, 1 C), 76.9 (+, 1 C), 112.1 (C_{quart} , 1 C), 113.7 (C_{quart} , 1 C), 126.8 (+, 1 C), 127.1 (+, 2 C), 127.8 (C_{quart} , 1 C), 128.1 (+, 2 C), 141.7 (C_{quart} , 1 C), 150.7 (C_{quart} , 1 C), 152.5 (+, 1 C), 159.3 (C_{quart} , 1 C). - MS (CI, NH_3): m/z (%) = 331.2 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 211.1 (11) $[\mathbf{144}+\text{H}^+]$. - IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3240$ cm^{-1} (s), 2980 (s), 2933 (s), 2870 (sh), 1710 (s), 1630 (s), 1564 (s), 1510 (s), 1474 (s), 1381 (s), 1163 (s), 1028 (s). - $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (330.39): ber. C 65.44, H 6.71, N 8.48, gef. C 65.23, H 6.52, N 8.45.



5-[(*S*)-1-((*S*)-2-Hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-2-methyl-propyl]-3-methoxy-4-methyl-1*H*-pyrrol-2-ethylester (**186**):

Eine Lösung von 59.8 mg (181 μmol) der Schiffbase **185** in 2 ml THF wird auf -5 °C abgekühlt. Über eine Kanüle werden 400 μl 2 M $i\text{PrMgCl}$ -Lösung in Ether zugegeben und 1.5 h bei 0 bis -5 °C gerührt. Dabei färbt sich die Lösung langsam blau. Anschließend lässt man die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht. Nach Quenchen der Reaktionslösung mit 1 ml NH_4Cl -Lösung und 1 ml 1 N HCl -Lösung gibt man 2 ml EtOAc und 1 N NaOH bis $\text{pH} > 13$ zu, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase weitere dreimal mit 2 ml EtOAc . Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 69.0 mg Rohprodukt, das säulenchromatographisch (Gradient $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ 80:20 \rightarrow 50:50,

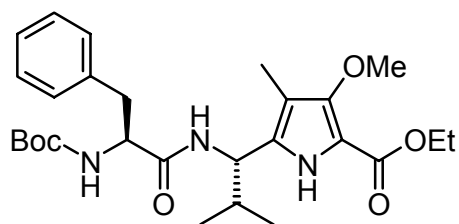
R_f (50:50) = 0.46) aufgereinigt wird. Man erhält 52.4 mg (140 μ mol, 77 %) des gewünschten Produkts **186** als farbloses Öl. - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -71$ ($c = 2.9$ g/l in Acetonitril). - $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.64$ (d, $^3J = 6.50$ Hz, 3 H, HMBC: 12-H bzw. 13-H), 1.02 (d, 6.50 Hz, 3 H, HMBC: 13-H bzw. 12-H), 1.26 (t, $^3J = 7.15$ Hz, 3 H, HMBC: 1-H), 1.70 (s, 3 H, HMBC: 8-H), 1.92 (dsept, $^3J = 8.31$ Hz (d), 6.50 Hz (sept), 1 H, HMBC, HSQC: 11-H), 2.56 (bs, 1 H, 10-NH bzw. 21-OH), 3.37 (d, $^3J = 8.31$ Hz, 1 H, HMBC, HSQC: 10-H), 3.46 (m, 2 H, HMBC, HSQC: 21-H), 3.49 (m, 1 H, HMBC, HSQC: 14-H), 3.64 (s, 3 H, HMBC: 6-H), 4.18 (q, $^3J = 7.15$ Hz, 2 H), 4.59 (bs, 1 H, 21-OH bzw. 10-NH), 7.09 - 7.21 (m, 5 H, HMBC, HSQC: 16-H bis 20-H), 10.37 (bs, 1 H, HMBC: 4-NH). - $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.1$ (1 C, HMBC, HSQC: 8-C), 14.4 (1 C, HMBC, HSQC: 1-C), 19.3 (1 C, HMBC, HSQC: 12-C bzw. 13-C), 20.4 (1 C, HMBC, HSQC: 13-C bzw. 12-C), 32.8 (1 C, HMBC, HSQC: 11-C), 58.7 (1 C, HMBC, HSQC: 2-C), 59.3 (1 C, HMBC, HSQC: 10-C), 61.2 (1 C, HMBC, HSQC: 6-C), 63.0 (1 C; HMBC, HSQC: 14-C), 65.6 (1 C, HMBC, HSQC: 21-C), 108.4 (1 C, HMBC: 4-C), 109.1 (1 C, HMBC: 7-C), 126.4 (1 C, HMBC: 18-C), 127.2 (2 C, HMBC: 16-C, 20-C bzw. 17-C, 19-C), 127.5 (2 C, HMBC: 17-C, 19-C bzw. 16-C, 20-C), 135.3 (1 C, HMBC: 9-C), 142.9 (1 C, HMBC: 15-C), 150.3 (1 C, HMBC: 5-C), 159.5 (1 C, HMBC: 3-C). - MS (ESI, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10$ mmol/l NH_4Ac): m/z (%) = 375 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 238 (36) $[\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}]$. - IR (Film): $\tilde{\nu} = 3458$ cm^{-1} (s), 3323 (s), 2960 (s), 2933 (sh), 2871 (sh), 1675 (s), 1463 (s), 1270 (s). - HRMS ($\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$): ber. 374.2206 $[\text{M}^+]$, gef. 374.2209 $[\text{M}^+] \pm 0.62$ ppm.



H-(S)-*i*PrMOPAS-OEt (187) (5-[(S)-1-Amino-2-methyl-propyl]-3-methoxy-4-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester):

In 10 ml eines Lösungsmittel-Gemischs aus MeOH/ H_2O / AcOH (20:2:1) löst man 645 mg (1.72 mmol) **186** und gibt 60 mg 10 %iges Pd auf Aktivkohle zu und rührt 48 h unter H_2 -Druckatmosphäre (10 bar). Anschließend wird die Suspension über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 50 ml EtOAc gelöst und mit fünf mal mit je 10 ml 5 %iger KHSO_4 -Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 20 ml CH_2Cl_2 versetzt, mit 2 N NaOH-Lösung auf pH > 12 gebracht und die organische

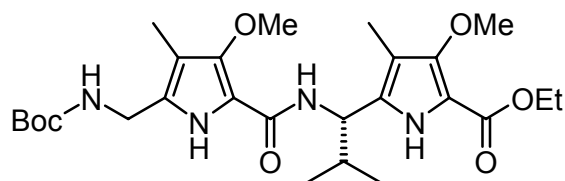
Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird nochmals mit 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert und die gesammelten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 433 mg (1.72 μmol, 99 %) des freien Amins **187** als farbloses Öl. - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +33$ (c = 3.7 g/l in Chloroform). - ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.68 (d, ³J = 6.68 Hz, 3 H), 0.91 (d, ³J = 6.68 Hz, 3 H), 1.27 (t, ³J = 7.00 Hz, 3 H), 1.76 (dsept, ³J = 7.72 Hz (d), 6.68 Hz (sept), 1 H), 1.84 (s, 3 H), 3.42 (d, 7.72 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 4.20 (q, ³J = 7.00 Hz, 2 H), 10.56 (bs, 1 H). - ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.3 (+, 1 C), 14.4 (+, 1 C), 19.3 (+, 1 C), 19.5 (+, 1 C), 33.1 (+, 1 C), 54.1 (+, 1 C), 58.7 (-, 1 C), 61.3 (+, 1 C), 107.4 (C_{quart}, 1 C), 108.0 (C_{quart}, 1 C), 137.7 (C_{quart}, 1 C), 150.6 (C_{quart}, 1 C), 159.5 (C_{quart}, 1 C). - IR (Film): $\tilde{\nu} = 3348$ (s), 2964 (s), 2937 (sh), 2871 (sh), 1683 (s), 1513 (w), 1470 (s), 1274 (s). - C₁₃H₂₂N₂O₃ (254.22): ber. C 61.39, H 8.72, N 11.01, gef. C 60.59, H 8.32, N 10.51. - HRMS (C₁₃H₂₂N₂O₃): ber. 254.1630 [M⁺], gef. 254.1633 [M⁺] ± 0.6 ppm.



