

Metallacyclopeptide

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Chemiker

Patrick Stortz

aus Oberkirch/Baden

Berichter: Universitätsprofessor Dr. M. Albrecht

Universitätsprofessor Dr. D. Enders

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Dezember 2004

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Die präparative Arbeit zu dieser Dissertation wurde in der Zeit von Januar 2002 bis Juli 2004 am Institut für Organische Chemie der Universität (TH) Karlsruhe und am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Albrecht angefertigt.

Ein Teil der hier beschriebenen Ergebnisse wurde bereits veröffentlicht:

„Mimicking the Biologically Active Part of the Cyclopeptides Segetalin A and B by ‘Clipping’ of a Linear Tripeptide Derivative by Metal Coordination”, M. Albrecht, P. Stortz, P. Weis, *Supramol. Chem.* **2003**, *15*, 477.

„Facile Solid-Phase Synthesis of a WAGV-Tetrapeptide Front of the Cyclopeptides Segetalin A and B by Catechol Moieties and Formation of a Metalla-Cyclopeptide”, M. Albrecht, P. Stortz, P. Weis, *Synlett* **2003**, *6*, 867.

„Peptide/Metal-Ligand Hybrids for the Metal-Assisted Stabilization of Peptide-Microstructures”, M. Albrecht, P. Stortz, R. Nolting, *Synthesis* **2003**, *9*, 1307.

„Preparation of Tripeptide-Bridged Dicatechol Ligands and Their Macrocyclic Molybdenum(VI) Complexes: Fixation of the RGD Sequence und the WKY Sequence of Urotensin II in a Cyclic Conformation”, M. Albrecht, P. Stortz, J. Runsink, P. Weis, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3657.

„Solidphase synthesis of a double 4-pyridinyl terminated Leu-Ala-Leu tripeptide and macrocyclisation by palladium(II) coordination”, M. Albrecht, P. Stortz, M. Engeser, C.A. Schalley, *Synlett* **2004**, *15*, 2821.

„Approaches towards enkephalin analogs which bear two catechol units”, M. Albrecht, P. Stortz, M. Baumert, *Synthesis* **2004**, im Druck.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Aufgabenstellung	12
3	Molybdän(VI)dioxo-Metallacyclopeptide	13
3.1	Alkyl-verbrückte Bisbrenzkatechine	15
3.1.1	Synthese eines N/C-Bisbrenzkatechin-Tripeptid-Analogon	15
3.1.2	Synthese eines N/C-Bisbrenzkatechin-Tetrapeptid-Analogon	16
3.1.3	Synthese eines Seitenketten/C-Bisbrenzkatechin-Analogon	17
3.2	Festphasensynthese der Liganden	19
3.3	Segetaline	21
3.3.1	Ein WAGV-verbrückter makrozyklischer Molybdän(VI)dioxo-Komplex	22
3.4	Integrine	25
3.4.1	Ein RGD-verbrückter makrozyklischer Molybdän(VI)dioxo-Komplex	27
3.5	Urotensin II	32
3.5.1	Ein WKY-verbrückter makrozyklischer Molybdän(VI)dioxo-Komplex	33
3.6	Gramicidin S	36
3.6.1	Synthese der Octapeptid-Liganden	37
3.7	Enkephalin	39
3.7.1	Synthese der YDGF-Derivate	40
3.8	Stabilisierung einer α -Helix	45
3.8.1	Synthese von Trisalanylbislysine-Derivaten	46
3.8.2	Synthese von Trisalanylbisornithin-Derivaten	48
3.8.3	Fixierung einer GFA-Helixschleife	50
4	Pyridine als Metall-bindende Einheiten	52
4.1	Alkyl-verbrückte Bispyridinyl-Liganden	54
4.2	Peptid-verbrückte Bispyridinyl-Liganden	55
4.2.1	Festphasensynthese der Liganden	55
4.2.2	Bis-3-pyridinyl-Liganden	56
4.2.3	Bis-4-pyridinyl-Liganden	58
5	Ruthenium(II)-Komplexe	60
5.1	Synthese der Ruthenium(II)(bispyridinyl)-Komplexe	61
6	Palladium(II)(bispyridinyl)-Komplexe	63
6.1	Palladium(II)Cl ₂ -Komplexe	64
6.2	Palladium(II)(en)-Komplexe	66
6.3	Palladium(II)(dppp)-Komplexe	71

7	Metallamacrocyclen als potentielle Rotaxanreifen	74
7.1	Einleitung	74
7.2	Synthese der Makrozyklen	75
8	Zusammenfassung und Ausblick	77
9	Experimenteller Teil	81
9.1	Allgemeine Arbeitsbedingungen	81
9.2	Messgeräte und Hilfsmittel	82
9.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften	84
9.4	Alkyl-verbrückte Bisbrenzkatechin-Derivate und deren Molybdän(VI)dioxo-Komplexe	86
9.5	Peptid-verbrückte Bisbrenzkatechin-Derivate und deren Mo(VI)dioxo-Komplexe	93
9.5.1	Darstellung der RGD-Derivate	93
9.5.2	Darstellung der WKY-Derivate	95
9.5.3	Darstellung der WAGV-Derivate	98
9.5.4	Darstellung gramicidinähnlicher Derivate	100
9.5.5	Darstellung von YDGF-Derivaten	103
9.6	Darstellung potentieller α -helikaler Pentapeptid-Derivate	112
9.7	Alkyl-verbrückte Bispyridinyl-Liganden	121
9.8	Peptid-verbrückte Bispyridinyl-Liganden	126
9.9	Ruthenium(II)(bipy) ₂ -Komplexe	136
9.10	Palladium(II)(bispyridinyl)-Komplexe	137
9.10.1	Palladium(II)Cl ₂ -Komplexe	137
9.10.2	Palladium(II)(en)-Komplexe	138
9.10.3	Palladium(II)(dppp)-Komplexe	142
9.11	Darstellung potentieller Rotaxanreifen	144
9.12	Allyl-Brenzkatechin-Derivate	151
10	Literatur	154

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac.	Acetyl
acac	Acetylacetonat
Ala, A	Alanin
Arg, R	Arginin
arom.	aromatisch
AS	Aminosäure
Asp, D	Asparaginsäure
br.	breit
benzyl.	Benzylisch
ber.	berechnet
Bipy	2,2'-Bipyridin
Boc.	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
Brenzkatech.	Brenzkatechin
cHex.	cyclo-Hexyl
d	Dublett
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett von Dubletts
DEPT	Distortionless enhancement by polarisation transfer
DMF	Dimethylformamid
dppp	Bis(diphenylphosphino)propan
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid
eq	Äquivalent
en	Ethylendiamin
ESI MS	Electrospray ionization mass spectrometry
FAB	Fast atom bombardment
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
FT-ICR	Fourier transform ion cyclotron resonance
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Gly, G	Glycin

HBTU	O-(1-Benzotriazol)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectroscopy
Hünig-Base	N-Ethyl-N,N-diisopropylamin
Lys, K	Lysin
m	Multipllett
M	molar
Me	Methyl
Mtr	2,3,6-Trimethyl-4-methoxybenzolsulfonyl
Nic.	Nicotinsäure
NMR	nuclear magnetic resonance
p.a.	pro analysis
<i>p</i> -BrBs.	<i>p</i> -Brombenzoesäure
Phe, F	Phenylalanin
Orn	Ornithin
ppm	parts per million
Pro, P	Prolin
q	Quartett
R _f	Retentionsfaktor
s	Singulett
Schmpkt.	Schmelzpunkt
t	Triplett
tert.	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
Trp, W	Tryptophan
Tyr, Y	Tyrosin
v/v	Volumenverhältnis
Val, V	Valin
Ver.	Veratrol

1 Einleitung

Die Supramolekulare Chemie wird als "Chemie jenseits des Moleküls" bezeichnet. Es ist die Chemie, die sich mit den Strukturen und Funktionen organisierter komplexer Einheiten, sogenannter Übermoleküle, beschäftigt¹. Diese werden durch Assoziation von zwei oder mehreren Spezies gebildet, die durch nichtkovalente Wechselwirkungen zusammengehalten werden².

Die Bindungspartner eines supramolekularen Aggregates werden häufig als molekularer Rezeptor (Wirt) und molekulares Substrat (Gast) bezeichnet. Voraussetzung für die Bildung eines Supermoleküls ist die molekulare Erkennung. In der Biologie wird das Wirt-Gast-Prinzip bei hochspezifischen Prozessen, wie beispielsweise der Enzymkatalyse oder der Proteinfaltung, beobachtet³.

Proteine sind hochkomplexe dreidimensionale Gebilde, die ausgeprägte Sekundär- und Tertiärstrukturen besitzen. Zu den wichtigsten Sekundärstrukturen zählen die α -Helix, das parallele sowie antiparallele β -Faltblatt und die nichtrepetitiven Strukturen, z.B. die β -Schleife, die auch in Haarnadel-Strukturen und Cyclopeptiden zu finden ist.

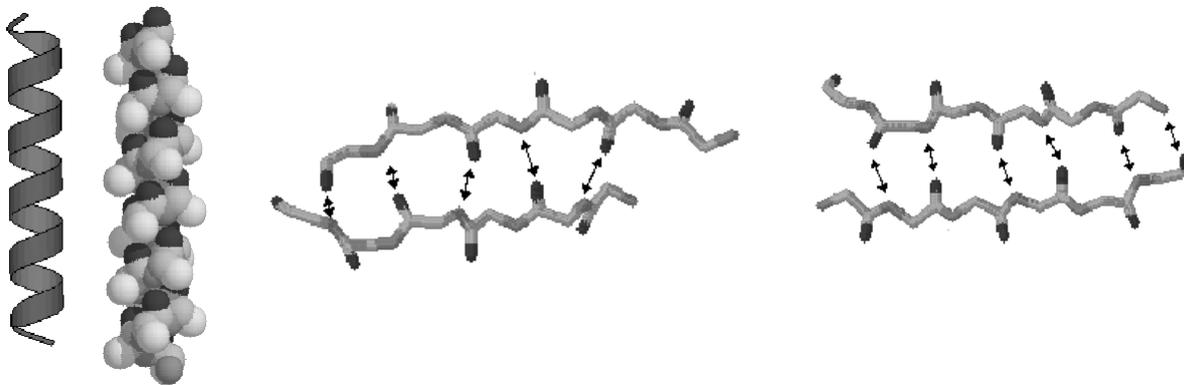


Abbildung 1: Links: die α -Helix, daneben das parallele und das antiparallele β -Faltblatt.

Ein wichtiges Stabilisierungselement der Peptid-Sekundärstrukturen ist die Wasserstoffbrückenbindung. Die α -Helix, mit der Wasserstoffbrücke zwischen den Aminosäuren i und $i+4$, ist das am meisten verbreitete helikale Strukturmotiv. Die weniger vorkommende 3_{10} -Helix (H-Brücken zwischen i und $i+3$) findet sich meistens an den Enden einer α -Helix. Im Gegensatz hierzu ist die π -Helix (H-Brücken zwischen i und $i+5$) sehr selten. Diese Form wird nur gebildet wenn sie durch zusätzliche Wechselwirkungen, z.B. durch Bindung an Metallionen, stabilisiert wird⁴.

Die β -Schleife ist durch eine Wasserstoffbrücke zwischen den Aminosäuren i und $i+3$ charakterisiert. Diese wird je nach Vorzeichen und Größe der einzelnen dihedralen Winkel in die vier Typen I, I', II, und II' unterteilt⁵ (siehe *Tabelle 1*). Diese Drehwinkel beschreiben eine Drehung um die C_{α} -N-Bindung (ϕ) und um die C_{α} -C-Bindung (ψ). Die Werte nehmen bei Drehung im Uhrzeigersinn zu (vom C_{α} -Atom aus gesehen).

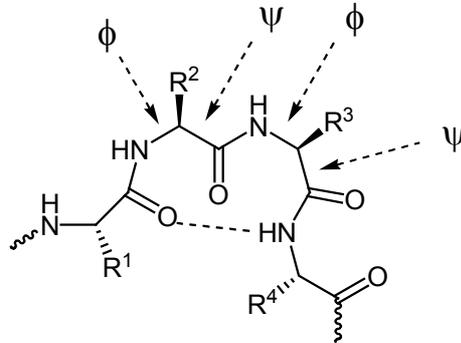


Abbildung 2: Modell der β -Schleife.

Schleife	ϕ_{i+1}	ψ_{i+1}	ϕ_{i+2}	ψ_{i+2}
I	$- 60^{\circ}$	$- 30^{\circ}$	$- 90^{\circ}$	0°
I'	$+ 60^{\circ}$	$+ 30^{\circ}$	$+ 90^{\circ}$	0°
II	$- 60^{\circ}$	$+ 120^{\circ}$	$+ 80^{\circ}$	0°
II'	$+ 60^{\circ}$	$- 120^{\circ}$	$- 80^{\circ}$	0°

Tabelle 1: Typen von β -Schleifen in Abhängigkeit der dihedralen Winkel.

Während eine Wasserstoffbrücke normalerweise zwischen einem N-H Proton und dem Sauerstoff einer Carbonylgruppe gebildet wird, stellte sich in den letzten Jahren heraus, dass zur Stabilisierung einer Peptidschleife auch die C-H-O Wasserstoffbrückenbindung beiträgt⁶. Weiterhin zeigte sich, dass eine Kation- π -Wechselwirkung beispielsweise zwischen einem Phenylring und einem protonierten Amin mit bis zu 0.4 kcal/mol zur Stabilisierungsenergie beiträgt⁷.

Die Beschaffenheit der Aminosäureseitenketten des Peptidrückgrats ist beeinflussend für die Sekundärstruktur. Eine kleine Veränderung, beispielsweise eine Mutation der Peptidkette durch Wechsel einer einzigen Aminosäure, kann drastische Veränderungen der potentiellen Energie und dadurch Strukturveränderungen hervorrufen. Während der ungefaltete Zustand relativ flexibel ist, ist ein Peptid oder Protein im gefalteten Zustand durch Sekundär- und Tertiärstrukturen sehr starr und dadurch in einem Potentialminimum⁸.

Ein weiteres Strukturmotiv sind die Cyclopeptide. Je nach Größe finden sich in diesen auch die oben genannten Sekundärstrukturen wieder. Einige Antibiotika, Actinomycine und Funghizide⁹ sind bekannte Beispiele solcher Cyclopeptide. Durch den Ringschluss eines linearen Peptids geht dessen Flexibilität verloren und die biologisch wichtigen Aminosäuren werden räumlich fixiert. Im Gegensatz zu linearen Peptiden besitzen sie keine Ladungen an N- und C-Termini, also keinen Zwitterionencharakter. Cyclische Peptide sind lipophiler und somit membrandurchlässiger. Dadurch ist ihre orale Bioverfügbarkeit und die Halbwertszeit in vivo erhöht¹⁰. Cyclopeptide finden sich oft in der marinen Flora und Fauna.

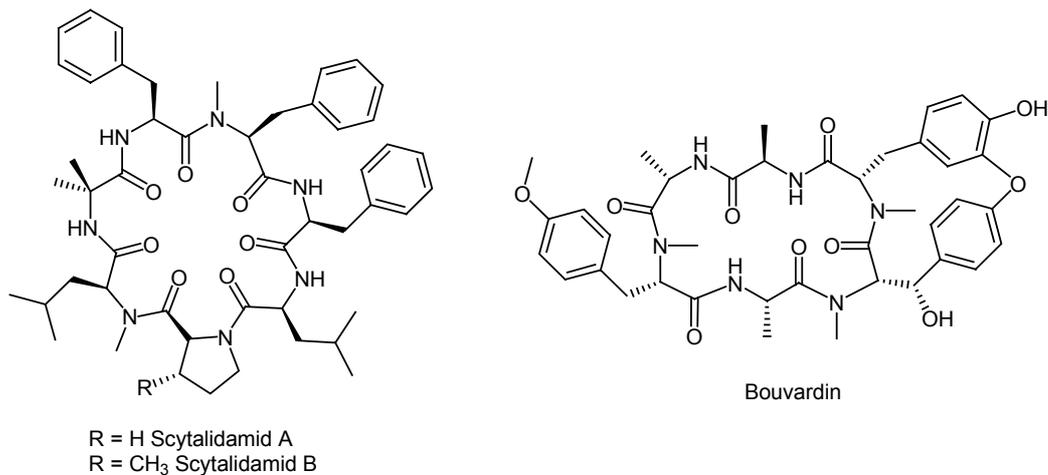


Abbildung 3: Links: das Scytalidamid A und B, rechts: das Bouvardin.

Die Scytalidamide A und B aus dem marinen Pilz *Scytalidium*¹¹ und das Bouvardin¹² sind Beispiele natürlich vorkommender Cyclopeptide mit antitumor Eigenschaften. Aber auch das Decapeptid Loloatin C, welches aus marinen Bakterien isoliert wurde und das antibiotische Aktivität besitzt¹³, oder die Stevasteline, die aus einem *Penicillium* –Stamm isoliert wurden und immun-suppressive Aktivität zeigen¹⁴, sind Cyclopeptide.

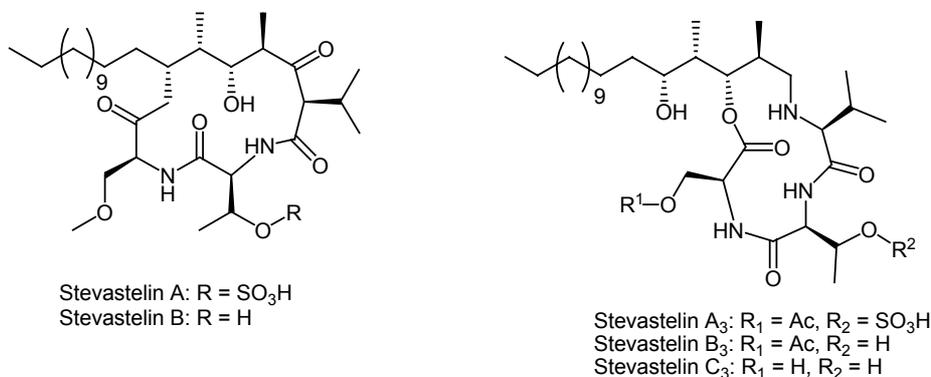


Abbildung 4: Stevasteline A, B, A₃, B₃, C₃.

Das prominenteste zyklische Peptid ist wohl das Tetradecapeptid Somatostatin, das 1973 von *Guillemin et al.* aus Schafs-Hypothalami isoliert wurde. Es regelt unter anderem die Ausschüttung von Wachstumshormonen und den Insulinhaushalt¹⁵. Octreotid (SANDOSTATIN) ist ein von Somatostatin abgeleitetes Peptid mit höherer Aktivität und Bioverfügbarkeit. Beiden ist gemeinsam, dass die biologisch aktive Konformation eine β -Schleife der Aminosäuresequenz Phe-Trp-Lys-Thr ist. *Seebach et al.* synthetisierten daher ein zyklisches β -Peptid-Analogon aus den β -Aminosäuren Phe, Trp, Lys und Thr¹⁶.

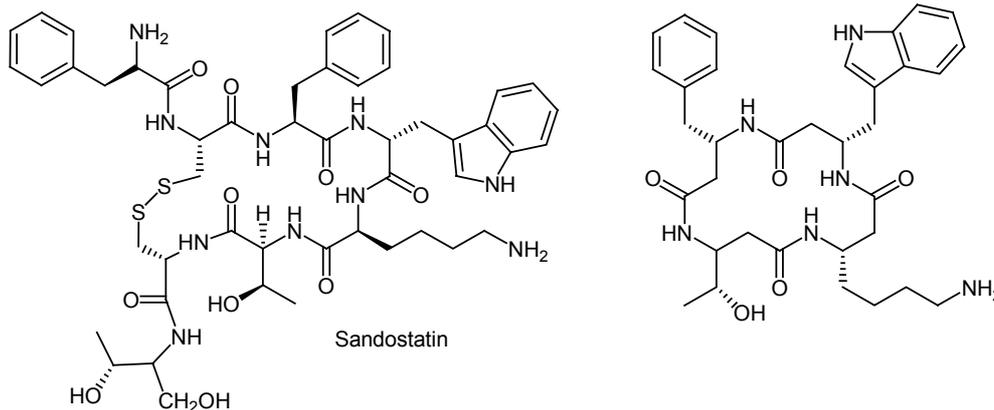


Abbildung 5: Links: Sandostatin, rechts: β -Peptid Analogon von *Seebach et al.*

Im Labor können Cyclopeptide auf verschiedenartigste Weise dargestellt werden¹⁷: von der Synthese in Lösung bis zur Darstellung an fester Phase¹⁸, mit Hilfe von Ringschluss-Metathese¹⁹ oder unter Verwendung von bestimmten Templaten²⁰, die ihrerseits eine Schleife imitieren und dadurch einen Ringschluss veranlassen.

Die Strategien zur Darstellung solcher Schleifen-Mimetika sind vielfältig. Hierbei können beispielsweise die Aminosäuren $i+1$ und $i+2$ durch Template ersetzt werden oder die Wasserstoffbrücke zwischen i und $i+3$ durch eine kovalente Bindung verbrückt werden.

Ein Beispiel aus der Natur sind die Stoffwechselprodukte aus *Streptomyces griseorubiginosus* deren Schleife durch eine Diphenyleinheit ausgebildet wird.

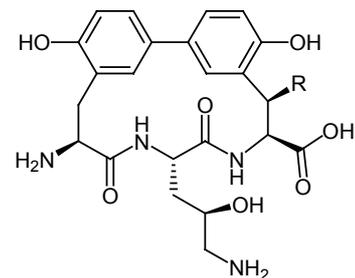
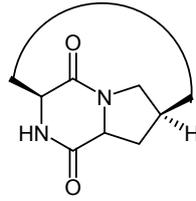
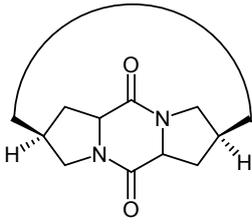


Abbildung 6: Diphenyltemplat.



Robinson verwendete als Templat Diketopiperazin-Derivate, um dadurch Peptide in einem Ring oder in einer Schleife zu stabilisieren²¹.

Abbildung 7: Template nach Robinson.

Eine Strategie um γ -Schleifen zu induzieren entwickelten Yang und Wu durch den alternierenden Einsatz von α -Aminoxy- und α -Aminosäuren²².

Fast ein Drittel aller bekannten Enzyme benötigen für ihre katalytische Aktivität die Anwesenheit von Metallionen, die zu den wichtigsten Cofaktoren in Proteinen gehören²³. Häufig werden Übergangsmetallionen fest im Innern des aktiven Zentrums gebunden. Hierbei liegt die Metallbindungsstelle oft zwischen verschiedenen Sekundärstruktur-Elementen²⁴. Prominente Beispiele sind allen voran das Hämoglobin und das Coenzym B₁₂ oder Metalloenzyme, die in der menschlichen Atmungskette beteiligt sind. Obwohl die Amidfunktion selbst Metalle binden kann²⁵, werden Metallkationen meistens durch die Seitenkettenfunktionen der entsprechenden Aminosäuren mit einer bemerkenswerten Spezifität gebunden²⁶.