Boc-Phe-(S)-ⁱPrMOPAS-OEt (**188**):

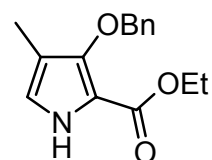
Eine Lösung aus 22.0 mg (86.5 μmol) **187**, 22.9 mg (86.5 μmol) Boc-Phe-OH, 32.9 mg (86.5 μmol) HATU, 11.8 mg (86.5 μmol) HOAt und 14.7 μl (11.2 mg, 86.5 μmol) DIEA in 3 ml CH₂Cl₂ wird 6 h gerührt. Anschließend werden weitere 10 ml CH₂Cl₂ zugegeben und die Lösung dreimal mit je 5 ml 5 %iger KHSO₄-Lösung und dreimal mit 0.5 M NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation mit EtOAc/PE erhält man 36.3 mg (72.4 μmol, 84 %) **188**. - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -90$ (c = 2.2 g/l in Acetonitril). - Schmp. 159.5 - 161 °C. - ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.69 (m, 3 H), 0.84 (m, 3 H), 1.18 - 1.46 (m, 12 H), 1.88 (s, 3 H), 1.89 - 2.06 (m, 1 H), 2.97 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.15 - 4.39 (m, 3 H), 4.62 (m, 1 H), 5.29 (m, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 6.96 - 7.17 (m, 5 H), 9.12 (bs, 1 H). - ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 (+, 1 C), 14.6 (+, 1 C), 19.2 (+, 1 C), 19.4 (+, 1 C), 28.3 (+, 3 C), 32.4 (+, 1 C), 38.1 (-, 1 C), 52.6 (+, 1 C), 56.5 (+, 1 C), 60.1 (-, 1 C), 62.2 (+, 1 C), 80.3 (C_{quart}, 1 C), 109.7 (C_{quart}, 1 C), 110.2 (C_{quart}, 1 C), 126.9 (+, 1 C),

128.6 (+, 2 C), 129.1 (+, 2 C), 132.1 (C_{quart}, 1 C), 136.4 (C_{quart}, 1 C), 151.2 (C_{quart}, 1 C), 155.7 (C_{quart}, 1 C), 160.8 (C_{quart}, 1 C), 171.0 (C_{quart}, 1 C). - MS (ESI, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol/l NH₄Ac): *m/z* (%) = 502 (100) [M+H⁺], 446 (12) [M+H⁺-C₄H₈]. - C₂₇H₃₉N₃O₆ (501.62): ber. C 64.65, H 7.84, N 8.38, gef. C 64.39, H 7.27, N 8.12.



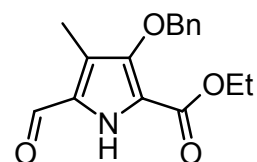
Boc-MOPAS-(S)-*i*-PrMOPAS-OEt (**189**):

Eine Lösung aus 100 mg (393 μ mol) **187**, 158 mg (393 μ mol) **155** und 82.0 μ l (60.7 mg, 469 μ mol) DIEA in 5 ml CH₂Cl₂ wird 2 h gerührt, mit weiteren 3 ml CH₂Cl₂ versetzt und fünf mal mit je 3 ml KHSO₄-Lösung, viermal mit je 3 ml NaHCO₃-Lösung und einmal mit 3ml H₂O gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, daraus erhält man 210 mg Rohprodukt. Nach Umkristallisation mit CHCl₃/PE werden 176 mg (338 μ mol, 86 %) **189** als farbloser Feststoff erhalten. - Schmp. 91 - 93 °C - Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +34$ (c = 2.1 g/l in Chloroform). - ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (m, 3 H), 1.42 (m, 3 H), 1.32 - 1.54 (m, 12 H), 2.10 (s, 3 H), 2.12 - 2.22 (m, 4 H), 3.82 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.28 (m, 2 H), 4.37 (m, 2 H), 5.54 (m, 1 H), 5.60 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 10.79 (bs, 1 H), 11.47 (bs, 1 H). - ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 7.8 (+, 1 C), 8.1 (+, 1 C), 14.4 (+, 1 C), 19.8 (+, 1 C), 20.0 (+, 1 C), 28.4 (+, 3 C), 34.0 (+, 1 C), 35.5 (-, 1 C), 53.4 (+, 1 C), 60.4 (-, 1 C), 61.4 (+, 1 C), 62.4 (+, 1 C), 79.2 (C_{quart}, 1 C), 108.1 (C_{quart}, 1 C), 108.7 (C_{quart}, 1 C), 112.4 (C_{quart}, 1 C), 128.4 (C_{quart}, 1 C), 134.5 (C_{quart}, 1 C), 146.9 (C_{quart}, 1 C), 152.4 (C_{quart}, 1 C), 155.6 (C_{quart}, 1 C), 160.3 (C_{quart}, 1 C), 162.3 (C_{quart}, 1 C). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3385 cm⁻¹ (s), 3296 (s), 2972 (m), 2933 (sh), 2875 (sh), 1663 (s), 1640 (s), 1532 (s), 1459 (m). - C₂₆H₄₀N₄O₇ (520.63): ber. C 59.98, H 7.74, N 10.76, gef. C 59.31, H 7.07, N 10.45. - HRMS (C₂₆H₄₀N₄O₇): ber. 520.2897 [M⁺], gef. 520.2895 [M⁺] \pm 0.53 ppm.



3-Benzyloxy-4-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (191):

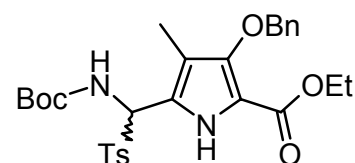
Zur Lösung von 12.0 g (70.9 mmol) des Hydroxypyrrols **142** und 8.98 g (70.9 mmol) Benzylchlorid in 150 ml DMF gibt man 9.80 g (70.9 mmol) K_2CO_3 . Die Suspension wird 14 h bei 70 °C und 4 h bei 110 °C gerührt und nachdem laut DC noch Edukt vorhanden ist werden weitere 820 mg (6.47 mmol) Benzylchlorid zugegeben. Nach 1 weiteren Stunde bei 110 °C lässt man die Lösung abkühlen, gibt 1 l H_2O zu und extrahiert dreimal mit 150 ml EtOAc. Die gesammelten org. Phasen werden zweimal mit je 100 ml 10 %iger Na_2CO_3 und 2 mal mit je 100 ml H_2O gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird aus dem entstandenen braunen Öl mittels EtOAc und PE gefällt, abgesaugt und getrocknet, man erhält 10.1 g bräunliches Rohprodukt. Nach Umkristallisation mit MeOH erhält man 9.93 g (38.3 mmol, 54 %) kristallines **191**. - Schmp. 78 - 83 °C. - 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (t, 3J = 7.14 Hz, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 4.35 (q, 3J = 7.14 Hz, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 6.57 (m, 1 H), 7.27 - 7.50 (m, 5 H), 8.45 (bs, 1 H). - ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.3 (+, 1 C), 14.3 (+, 1 C), 59.0 (-, 1 C), 75.39 (-, 1 C), 110.5 (C_{quart} , 1 C), 111.4 (C_{quart} , 1 C), 120.3 (+, 1 C), 127.7 (+, 1 C), 128.0 (+, 2 C), 128.1 (+, 2 C), 137.8 (C_{quart} , 1 C), 149.1 (C_{quart} , 1 C), 159.6 (C_{quart} , 1 C). - MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 259 (48) [M^{+}], 186 (14) [$M^{+}-C_3H_5O_2$], 91 (100) [$C_7H_7^{+}$]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3298 cm^{-1} (s), 2974 (w), 2862 (w), 1660 (s), 1466 (m), 1411 (s), 1288 (s). - $C_{15}H_{17}NO_3$ (259.31): ber. C 69.48, H 6.61, N 5.40, gef. C 69.26, H 6.27, N 5.34.