Die Spezifität und Affinität des Liganden zu einem Metallkation ist von den Eigenschaften des Metalls, aber auch von Ligandeneigenschaften selbst, abhängig. Während das Metallion in Größe, Ladung und Ligandenaustausch-Labilität variieren kann, so entscheidet die Faltung eines Proteins, seine Inflexibilität, aber auch die Eigenschaften der Seitenkettenfunktionen über eine mögliche gegenseitige Wechselwirkung²⁷.

Neben einkernigen Metalloenzymen, existieren auch einige mit zweikernigen Komplexen im aktiven Zentrum. Ein bekannter Vertreter ist das Hämerythrin oder auch die Ribonukleotid Reduktase in *E. coli*.

Die Natur verwendet ausschließlich Ribosomen zur Synthese von linearen Peptiden. Im Laufe der Evolution wurden diese linearen Bausteine zu größeren geordneten Aggregaten gefaltet. Das größte Hindernis einer künstlichen Proteinsynthese ist das mangelnde Verständnis, wie aus einem linearen Polypeptid eine organisierte dreidimensionale Struktur entsteht. Während heutzutage größtenteils die Prinzipien der Bildung von Sekundärstrukturen verstanden ist, so ist das Zusammenspiel z.B. von van der Waals-Wechselwirkungen oder Coulomb-Kräfte zu höheren Aggregaten weitgehend unklar²⁸. Ebenso ist das Protein-Ligand-Bindungsverhalten noch ungeklärt²⁹.

Konformationsübergänge sowie Fehlfaltungen von Peptiden und Proteinen spielen eine entscheidende Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen³⁰. Bei der Alzheimer'schen Erkrankung sind Konformationsübergänge der löslichen β -Amyloid-Fibrillen zu einer aggregierten β -Faltblattstruktur entscheidend für die zerebralen Amyloidablagerungen³¹.

Es ist daher von großem Interesse mehr über Proteinfaltung und Ausbildung der Sekundärstruktur zu lernen. Ein Ansatzpunkt stellt in diesem Zusammenhang die Koordination an Metalle dar. Wie schon erwähnt, werden Metallkationen von Proteinen, d.h. durch die funktionellen Seitenketten der Aminosäuren, wie in *Abbildung 8* zu sehen ist, gebunden.

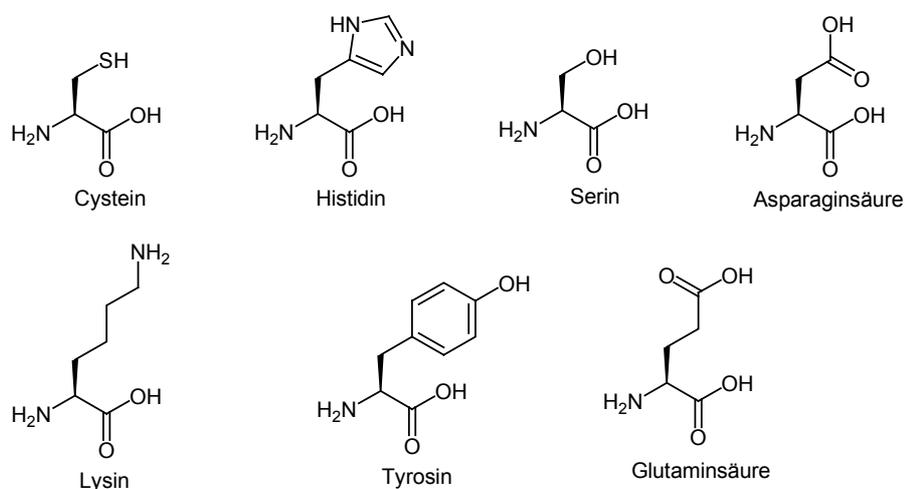


Abbildung 8: Natürliche Aminosäuren mit metallbindenden Seitenkettenfunktionen.

So wird beispielsweise Zink sehr oft in β -Schleifen- oder pseudo- β -Schleifen-Regionen über Thiolgruppen des Cysteins gebunden³². Durch die schleifenähnliche Region Tyr-Pro-Gly-Tyr wird Kupfer über den Sauerstoff der Tyrosin-Seitenkette, der N-terminalen NH_2 -Gruppe sowie über eine C=O-Gruppe fixiert³³ (*Abbildung 9*).

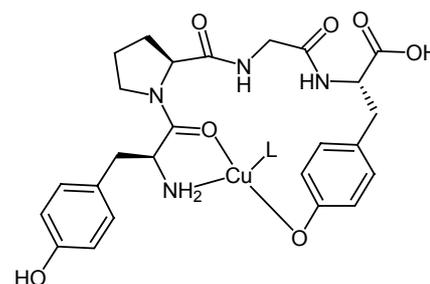


Abbildung 9: Tyr-Pro-Gly-Tyr-Sequenz.

Metall-Koordination ist daher eine Methode, um die Konformationen kleiner Peptide zu fixieren. Ein Vorteil hierbei ist die Einfachheit, mit der z.B. zyklische Strukturen gebildet werden können³⁴. Anstatt eine Schleifen-Struktur durch Ersatz von Wasserstoffbrücken-Bindungen durch kovalente Bindungen zu erreichen, kann eine Ringstruktur durch Koordination eines linearen Peptids an ein Metallzentrum erfolgen.

Ein Beispiel zur Bildung eines Metallacyclopeptids stellte *Constable et al.* vor. Ein Prolin enthaltendes poly-Glycin-Peptid wurde am N- sowie C-Terminus mit Terpyridinderivaten versehen. Durch Koordination an Fe^{2+} wurde im peptidischen Rückgrat eine Schleife ausgebildet, die durch den Einsatz von Prolin unterstützt wird. Dabei wurde ein isomerenreiner Komplex erhalten³⁵.

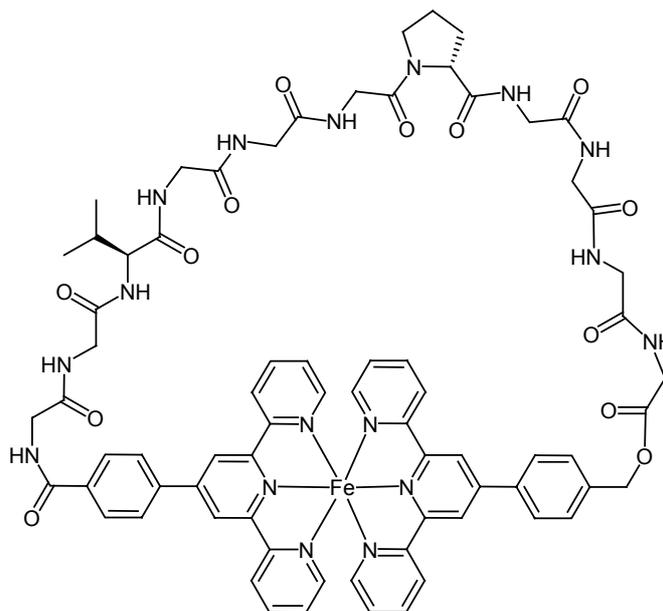


Abbildung 10: Metallacyclopeptid von *Constable et al.*

Fairlie zeigte, dass durch Koordination eines Peptids mit zwei Histidinen in Position i und $i+4$ an Pd(II) eine α -helikale Schleife ausgebildet wird^{106,105}.

Eine weitere Schleifenstabilisierung stellte *Imperiali et al.* vor. Hier wurden zwei metallbindende Bipyridine in den Peptidstrang eingebracht. Durch Koordination an Co^{2+} wird ein Zyklus ausgebildet. Gleichzeitig tritt eine Fluoreszenzunterdrückung von der Anthracen- zur Veratrol-Einheit hin auf. Im ungeordneten unkomplexierten Peptid tritt dagegen Fluoreszenz auf³⁶.

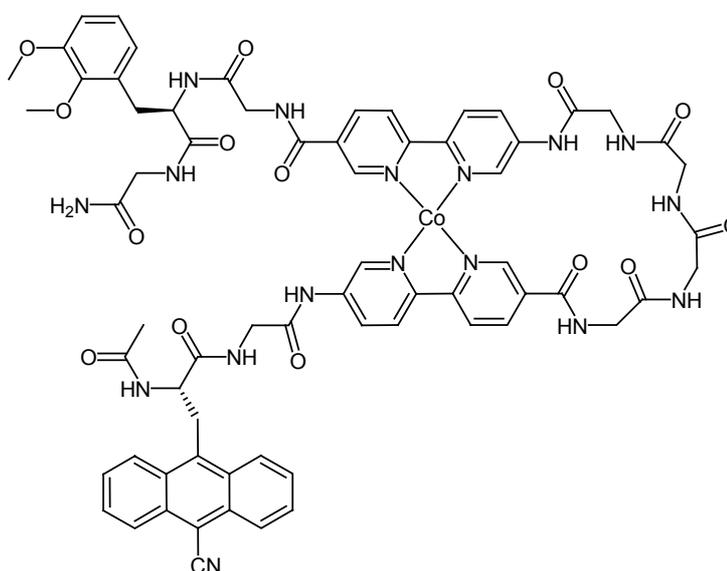


Abbildung 11: Peptidschleife von *Imperiali et al.*

Den bisher genannten Beispielen ist gemeinsam, dass diejenige Aminosäuresequenz die zu einer Schleife stabilisiert werden soll, direkt zwischen zwei metallbindenden Einheiten eingebracht wurde. Eine andere Möglichkeit ist, dass durch Metallkoordination im gesamten Peptidrückgrat eine α -helikale- oder eine β -Faltblattstruktur erzwungen wird.

Searle *et al.* beschrieben die Bildung einer β -Haarnadel-Struktur durch Koordination zweier Histidin-Imidazole an $Zn(II)$ ³⁷.

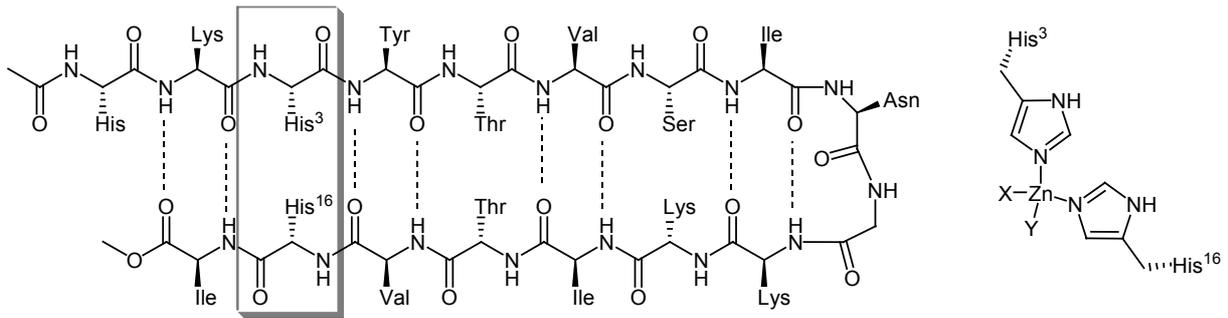


Abbildung 12: β -Haarnadelstruktur von Searle.

Bereits 1995 zeigten Kelly *et al.*, dass durch einfache Metallkoordination ein β -Faltblatt gebildet werden kann. Hierzu wurden zwei einfache Peptidstränge an Bipyridin angeknüpft und mittels $Cu(II)$ zum β -Faltblatt organisiert. Ohne Kupfer liegt das Peptid-Bipyridin-Peptid-Derivat ungeordnet vor³⁸.

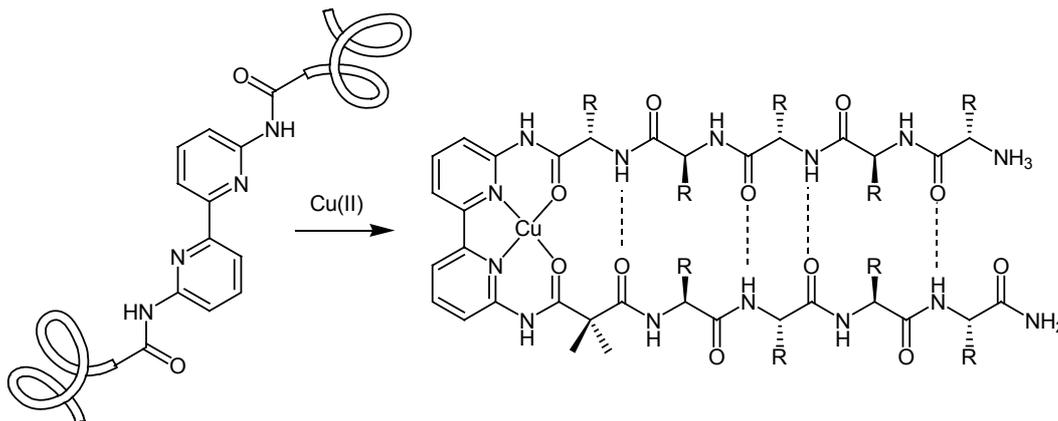


Abbildung 13: Kupfer stabilisiertes β -Faltblatt von Kelly *et al.*.

Neben den bisher vorgestellten einkernigen Komplexen wurden aber auch zweikernige Verbindungen aufgebaut. *Ogawa et al.* untersuchten den Elektronentransport entlang eines β -Faltblatt-Mimetikums. Hierzu wurden zwei Valylvaline an Bipyridin gebunden. Dieser Bipyridin-Ligand koordiniert an Ru(II)bis(bipyridin) unter Ausbildung eines kurzen β -Faltblatts. Nach Koordination eines C-Terminus an $\text{Co}^{\text{III}}(\text{NH}_3)_5$ kann ein photoinduzierter Elektronentransport von Ruthenium auf Cobalt beobachtet werden³⁹.

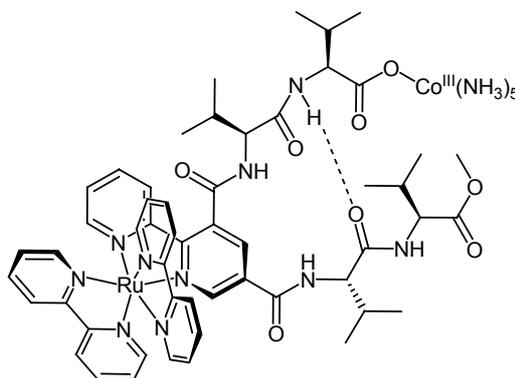


Abbildung 14: *Ogawa et al.*

Ein eindruckvolles Beispiel einer induzierten Sekundärstrukturbildung stellte *Ghadiri et al.* vor. Durch Koordination von vier 15-mer Pyridinderivaten an RuCl_2^{4+} wurde in allen vier Peptidrückgräten jeweils eine Helix induziert⁴⁰. Durch Verwendung von Bipyridin als metallbindende Einheit in 15-mer Peptidderivaten konnten sie des Weiteren ein Tripel-Helix-Bündel aufbauen⁴¹. Dieses Prinzip wurde weiter ausgebaut, indem sie ein lineares 17-mer in einer α -Helix stabilisierten. Hierzu wurde innerhalb des Peptids in 1,4-Abstand Histidin und Cystein oder Histidin und Histidin eingebaut. Durch Zugabe von Cd-, Cu-, Zn- oder Ni-Salzen konnte eine unterschiedlich starke Verdrillung induziert werden⁴².

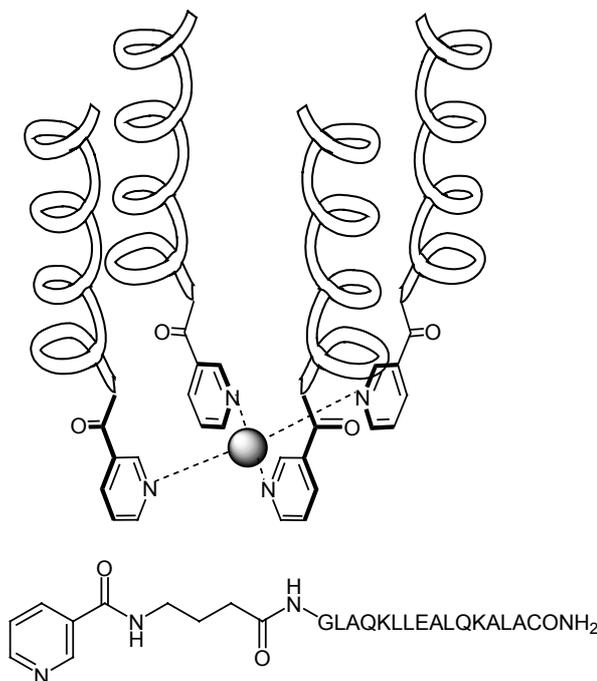


Abbildung 15: *Ghadiris* vierfach helikales System.

Ähnliche Ergebnisse erhielt *Sasaki*. Er konnte ebenfalls ein dreifaches α -Helix-Bündel stabilisieren. Dazu benutzte er drei identische 15-mer Peptide die aus Alanin, Glutaminsäure, Glutamin und Leucin aufgebaut und am C-Terminus jeweils mit einer Bipyridin-Einheit versehen sind. Diese drei linearen Peptide wurden an Fe^{2+} koordiniert und dadurch wurde in jedem Strang eine α -Helix induziert⁴³.

Collagen besteht aus drei linksgängigen Polyprolin-Helices der Sequenz (Gly-X-Y)_n. *Koide et al.* nahmen dies als Vorbild und bauten poly-Prolin-Glycin-Derivate auf, die N-terminal mit Bipyridin versehen sind. Ebenfalls durch Koordination an Fe²⁺ konnte eine Tripel-Helix erzeugt werden⁴⁴.

Hopkins et al. konnten durch den Einbau von unnatürlichen Aminosäuren mit Metall-bindenden Einheiten im Peptidrückgrat Helizität induzieren⁴⁵.

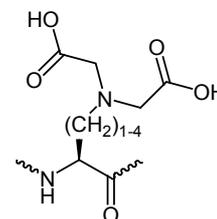


Abbildung 16: Eine unnatürliche Aminosäure von Hopkins.

Die bisher vorgestellten Arbeiten verdeutlichen, dass Stickstoff als Donor-Atom vielseitig benutzt wurde und wird. Daneben sind aber auch Liganden mit Sauerstoff als Donor⁴⁶, Liganden mit sowohl Sauerstoff- als auch Stickstoff als Donor-Atomen⁴⁷ oder auch Phosphan-Donoren⁴⁸ geeignet um Übergangsmetalle zu binden.

Gilbertson et al. verwendeten hierzu Phosphinoserin-Derivate, die innerhalb eines Peptidstrangs eingeknüpft werden. Im aufgeführten Beispiel kommt es nach Koordination an Rhodium zur Bildung einer α -helikalen Struktur⁴⁹.

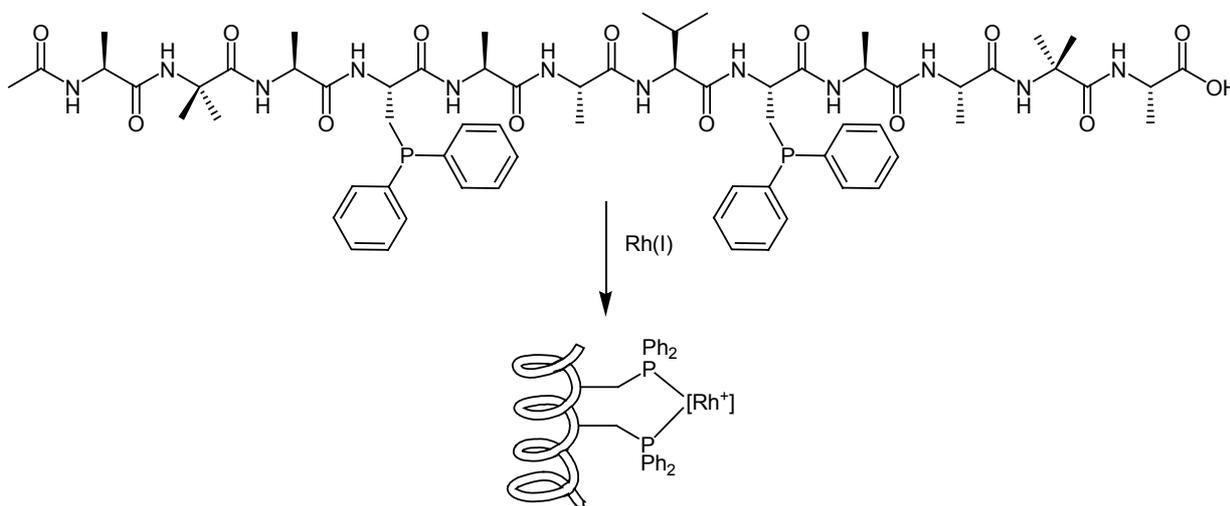


Abbildung 17: Ausbildung einer α -helikalen Struktur mittels Phosphinoserin.

Dieses Konzept wurde weiterverfolgt und ein chiraler Katalysator zur Addition von Dimethylmalonat mit Cyclopentylacetat in Gegenwart von Pd(II) entwickelt. Es konnten ee-Werte bis 95 % erzielt werden⁵⁰.

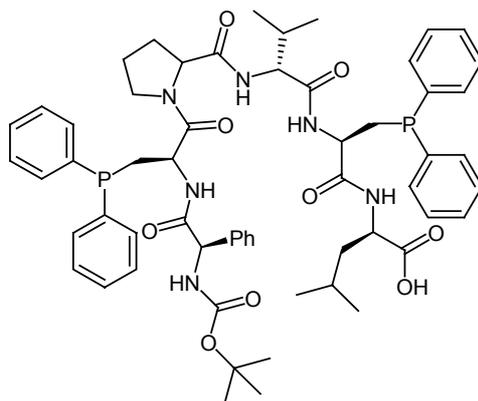


Abbildung 18: Ligand des asymmetrischen Katalysators von *Gilbertson*.

Peptid-Metall-Komplexe können auch dazu benutzt werden, um pinzettenartige Moleküle aufzubauen. Mit diesen molekularen Klammern wird die Bindung, d.h. die Erkennung von Anionen⁵¹, Kationen⁵² oder selbst Aminosäuren bzw. kurzen Peptide untersucht⁵³.

2 Aufgabenstellung

Es zeigte sich, dass durch Metall-Koordination verschiedene Peptid-Sekundärstrukturen erzeugt oder stabilisiert werden können.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Stabilisierung von Peptid-Sekundärstrukturen, insbesondere mit der Darstellung von Metallacyclopeptiden. Hierbei sollen Peptidstrukturen stabilisiert werden, die bioaktive Konformationen in natürlich vorkommenden Proteinen einerseits durch ihre Sequenz, andererseits durch ihre Sekundärstruktur imitieren.



Abbildung 19: Schleifenausbildung durch Metallkoordination.

Aufbauend auf den Ergebnissen von *Albrecht/Spieß* zur Darstellung von Metallacyclopeptiden mit nicht-funktionellen Seitenketten, sollen kurze Peptidsequenzen aufgebaut werden, die in ihren Seitenketten funktionalisiert sind. Hierzu werden biologisch aktive Sequenzen aus natürlich vorkommenden Cyclopeptide verwendet.

Die Aminosäurenstränge sollen an fester Phase aufgebaut werden, um eine möglichst schnelle und effektive Synthese zu gewährleisten. Anschließend sollen die metallbindenden Einheiten angeknüpft werden. Mit diesen Peptid-verbrückten Liganden werden Komplexierungsstudien an Übergangsmetalle vorgenommen.

Hierbei ist von Interesse, Metallzentren mit unterschiedlicher Koordinationsgeometrie zu verwenden, um dadurch eine verschiedenartige Konformation am Peptidrückgrat zu erhalten. Des Weiteren sollen neue Erkenntnisse zur Stereokontrolle bei der Komplexbildung gesammelt werden.

3 Molybdän(VI)dioxo - Metallacyclopeptide

Die Koordination von Peptiden an Metallzentren erfordert geeignete Metallbindungsstellen bzw. geeignete Ligandfunktionen. Von Vorteil sind hier oft mehrzählige Chelatliganden, da diese stärkere Bindungskonstanten im Vergleich zu monodentaten Liganden besitzen⁵⁴. Ein Blick in die Natur zeigt, dass Brenzkatechine⁵⁵ besonders gute metallbindende Liganden sind. Brenzkatechine finden sich in den Siderophoren⁵⁶ wieder. Dies sind von Bakterien erzeugte Verbindungen, um Fe(III) zu binden. Einer der wichtigsten Vertreter ist Enterobactin, ein zyklischer Triester aus 2,3-Dihydroxybenzoyl-L-serin mit der bisher stärksten Bindungskonstante von $K_f = 10^{49}$ für Fe(III)-Ionen⁵⁷. Neueste Erkenntnisse zeigen, dass sich Muscheln mittels Brenzkatechin-Derivate an ihrer Umgebung festklammern⁵⁸.

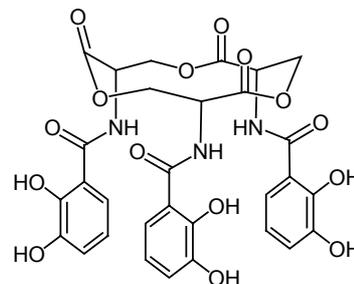


Abbildung 20: Enterobactin.

Albrecht konnte zeigen, dass Bisbrenzkatechin-Derivate mit Ti(IV)-Ionen zweikernige, zweisträngige bzw. dreisträngige Komplexe bilden⁵⁹. Arbeiten von *Duhme*⁶⁰ und *Albrecht*⁶¹ zeigen weiterhin, dass Brenzkatechin-Liganden geeignet sind um Molybdän(VI)dioxo-Komplexe zu bilden.

Duhme et al. gelang es durch Koordination von H_4L an Molybdän(VI)dioxo einen einkernigen oktaedrischen Komplex darzustellen. Wird dagegen bei H_4L eine Pentylkette als Spacer zwischen den beiden Brenzkatechinamiden eingeführt, so entsteht ein zweikerniger doppelt-helikaler Komplex.

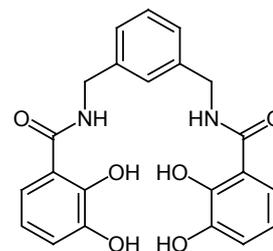


Abbildung 21: H_4L von *Duhme*.

Albrecht / Spieß konnten ferner durch Koordination eines Valylvalylvalin-verbrückten Bisbrenzkatechin-Derivats an Molybdän(VI)dioxo ein Metallacyclopeptid darstellen⁶². Die beiden Brenzkatechine werden hierbei in Form von 2,3-Dihydroxybenzoesäure an den N-Terminus und als 2,3-Dihydroxybenzylamin an den C-Terminus des Peptids angeknüpft.

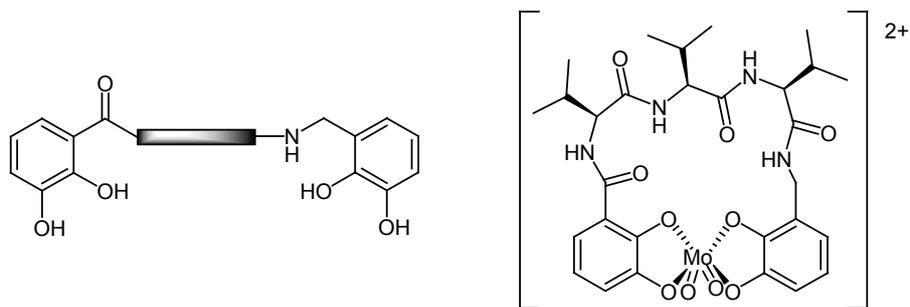


Abbildung 22: Links: Schematische Darstellung eines Bisbrenzkatechin-verbrückten Peptids, rechts: VVV-Metallacyclopeptid.

Molybdän(VI)dioxo ist hierbei 6-fach koordiniert und geht bevorzugt eine oktaedrische Koordinationsgeometrie ein. Bei der Komplexierung eines directionalen chiralen Bisbrenzkatechin-Liganden an Mo(VI)O₂ können deshalb drei Enantiomeren-Paare aus sechs Diastereomeren entstehen (Abbildung 23).

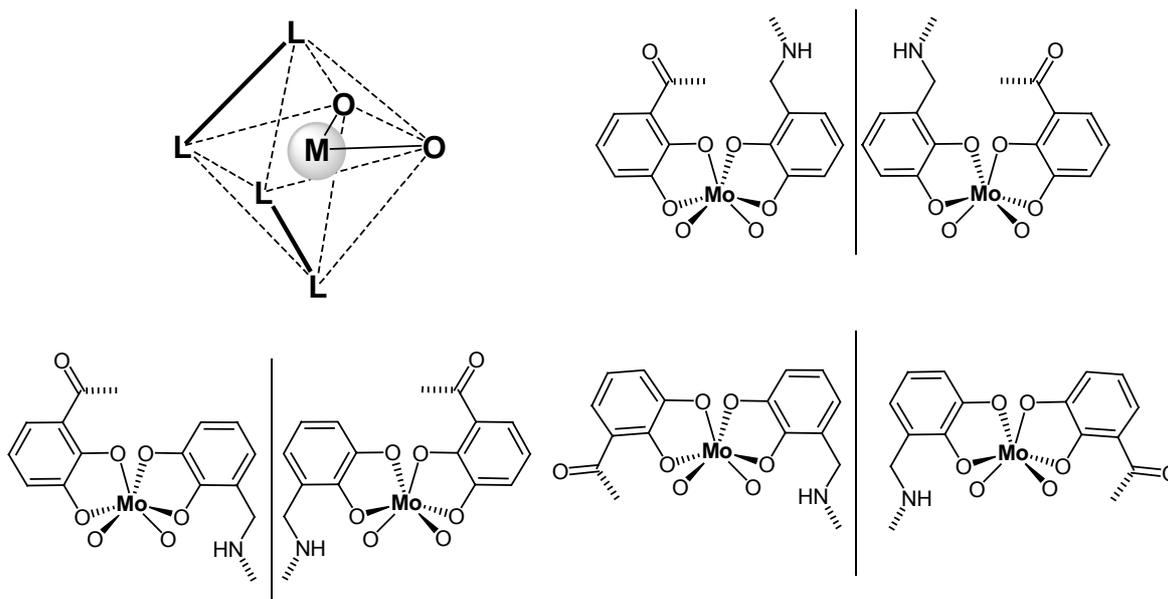


Abbildung 23: Koordinationsgeometrie an Molybdän(VI)dioxo.

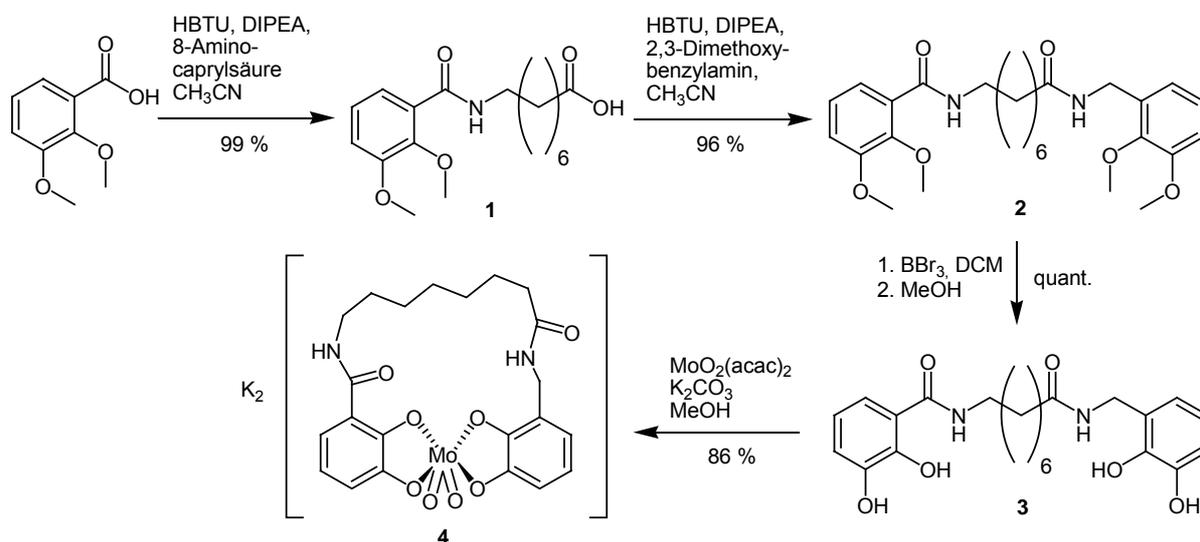
3.1 Alkyl-verbrückte Bisbrenzkatechine

Die Bioaktivität eines Peptids resultiert zu einem Großteil aus den chemischen Eigenschaften der Seitenketten der Aminosäuren. Bevor jedoch Aminosäuresequenzen mit funktionellen Seitenketten fixiert werden, wird zuerst die Komplexbildung von Alkylaminosäuren-Derivaten an Molybdän(VI)dioxo näher untersucht. Hierzu wird die Alkylaminosäure zwischen zwei Brenzkatechin-Einheiten eingebracht und durch Komplexbildung an Molybdän(VI)dioxo als Schleife stabilisiert.

Die Alkylaminosäuren-Derivate dienen als Modellverbindungen und entsprechen in der Kettenlängen einem Tri- bzw. Tetrapeptids. Im Gegensatz zu allen natürlichen Aminosäuren (außer Glycin) besitzen diese Modellverbindungen keine Seitenkettenfunktionen.

3.1.1 Synthese eines N/C-Bisbrenzkatechin-Tripeptid-Analogen

Die 8-Aminocaprylsäure, die der Kettenlänge eines Tripeptids entspricht, wird im ersten Schritt mit 2,3-Dimethoxybenzoesäure zum Veratrol-Derivat **1** umgesetzt, welches in 99 % Ausbeute erhalten wird.



Schema 1: Darstellung und Komplexbildung des Tripeptid-Analogen **3**.

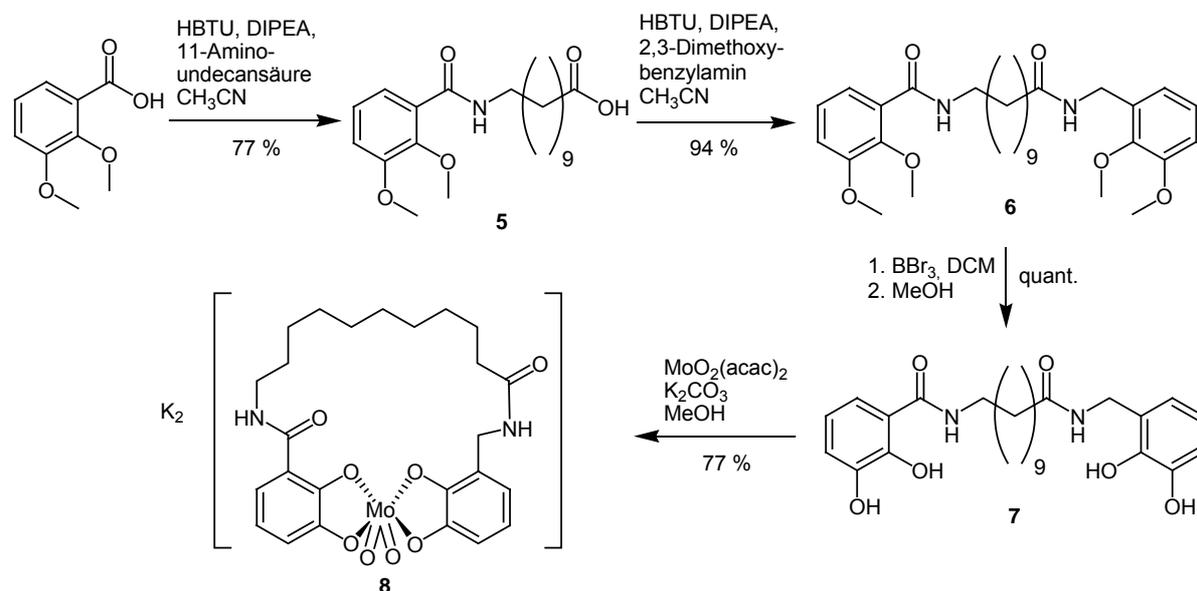
Nach Aktivierung mit HBTU⁶³ in Gegenwart von DIPEA knüpft man das zweite Veratrol in Form von 2,3-Dimethoxybenzylamin an. Das Bisveratrol-Derivat **2**, welches in 96 % Ausbeute zugänglich ist, wird mit BBr₃ in DCM quantitativ zum freien Liganden **3** entschützt.

Zur Darstellung des Molybdän-Komplexes **4** wird **3** in Methanol gelöst und mit K_2CO_3 und $MoO_2(acac)_2$ versetzt. Die Komplexbildung verläuft in sehr guten 86 % Ausbeute. Ausgehend von 8-Aminocaprylsäure lässt sich der Komplex **4** in einer Gesamtausbeute von 82 % darstellen.

Während im 1H -NMR Spektrum des freien Liganden die benzyliche Methylen-Einheit bei $\delta = 4.52$ ppm als Singulett erscheint, spaltet dieses Signal beim Komplex **4** in zwei Multipletts bei $\delta = 4.44$ und 4.31 ppm auf. Durch die räumliche Fixierung sind beide Protonen nicht mehr chemisch äquivalent und zeigen daher im 1H -NMR Spektrum zwei Signalsätze. Das negative ESI-Massen-Spektrum zeigt eindeutig dem Isotopenmuster entsprechende Signale bei $m/z = 581$ für den Komplex $[(4)-K]^+$ und bei $m/z = 543$ für den Komplex $[(4)-2K+H]^+$. Im IR-Spektrum ist die typische cis-Molybdändioxo-Schwingung⁶⁴ bei $\nu = 896$ und 863 cm^{-1} zu beobachten.

3.1.2 Synthese eines N/C-Bisbrenzkatechin-Tetrapeptid-Analogen

Der Länge eines Tetrapeptids, entspricht die Kettenlänge von 11-Aminoundecansäure.



Schema 2: Darstellung und Komplexbildung des Tetrapeptid-Analogen **7**.

Hierzu wird zuerst die 11-Aminoundecansäure mit 2,3-Dimethoxybenzoesäure zum Mono-Veratrol **5** umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung erhält man einen farblosen Feststoff in

77 % Ausbeute. Die Säure **5** wird mit HBTU aktiviert und durch Reaktion mit 2,3-Dimethoxybenzylamin zum Methylether geschützten Bisveratrol-Derivat **6** in 94 % Ausbeute aufgebaut. Die anschließende Freisetzung der Phenole erreicht man quantitativ mit BBr_3 in DCM. Zur Komplexbildung wird die methanolische Lösung von **7** mit K_2CO_3 und $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ versetzt. Nach Reinigung über Sephadex LH 20 mit Methanol erhält man den roten Komplex **8** in 77 % Ausbeute.

Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des Komplexes **8** zeigt ebenso wie beim Komplex **4** eine Separation der benzylicchen Protonen. Während im freien Ligand **7** bei $\delta = 4.40$ ppm ein Singulett für beide Protonen zu erkennen ist, wird diese chemische Äquivalenz durch die räumliche Fixierung der Alkylkette im Komplex **8** aufgehoben und man erkennt bei $\delta = 4.33$ und 4.29 ppm zwei Singulets für beide Protonen. Im negativ ESI-Massenspektrum sind bei $m/z = 623$ $[(\mathbf{8})\text{-K}]^-$ und $m/z = 585$ $[(\mathbf{8})\text{-2K+H}]^-$ dem Isotopenmuster entsprechende Signale des Molybdän(VI)dioxo-Komplexes zu erkennen. Die zwei Banden bei $\nu = 894$ und 860 cm^{-1} im IR-Spektrum entsprechen der cis- MoO_2 -Schwingung.

3.1.3 Synthese eines Seitenketten/C-Bisbrenzkatechin-Analogon

In den bisherigen Kapiteln wurden die Brenzkatechine an den N- und C-Terminus angebracht. Im Folgenden wird eine Modellverbindung für ein Bisbrenzkatechin-verbrücktes Tripeptid vorgestellt, das N-terminal verlängert werden kann. Dies bedeutet, dass die Brenzkatechine an die letzte Aminosäure i des C-Terminus und an die Säurefunktion der Seitenkette der drittletzten Aminosäure $i-2$ angeknüpft werden müssen. Daher wird für diesen Fall nicht eine Aminoalkylcarbonsäure, sondern eine Dialkylsäure benutzt.

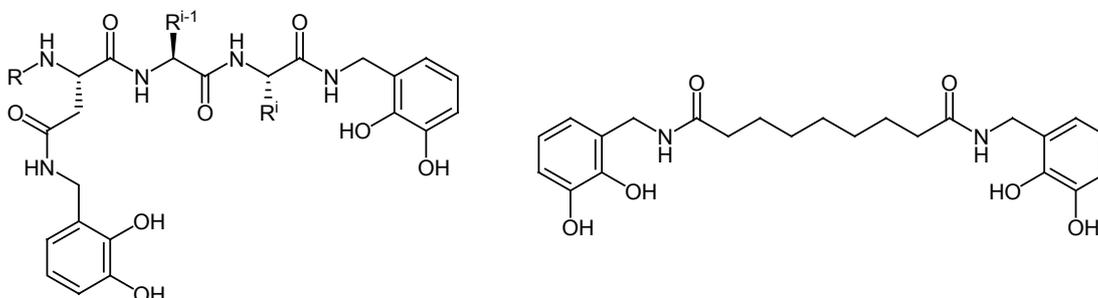
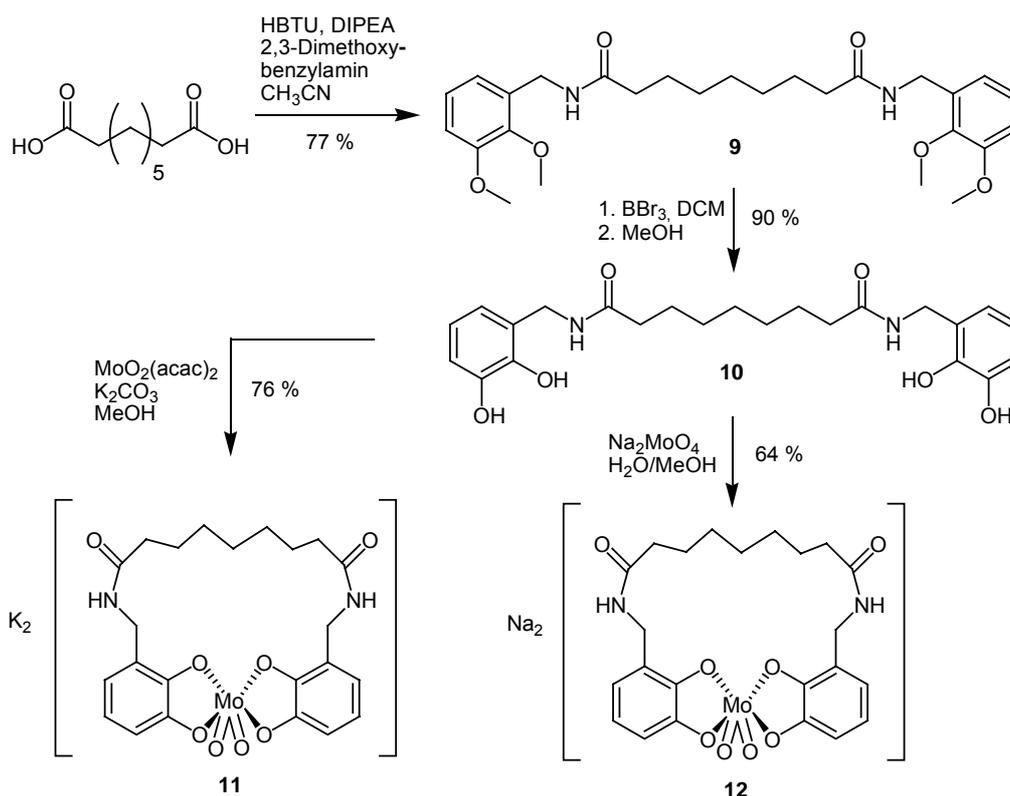


Abbildung 24: Systematische Darstellung des Seitenketten/C-Bisbrenzkatechin Analogon.

Hierzu wird Azeleinsäure mit 2,3-Dimethoxybenzylamin zum geschützten Bisbrenzkatechin-Derivat **9** in 77 % Ausbeute umgesetzt. Die folgende Entschützung der Methylether zum freien Ligand **10** gelingt mit BBr_3 in DCM zu 90 %.

Der Ligand **10** wird in Methanol zusammen mit K_2CO_3 und $MoO_2(acac)_2$ gerührt und der entstehende Komplex wird über Sephadex LH 20 gereinigt. Den tiefroten Komplex **11** erhält man in 76 % Ausbeute. Das negativ ESI-MS-Spektrum zeigt ein Signal bei $m/z = 557.3$ $[(11)-K]^-$, das eindeutig dem Komplex zuzuordnen ist. In einem zweiten Ansatz wird der Ligand **10** in Methanol gelöst und mit einer wässrigen Na_2MoO_4 Lösung versetzt. Der entstehende Komplex **12** wird nach Reinigung über Sephadex LH20 in 64 % Ausbeute erhalten.