3-Benzyloxy-5-formyl-4-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (192):

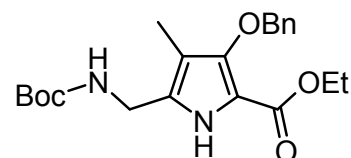
Eine Lösung von 7.43 g (28.7 mmol) **191** in 75 ml 1,2-Dichlorethan wird unter Eiskühlung zur Lösung von 2.30 g (31.5 mmol) DMF und 4.83 g (31.5 mmol) $POCl_3$ in 75 ml 1,2-Dichlorethan getropft, 1 h bei Raumtemperatur und 2 h unter Reflux gerührt. Anschließend werden 50 ml EtOAc und 100 ml H_2O zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit 50 ml EtOAc extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden zweimal mit 50 ml 10 %iger Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, mit

MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das entstandene Rohprodukt wird durch Umkristallisation mit CHCl₃/PE gereinigt, es werden 7.60 g (26.5 mmol, 92%) **192** erhalten. - Schmp. 81 - 83 °C. - ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (t, ³J = 7.14 Hz, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 4.38 (q, ³J = 7.14 Hz, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 7.30 - 7.47 (m, 5 H), 9.25 (bs, 1 H), 9.71 (bs, 1 H). - ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 6.9 (+, 1 C), 14.4 (+, 1 C), 61.2 (-, 1 C), 77.1 (-, 1 C), 117.8 (C_{quart}, 1 C), 123.1 (C_{quart}, 1 C), 127.7 (C_{quart}, 1 C), 128.3 (+, 1 C), 128.5 (+, 2 C), 128.5 (+, 2 C), 137.0 (C_{quart}, 1 C), 148.7 (C_{quart}, 1 C), 159.6 (C_{quart}, 1 C), 179.1 (+, 1 C). - MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 287 (22) [M⁺⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺⁺]. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3258 cm⁻¹ (s), 2938 (w), 2817 (w), 1691 (s), 1672 (s), 1555 (m), 1507 (m), 1487 (m), 1377 (m), 1280 (s). - C₁₆H₁₇NO₄ (287.32): ber. C 66.89, H 5.96, N 4.88, gef. C 66.79, H 5.95, N 4.87.



3-Benzyloxy-5-[(tert-Butoxycarbonylamino)-(toluol-4-sulfonyl)-methyl]-4-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (193):

Zu einer Lösung aus 554 mg (4.73 mmol) *tert*-Butylcarbammat in 1.9 ml THF werden 2 ml H₂O gegeben, anschließend 843 mg (4.73 mmol) Natrium-*p*-toluolsulfinat, 1.00 g (4.73 mmol) des Aldehyds **192** und 1.18 ml Ameisensäure hinzugefügt und 6 d bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O und PE gewaschen und im Vakuumexsikkator über P₂O₅ getrocknet. Es werden 2.02 g Rohprodukt gewonnen, laut NMR und der Nachfolgereaktion bestehend aus 59 % **193**, vermischt mit 41 % der Ausgangsverbindung **192** das ohne Aufreinigung in der nachfolgenden Reaktion weiterverarbeitet wird.

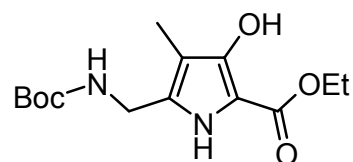


Boc-BOPAS-OEt (194) (3-Benzyloxy-5-(tert-butoxycarbonylamino-methyl)-4-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester):

Unter Eiskühlung werden 522 mg Rohprodukt **193** portionsweise zu einer Suspension aus 72 mg (1.92 mmol) NaBH₄ in 5 ml THF innerhalb von 10 min gegeben. Es werden weitere

15 min unter Eiskühlung und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird anschließend wieder auf 0 °C abgekühlt und 1 ml ges. NH₄Cl-Lösung tropfenweise, 20 ml H₂O und 5 ml CH₂Cl₂ zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 15 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dabei werden 404 mg Rohprodukt erhalten. Reinigung mittels Säulenchromatographie (Gradient CHCl₃/Aceton 95:5 → 80:20) ergibt 232 mg (576 μmol, 59 %) des gewünschten Boc-geschützten Amins **194** und 116 mg (401 μmol, 41 %) des aus dem Aldehyd entstehenden Alkohols. 47 % Gesamtausbeute an **194** über zwei Stufen. - *R_f* (90:10) = 0.68. - Schmp. 112.5 – 113 °C. - ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (t, ³*J* = 7.14 Hz), 1.46 (s, 9 H), 1.86 (s, 3 H), 4.16 (m, 2 H), 4.32 (q, ³*J* = 7.14 Hz), 4.98 (bs, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 7.27 - 7.49 (m, 5 H), 9.08 (bs, 1 H). - ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 7.2 (+, 1 C), 14.5 (+, 1 C), 28.4 (+, 3 C), 35.9 (-, 1 C), 60.1 (-, 1 C), 76.7 (-, 1 C), 80.1 (C_{quart}, 1 C), 110.4 (C_{quart}, 1 C), 110.8 (C_{quart}, 1 C), 127.9 (+, 1 C), 128.2 (+, 2 C), 128.3 (+, 2 C), 129.5 (C_{quart}, 1 C), 137.8 (C_{quart}, 1 C), 149.7 (C_{quart}, 1 C), 156.6 (C_{quart}, 1 C), 160.4 (C_{quart}, 1 C). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3357 cm⁻¹ (s), 3282 (s), 2980 (w), 2934 (w), 1687 (s), 1665 (s), 1531 (s), 1461 (s), 1294 (s), 1171 (s), 1027 (m). - MS (ESI, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol/l NH₄Ac): *m/z* (%) = 389 (100) [M+H⁺], 333 (24) [M+H⁺-C₄H₈]. - C₂₁H₂₈N₂O₅ (388.47): ber. C 64.93, H 7.27, N 7.21, gef. C 64.74, H 6.64, N 7.00.

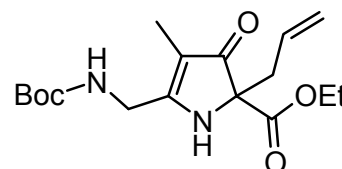
Alkohol: - *R_f* (90:10) = 0.19. - ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (t, ³*J* = 7.14 Hz, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 2.73 (bs, 1 H), 4.33 (q, ³*J* = 7.14 Hz, 2 H), 4.58 (bs, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 7.28 - 7.49 (m, 5 H), 9.25 (bs, 1 H). - ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 7.12 (+, 1 C), 14.49 (+, 1 C), 56.48 (-, 1 C), 60.36 (-, 1 C), 76.77 (-, 1 C), 110.45 (C_{quart}, 1 C), 127.98 (+, 1 C), 128.24 (+, 2 C), 128.33 (+, 2 C), 131.45 (C_{quart}, 1 C), 137.63 (C_{quart}, 1 C), 149.90 (C_{quart}, 1 C), 161.11 (C_{quart}, 1 C).



Boc-HOPAS-OEt (190) (5-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-3-hydroxy-4-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester):

Zur Lösung von 100 mg (257 μmol) 193 gibt man 10 mg 10 %iges Pd auf Aktivkohle und rührt 48 h unter H₂-Atmosphäre (10 bar). Anschließend wird über Celite abfiltriert und das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 76.7 mg (257 μmol , quant.) **190**. - Schmp. 102 - 103 °C. - ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.34 (t, 3J = 7.14 Hz, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.94 (s, 3 H), 4.15 (m, 2 H), 4.31 (q, 3J = 7.14 Hz, 2 H), 4.89 (bs, 1 H), 7.69 (bs, 1 H), 8.47 (bs, 1 H). - ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 6.5 (+, 1 C), 14.6 (+, 1 C), 28.3 (+, 3 C), 59.9 (-, 1 C), 77.2 (C_{quart} , 1 C), 80.3 (C_{quart} , 1 C), 104.2 (C_{quart} , 1 C), 104.6 (C_{quart} , 1 C), 131.2 (C_{quart} , 1 C), 152.7 (C_{quart} , 1 C), 156.7 (C_{quart} , 1 C). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3354 cm^{-1} (s), 3281 (s), 2972 (m), 2929 (w), 1675 (s), 1536 (s), 1482 (s), 1293 (s), 1247 (s). - MS (ESI, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ + 10 mmol/l NH_4Ac): m/z (%) = 299 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 243 (13) $[\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_4\text{H}_8]$. - $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (298.34): ber. C 56.36, H 7.43, N 9.39, gef. C 56.17, H 6.91, N 9.06.