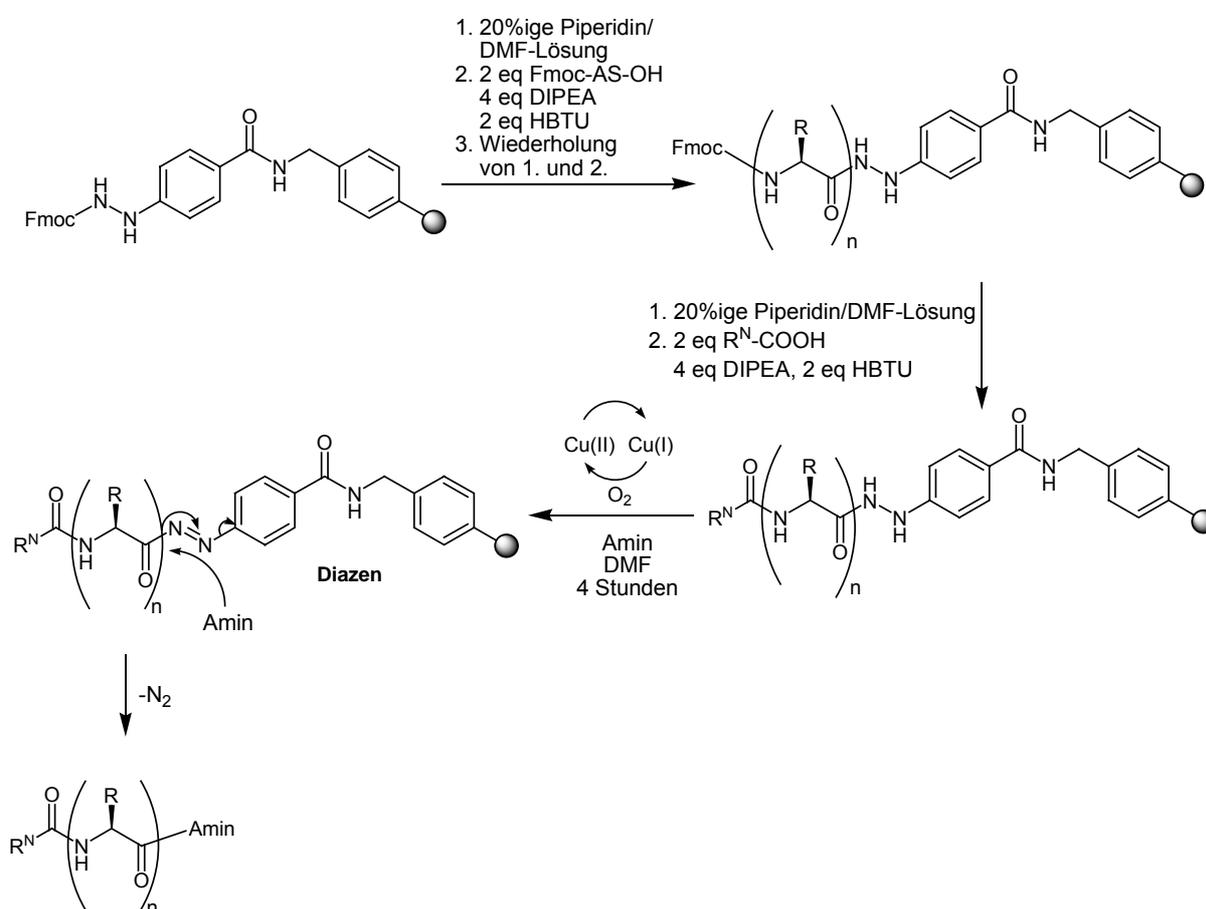


Schema 3: Synthese eines Azeleinsäure-verbrückten Bisbrenzkatechin-Derivats **10** und der entsprechenden Molybdän(VI)dioxo Komplexe **11** und **12**.

Das Prinzip, durch Metallkoordination einen Makrozyklus zu bilden, stellte sich als sehr effektive Methode heraus. Aufbauend auf den bisherigen Ergebnissen soll im folgenden dieses Prinzip auf Peptid-verbrückte Bisbrenzkatechin-Derivate angewendet werden, deren Aminosäuren teilweise in den Seitenketten funktionalisiert sind. Die entsprechenden Oligopeptide werden an fester Phase aufgebaut, da dies eine schnelle und effektive Methode ist.

3.2 Festphasensynthese der Liganden

Die linearen Peptid-Liganden, die die Grundlagen der im Folgenden vorgestellten Metallacyclopeptide sind, werden alle an fester Phase aufgebaut. Hierfür eignet sich besonders ein Harz mit Hydrazinobenzoyl-Linker⁶⁵. Dieser kann unter sehr milden Bedingungen in Gegenwart von Kupfer(II)ionen mit Luftsauerstoff oxidiert werden. Durch simultanen Angriff eines geeigneten Nucleophils, z.B. einesamins oder Alkohols, am entstehenden Diazen wird das Peptidamid bzw. der Peptidester gebildet und gleichzeitig vom Harz freigesetzt. Vorteil dieser Methode ist, dass alle gängigen Schutzgruppen gegenüber den Abspaltungsbedingungen stabil sind und die anschließende Amid- bzw. Esterbildung simultan erfolgen.



Schema 4: Festphasensynthese an 4-Fmoc-Hydrazinobenzoyl Harz.

Der Aufbau des Peptids wird durch sukzessive Ankupplung von N-terminal Fmoc-geschützten Aminosäuren realisiert. Im ersten Schritt muss die Fmoc-Schutzgruppe vom Harz entfernt werden. Diese wird hier und im Folgenden stets mit einer 20 %igen Piperidin /

DMF-Lösung abgespaltet. Da die Amidbildungen nahezu quantitativ durchzuführen sein sollten, wird der C-Terminus zuvor mit einer geeigneten Kupplungsreagenz⁶⁶ aktiviert. Hierzu werden 2 eq der Aminosäure in Gegenwart von 4 eq DIPEA (Hünig's Base) mit 2 eq HBTU in DMF umgesetzt. Der Zyklus von Fmoc-Schutzgruppenabspaltung und Kupplung der folgenden Aminosäure wird so oft wie nötig wiederholt. Im letzten Schritt wird der freie N-Terminus durch Amidbildung mit einer organischen Säure, z.B. 2,3-Dimethoxybenzoesäure, abgeschlossen. Die Abspaltung des Peptids vom Harz gelingt durch Oxidation des Hydrazins durch Luftsauerstoff unter Kupfer-Katalyse. Das entstehende Diazen wird durch ein Nukleophil, z.B. ein primäres Amin, angegriffen und unter Stickstoffaustritt das C-terminal funktionalisierte Peptid freigesetzt.

Waldmann et al. zeigten, dass dieser Linker auch benutzt werden kann, um Ester durch Zugabe eines Alkohols aufzubauen. Neben der oben beschriebenen Methode, kann dieser Linker auch mit NBS in Pyridin in kurzer Zeit oxidiert werden⁶⁷.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit, ist die Synthese zyklischer Peptide. Entschützt man den N-Terminus, so kann die entstandene freie Aminofunktion als intramolekulares Nukleophil wirken und ein Cyclopeptid entsteht⁶⁸.

3.3 Segetaline

Segetaline sind Cyclopeptide, die aus den Samen der Kuhrade *Vaccaria Segetaris* isoliert wurden. Die Samen wirken östrogenähnlich und werden in der chinesischen Hausmedizin gegen Brustschmerzen sowie zur Anregung der Menstruationsblutung und der Muttermilchsekretion angewendet. *Morita et al.* konnten aus den Samen vier Cyclopeptide isolieren und deren Struktur bestimmen. Dies sind zum einen das Segetalin A cyclo(Gly-Val-Pro-Val-Trp-Ala)⁶⁹, das Segetalin B cyclo(Gly-Val-Ala-Trp-Ala) und die beiden Cycloheptapeptide Segetalin C cyclo(Gly-Leu-His-Phe-Ala-Phe-Pro) und Segetalin D cyclo(Gly-Leu-Ser-Phe-Ala-Phe-Pro)⁷⁰.

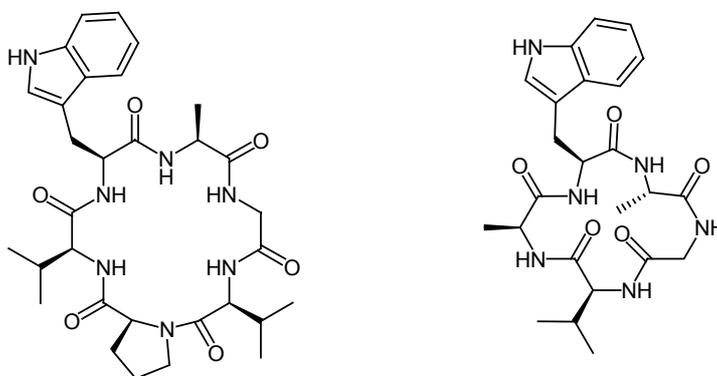


Abbildung 25: Links: Segetalin A, rechts: Segetalin B.

In Testversuchen an weiblichen Ratten, deren Eierstöcke entfernt wurden, konnte gezeigt werden, dass nur das Cyclohexapeptid Segetalin A sowie das Cyclopentapeptid Segetalin B östrogenähnliche Aktivität besitzen. Hierbei wurde nach Gabe der Segetaline eine Gewichtszunahme der Gebärmuttern beobachtet. In den Segetalinen A und B ist im Gegensatz zu den Segetalinen C und D, die Aminosäuresequenz Trp-Ala-Gly-Val vorhanden, die schließlich für die biologische Aktivität verantwortlich ist. Ein Strukturvergleich der Segetaline A und B durch NMR Spektroskopie zeigt, dass die Isopropyl-Gruppe der Valineinheiten nicht gleich orientiert sind. Dies lässt vermuten, dass das Valin nur einen geringen Einfluss auf die biologische Funktion hat.

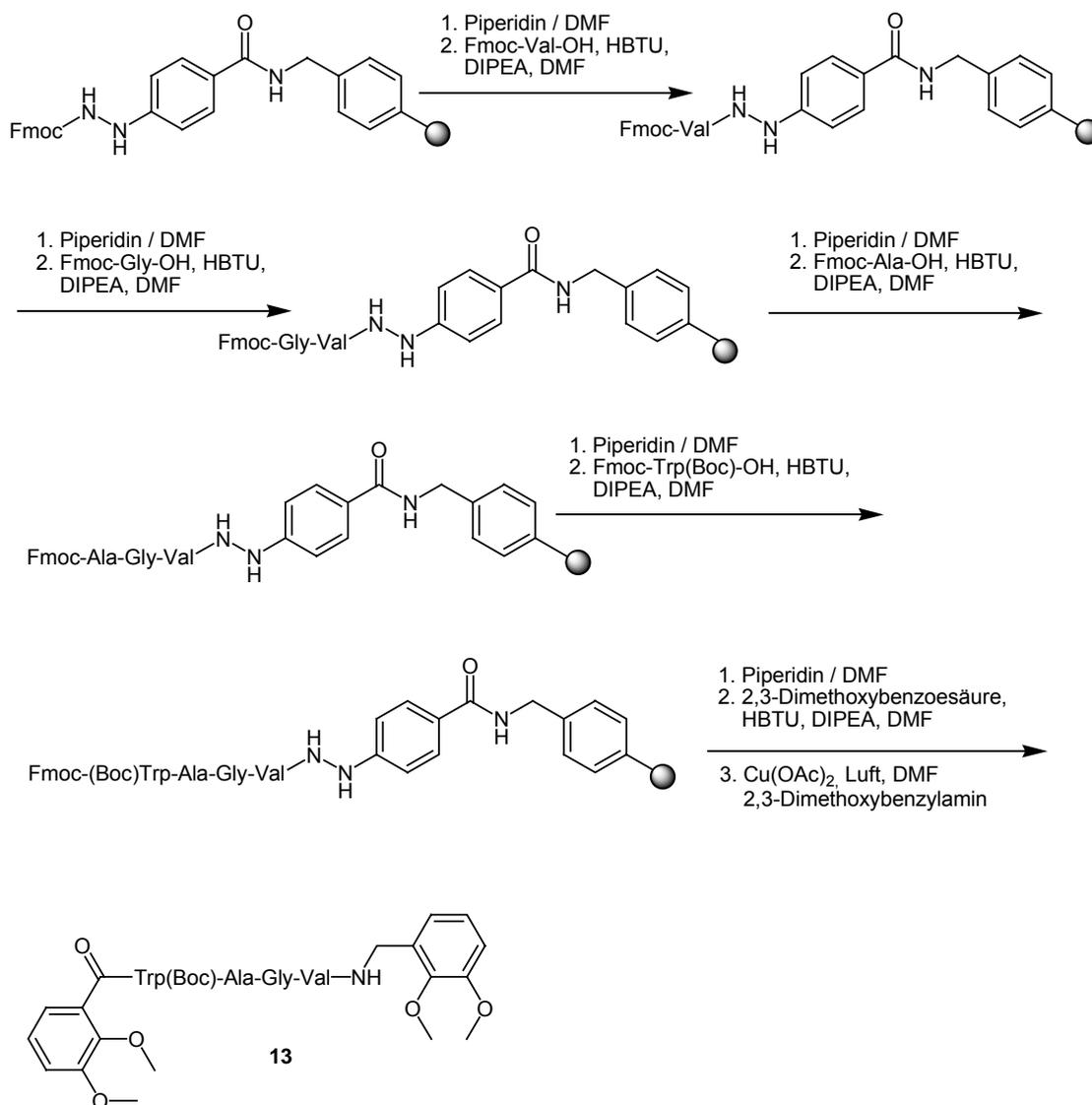
Sonnet et al. beschrieben 2001 die erste Totalsynthese von Segetalin A und zweier Derivate⁷¹.

3.3.1 Ein WAGV-verbrückter makrozyklischer Mo(VI)dioxo-Komplex

Bereits in der Diplomarbeit⁷² erfolgte die Darstellung des WAG-verbrückten Bisveratrols in Lösung beginnend mit 2,3-Dimethoxybenzoesäure durch sukzessive Anknüpfung der entsprechenden C-terminal freien Fmoc-Aminosäuren. In Analogie soll das WAGV-verbrückte Bisveratrol-Derivat **13** ebenso in Lösung dargestellt werden.

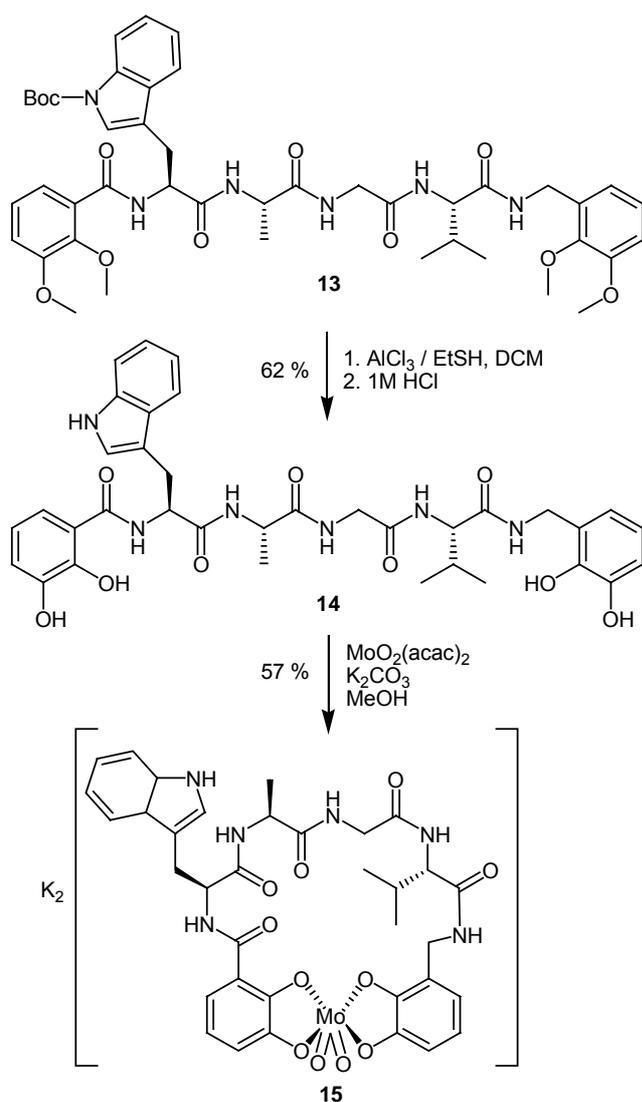
Im Gegensatz zum Tripeptid, treten allerdings bei der Darstellung des Tetrapeptids erhebliche Löslichkeitsprobleme auf, die eine Synthese in Lösung scheitern lassen.

Das Problem der Löslichkeit kann umgangen werden, indem man das Tetrapeptid an fester Phase aufbaut.



Schema 5: Synthese des WAGV-verbrückten Bisbenzocatechin-Derivats **13**.

Hierzu werden nacheinander die Aminosäuren Fmoc-Val-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Ala-OH und Fmoc-Trp(Boc)-OH an das Harz gebunden. Nachdem 2,3-Dimethoxybenzoesäure angekuppelt wurde, spaltet man das Tetrapeptid in Gegenwart von Cu(II)acetat unter gleichzeitiger Amidbildung mit 2,3-Dimethoxybenzylamin ab. Das geschützte Bisveratrol-Derivat **13** wird nach Säulenchromatographie an Kieselgel in 74 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.



Die Spaltung der Methylether, sowie die Freisetzung der Aminofunktion im Tryptophan-Indol-Ring gelingt mit AlCl_3 / Ethanthiol⁷³. Als Co-Lösungsmittel zum Lösen des geschützten Liganden **13** dient DCM. Nach drei Tagen Reaktionszeit und Hydrolyse des AlCl_3 mit 1M HCl erhält man den freien Liganden **14** in 62 % Ausbeute. Die Umsetzung zum Metallazyklus gelingt durch einfaches Mischen des Liganden **14** mit K_2CO_3 und $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ in Methanol bei Raumtemperatur. Die Lösung färbt sich nach Zugabe sofort tief rot. Nach Filtration über Sephadex LH20 mit Methanol wird das Metallacyclopeptid **15** als roter Feststoff in 57 % Ausbeute erhalten.

Schema 6: Darstellung des WAGV-Metallacyclopeptids **15**.

Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **15** in D_2O zeigt alle charakteristischen aromatischen Protonen bei δ [ppm] = 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 (pseudo-t, $J = 7.2, 6.9$ Hz, 1H), 7.03 (pseudo-t, $J = 9.0, 6.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.16, 1.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.55 (pseudo-t, $J = 8.4, 7.9$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.49-6.42 (m, 3H). Bei $\delta = 1.10$ (d, $J = 7.4$ Hz, 3H) und 0.68 (br. s, 6H) sind die CH_3 -Gruppen des Alanin und Valin

sichtbar. Des Weiteren sind bei $\delta = 4.04$ (m, 3H) und 3.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H) die diastereotopen Glycin Protonen, sowie die Protonen der benzylichen CH_2 -Gruppe zu erkennen. Im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des freien Liganden **14** in CD_3OD ist die Methyleinheit des Glycins bei $\delta = 4.43$ und 4.30 ppm und die Protonen der benzylichen Methylengruppe bei $\delta = 4.34$ ppm zu erkennen. Diese deutliche Hochfeld-Verschiebung im Komplex **15** beruht einerseits auf dem Wechsel des Lösungsmittels, aber vor allem auch auf die räumliche Stabilisierung des Peptidrückgrats im Metallacyclopeptid **15**.

Im ESI-Massenspektrum ist eindeutig zu erkennen, dass es sich um einen Metallazyklus mit einem Metall / Ligand-Verhältnis von 1:1 handelt. Die dominierenden Signale sind bei $m/z = 853$ [**(15)**-K] $^-$ für den einfach negativ geladenen Komplex mit Kalium als Gegenion und bei $m/z = 407$ [**(14)**] $^{2-}$ für den zweifach negativ geladenen Komplex zu erkennen.

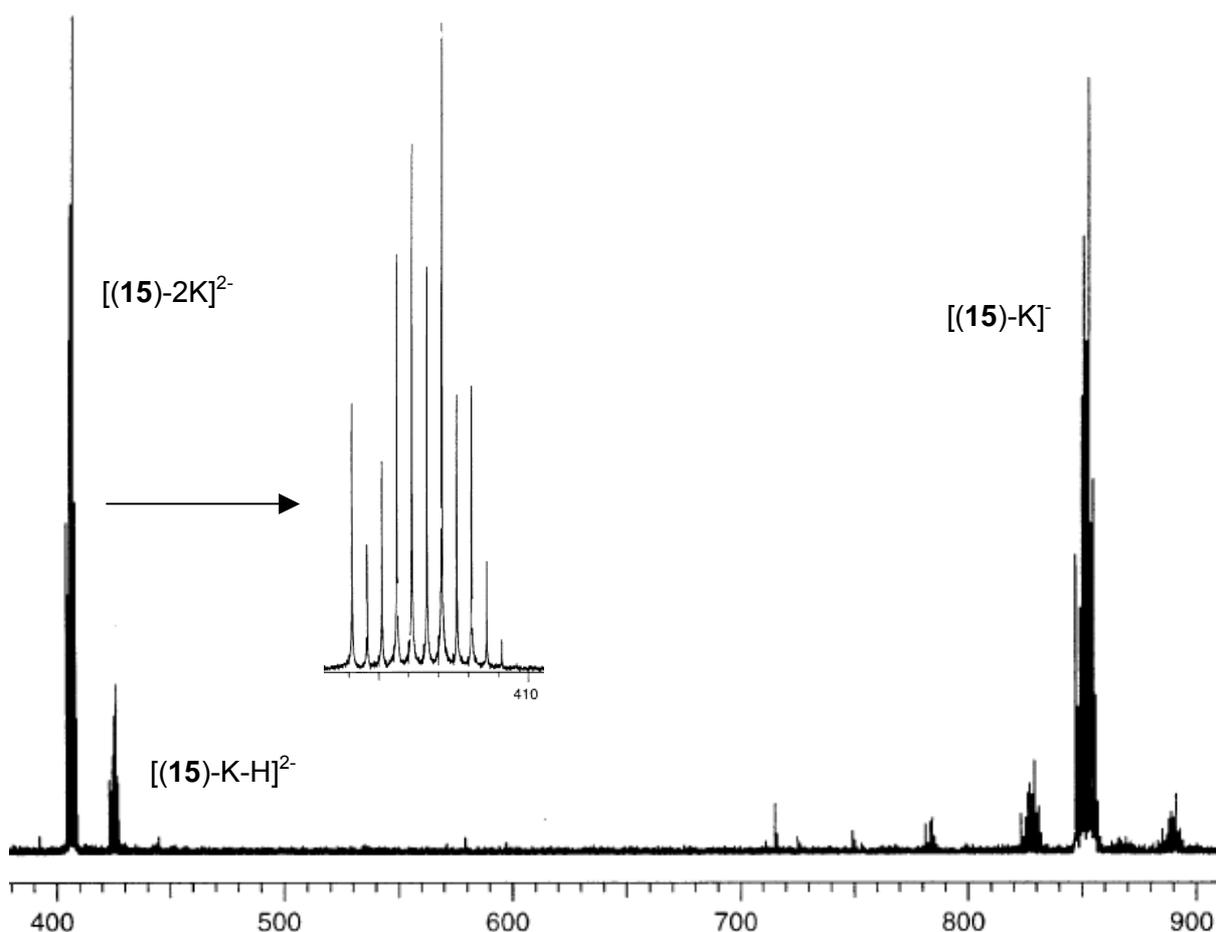


Abbildung 26: Abbildung des negativ ESI-Massenspektrum von **15** mit Isotopenmuster.

3.4 Integrine

Physiologische Prozesse sind von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen entscheidend geprägt. An solchen Wechselwirkungen sind Oberflächenrezeptoren wie die Integrine beteiligt⁷⁴.

Die Embryogenese, Zelldifferenzierung, Wundheilung, Hämostase und Immunantwort sind einige Beispiele für Vorgänge, bei denen adhäsive Wechselwirkungen entscheidend mitwirken. Bei Verletzungen ermöglichen Wechselwirkungen mit den Proteinen der extrazellulären Matrix die Anheftung von Blutplättchen. Durch deren Aggregation wird eine Blutung gestoppt⁷⁵.