2-Allyl-5-(tert-butoxycarbonylamino-methyl)-4-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylester (195):

Zu einer Lösung aus 21 mg (70 μmol) **190** in 5 ml trockenem Acetonitril werden 2.8 mg (71 μmol) 60 %ige NaH-Suspension gegeben und bei Raumtemperatur 10 min gerührt. Anschließend werden 62 μl (45 mg, 370 μmol) frisch destilliertes Allylbromid zugegeben und 48 h refluxiert. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 50:50, R_f = 0.32) gereinigt, man erhält 13 mg (40 μmol , 57 %) **195** als farbloses Öl. - ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.66 (s, 3H), 2.43 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 4.19 (m, 2 H), 4.24 (m, 1 H), 4.98 (m, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 5.15 (m, 1 H), 5.67 (m, 1 H), 5.81 (m, 1 H) - ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 6.0 (+, 1 C), 14.2 (+, 1 C), 28.3 (+, 3 C), 38.0 (-, 1 C), 39.9 (-, 1 C), 62.4 (-, 1 C), 72.6 (C_{quart} , 1 C), 105.5 (C_{quart} , 1 C), 119.8 (-, 1 C), 131.6 (+, 1 C), 156.4 (C_{quart} , 1 C), 167.4 (C_{quart} , 1 C), 173.7 (C_{quart} , 1 C), 196.1 (C_{quart} , 1 C). - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3327 cm^{-1} (bs), 2983 (s), 2933 (s), 1772 (sh), 1729 (s). - HRMS ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$): ber. 338.1842 $[\text{M}^+]$, gef. 338.1838 $[\text{M}^+] \pm 0.66$ ppm.

5. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AcOH	Essigsäure
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
Ala	Alanin (L-Alanin)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BOPAS	Benzyloxypyrrolaminosäure (5-Aminomethyl-3-benzyloxy-4-methyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-carbonsäure)
ber.	Berechnet
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CD	Circulardichroismus
CDI	1,1'-Carbonyl-diimidazol
m-CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
d	Tag(e)
Δ	Dehydro
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DAST	Diethylamino-schwefeltrifluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
de	Diastereomerenüberschuss
DEAD	Diethyl azodicarboxylat
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimide
DIEA	(<i>N,N</i>)-Diisopropylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Dpm	Diphenylmethyl
dr	Diastereomerenverhältnis
ee	Enantiomerenüberschuss

EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethyl-carbodiimid
EI	Ionenstossionisation
eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrosprayionisation
EtOH	Ethanol
EtOAc	Essigsäureethylester
FAB	Fast-Atom Bombardement
Gly	Glycin
gef.	gefunden
h	Stunde(n)
HATU	2-(7-Aza-1 <i>H</i> -benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate
His	Histidin (L-Histidin)
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HOPAS	Hydroxypyrrrolaminosäure (5-Aminomethyl-3-hydroxy-4-methyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-carbonsäure)
Ile	Isoleucin (L-Isoleucin)
IR	Infrarot-Spektroskopie/-Spektrum
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Leu	Leicin (L-Leucin)
Lys	Lysin (L-Lysin)
M	Molekülion
Me	Methyl
min	Minuten
MOPAS	Methoxypyrrrolaminosäure (5-Aminomethyl-3-methoxy-4-methyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-carbonsäure)
MS	Massen-Spektrometrie/-Spektrum
MeOH	Methanol
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	Nuclear-Overhauser-Effekt
NTA	Nitrilotriessigsäure

Paa	siehe PAS
PAS	Pyrrrolaminosäure (5-Aminomethyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-carbonsäure)
PE	Petrolether 40/60
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin (L-Phenylalanin)
Phth	Phtaloyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
¹ PrMOPAS	<i>iso</i> -Propylmethoxyaminosäure (5-(1-Amino-2-methyl-propyl)-3-methoxy-4-methyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-carbonsäure)
Pro	Prolin (L-Prolin)
Py	Pyrrölyl
quant.	quantitative Umsetzung
ROESY	Rotating frame nuclear Overhauser enhanced spectroscopy
RT	Raumtemperatur
TPP	<i>meso</i> -Tetraphenylporphyrin
Schmp.	Schmelzpunkt
Tab.	Tabelle
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Tol	Toluyl
Tos, Ts	<i>p</i> -Toluol-sulfonyl
UV	Ultraviolett-Spektroskopie/-Spektrum
Val	Valin (L-Valin)
X	Molenbruch
X-Ray	Röntgenstrukturanalyse
Z	Benzyloxycarbonyl

6. Literaturverzeichnis

- [1] F. Vollrath, D. P. Knight, *Nature* **2001**, *410*, 541-548.
- [2] S. C. Schuster, S. Khan, *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struc.* **1994**, *23*, 509-539.
- [3] J. Garnier, D. J. Osguthorpe, B. Robson, *J. Mol. Biol.* **1978**, *120*, 97-120.
- [4] V. I. Lim, *J. Mol. Biol.* **1974**, *88*, 873-894.
- [5] V. I. Lim, *J. Mol. Biol.* **1974**, *88*, 857-872.
- [6] J. Rossmeisl, T. Kristensen, M. Gregersen, K. W. Jacobsen, J. K. Nørskov, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16383-16386.
- [7] G. D. Fasman, *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation*, Plenum Publishing, New York **1989**.
- [8] L. Zhong, W. C. Johnson, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **1992**, *89*, 4462-4465.
- [9] H. Lanig, Proteinstruktur - Ein kurzer Überblick, http://www.chemie.uni-erlangen.de/vorlesungen/oc/Clark-Grundlagen_II_Biologen/ws_00_01/download/pdf/protstrukt.pdf, **2000**.
- [10] B. L. Sibanda, T. L. Blundell, J. M. Thornton, *J. Mol. Biol.* **1989**, *206*, 759-777.
- [11] B. L. Sibanda, J. M. Thornton, *Nature* **1985**, *316*, 170-176.
- [12] S. Maitra, J. S. Nowick, in *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science* (Eds.: A. Greenberg, C. M. Breneman, J. F. Liebman), Wiley, New York **2000**, Kapitel 15.
- [13] A. Wlodawer, M. Miller, M. Jaskolski, B. K. Sathyanarayana, E. Baldwin, I. T. Weber, L. M. Selk, L. Clawson, J. Schneider, S. B. H. Kent, *Science* **1989**, *245*, 616-621.
- [14] R. Zutshi, J. Franciskovich, M. Shultz, B. Schweitzer, P. Bishop, M. Wilson, J. Chmielewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4841-4845.
- [15] N. Nassar, G. Horn, C. Herrmann, A. Scherrer, F. McCormick, A. Wittinghofer, *Nature* **1995**, *375*, 554-560.
- [16] J. Liang, S. R. Jaffrey, W. Guo, S. H. Snyder, J. Clardy, *Nat. Struct. Biol.* **1999**, *6*, 735-740.
- [17] D. A. Doyle, A. Lee, J. Lewis, E. Kim, M. Sheng, R. MacKinnon, *Cell* **1996**, *85*, 1067-1076.
- [18] C. Soto, *J. Mol. Med.* **1999**, *77*, 412-418.
- [19] A. T. Petkova, Y. Ishii, J. J. Balbach, O. N. Antzutkin, R. D. Leapman, F. Delaglio, R. Tycko, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 16742-16747.

- [20] R. S. Armen, M. L. DeMarco, D. O. V. Alonso, V. Daggett, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 11622-11627.
- [21] L. Pauling, R. B. Corey, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1951**, *37*, 256-261.
- [22] L. Pauling, R. B. Corey, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1951**, *37*, 251-256.
- [23] S. H. Gellman, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 717-725.
- [24] E. de Alba, M. A. Jimenez, M. Rico, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 175-183.
- [25] M. Ramirez-Alvarado, J. Blanco Francisco, L. Serrano, *Nat. Struct. Biol.* **1996**, *3*, 604-612.
- [26] T. S. Haque, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2303-2304.
- [27] T. Moriuchi, T. Hirao, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 294-301.
- [28] T. Moriuchi, T. Tamura, T. Hirao, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9356-9357.
- [29] A. Boumendjel, J. C. Roberts, E. Hu, P. V. Pallai, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4434-4438.
- [30] J. C. Roberts, P. V. Pallai, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 691-694.
- [31] A. B. Smith, M. C. Guzman, P. A. Spengeler, T. P. Keenan, R. C. Holcomb, J. L. Wood, P. J. Patrick, R. Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9947-9962.
- [32] J. S. Nowick, D. M. Chung, K. Maitra, S. Maitra, K. D. Stigers, Y. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7654-7661.
- [33] J. S. Nowick, D. M. Chung, K. Maitra, S. Maitra, K. D. Stigers, Y. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1545-1545.
- [34] J. S. Nowick, K. S. Lam, T. V. Khasanova, W. E. Kemnitzer, S. Maitra, H. T. Mee, R. W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4972-4973.
- [35] J. S. Nowick, J. M. Cary, J. H. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5176-5180.
- [36] J. S. Nowick, D. M. Chung, *Angew. Chem. Int. Edt.* **2003**, *42*, 1765-1768.
- [37] D. M. Chung, J. S. Nowick, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3062-3063.
- [38] C. N. Kirsten, T. H. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12061-12068.
- [39] P. Rzepecki, H. Gallmeier, N. Geib, K. Cernovska, B. König, T. Schrader, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5168-5178.
- [40] K. Cernovska, M. Kemter, H. C. Gallmeier, P. Rzepecki, T. Schrader, B. König, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1603-1611.
- [41] W. F. Michne, J. D. Schroeder, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1996**, *47*, 2-8.
- [42] T. K. Chakraborty, B. K. Mohan, S. K. Kumar, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 471-473.

- [43] T. K. Chakraborty, B. K. Mohan, S. K. Kumar, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2589-2592.
- [44] C. H. Stammer, in *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins* (Ed.: B. Weinstein), Dekker, New York **1982**, p. 33-74.
- [45] U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1988**, 159-172.
- [46] J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243-2266.
- [47] G. Chelucci, G. Orru, G. A. Pinna, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9471-9515.
- [48] Q. H. Fan, Y. M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385-3465.
- [49] J. P. Genet, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908-918.
- [50] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Edt.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- [51] W. J. Tang, X. M. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3069.
- [52] C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645-732.
- [53] K. Goodall, A. F. Parsons, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3259-3260.
- [54] K. W. Li, J. Wu, W. Xing, J. A. Simon, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7237-7238.
- [55] R. J. Cherney, L. Wang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2544-2546.
- [56] L. Somekh, A. Shanzer, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 907-908.
- [57] S. Suzen, *Ankara Ecz. Fak. Derg.* **1999**, *28*, 129-141.
- [58] S. Suzen, J. M. Williams, *Turk. J. Chem.* **2000**, *24*, 361-370.
- [59] I. Photaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1123-1126.
- [60] D. N. Schluter, G. Mamantov, J. R. Vercellotti, *Carbohydr. Res.* **1974**, *38*, 333-338.
- [61] M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3131-3132.
- [62] J. C. Jimenez, N. Bayo, B. Chavarria, A. Lopez-Macia, M. Royo, E. Nicolas, E. Giralt, F. Albericio, *Lett. Pept. Sci.* **2003**, *9*, 135-141.
- [63] M. Royo, J. C. Jimenez, A. Lopez-Macia, E. Giralt, F. Albericio, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *1*, 45-48.
- [64] K. Fukase, M. Kitazawa, A. Sano, K. Shimbo, S. Horimoto, H. Fujita, A. Kubo, T. Wakamiya, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2227-2240.
- [65] S. Burrage, T. Raynham, G. Williams, J. W. Essex, C. Allen, M. Cardno, V. Swali, M. Bradley, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1455-1466.
- [66] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 3697-3703.
- [67] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9575-9578.

- [68] M. M. Stohlmeyer, H. Tanaka, T. J. Wandless, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6100-6101.
- [69] G. E. Atkinson, P. M. Fischer, W. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5048-5056.
- [70] R. J. Arhart, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5003-5010.
- [71] F. Yokokawa, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8673-8677.
- [72] F. Yokokawa, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8679-8682.
- [73] D. H. Rich, J. P. Tam, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3815-3820.
- [74] D. P. Galonic, W. A. van der Donk, D. Y. Gin, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5997-6006.
- [75] R. Walter, J. Roy, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2561-2563.
- [76] Z. W. Miao, J. P. Tam, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3711-3713.
- [77] K. Nakamura, Y. Ohnishi, E. Horikawa, T. Konakahara, M. Kodaka, H. Okuno, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5445-5448.
- [78] E. Horikawa, M. Kodaka, Y. Nakahara, H. Okuno, K. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8337-8339.
- [79] U. Schmidt, H. Griesser, V. Leitenberger, A. Lieberknecht, R. Mangold, R. Meyer, B. Riedl, *Synthesis* **1992**, 487-490.
- [80] K. B. Jorgensen, O. R. Gautun, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10527-10536.
- [81] W. Wang, J. Q. Yang, J. F. Ying, C. Y. Xiong, J. Y. Zhang, C. Z. Cai, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6353-6360.
- [82] J. Y. Zhang, C. Y. Xiong, W. Wang, J. F. Ying, V. J. Hruby, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4029-4032.
- [83] J. Y. Zhang, C. Y. Xiong, J. F. Ying, W. Wang, V. J. Hruby, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3115-3118.
- [84] W. Wang, C. Y. Xiong, J. Q. Yang, V. J. Hruby, *Synthesis* **2002**, 94-98.
- [85] M. Adamczyk, S. R. Akireddy, R. E. Reddy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3421-3423.
- [86] M. Adamczyk, S. R. Akireddy, R. E. Reddy, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3157-3159.
- [87] M. Adamczyk, S. R. Akireddy, R. E. Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2385-2387.
- [88] M. Adamczyk, S. R. Akireddy, R. E. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 6951-6963.
- [89] G. F. Su, C. X. Pan, H. S. Wang, L. M. Zeng, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 665-671.
- [90] C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, J. A. Galvez, G. Su, *Arkivoc* **2004**, 59-66.
- [91] C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, J. A. Galvez, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1027-1030.

- [92] N. Krause, A. Hoffmann-Roder, J. Canisius, *Synthesis* **2002**, 1759-1774.
- [93] J. Choi, J. E. N. Shin, K. H. Chun, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 1123-1125.
- [94] R. Kimura, T. Nagano, H. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 2517-2525.
- [95] U. Schmidt, J. Hausler, E. Oehler, H. Poisel, *Fortsch. Chem. Org. Nat.* **1979**, *37*, 251-327.
- [96] M. Tubaro, M. A. Fedrigo, C. Cativiela, A. I. Jimenez, P. Traldi, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2003**, *17*, 107-113.
- [97] K. Maekawa, Y. Kanno, K. Kubo, T. Igarashi, T. Sakurai, *Heterocycles* **2004**, *63*, 1273-1279.
- [98] T. Nagano, H. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 1605-1613.
- [99] H. Zhou, W. A. van der Donk, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 593-596.
- [100] H. Zhou, Ph. D. Dissertation, Univ. of Illinois, **2002**.
- [101] M. J. Burk, J. G. Allen, W. F. Kiesman, K. M. Stoffan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1309-1312.
- [102] R. Danion-Bougot, D. Danion, G. Francis, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3739-3742.
- [103] B. Miossec, R. Danion-Bougot, D. Danion, *Synthesis* **1994**, 1171-1174.
- [104] N. O. Silva, A. S. Abreu, P. M. T. Ferreira, L. S. Monteiro, M. Queiroz, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *15*, 2524-2528.
- [105] R. S. Hoerrner, D. Askin, R. P. Volante, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3455-3458.
- [106] H. Zhou, W. A. van der Donk, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1335-1338.
- [107] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento, J. Sebastiao, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 3317-3324.
- [108] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4099-4102.
- [109] A. S. Abreu, N. O. Silva, P. M. T. Ferreira, M. Queiroz, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *8*, 1537-1544.
- [110] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7437-7441.
- [111] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 3167-3173.
- [112] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4495-4497.