Leukozyten müssen sich auf ihrer Suche nach infektiösen Organismen einerseits frei bewegen, andererseits an verschiedenen Zellen binden können. Die Zelladhäsion ist auch in Signaltransduktionskaskaden und somit in der Informationsübertragung zwischen Zellen eingebunden. Die Bindung an die extrazelluläre Matrix kann zu einer Signalübertragung ins Innere der bindenden Zelle führen und dadurch Änderungen des zellulären Verhaltens hervorrufen⁷⁶. So kann es zum Unterbinden der Apoptose oder zu einer Wachstumssteigerung der Zelle kommen⁷⁷. Eine unkontrollierte Koagulation von Thrombozyten kann zu Schlaganfall, Embolie oder Herzinfarkt führen. Weiterhin sind solche Adhäsionsphänomene bei der Tumormetastatisierung von entscheidender Bedeutung.

Integrine sind heterodimere transmembrane Glycoproteine, die aus einer α - und β -Untereinheit bestehen⁷⁸. Beide Untereinheiten haben eine kurze membranständige und eine cytoplasmatische Domäne. Menschen besitzen mindestens 24 solcher Integrine, die oft an die gleichen Komponenten binden⁷⁹.

Eines dieser Integrine, das $\alpha_v\beta_3$ -Integrin, befindet sich auf fast allen Zellen mesenchymalen Ursprungs und spielt bei der Tumormetastatisierung, Angiogenese sowie der Zellapoptose eine entscheidende Rolle⁸⁰. Es wird auf vielen Tumorzellarten, wie Lungen-, Brust-, Blasen- und Prostatakarzinomen exprimiert.

Spezifische $\alpha_v\beta_3$ -Antikörper sind in der Lage die Angiogenese zu blockieren. Dadurch wird eine ausreichende Nährstoffversorgung des Tumors unterbrochen und weiteres Wachstum verhindert.

Ein zentrales Erkennungsmotiv, das in den meisten Matrixproteinen vorkommt, besteht aus der Aminosäuren-Sequenz Arg-Gly-Asp (RGD). Diese wird als universelle Zellerkennungssequenz bezeichnet und ist somit die Grundlage zur Entwicklung neuer Integrin-Antagonisten.

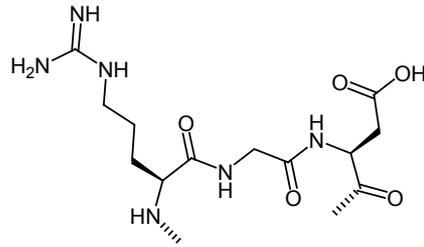


Abbildung 27: Die RGD-Sequenz.

Die RGD-Sequenz findet sich in Schlangengiften, z.B. Echistatin⁸¹. Diese Toxine greifen in die Blutgerinnungskaskade ein und rufen Blutungen hervor, die schließlich Herz-Kreislaufversagen zur Folge haben. Auch Blutegel verfügen über Polypeptide, die das $\alpha_{11b}\beta_3$ -Integrin blockieren und somit die Blutplättchenaggregation unterbinden.

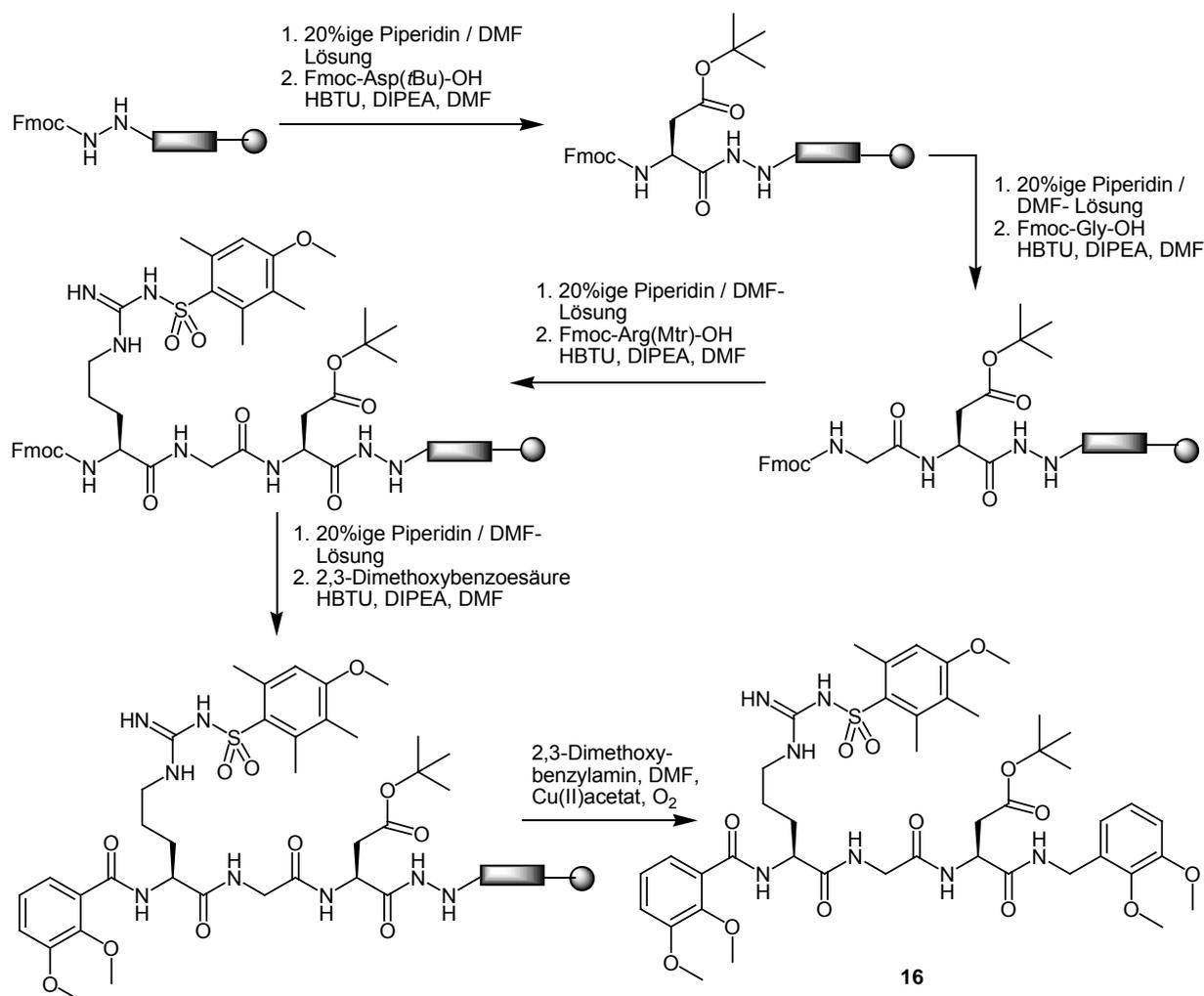
Es stellte sich heraus, dass sich die RGD-Sequenz in ihrer aktivsten Form im turn-Bereich einer flexiblen Schleife befindet. *Kessler et al.* zeigten, dass die zyklische RGD-Struktur *cyclo*(Arg-Asp-Gly-D-Phe-Val) biologisch weitaus wirksamer als die offenkettige ist. Eine Cyclopentapeptid-Struktur ist im Allgemeinen die bevorzugteste, um eine biologische Aktivität zu erhalten⁸². Diese Leitstruktur wurde von vielen Arbeitsgruppen näher untersucht und durch Modifikation oder Ersatz von Aminosäuren weitere Antagonisten erarbeitet⁸³.

Nun soll diese RGD-Sequenz als Brücke zwischen zwei Brenzkatechinen eingebracht werden, um durch Koordination an Molybdän(VI)dioxo ein Metallacyclopeptid mit einer Schleifenstruktur im Peptidrückgrat zu generieren.

3.4.1 Ein RGD-verbrückter makrozyklischer Mo(VI)dioxo-Komplex

Ziel ist es, ein RGD-verbrücktes Bisbrenzkatechin-Derivat zu synthetisieren, das durch Komplexbildung mit Mo(VI)dioxo in einem Zyklus fixiert werden soll. Aus der vorangegangenen Diplomarbeit ist bereits bekannt, dass eine lineare Synthese mit C-terminal freien Fmoc-Aminosäuren das geschützte RGD-Derivat **16** in maximal 43 % Ausbeute liefert.

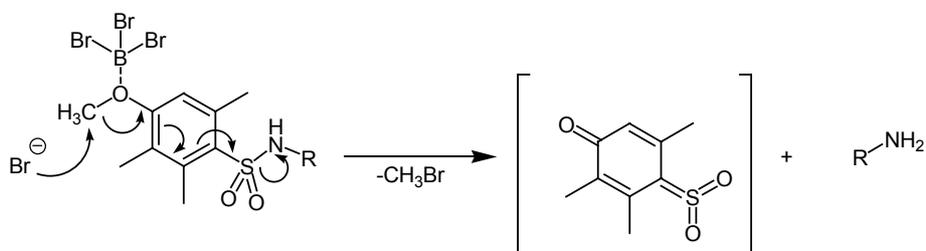
Die Festphasen-Synthese von **16** wird durch sukzessive Ankupplung der C-terminal freien Aminosäuren Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Arg(Mtr)-OH und schließlich der 2,3-Dimethoxybenzoesäure in Gegenwart von HBTU und Hünig's Base an 4-Fmoc-Hydrazinobenzoyl Harz erreicht. Die N-terminalen Fmoc-Schutzgruppen werden jeweils mit einer 20%igen Piperidin / DMF-Lösung abgespalten. Die Freisetzung des Peptids vom Harz gelingt bei gleichzeitiger Amidbildung mit 2,3-Dimethoxybenzylamin in Gegenwart von Kupfer(II)acetat und Luftsauerstoff.



Schema 7: Darstellung des geschützten RGD-Derivats **16**.

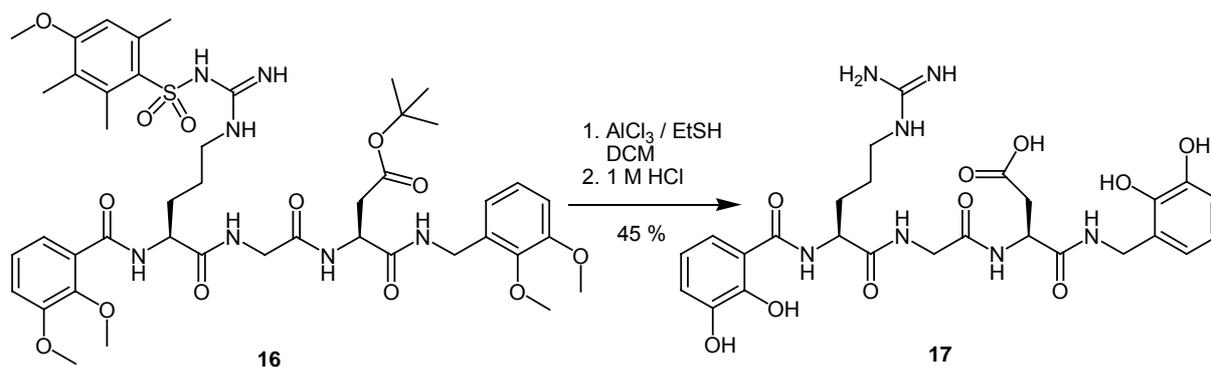
Das Peptid-Derivat **16** ist nach Chromatographie an Kieselgel als ein einziges Diastereomer in 64 % Ausbeute erhältlich. Dies ist ein deutlicher Gewinn an Ausbeute und an Zeit im Vergleich zur Synthese in Lösung. Der Peptid-Derivat **16** ist mit einer Mtr-Gruppe⁸⁴ am Arginin und als *t*Butylester⁸⁵ an der Asparaginsäure geschützt. Des Weiteren liegen beide Brenzkatechine noch als Methylether geschützt vor. Während die Mtr- und die *t*Bu-Schutzgruppe normalerweise mit protischen Säuren entfernt werden, spaltet man Methylether mit Lewis-Säuren ab. Vorteilhaft ist allerdings, alle Schutzgruppen in einem Schritt zu entfernen. Hierbei sollen durch eine Lewis-Säure die Methylether als auch der *t*Butyl-Ester gespalten werden.

Die Mtr-Schutzgruppe wird zwar nicht direkt von Lewis-Säuren durch Angriff an die Sulfonyl-Gruppe abgespalten, jedoch wird deren Methylether entfernt und dadurch das Mtr-System labilisiert und schließlich abgetrennt.



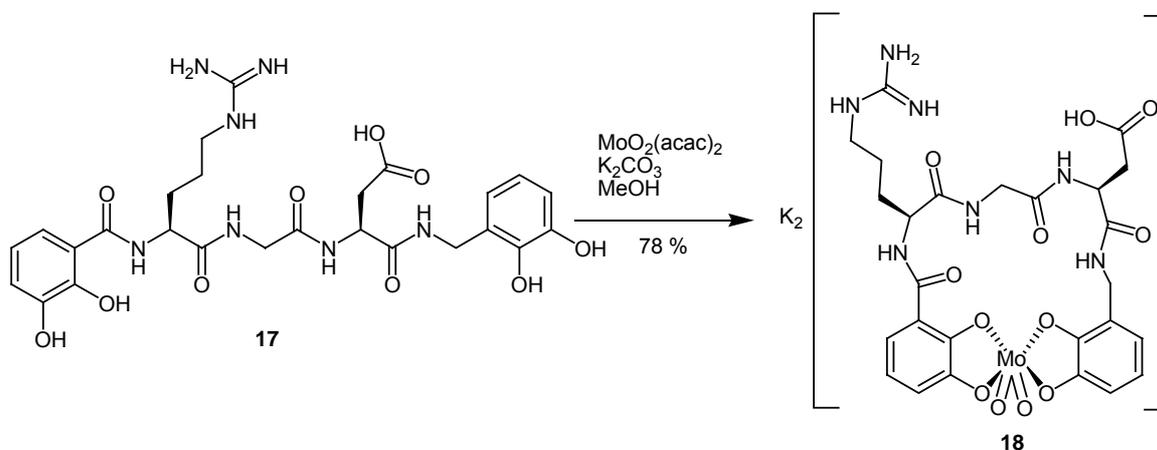
Schema 8: Vorgeschlagener Mechanismus der Mtr-Abspaltung mit BBr_3 .

Versuche, alle Schutzgruppen mit BBr_3 ⁸⁶ in DCM zu entfernen, verlaufen jedoch negativ. Die Mtr- und die *t*Bu-Schutzgruppe werden durch eine 1M BBr_3 -Lösung zwar schnell abgespalten, jedoch benötigt die Hydrolyse der Methylether mehrere Tage. Hierbei geht die Entschützung der Methylether mit der Spaltung des Peptidstranges einher. So kann lediglich eine Verbindung isoliert werden, bei der die Mtr- sowie die *t*Bu-Schutzgruppe jedoch nur drei der vier Methylether gespalten wurden. Versuche, durch Erhöhung der Reaktionszeit und der Konzentration der BBr_3 -Lösung den komplett entschützten Liganden **17** zu erhalten, führen lediglich zu verstärkter Spaltung im Peptidstrang. Die Umsetzungen von **16** mit AlCl_3 oder AlBr_3 in DCM zeigen auch keine Verbesserung. Erfolgreich verläuft die Entschützung von **16** zu **17** mit AlCl_3 in Ethanthiol.



Schema 9: Darstellung des RGD-Liganden **17**.

Nach Reinigung mittels HPLC erhält man den Liganden **17** in 45 % Ausbeute. Dieser wird durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und ein hochauflösendes FAB-MS, das ein Signal bei $m/z = 604.237$ (ber.: $m/z = 604.2392$) zeigt, charakterisiert. Der Molybdän-Komplex wird durch Reaktion von **17** mit $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ in Gegenwart von K_2CO_3 nach fünf Tagen Reaktionszeit gewonnen. Nach Reinigung über Sephadex LH20 mit Methanol erhält man in 78 % Ausbeute das Metallacyclopeptid **18** als isomerenreines Diastereomer.



Schema 10: Komplexierung des RGD-Liganden **17** an Molybdän(VI)dioxo.

Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des Komplexes **18** zeigt signifikante Signalverschiebungen verglichen zum RGD-Liganden **17**. Die Zuordnung der einzelnen Signale wurde mittels COSY, TOCSY und NOE Experimente vorgenommen.

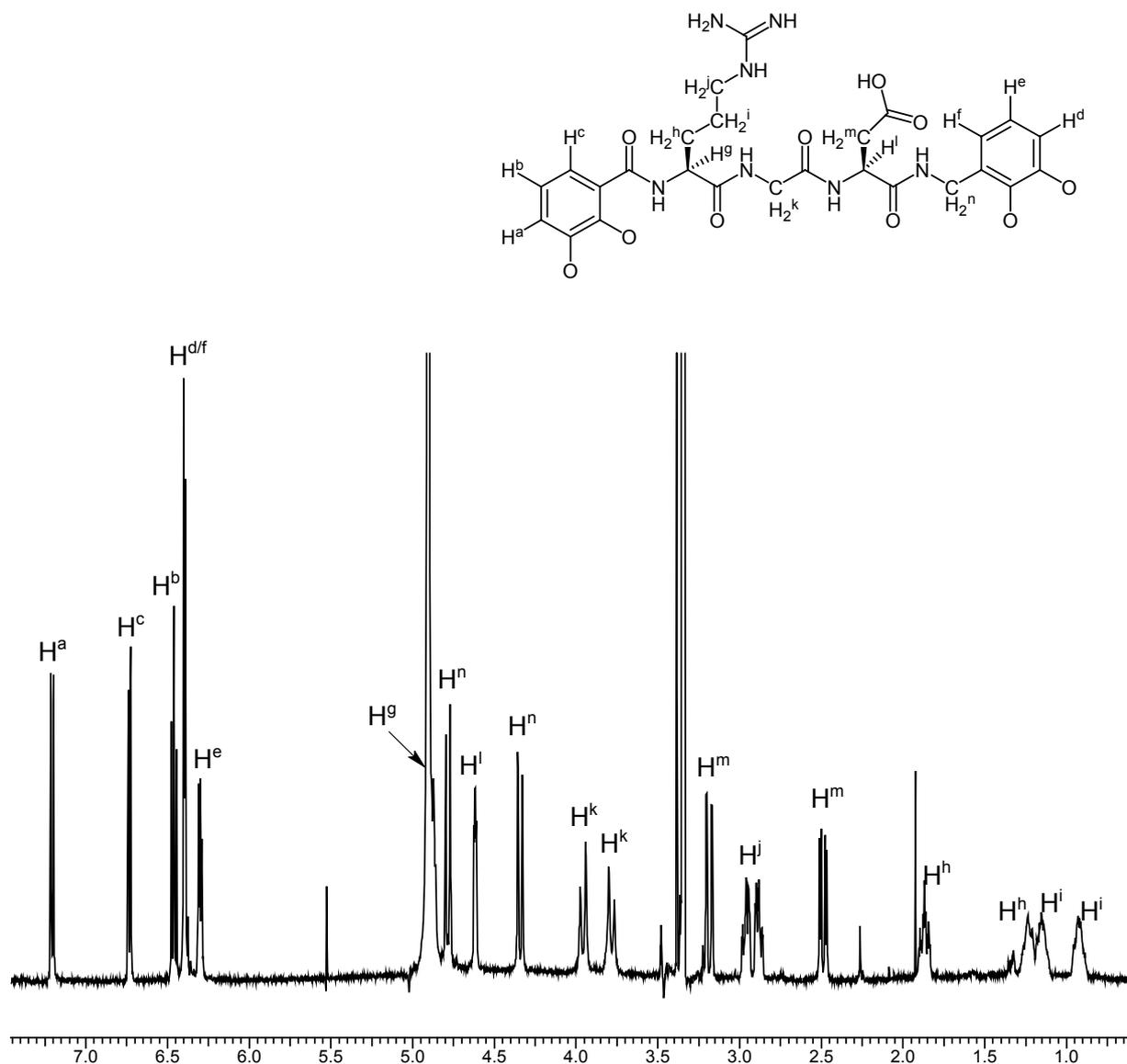


Abbildung 28: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des RGD-Metallacyclopeptid **18**.

Während im freien Liganden **17** die Resonanzen der benzylichen und der Glycin Methyleinheit jeweils als Singulett bei $\delta = 4.35$ und 3.90 ppm erscheinen, sind diese diastereotopen Protonen im Komplex **18** deutlich separiert. So zeigt die benzyliche Methyleinheit zwei Signale bei $\delta = 4.79$ und 4.34 ppm, die Methyleinheit des Glycins zwei bei $\delta = 3.90$ und 3.78 ppm. Dies weist daraufhin, dass der freie Ligand **17** eine relativ hohe Flexibilität besitzt, während die konformationelle Flexibilität im Komplex **18** eingeschränkt ist.

Eine Zusammenfassung der $^1\text{H-NMR}$ -Daten des Liganden **17** und des Komplexes **18** ist in *Tabelle 2* wiedergegeben.

	Ligand 17	Komplex 18
H-aryl	7.35, 6.95, 6.75, 6.69, 6.66, 6.61	7.21, 6.72, 6.46, 6.39 (2H), 6.30
H-benzyl	4.35	4.79, 4.34
α -H Arg	4.80	4.90
CH ₂ Arg	2.01, 1.84, 1.70	2.96, 2.88, 1.87, 1.24, 1.15, 0.92
CH ₂ Gly	3.90	3.90, 3.78
α -H Asp	4.60	4.61
CH ₂ Asp	2.88, 2.77	3.18, 2.48

Tabelle 2: ¹H-NMR Daten von freiem RGD-Ligand **17** und dessen Komplex **18**.

Um nähere Aussagen über die Konformation treffen zu können, wird von Ligand **17** und Komplex **18** ein CD-Spektrum in Methanol gemessen. Während beim freien Liganden keine signifikante Bande zu sehen ist, zeigt der Komplex eine negative Bande bei 240 nm und eine weitere negative Bande bei 360 nm.

Eine nähere Aussage zum CD-Spektrum wird im folgenden Kapitel gegeben (siehe S. 35).

3.5 Urotensin II

Urotensin II ist ein Cystein-verbrücktes Cyclopeptid, das dem Somatostatin ähnlich ist⁸⁷. Es besitzt eine Typ II' β -Haarnadel-Struktur⁸⁸. Zuerst wurde es als 12mer der Sequenz AGTADC-FWKYCV aus einer Grundel-Art (*Gillichthys mirabilis*) isoliert⁸⁹.

Es findet sich im menschlichen Körper vor allem im Rückenmark und in der Schilddrüse⁹⁰.

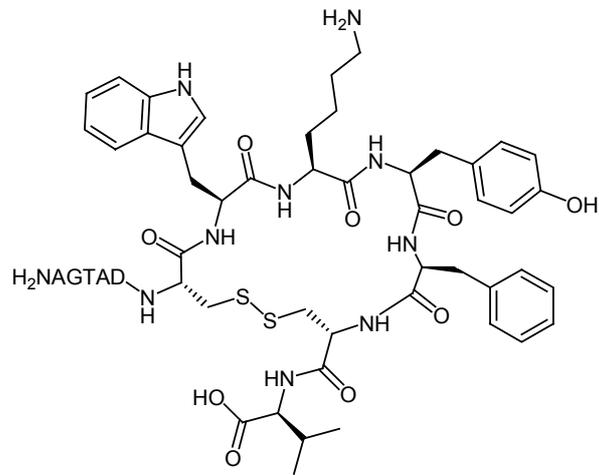


Abbildung 29: Das Urotensin II.