- [113] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *14*, 2635-2644.
- [114] A. Sutherland, J. C. Vederas, *Chem. Commun.* **2002**, 224-225.
- [115] M. P. Sibi, Y. Asano, J. B. Sausker, *Angew. Chem. Int. Edt.* **2001**, *40*, 1293.
- [116] J. Singh, D. R. Kronenthal, M. Schwinden, J. D. Godfrey, R. Fox, E. J. Vawter, B. Zhang, T. P. Kissick, B. Patel, O. Mneimne, M. Humora, C. G. Papaioannou, W. Szymanski, M. K. Y. Wong, C. K. Chen, J. E. Heikes, J. D. DiMarco, J. Qiu, R. P. Deshpande, J. Z. Gougoutas, R. H. Mueller, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3155-3158.
- [117] A. S. Abreu, N. O. Silva, P. M. T. Ferreira, M. Queiroz, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6007-6009.
- [118] P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, M.-J. R. P. Queiroz, N. Silva, *Pept., Proc. Second Int. Seventeenth Am. Pept. Symp.* **2001**, 36-37.
- [119] A. S. Abreu, N. O. Silva, P. M. T. Ferreira, M. Queiroz, M. Venanzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *24*, 4792-4796.
- [120] A. S. Abreu, N. O. Silva, P. M. T. Ferreira, M. Queiroz, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3377-3379.
- [121] L. Manzoni, M. Colombo, C. Scolastico, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2623-2625.
- [122] W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Edt.* **2002**, *41*, 1999-2007.
- [123] H. Horikawa, T. Nishitani, T. Iwasaki, Y. Mushika, I. Inoue, M. Miyoshi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4101-4104.
- [124] M. P. Bueno, C. Cativiela, C. Finol, J. A. Mayoral, C. Jaime, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2182-2186.
- [125] A. Avenoza, C. Cativiela, M. A. Fernandez-Rico, J. M. Peregrina, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3375-3379.
- [126] A. Avenoza, C. Cativiela, J. H. Busto, M. A. Fernandez-Recio, J. M. Peregrina, F. Rodriguez, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 545-548.
- [127] A. Avenoza, J. I. Barriobero, C. Cativiela, M. A. Fernandez-Recio, J. M. Peregrina, F. Rodriguez, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2745-2755.
- [128] M. J. Crossley, A. W. Stamford, *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1443-1446.
- [129] M. J. Crossley, A. W. Stamford, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1695-1711.
- [130] B. A. Burkett, C. L. L. Chai, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6661-6664.
- [131] C. L. L. Chai, R. C. Johnson, J. Koh, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 975-982.
- [132] G. Abbiati, F. Clerici, M. L. Gelmi, A. Gambini, T. Pilati, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6299-6304.

- [133] A. Avenoza, J. H. Busto, M. Paris, J. M. Peregrina, C. Cativiela, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1099-1110.
- [134] A. Avenoza, J. H. Busto, C. Cativiela, J. M. Peregrina, M. M. Zurbano, in *Targets in Heterocyclic Systems: Chemistry and Properties* (Eds.: O. A. Attanasi, D. Spinelli), Soc. Chimica Italiana, Rom **1999**, 185-214.
- [135] N. A. Anisimova, G. A. Berkova, T. Y. Paperno, L. I. Deiko, *Russ. J. Gen. Chem.* **2002**, *72*, 272-275.
- [136] L. A. Adams, V. K. Aggarwal, R. V. Bonnert, B. Bressel, R. J. Cox, J. Shepherd, J. de Vicente, M. Walter, W. G. Whittingham, C. L. Winn, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9433-9440.
- [137] L. A. Adams, J. P. H. Charmant, R. J. Cox, M. Walter, W. G. Whittingham, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 542-553.
- [138] V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Y. Fang, M. Ferrar, G. Hynd, M. Porcelloni, *Angew. Chem. Int. Edt.* **2001**, *40*, 1433-1436.
- [139] S. G. Pyne, B. Dikic, P. A. Gordon, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 73-93.
- [140] B. M. Kelly-Basetti, M. F. Mackay, S. M. Pereira, G. P. Savage, G. W. Simpson, *Heterocycles* **1994**, *37*, 529-539.
- [141] R. C. F. Jones, D. J. C. Berthelot, J. N. Iley, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6539-6555.
- [142] D. Seebach, A. Fadel, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1243-1250.
- [143] J. Zimmermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1104-1114.
- [144] R. M. Williams, G. J. Fegley, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8796-8806.
- [145] M. Oba, S. Nakajima, K. Nishiyama, *Chem. Commun.* **1996**, 1875-1876.
- [146] M. Oba, T. Terauchi, Y. Owari, Y. Imai, I. Motoyama, K. Nishiyama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1275-1281.
- [147] M. Oba, T. Ishihara, H. Satake, K. Nishiyama, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2002**, *45*, 619-627.
- [148] J. Gelin, J. Mortier, J. Moyroud, A. Chene, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3473-3475.
- [149] B. A. Burkett, C. L. L. Chai, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2239-2242.
- [150] H. Poisel, U. Schmidt, *Chem. Ber.* 1973, *106*, 3408-3420.
- [151] C. Alcaraz, M. D. Fernandez, M. Pilar de Frutos, J. L. Marco, M. Bernabe, C. Foces-Foces, F. H. Cano, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12443-12456.
- [152] W. R. Li, S. Z. Peng, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7373-7376.
- [153] W. R. Li, J. H. Yang, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 106-108.

- [154] A. Lieberknecht, H. Griesser, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4275-4278.
- [155] S. Jin, J. Liebscher, *Synlett* **1999**, 459-461.
- [156] A. El Achqar, M. Boumzebra, M. L. Roumestant, P. Viallefont, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5319-5332.
- [157] A. Alami, M. Calmes, J. Daunis, F. Escale, R. Jacquier, M. L. Roumestant, P. Viallefont, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 175-178.
- [158] R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Najera, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3034-3041.
- [159] R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Najera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2223-2227.
- [160] R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Najera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 821-825.
- [161] T. Abellan, R. Chinchilla, N. Galindo, C. Najera, J. M. Sansano, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 467-479.
- [162] T. Abellan, C. Najera, J. M. Sansano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1051-1055.
- [163] T. Abellan, B. Mancheno, C. Najera, J. M. Sansano, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6627-6640.
- [164] A. Javidan, K. Schafer, S. G. Pyne, *Synlett* **1997**, 100-102.
- [165] S. G. Pyne, A. Javidan, B. W. Skeleton, A. H. White, *Tetrahedron* **1995**, 51, 5157-5168.
- [166] S. D. Bull, S. G. Davies, M. D. O'Shea, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 3657-3658.
- [167] S. D. Bull, S. G. Davies, A. C. Garner, M. D. O'Shea, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 3281-3287.
- [168] S. D. Jin, P. Wessig, J. Liebscher, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 10, 1993-1999.
- [169] A. L. J. Beckwith, C. L. L. Chai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1087-1088.
- [170] J. R. Axon, A. L. J. Beckwith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 549-550.
- [171] R. M. Suarez, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4179-4187.
- [172] R. C. F. Jones, D. J. C. Berthelot, J. N. Iley, *Chem. Commun.* **2000**, 2131-2132.
- [173] S. G. Pyne, K. Schafer, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5709-5720.
- [174] C. L. L. Chai, A. R. King, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1173-1182.
- [175] S. G. Pyne, J. Safaei-G, F. Koller, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2511-2514.

- [176] S. G. Pyne, J. Safaei-G, K. Schafer, A. Javidan, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 137-158.
- [177] S. G. Pyne, J. Safaei-G, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1511-1533.
- [178] C. L. L. Chai, A. J. Edwards, B. A. Wilkes, R. C. J. Woodgate, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8731-8739.
- [179] S. G. Pyne, K. Schafer, B. W. Skelton, A. H. White, *Chem. Commun.* **1997**, 2267-2268.
- [180] A. T. Ung, K. Schafer, K. B. Lindsay, S. G. Pyne, K. Amornraksa, R. Wouters, I. Van der Linden, I. Biesmans, A. S. J. Lesage, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 227-233.
- [181] S. G. Pyne, K. Schafer, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 127-135.
- [182] E. Bunuel, S. D. Bull, S. G. Davies, A. C. Garner, E. D. Savory, A. D. Smith, R. J. Vickers, D. J. Watkin, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2531-2542.
- [183] A. Bartels, P. G. Jones, J. Liebscher, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3673-3674.
- [184] A. Bartels, P. G. Jones, J. Liebscher, *Synthesis* **2003**, 67-72.
- [185] M. Oba, T. Terauchi, K. Nishiyama, *J. Deuterium Sci.* **1996**, *5*, 35-39.
- [186] B. W. Bycroft, G. R. Lee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 988-989.
- [187] C. Catiuela, M. D. Diaz-De-Villegas, J. A. Galvez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 567-572.
- [188] T. Kassem, V. Rolland, J. Martinez, M. Rolland, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2000**, *56*, 1037-1039.
- [189] T. Kassem, J. Wehbe, V. Rolland-Fulcrand, M. Rolland, M. L. Roumestant, J. Martinez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2657-2661.
- [190] R. Southgate, S. Elson, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1985**, *47*, 1-106.
- [191] C. S. Okereke, *Curr. Ther. Res.-Clin. Exp.* **2000**, *61*, 289-320.
- [192] H. S. Sader, A. C. Gales, *Drugs* **2001**, *61*, 553-564.
- [193] P. Cottagnoud, *Cell. Mol. Life Sci.* **2002**, *59*, 1928-1933.
- [194] D. H. Shih, F. Baker, L. Cama, B. G. Christensen, *Heterocycles* **1984**, *21*, 29-40.
- [195] D. K. Pyun, B. J. Kim, H. J. Jung, J. H. Kim, J. S. Lee, K. L. Won, C. H. Lee, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 415-418.
- [196] C. H. Oh, H. G. Dong, H. W. Cho, S. J. Park, J. H. Hong, D. J. Baek, J. H. Cho, *Arch. Pharm.* **2002**, *335*, 200-206.

- [197] Y. K. Kang, K. J. Shin, K. H. Yoo, K. J. Seo, C. Y. Hong, C. S. Lee, S. Y. Park, D. J. Kim, S. W. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 95-99.
- [198] Y. K. Kang, K. S. Lee, K. H. Yoo, K. J. Shin, D. C. Kim, C. S. Lee, J. Y. Kong, D. J. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 463-466.
- [199] D. J. Kim, K. J. Seo, K. S. Lee, K. J. Shin, K. H. Yoo, D. C. Kim, S. W. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2799-2802.
- [200] I. Kawamoto, Y. Shimoji, O. Kanno, K. Kojima, K. Ishikawa, E. Matsuyama, Y. Ashida, T. Shibayama, T. Fukuoka, S. Ohya, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 565-579.
- [201] H. Azami, D. Barrett, K. Matsuda, H. Tsutsumi, K. Washizuka, M. Sakurai, S. Kuroda, F. Shirai, T. Chiba, T. Kamimura, M. Murata, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1665-1682.
- [202] H. Azami, D. Barrett, A. Tanaka, H. Sasaki, K. Matsuda, M. Sakurai, T. Terasawa, F. Shirai, T. Chiba, Y. Matsumoto, S. Tawara, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 961-982.
- [203] K. Aihara, Y. Kano, S. Shiokawa, T. Sasaki, F. Setsu, Y. Sambongi, M. Ishii, K. Tohyama, T. Ida, A. Tamura, K. Atsumi, K. Iwamatsu, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3475-3485.
- [204] F. M. Arcamone, M. Altamura, E. Perrotta, A. Crea, S. Manzini, D. Poma, A. Salimbeni, A. Triolo, C. A. Maggi, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1086-1095.
- [205] K. Hattori, A. Yamada, S. Kuroda, T. Chiba, M. Murata, K. Sakane, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 383-386.
- [206] G. Bierbaum, *Chemotherapie J.* **1999**, *8*, 204-209.
- [207] Y. T. Zhu, M. D. Gieselman, H. Zhou, O. Averin, W. A. van der Donk, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3304-3315.
- [208] R. S. Coleman, J. S. Kong, T. E. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9088-9095.
- [209] R. S. Coleman, J. Li, A. Navarro, *Angew. Chem. Int. Edt.* **2001**, *40*, 1736-1739.
- [210] M. Hashimoto, M. Matsumoto, S. Terashima, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3019-3040.
- [211] M. Hashimoto, M. Matsumoto, S. Terashima, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3041-3062.
- [212] M. Hashimoto, M. Matsumoto, K. Yamada, S. Terashima, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3089-3097.
- [213] J. C. Jimenez, B. Chavarria, A. Lopez-Macia, M. Royo, E. Giralt, F. Albericio, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2115-2118.

- [214] A. Lopez-Macia, J. C. Jimenez, M. Royo, E. Giralt, F. Albericio, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11398-11401.
- [215] R. Samy, H. Y. Kim, M. Brady, P. L. Toogood, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2711-2728.
- [216] A. Afonso, F. Hon, R. Brambilla, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 383-397.
- [217] A. Afonso, F. Hon, R. Brambilla, M. S. Puar, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 398-406.
- [218] S. Higashibayashi, M. Kohno, T. Goto, K. Suziki, T. Mori, K. Hashimoto, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3707-3712.
- [219] M. Makowski, M. Pawelczak, R. Latajka, K. Nowaka, P. Kafarski, *J. Pept. Sci.* **2001**, *7*, 141-145.
- [220] Z. Kubica, B. Rzeszotarska, K. Midura-Nowaczek, W. Roszkowska-Jakimiec, *Pharmazie* **2000**, *55*, 841-844.
- [221] R. Jain, V. S. Chauhan, *Biopolymers* **1996**, *40*, 105-119.
- [222] T. P. Singh, P. Kaur, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1997**, *66*, 141-165.
- [223] P. Mathur, S. Ramakumar, V. S. Chauhan, *Biopolymers* **2004**, *76*, 150-161.
- [224] K. R. Rajashankar, S. Ramakumar, R. M. Jain, V. S. Chauhan, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10129-10130.
- [225] U. A. Ramagopal, S. Ramakumar, P. Mathur, R. Joshi, V. S. Chauhan, *Protein Eng.* **2002**, *15*, 331-335.
- [226] V. K. Goel, M. Guha, A. P. Baxla, S. Dey, T. P. Singh, *J. Mol. Struct.* **2003**, *658*, 135-141.
- [227] F. S. Nandel, N. Malik, B. Singh, D. V. S. Jain, *Int. J. Quantum Chem.* **1999**, *72*, 15-23.
- [228] D. E. Palmer, C. Pattaroni, K. Nunami, R. K. Chadha, M. Goodman, T. Wakamiya, K. Fukase, S. Horimoto, M. Kitazawa, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5634-5642.
- [229] R. Vijayaraghavan, P. Kumar, S. Dey, T. P. Singh, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2001**, *57*, 1220-1221.
- [230] M. Singh, V. S. Chauhan, *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **1994**, *106*, 1139-1147.
- [231] E. Ciszak, G. Pietrzynski, B. Rzeszotarska, *Int. J. Pep. Protein Res.* **1992**, *39*, 218-222.
- [232] J. Makker, S. Dey, P. Kumar, T. P. Singh, *Z. Kristallogr. - New Cryst. Struct.* **2003**, *218*, 179-180.