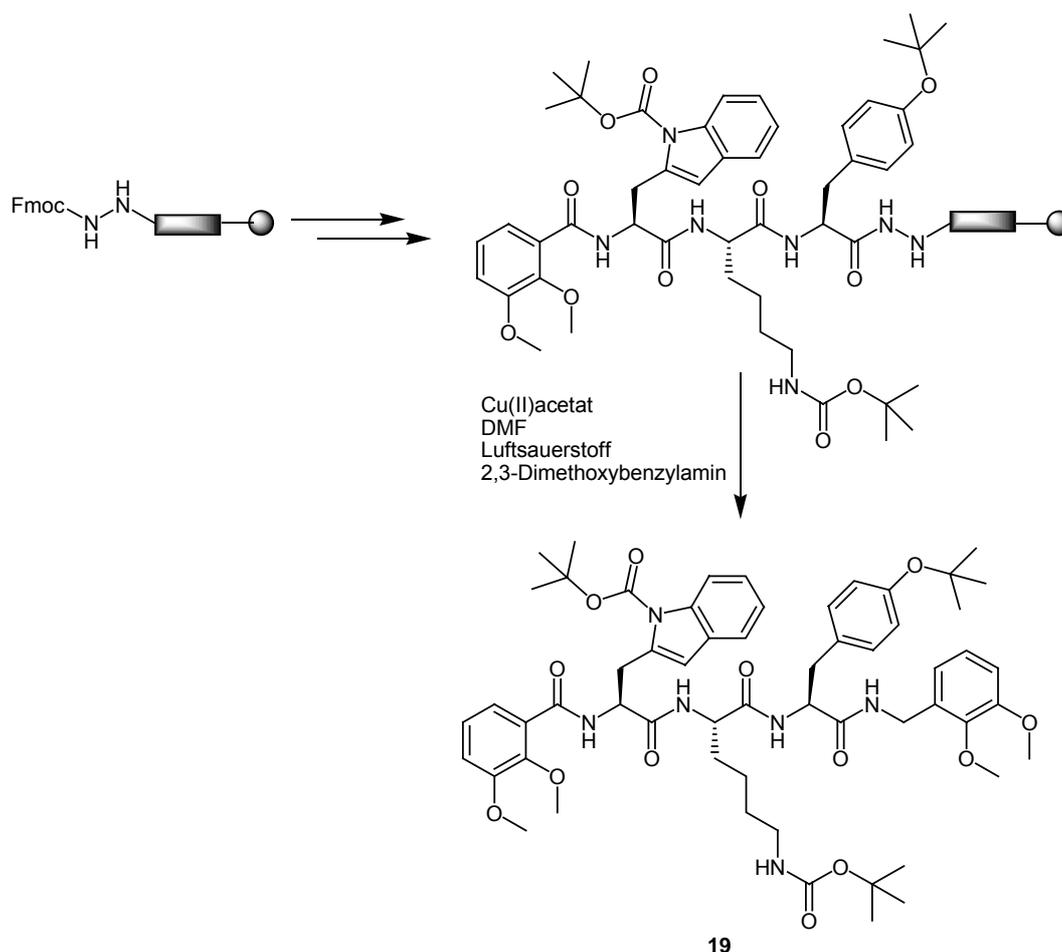
Urotensin II kommt als 11mer im Menschen und als bis zu einem 14mer in Mäusen vor. Urotensin II bindet hochselektiv an einen G-Protein gekoppelten Rezeptor und besitzt die bisher stärkste bekannte vasokonstriktorische, d.h Blutgefäß-verengende Aktivität. Dies hat eine drastische Blutdruckerhöhung zur Folge. Der EC_{50} Wert ist geringer als 1nM. Urotensin II ist somit bis zu zehnmal aktiver als Endothelin. Versuche an anästhetisierten Affen zeigten, dass durch Urotensin II ein Kollaps des Herzmuskels hervorgerufen wird.

Durch Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wurde festgestellt, dass nur die Seitenkettenfunktionen des Tryptophan⁷, Lysin⁸ und Tyrosin⁹ für die Rezeptorerkennung und Aktivierung erforderlich sind. Ebenso ist deren zyklische Anordnung zwingend für eine biologische Aktivität nötig. Man verspricht sich durch geeignete U-II Rezeptor-Antagonisten therapeutische Agentien zur Behandlung von Herzmuskelstörungen und dergleichen zu erhalten⁹¹.

Im Folgenden wird die Darstellung eines WKY-verbrückten Bisbrenzkatechin-Derivats und dessen zyklische Fixierung als Metallacyclopeptid durch Komplexierung an Molybdän(VI)dioxo vorgestellt.

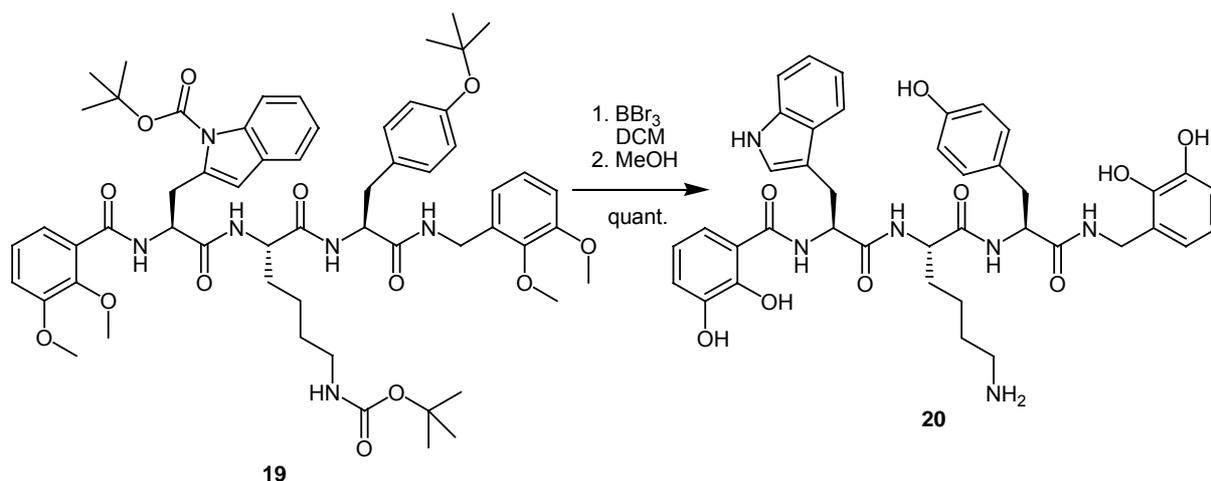
3.5.1 Ein WKY-verbrückter makrozyklischer Mo(VI)dioxo-Komplex

In Analogie zu Kapitel 3.4.1 wird hier die bioaktive Peptidsequenz -Trp-Lys-Tyr- zwischen zwei Veratrol-Einheiten eingebracht. Die Synthese des Peptids **19** wird an 4-Fmoc-Hydrazinobenzoyl Harz mittels den C-terminal freien und Seitenketten geschützten Aminosäuren Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH und Fmoc-Trp(Boc)-OH durchgeführt. Der N-Terminus wird jeweils mit einer 20%igen Piperidin / DMF-Lösung entschützt.



Schema 11: Darstellung des geschützten WKY-Derivats **19**.

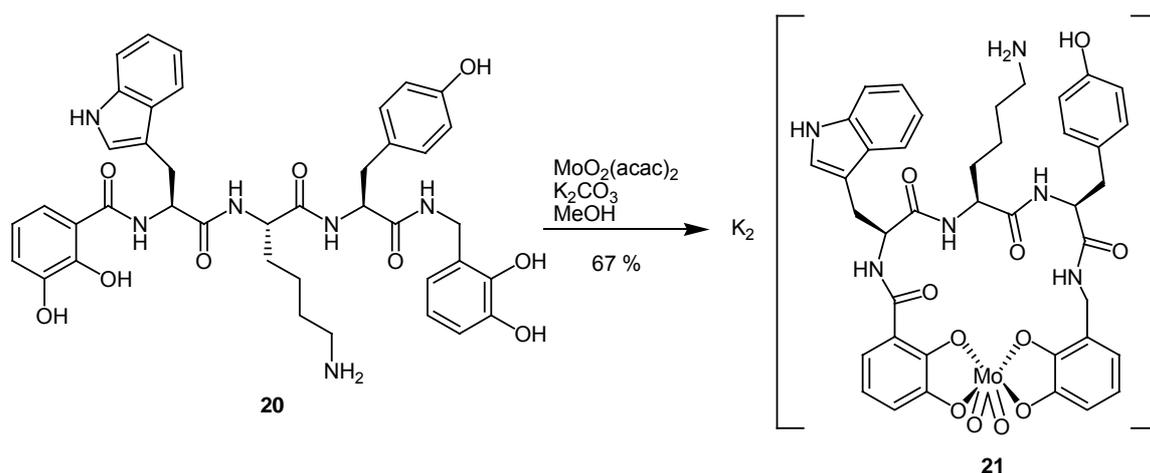
Zur Kupplung der einzelnen Säuren werden diese zuvor mit HBTU und Hünig's Base aktiviert. Den geschützten Ligand **19** erhält man nach Chromatographie an Kieselgel in 67 % Ausbeute.



Schema 12: Synthese des freien WKY-Liganden **20**.

Im nächsten Schritt werden alle Schutzgruppen an **19** mit BBr_3 in Dichlormethan nach fünf Tagen Reaktionszeit abgespalten. Der bei der Hydrolyse mit Methanol entstehende Boronsäuremethylester wird im Vakuum entfernt. Der freie WKY-Ligand **20** erhält nach Umfällen mit Hexan aus Isopropanol quantitativ.

Zur Komplexbildung wird der freie Ligand **20** in Methanol mit $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ in Gegenwart von K_2CO_3 umgesetzt. Nach sechs Tagen Reaktionszeit erhält man das thermodynamische Produkt. Nach Reinigung an Sephadex LH20 lässt sich das Metallacyclopeptid **21** als tief roter Feststoff in einer Ausbeute von 67 % isolieren.



Schema 13: Darstellung des WKY-Molybdän(VI)-Metallacyclopeptids **21**.

Die konformationelle und stereoselektive Fixierung des Peptidrückgrats in **21** ist im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum deutlich daran zu erkennen, dass die Protonen der benzylichen Methylen-Einheit in zwei Dubletts bei $\delta = 4.81$ und 4.42 ppm aufspalten.

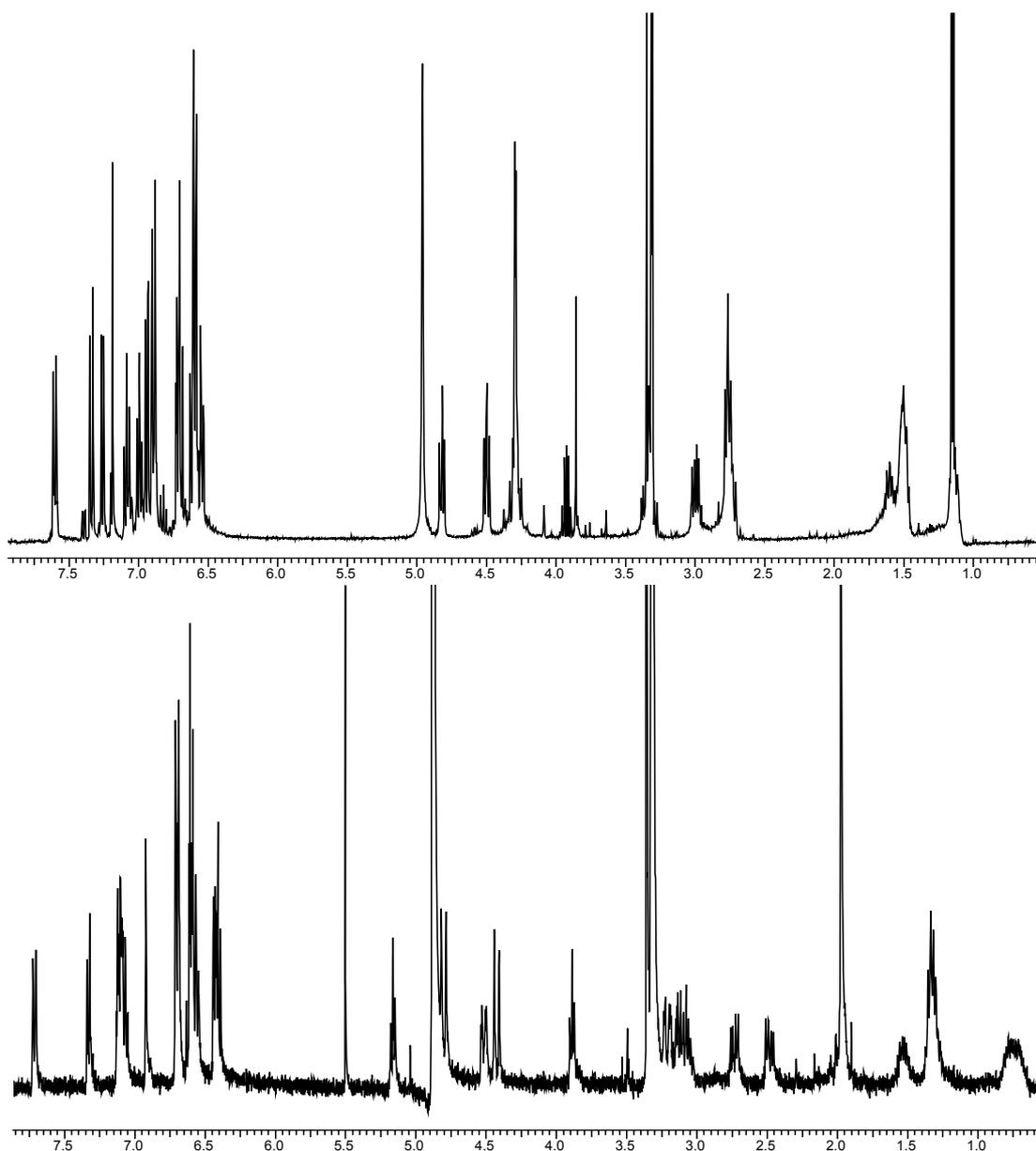


Abbildung 30: ^1H -NMR Spektrum des WKY-Liganden **20** (oben) und des Mo-Komplexes **21** (unten).

Das negativ ESI-Massenspektrum zeigt bei $m/z = 916$ [**(21)**-K] $^-$ und 879 [**(21)**-2K+H] $^-$ Signale mit korrekter Isotopenaufspaltung, aber auch ein Signal bei $m/z = 1000$ das auf das HBr-Addukt [**(21)**-K+HBr] $^-$ hindeutet.

Das CD-Spektrum des Komplexes **21** zeigt ebenso wie das des RGD-Komplexes **18** zwei negative Banden bei 240 nm und 360 nm. Dies deutet darauf hin, dass beide Komplexe eine gleiche Konfiguration am Metallzentrum besitzen. Im Bereich zwischen 150 nm und 200 nm ist die Absorption des Metalls so stark, dass keine Aussage über die räumliche Struktur des Peptidrückgrats getroffen werden kann.

3.6 Gramicidin S

Das Gramicidin S ist ein Cyclodecapeptid aus dem *Bacillus brevis* mit der symmetrischen Sequenz cyclo-(Val-Orn-Leu-D-Phe-Pro)₂. Es besitzt eine antiparallele β -Faltblatt-Struktur in der zwei gleiche kurze Stränge durch β -Schleifen, die aus den D-Phe- und Pro-Seitenketten gebildet werden, miteinander verbunden sind. Hierbei sind die Ornithin-Seitenketten auf einer Seite lokalisiert, während die hydrophoben Seitenketten des Valin und Leucin sich auf der gegenüberliegenden Seite befinden⁹².

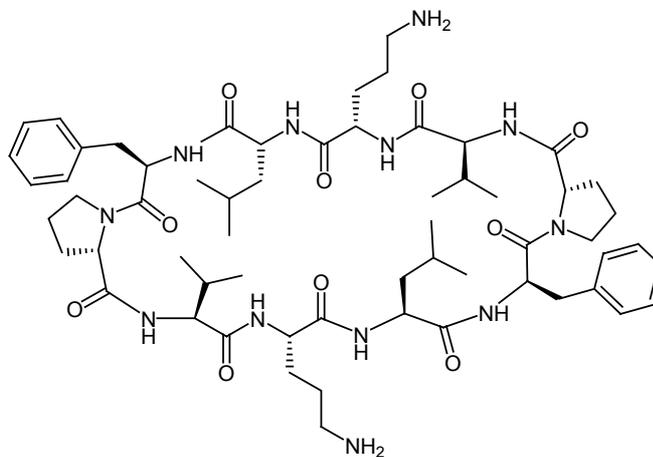


Abbildung 31: Das Gramicidin S.

Gramicidin S besitzt antibiotische Aktivität gegen ein breites Spektrum Gram-positiver sowie Gram-negativer Bakterien und zahlreicher Pilze⁹³. Da die Resistenz von Bakterien gegenüber herkömmlichen Antibiotika immer mehr zunimmt, werden peptidische Antibiotika, die den Aufbau der Zellmembran stören oder deren Permeabilität erhöhen, immer interessanter⁹⁴.

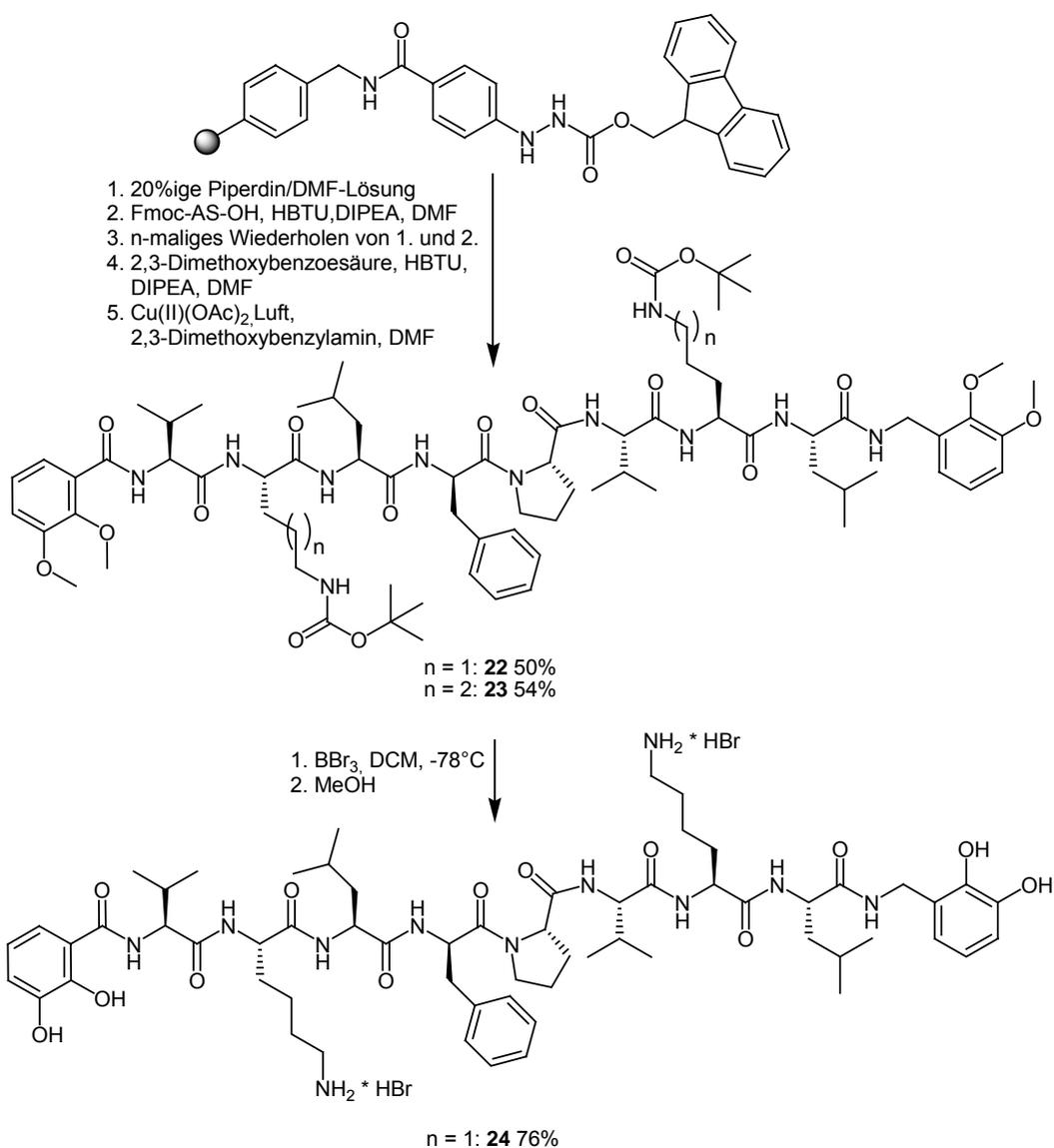
Eine Totalsynthese von Gramicidin S an fester Phase stellten dieses Jahr *Guo et al.* vor⁹⁵. *Kawai et al.* funktionalisierten beide Prolin-Reste mit zusätzlichen Aminofunktionen um eine bessere Aktivität gegen Gram-negative Bakterien zu erzielen. Dies misslang allerdings, da wahrscheinlich die β -Faltblattstruktur destabilisiert und dadurch die biologische Aktivität herabgesetzt wird⁹⁶. *Yoshikawa et al.* ersetzten beide Ornithin-Seitenketten durch 5-Bipyridinylalanin (-CH₂-(2,2'-bipyrid-5-yl)). Hierdurch können Übergangsmetalle wie Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺ und Zn²⁺ gebunden werden. Durch CD-Spektroskopie konnte festgestellt werden, dass die Metall-Komplexe eine ähnliche Konformation wie das natürlich vorkommende Gramicidin S besitzen⁹⁷.

Die Struktur des membrangebundenen Gramicidin S wurde mittels Festkörper-¹⁹F-NMR durch *Ulrich et al.* nachgewiesen.

Als Gramicidin-Analoga sollen VXLFPVXL (X = Orn bzw. Lys)-verbrückte Bisbrenzkatechin-Derivate synthetisiert und an Molybdän(VI)dioxo zum Metallacyclopeptid fixiert werden.

3.6.1 Synthese der Octapeptid-Liganden

Die Darstellung der beiden Octapeptide **22** und **23** wird wiederum an dem bewährten 4-Fmoc-Hydrazinobenzoyl Harz durchgeführt. Der Aufbau der Octapeptide **22** und **23** erfolgt durch aufeinander folgende Kupplung der entsprechenden N-terminal geschützten Fmoc-Aminosäuren. Der N-Terminus wird mit 2,3-Dimethoxybenzoesäure abgeschlossen. Mittels Kupfer(II)acetat in Gegenwart von Luftsauerstoff und 2,3-Dimethoxybenzylamin erhält man den geschützten Ornithin-Liganden **22** in 50 % Ausbeute und den Lysin-Liganden **23** in 54 % Ausbeute. Dies entspricht einer kalkulierten Ausbeute von durchschnittlich 96 % pro Reaktionsschritt.