- [233] J. Makker, S. Dey, S. Mukherjee, R. Vijayaraghavan, P. Kumar, T. P. Singh, *J. Mol. Struct.* **2003**, *654*, 119-124.
- [234] D. Siodlak, B. Rzeszotarska, M. A. Broda, A. E. Koziol, E. Kolodziejczyk, *Acta Biochim. Pol.* **2004**, *51*, 145-152.
- [235] G. Pagani Zecchini, M. Paglialunga Paradisi, I. Torrini, G. Lucente, E. Gavuzzo, F. Mazza, G. Pochetti, M. Paci, M. Sette, et al., *Biopolymers* **1993**, *33*, 437-451.
- [236] L. El-Masdouri, A. Aubry, G. Boussard, M. Marraud, *Int. J. Pep. Protein Res.* **1992**, *40*, 482-486.
- [237] A. Gupta, V. S. Chauhan, *Biopolymers* **1990**, *30*, 395-403.
- [238] Y. Inai, T. Oshikawa, M. Yamashita, T. Hirabayashi, T. Hirako, *Biopolymers* **2001**, *58*, 9-19.
- [239] Y. Inai, T. Hirabayashi, *Biopolymers* **2001**, *59*, 356-369.
- [240] Y. Inai, T. Oshikawa, M. Yamashita, T. Hirabayashi, Y. Kurokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 959-966.
- [241] D. Siodlak, M. A. Broda, B. Rzeszotarska, *Theochem-J. Mol. Struct.* **2004**, *668*, 75-85.
- [242] M. Thormann, H. J. Hofmann, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1998**, *431*, 79-96.
- [243] T. Momose, T. Tanaka, T. Yokota, N. Nagamoto, K. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3521-3529.
- [244] J. W. Harbuck, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3618-3622.
- [245] M. K. A. Khan, K. J. Morgan, D. P. Morrey, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2095-2105.
- [246] R. Chong, P. S. Clezy, *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 935-950.
- [247] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [248] D. T. Elmore, in *Amino Acids, Peptides, and Proteins*, (Eds.: G. C. Barrett and J. S. Davies) The Royal Society of Chemistry **2004**, 1-53.
- [249] E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger, P. I. Cook, *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595-598.
- [250] C. S. Wilcox, in *Front. Supramol. Org. Chem. Photochem.* (Eds.: H. J. Schneider, H. Dürr), VCH, Weinheim **1991**, 123-143.
- [251] L. Fielding, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151-6170.
- [252] C. Frassinetti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.* **1995**, *231*, 374-382.
- [253] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, <http://www.hyperquad.co.uk/HYPNMR.HTM>.
- [254] P. Job, *Ann. Chim. (Paris)* **1928**, *113*, 113.

- [255] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, 4. Auflage, Thieme, **1991**, S. 77f.
- [256] T. S. Haque, J. C. Little, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6975-6985.
- [257] T. Claridge, *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Pergamon, Amsterdam **1999**.
- [258] H. Kessler, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 509-520.
- [259] M. Kruppa, persönliche Mitteilung.
- [260] M. A. Wouters, P. M. G. Curmi, *Proteins: Structure, Function, and Genetics* **1995**, *22*, 119-131.
- [261] J. S. Merkel, Ph. D. Dissertation, Yale Univ., New Haven, CT, USA., **2000**.
- [262] J. F. Espinosa, F. A. Syud, S. H. Gellman, *Protein Sci.* **2002**, *11*, 1492-1505.
- [263] C. M. Santiveri, M. Rico, M. A. Jimenez, *Protein Sci.* **2000**, *9*, 2151-2160.
- [264] T. Honore, H. Hjeds, P. Krosgaard-Larsen, T. R. Christiansen, *Eur. J. Med. Chem.* **1978**, *13*, 429-434.
- [265] D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895-1946.
- [266] E. Juaristi, J. L. Leon-Romo, A. Reyes, J. Escalante, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2441-2495.
- [267] W. L. Neumann, M. M. Rogic, T. J. Dunn, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5865-5868.
- [268] H. Takahashi, Y. Suzuki, H. Inagaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3160-3166.
- [269] H. Takahashi, Y. Chida, T. Yoshii, T. Suzuki, S. Yanaura, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2071-2077.
- [270] Y. Suzuki, H. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2895-2898.
- [271] H. Takahashi, Y. Suzuki, T. Hori, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2183-2191.
- [272] H. Takahashi, Y. Chida, T. Suzuki, S. Yanaura, Y. Suzuki, C. Masuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1659-1665.
- [273] G. Dirscherl, Diplomarbeit, Universität Regensburg, **2004**.
- [274] S. Hünig, G. Märkl, J. Sauer, *Einführung in die apparativen Methoden in der Organischen Chemie*, 2. Auflage, Würzburg, Regensburg, **1994**.
- [275] Autorenkollektiv, *Organikum*, 17. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1988.
- [276] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.* **1993**, *26*, 343-350.
- [277] G. M. Sheldrick, SHELXL97. Programm für Kristallstrukturverfeinerung. Universität Göttingen, **1997**.

- [278] H. H. Harkins, T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 1237-1242.
- [279] B. Bellier, M.-E. Million, S. DaNascimento, H. Meudal, S. Kellou, B. Maigret, C. Garbay, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3614-3623.

7. Anhang

Veröffentlichungen in Fachzeitschriften

Synthesis and Peptide Binding Properties of Methoxypyrrole Amino Acids (MOPAS)

C. Bonauer, M. Zabel, B. Koenig, *Organic Letters* **2004**, 6, 1349-1352.

Web Site: Datenbankrecherche muss nicht teuer sein

C. Bonauer, B. König, *Angewandte Chemie* **2003**, 115, 3577.

Posterpräsentationen

09.2001 8th European Symposium on Organic Reactivity (ESOR-VIII), Cavtat (Dubrovnik), Kroatien

03.2002 Symposium „Molekulare Erkennung“ der Universität Essen

09.2002 13. Vortragstagung ORCHEM, Bad Nauheim

09.2002 Summer School Medicinal Chemistry of the International Quality Network, Regensburg,

10.2003 1st World Congress on Synthetic Receptors, Lissabon, Portugal

Vorträge

12.2002 Weihnachtsskolloquium des Instituts für Organische Chemie der Universität Regensburg

05.2003 Symposium of Molecular Recognition, Prag, Tschechische Republik

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christoph Hans Peter Bonauer
Geburtsdatum: 25.04.1975
Geburtsort: Burghausen
Familienstand: ledig

Schulbildung

09.1981 - 07.1985 Johanness-Hess-Volksschule Burghausen
09.1985 - 07.1994 Aventinus-Gymnasium Burghausen

Zivildienst

07.1994 - 10.1995 Altenheim der Arbeiterwohlfahrt Burghausen

Hochschulausbildung

11.1995 - 09.2000 Universität Regensburg, Studiengang Chemie (Diplom)
11.1997 Vordiplomsprüfung
11.1997 - 12.1999 Hauptstudium,
Wahlfächer: Technische Chemie, Kristallographie
12.1999 Diplomprüfung
01.2000 - 09.2000 Diplomarbeit am Lehrstuhl von Prof. Dr. B. König, Thema:
„Untersuchung elektronischer Einflüsse auf die *Bergman*-
Cyclisierung von terminal-heteroatom-substituierten Endiinen“
12.2000 - 12.2004 Promotionsstudium am Lehrstuhl von Prof. Dr. B. König
11.2001 - 07.2002 Zusatzstudium „Internationale Handlungskompetenz“, Universität
und Fachhochschule Regensburg

Praktika

06.1998 Dechema e.V., Frankfurt, Seminar Elektrochemie
03.1998, 10.1998 Dechema e.V., Frankfurt, Seminar Technische Chemie I und II
09.1998 - 10.1998 Forschungszentrum Karlsruhe

Studienbegleitende Aktivitäten

- 11.1996 - 01.2000 Mitarbeit in der Fachschaft Chemie
10.1998 - 09.1999 gewählter Studentenvertreter

Auslandsaufenthalte

- 03.2000 - 04.2000 Forschungsaufenthalt an der Universität Athens, Georgia (USA),
Arbeitsgruppe Prof. P. Schreiner
06.2003 - 08.2003 Forschungsaufenthalt an der Kyushu Universität, Fukuoka (Japan),
Arbeitsgruppe Prof. S. Shinkai

Stipendien

- 08.2001 - 09.2003 Doktoranden-Stipendium des Fonds der chemischen Industrie
07.2003 - 08.2003 Stipendium des JSPS Summer Program for Young Researchers