Schema 14: Synthese der Veratrol-Derivate **22** und **23** und die Darstellung von **24**.

Die Entschützung der Methylether, sowie der säurelabilen Boc-Schutzgruppen wird beispielhaft am Lysin-Liganden **23** untersucht. Bei -78°C gelingt die Entschützung von **23** mit BBr_3 zu **24**.

Analysen per HPLC zeigen allerdings, dass der freie Ligand **24** nicht rein vorliegt. Es sind sehr deutlich zwei Signale bei einer Retentionszeit von 3.40 min und 4.52 min zu erkennen. Da diese Retentionszeiten sehr ähnlich sind, ist zu vermuten, dass beide Verbindungen ähnliche Struktur, aber auch eine ähnliche Polarität besitzen. Im ESI-Massenspektrum ist bei $m/z = 1199.0$ $[\text{M}]^+$ das Massensignal des gewünschten Liganden, sowie bei $m/z = 1211.1$ $[\text{M}+\text{CH}_2]^+$ ein Signal für einen Liganden zu sehen, bei dem noch eine Hydroxy-Gruppe als Methylether geschützt vorliegt. Versuche durch Erhöhung der Reaktionstemperatur oder der Reaktionszeiten eine vollständige Entschützung zu erzielen, verliefen jedoch ohne Erfolg, da diese immer mit der Spaltung des Peptirückgrats einhergehen. Ebenfalls konnte mit dem AlCl_3 / Ethanthiol-System kein besseres Ergebnis erzielt werden. Variation der Reaktionsbedingungen und ein Wechsel von AlCl_3 zu AlBr_3 zeigen auch keine Verbesserung. Die Darstellung des entsprechenden Molybdän-Komplexes wird daher mit dem verunreinigten Liganden **24** durchgeführt.

Bei Zugabe von $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ zu einer basischen methanolischen Ligandlösung tritt sofort eine Rotverfärbung ein. Das Reaktionsgemisch wird an Sephadex LH20 mit Methanol gereinigt.

Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Komplexverbindung ist jedoch unstrukturiert. Dies deutet auf ein Gemisch mehrerer Isomere oder ein Monomer/Polymer-Gemisch oder dergleichen hin.

3.7 Enkephalin

Enkephaline wurden von *Hughes* und *Smith* 1975 im Gehirn entdeckt und isoliert. Enkephaline sind analgetische Pentapeptide der Sequenz H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH (Met-Enk.) oder H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH (Leu-Enk.)⁹⁸.

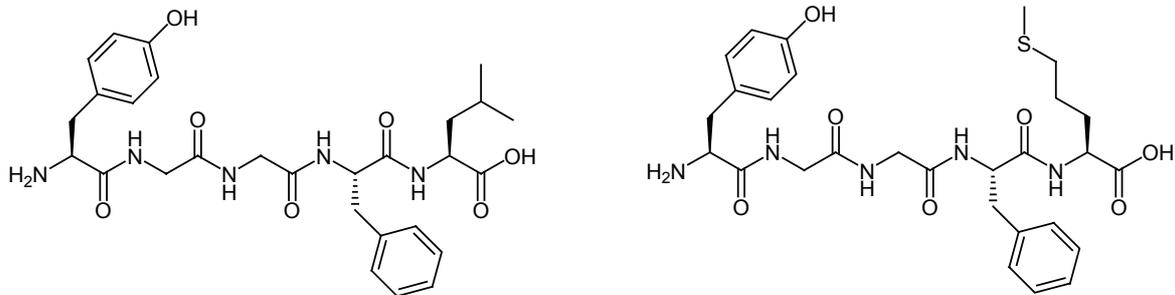


Abbildung 32: Leucin- und Methionin-Enkephalin.

Die Enkephaline treten in Wechselwirkung mit Opiat-Rezeptoren und verursachen dadurch verschiedene pharmakologische Wirkungen. Neben der gewünschten analgetischen Wirkung treten Suchterscheinungen und andere von Morphinderivaten bekannte Nebenwirkungen auf⁹⁹.

Bisher konnten drei Klassen von Opiatrezeptoren isoliert werden: μ , δ und κ . Jeder dieser drei ist mit einer anderen pharmakologischen Wirkung verbunden¹⁰⁰. Der δ -Rezeptor ist von besonderem Interesse, da er einen hohen medizinischen Nutzen besitzt. Bisher wurde noch kein selektiver Agonist dieses Rezeptors gefunden, wobei allerdings die beiden vorgestellten Leu- und Met-Enkephaline an gerade diesen δ -Rezeptor binden. Eine medizinische Anwendung der Enkephaline ist aber durch eine zu geringe biologische Halbwertszeit und dem Unvermögen, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, ausgeschlossen¹⁰¹.

Durch Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wurde festgestellt, dass die beiden aromatische Ringe des Tyr und Phe sowie der protonierte N-Terminus als Pharmakophore wirken.

Hohe Rezeptorselektivitäten werden durch konformationell eingeschränkte Substrate erreicht¹⁰². Beispiele hierfür sind das über eine Disulfidbrücke zyklisierte Enkephalin Analogon DPDPE und die Amin-verbrückten zyklischen Enkephalin-Derivate von *Goodman et al.*¹⁰³. Durch Variation der Brückenlänge und des daran gebundenen Restes R soll die Selektivität für einen bestimmten Rezeptor eingestellt werden. So konnte eine fast 100fach stärkere Wirkung im Vergleich zu Morphin erreicht werden.

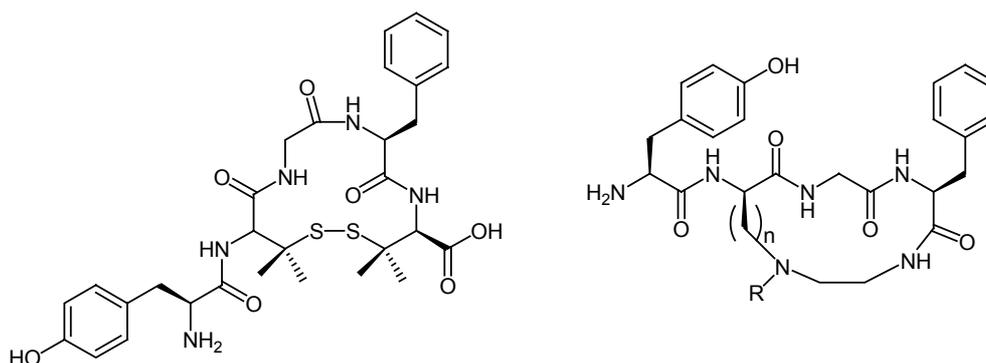


Abbildung 33: Links: DPDPE, rechts: Enkephalin Analogon nach Goodman.

Ziel ist die Synthese eines zyklischen Enkephalin-Analogon durch Metallkoordination. Daher wird die Sequenz Tyr-Asp-Gly-Phe aufgebaut, wobei die metallbindenden Brenzkatechine zum einen an die Säurefunktion der Asparaginsäure-Seitenkettenkette und zum anderen an den freien C-Terminus des Peptids angeknüpft werden.

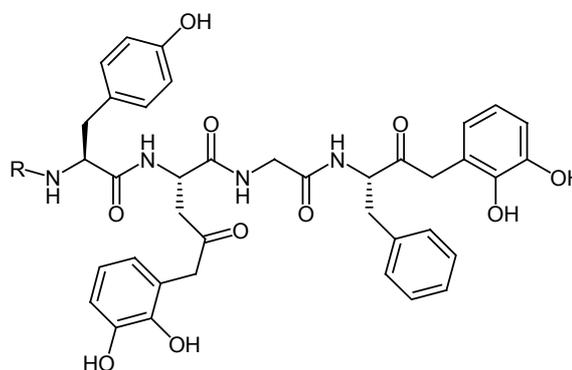
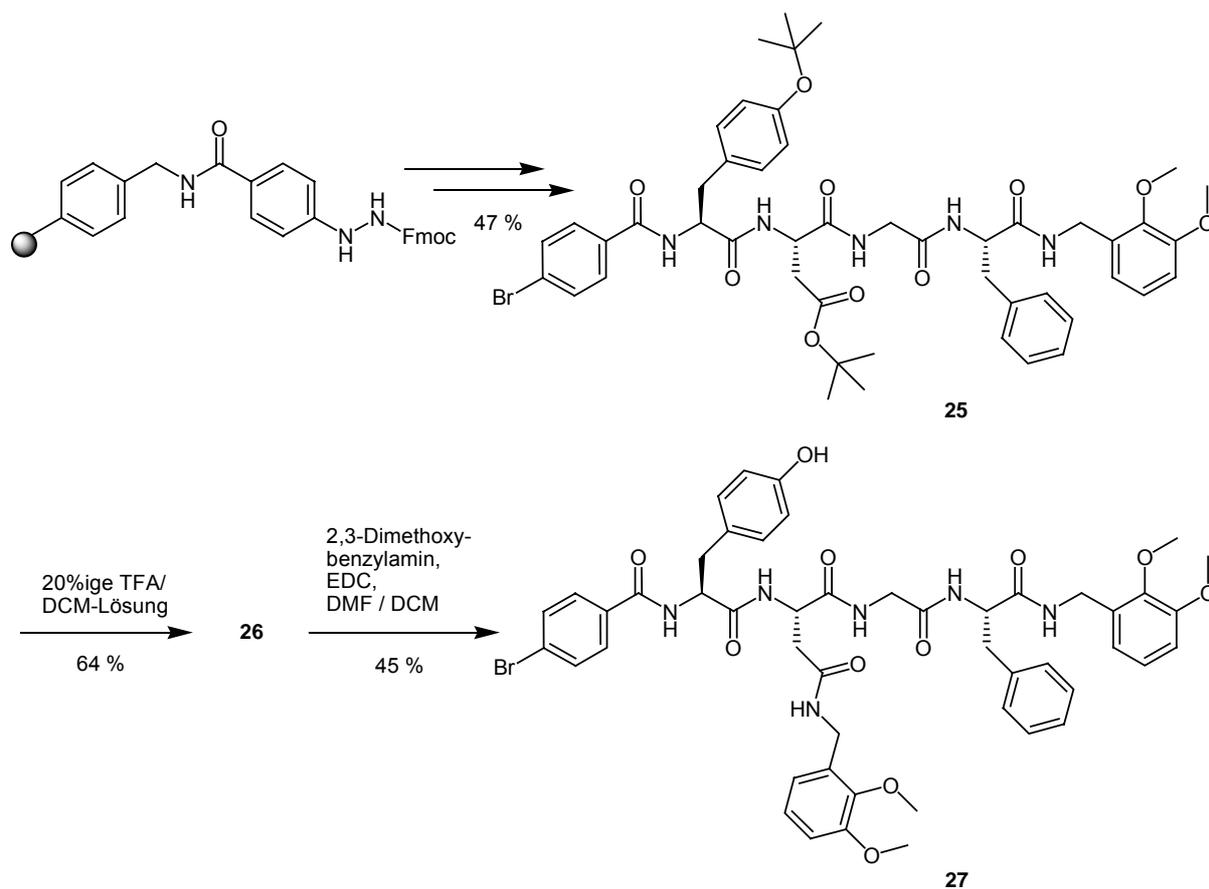


Abbildung 34: Prinzipieller Aufbau des an Mo(VI)dioxo zu fixierenden Liganden.

3.7.1 Synthese der YDGF-Derivate

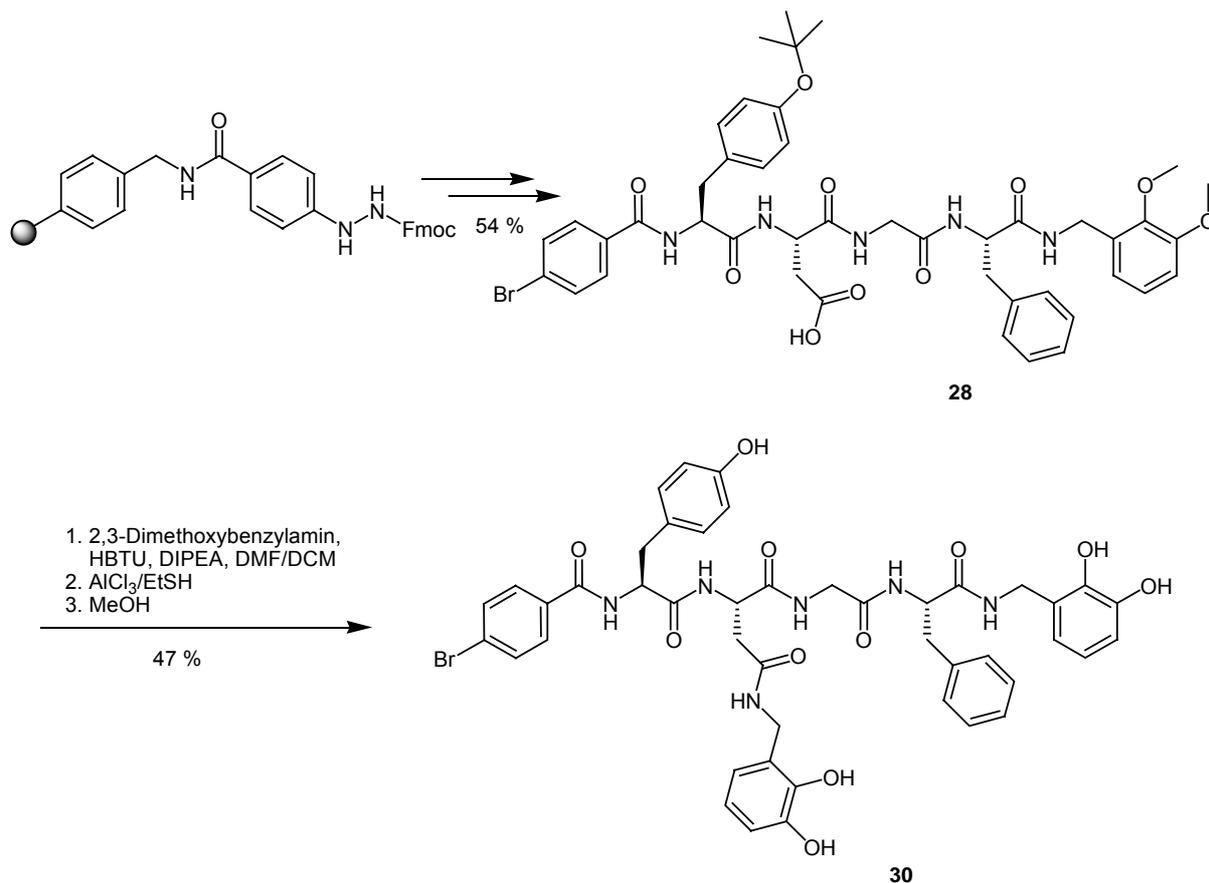
Der N-Terminus des Peptids soll geschützt bleiben, um unerwünschte Reaktionen der freien Aminofunktion zu unterbinden. Es bietet sich daher an, die N-terminale Fmoc-Schutzgruppe am Tyrosin beizubehalten. In einer ersten Synthese wird ein YDGF-Derivat an fester Phase aufgebaut und mit Kupferacetat und 2,3-Dimethoxybenzylamin vom Harz gespalten. Es konnte aber kein Produkt isoliert werden. Vermutlich wird die Basen-labile Fmoc-Schutzgruppe unter diesen Bedingungen abgespalten. Aus diesem Grund wird der N-Terminus mit der stabilen Säure *p*-Brombenzoesäure, die außerdem noch als NMR-Sonde dienen soll, zum Amid **25** umgesetzt. Das Derivat **25** wird nach Chromatographie an Kieselgel in 47 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.



Schema 15: Synthese des Bisveratrol-Derivats **27**.

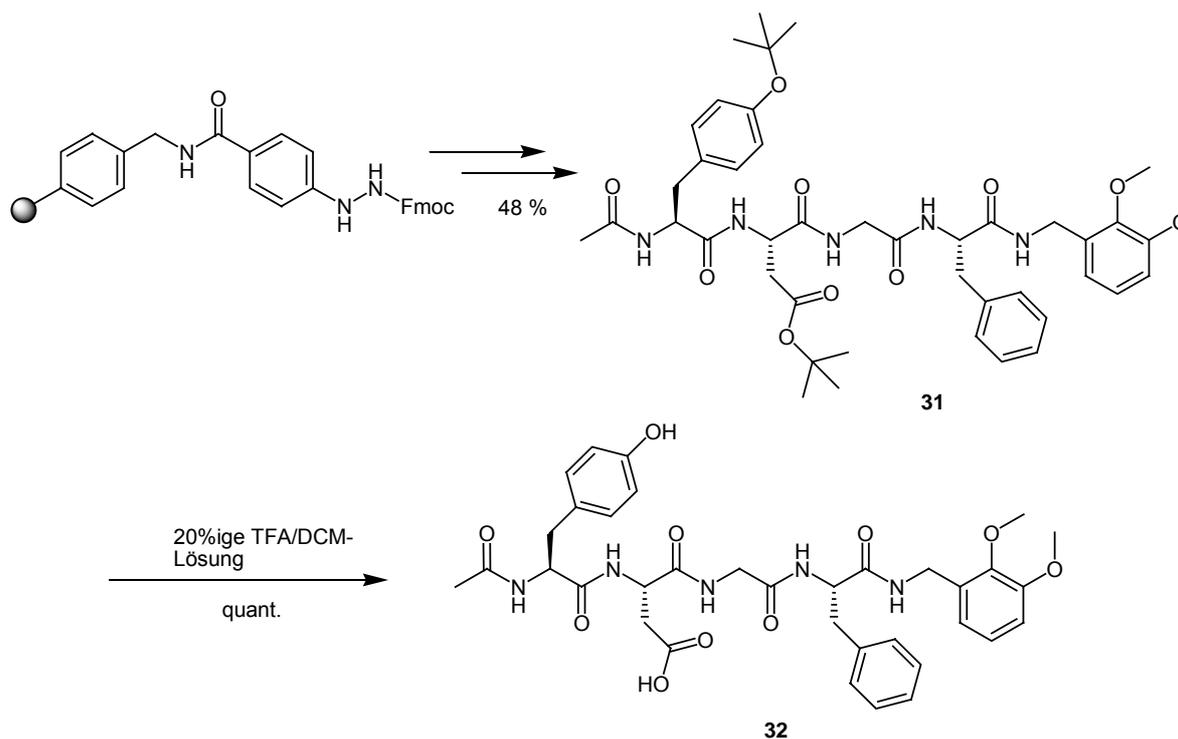
Anschließend werden sowohl die *t*Bu-Ether- sowie die *t*Bu-Ester Schutzgruppe mit einer 20 %igen TFA / DCM-Lösung entfernt. Zur Umsetzung der freien Säure **26** mit 2,3-Dimethoxybenzylamin, wird EDC als Kupplungsreagenz benutzt, da eine Reaktionsführung mit HBTU nicht möglich ist. Nach einfachem Waschen erhält man das Derivat **27** in nur 14 % Gesamtausbeute.

Um diese Ausbeute zu optimieren soll der geschützte Ligand **27** möglichst komplett an fester Phase synthetisiert werden. Dazu werden alle vier Aminosäuren, gefolgt von der *p*-Brombenzoesäure, an das Harz gekuppelt. Die *t*Butylester-Schutzgruppe wird mit einer 20 %igen TFA / DCM-Lösung entfernt. Da die Umsetzung der Säurefunktion der Asparaginsäure mit 2,3-Dimethoxybenzylamin nicht erreicht werden konnte, wird das Peptid oxidativ vom Harz abgespalten. Nach Umfällung des Rohprodukts mit Hexan aus Isopropanol erhält man das Derivat **28** in 54 % Ausbeute. Die freie Säure **28** wird in Gegenwart von HBTU und DIPEA mit 2,3-Dimethoxybenzylamin zum Amid **29** umgesetzt und nach Umfällen mit Hexan aus Isopropanol in 74 % Ausbeute erhalten. Das sind 40 % Gesamtausbeute und ist eine deutliche Erhöhung der Ausbeute im Vergleich zur vorherigen Reaktionsführung. Die Schutzgruppen an **29** werden mit AlCl_3 / Ethanthiol entfernt. Der freie Ligand **30** wird durch Umfällen mit Wasser aus Methanol in 64 % Ausbeute erhalten.



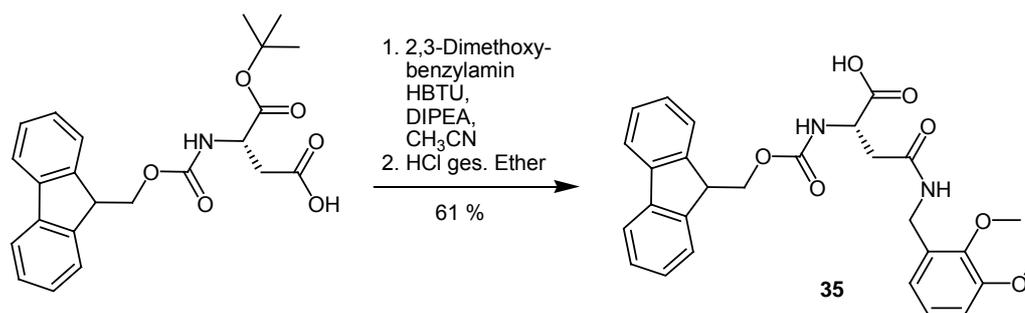
Schema 16: Darstellung des YDGF-Brenzkatechin Derivates **30**.

Neben der Schützung des N-Terminus mit *p*-Brombenzoesäure, bietet sich auch eine Acetylierung des selbigen an. Hierzu werden ebenfalls alle Fmoc-Aminosäuren mit HBTU an fester Phase zum Peptid gekuppelt. Die Acetylierung des N-Terminus wird durch einfaches Schütteln des N-terminal freien harzgebundenen Peptids in Essigsäureanhydrid erreicht. Nach Abspalten vom Harz und nach Umkristallisation aus Acetonitril erhält man den Brenzkatechin-Liganden **31** in 48 % Ausbeute. Mit einer 20 %igen TFA / DCM-Lösung werden die *t*Butyl-Schutzgruppen quantitativ entfernt. Die anschließende Umsetzung der freien Säurefunktion in **32** mit 2,3-Dimethoxybenzylamin ist sowohl mit HBTU, als auch mit EDC nicht durchführbar. Ein in der Literatur beschriebenes Problem könnte die Zyklisierung zwischen der Amid-Gruppe des Glycins und der freien Säure der Seitenkette der Asparaginsäure darstellen¹⁰⁴.



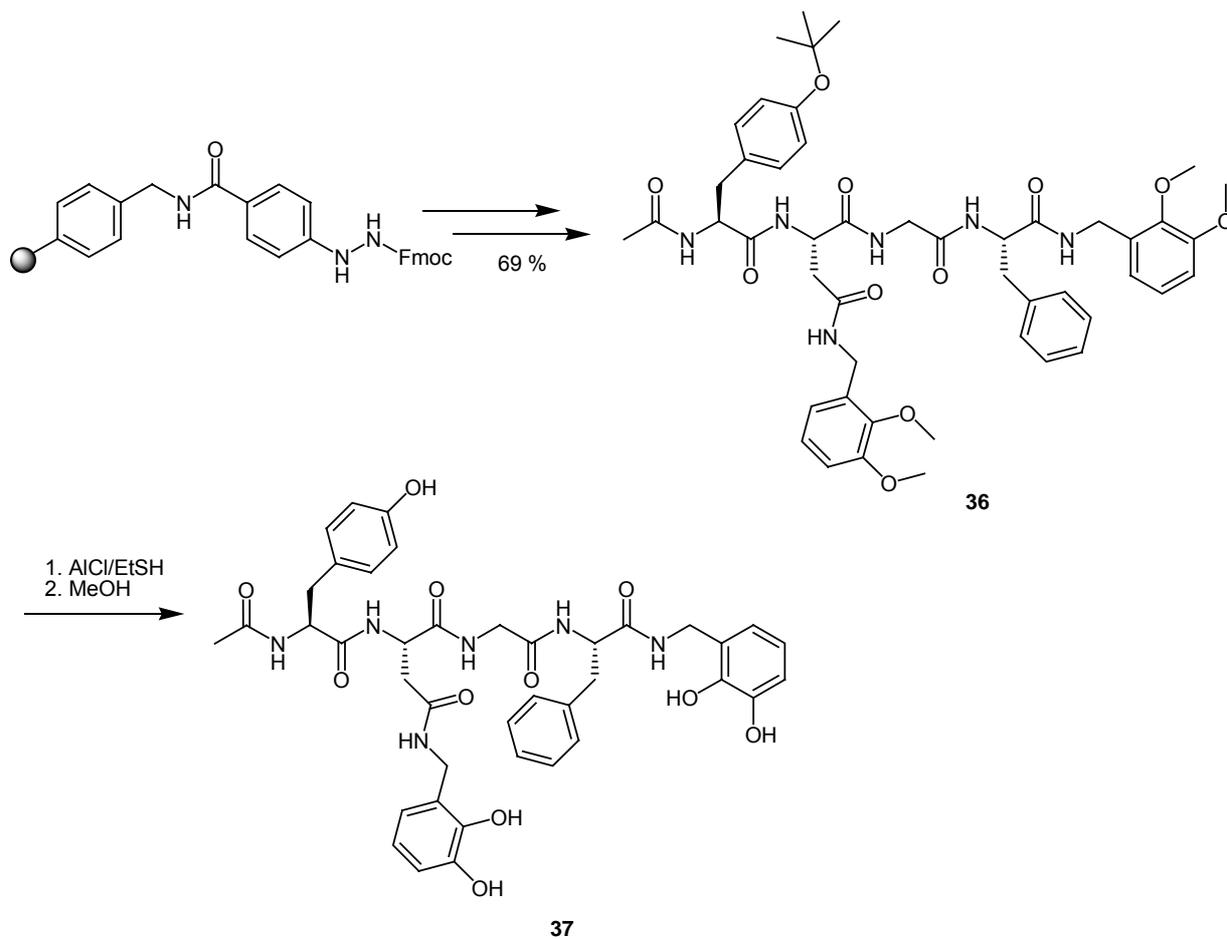
Schema 17: Synthese des N-terminal acetylierten Veratrol-Derivats **32**.

Aus diesem Grund wird zuerst Fmoc-Asp-OtBu mit 2,3-Dimethoxybenzylamin in Acetonitril umgesetzt. Das Asparaginsäure-Derivat **34** fällt aus und wird in 72 % Ausbeute erhalten. Anschließend wird der C-Terminus mit HCl gesättigtem Diethylether freigesetzt und man erhält die freie Säure **35** in 85 % Ausbeute.



Schema 18: Darstellung der Fmoc-Asp(Ver.)-OH Aminosäure **35**.

Durch sukzessive Anknüpfung von Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, des Derivats Fmoc-Asp(Ver.)-OH **35**, Fmoc-Tyr(tBu)-OH und anschließende Acetylierung des N-Terminus wird der geschützte Ligand **36** in 69 % Ausbeute erhalten. In Analogie zur Darstellung von **30** wird **36** ebenso mit AlCl_3 in Ethanthiol entschützt. Den feinen Ligand **37** erhält man nach wässriger Aufarbeitung in 18 % Ausbeute als hell grauer Feststoff.



Schema 19: Synthese des acetylierten Bisbrenzkatechin Derivats **37**.

Die Umsetzung der beiden Liganden **30** und **37** mit MoO₂(acac)₂ in Gegenwart von K₂CO₃ führt in beiden Fällen leider nicht zum gewünschten Metallacyclopeptid. Beide ¹H-NMR Spektren in CD₃OD zeigen keine definierte Verbindung, was deutlich an den unstrukturierten sowie stark verbreiterten Signalgruppen zu erkennen ist.

3.8 Stabilisierung einer α -Helix

Das mit am häufigsten vorkommende Peptid-Sekundärstruktur-Motiv ist die α -Helix. So finden sich ca. 30 % aller in Proteinen vorkommenden Aminosäuren in α -helikalen Strukturen wieder. Die α -Helix trägt zur Stabilisierung von Tertiärstrukturen, aktiviert die Proteinfaltung und formt das aktive Zentrum von Enzymen. In natürlichen Systemen wird die α -Helix durch intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen den Amidgruppen der Aminosäuren i und $i+4$ stabilisiert. Obwohl bei der Ausbildung dieses α -turns nur fünf Aminosäuren beteiligt sind, wird bei kurzen Peptiden (< 15 Aminosäuren) keine stabile α -Helix gebildet^{3,105}.

Eine zusätzliche Stabilisierung kann hier durch Koordination an ein Metallzentrum erfolgen. *Fairlie* und *Kelso* zeigten, dass durch Koordination von Ac.-His-Ala-Ala-Ala-His-NH₂ an Pd(II)(en) eine α -helikale Struktur induziert werden kann¹⁰⁶. Die Imidazole der Histidine dienen hierbei als metallbindenden Einheiten. Nachträglich stellte sich heraus, dass in Lösung noch eine γ -Schleifenstruktur mit einer Häufigkeit von 55 % vorliegt¹⁰⁷.

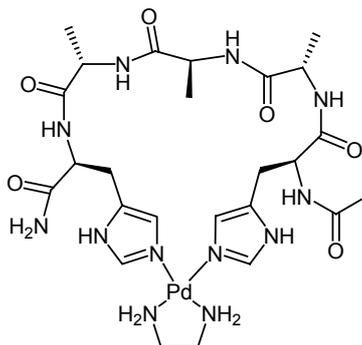


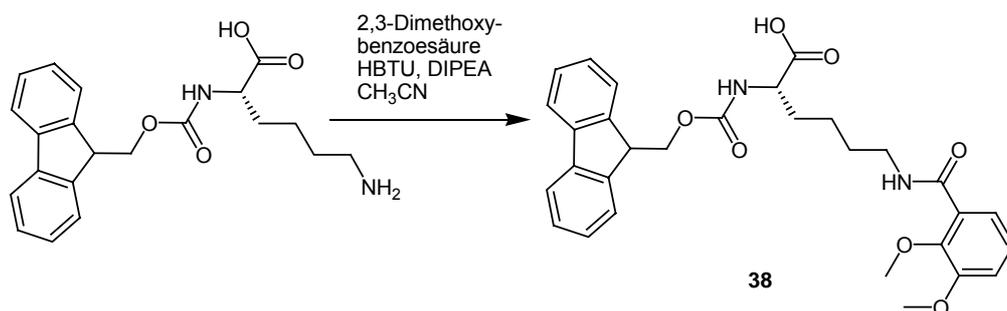
Abbildung 35: α -Helix von *Fairlie et al.*

Aufbauend auf den bisher beschriebenen Ergebnissen sollte es auch möglich sein, durch Koordination von Bisbrenzkatechin-Derivaten an Molybdän(VI)dioxo eine α -helikale Schleife zu stabilisieren. Im Folgenden werden verbrückte Pentapeptid-Derivate vorgestellt, in denen sich die metallbindenden Einheiten, die Brenzkatechine, an den Aminofunktionen der Seitenketten von Ornithin bzw. Lysin befinden.

3.8.1 Synthese von Trisalanlylbislysin-Derivaten

Im ersten Beispiel soll das Peptidderivat Ac.-Lys(Brenzkat.)-Ala-Ala-Ala-Lys(Brenzkat.)-Butylamin **40** aufgebaut und dessen Komplexierung mit Molybdän(VI)dioxo untersucht werden. Die Darstellung des geschützten Peptid-Derivats **39** kann auf zwei verschiedenen Wegen durchgeführt werden.

Im ersten Fall wird N-terminal Fmoc-geschütztes Lysin mit 2,3-Dimethoxybenzoesäure in Gegenwart von HBTU quantitativ zu Fmoc-Lys(Ver.)-OH **38** gekuppelt.



Schema 20: Synthese des Lysin-Derivats **38**.

Nach sukzessiver Kettenverlängerung beginnend mit der Aminosäure **38**, gefolgt von dreimaliger Kettenverlängerung mit Fmoc-Ala-OH und wiederum **38**, wird der N-Terminus in Essigsäureanhydrid acetyliert. Danach wird mittels Kupferacetat und *n*-Butylamin das Peptid **39** vom Harz abgetrennt und in 34 % Ausbeute erhalten.

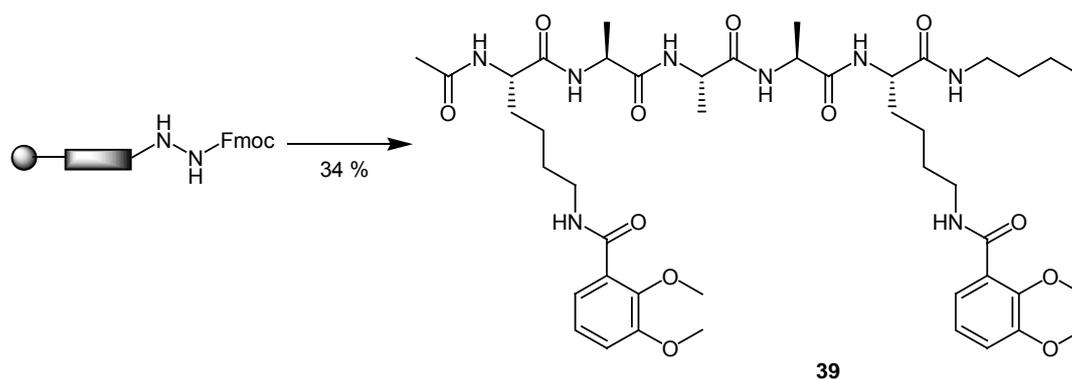
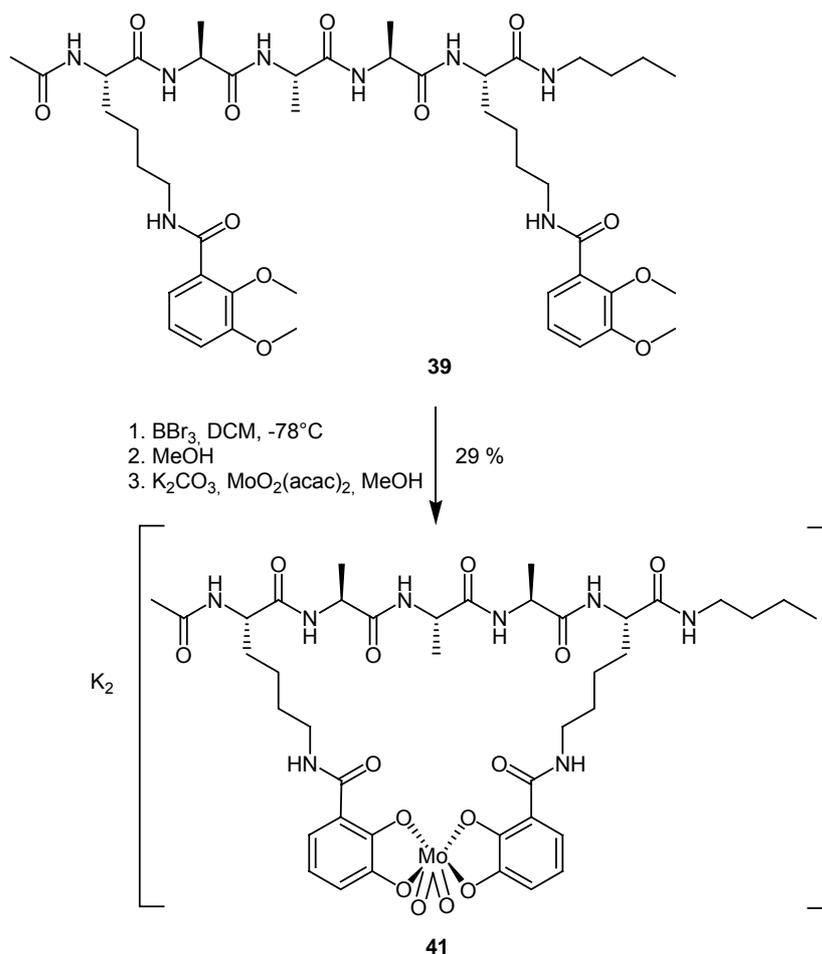


Abbildung 36: Trisalanlyl-verbrücktes Bisbrenzkatechin-Derivat **39**.

Beim zweiten Weg wird zuerst das Peptid durch sukzessive Kettenverlängerung beginnend mit Fmoc-Lys(Boc)-OH, dann dreimalige Kupplung mit Fmoc-Ala-OH, wiederum Fmoc-Lys(Boc)-OH gefolgt von der Acetylierung des N-Terminus aufgebaut. Anschließend werden

die Boc-Schutzgruppen durch eine 20 %ige TFA/DCM-Lösung entfernt und die freien Amine mit 2,3-Dimethoxybenzoesäure gekuppelt. Den geschützten Ligand **39** erhält man schließlich durch oxidative Aufarbeitung des Harzes in Gegenwart von *n*-Butylamin. Da das Bisveratrol-Derivat **39** in DMF schwer löslich ist, wird zur Abspaltung vom Harz in beiden Fällen zusätzlich DMSO zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung mit 1M KHSO₄-Lösung ist das Peptid **39** in 34 % Ausbeute zugänglich.



Schema 21: Darstellung des Molybdän-Komplexes **41**.

Der freie Ligand **40** wird durch Reaktion von **39** mit BBr₃ bei -78°C zugänglich. Zur Reinigung wird dieser mit Wasser aus Methanol gefällt und man erhält einen farblosen Feststoff in 50 % Ausbeute. Die anschließende Komplexbildung wird durch Mischen von Ligand **40**, K₂CO₃ und MoO₂(acac)₂ in Methanol durchgeführt. Nach drei Tagen Reaktionszeit wird der rote Metallazyklus **41** in 57 % Ausbeute erhalten.

Im ¹H-NMR Spektrum (CD₃OD) ist deutlich die Bildung zweier Isomere zu sehen. Dies ist an den beiden Singulett-Signalen der Acetyl-Gruppe bei δ = 2.05 und 1.97 ppm zu erkennen. Aus der Integration beider Signale geht ein Verhältnis von ca. 1:2 hervor. Ebenfalls zeigt die

Butyl-CH₃-Gruppe bei $\delta = 0.95$ ppm nicht ein einzelnes Triplett, sondern zwei Triplett-Signale.

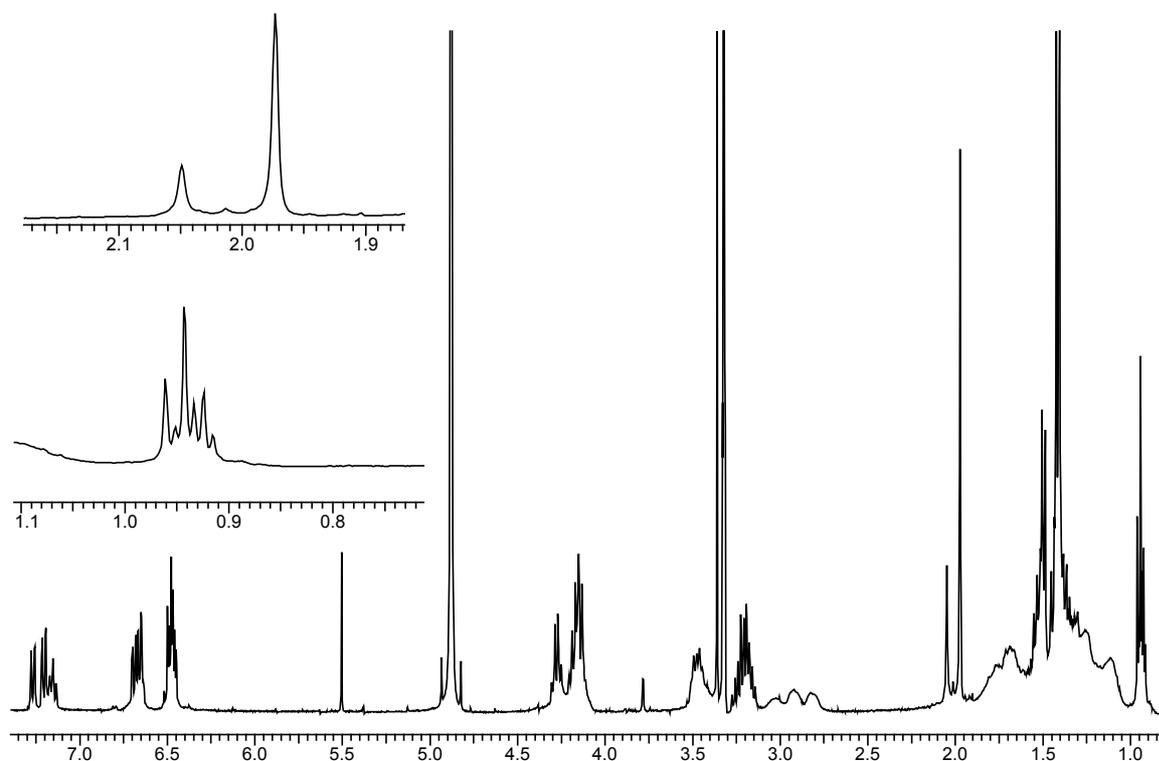


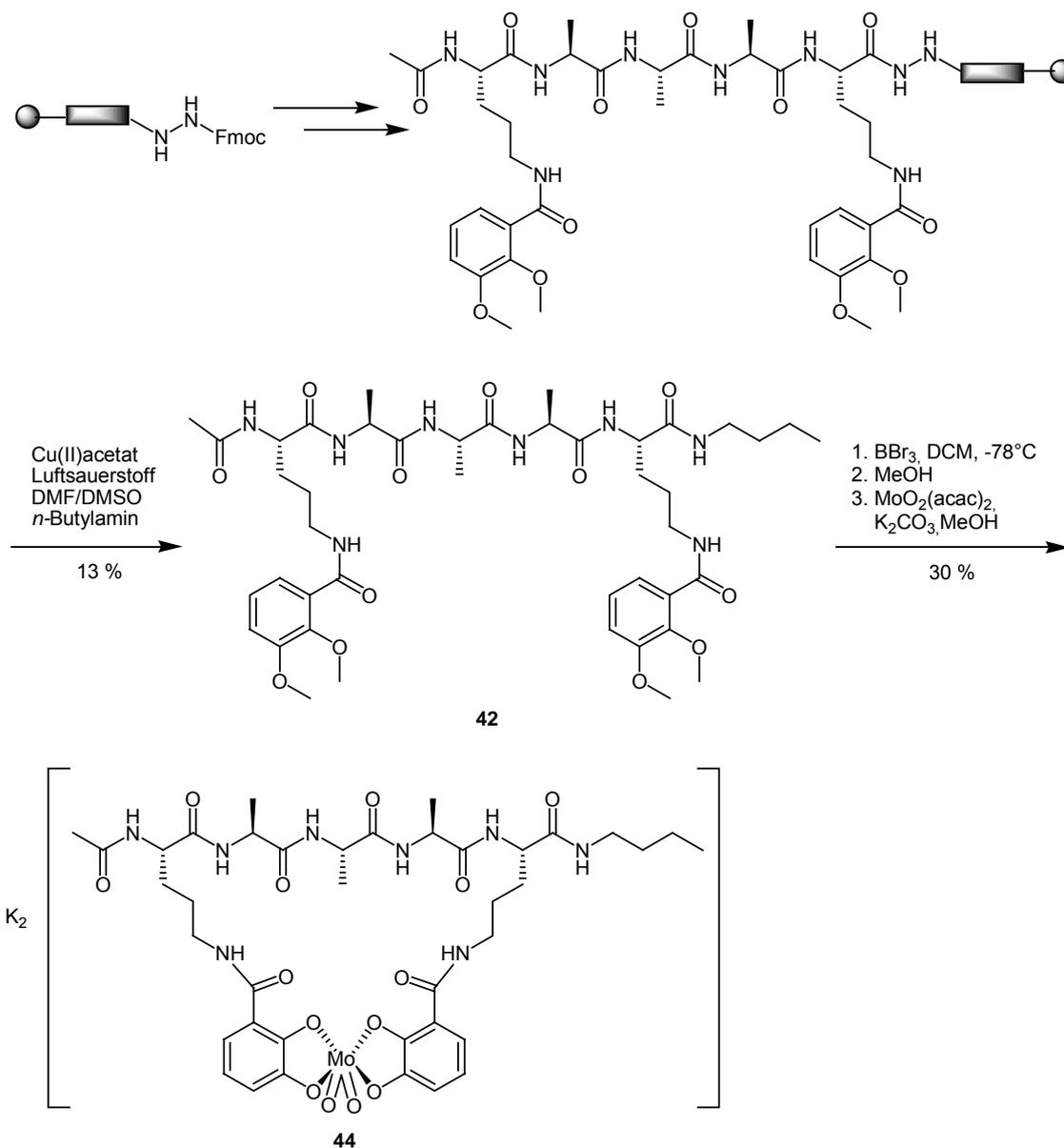
Abbildung 37: ¹H-NMR des Molybdän(VI)dioxo-Komplexes **41**.

Das ESI-Massenspektrum weist zwei eindeutige Signale auf. Bei einem Masse/Ladungsverhältnis von $m/z = 1021$ [(**41**)-K]⁻ ist der Komplex mit einem Kalium als Gegenion, bei 491 [(**41**)-2K]²⁻ ist der zweifach negativ geladene Metallzyklus zu beobachten. Bei beiden Signalgruppen belegt das Isotopenmuster einen Ligand:Metall = 1:1-Komplex. Vergleicht man die NMR- und die ESI-MS-Analyse, so lässt sich vermuten, dass zwei Diastereomere mit unterschiedlicher Konfiguration am Metallzentrum entstanden sind.

3.8.2 Synthese von Trisalanylbisornithin-Derivaten

Um die Flexibilität des Metallacyclopeptids **41** einzuschränken wird Lysin durch Ornithin ersetzt. Der geschützte Bisornithyl-Ligand **42** wird komplett an fester Phase synthetisiert. Beginnend mit Fmoc-Orn(Boc)-OH, wird dreimal Fmoc-Ala-OH und schließlich ein weiteres Fmoc-Orn(Boc)-OH am Harz gekuppelt. Nach N-terminaler Fmoc-Entschützung wird die freie Aminofunktion mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Zur Einführung der Veratrole werden beide

Boc-Schutzgruppen mit einer 20 %igen TFA / DCM-Lösung gespalten und die freien primären Amine mit 2,3-Dimethoxybenzoesäure in Gegenwart von HBTU umgesetzt. Mit Cu(II) und Luftsauerstoff wird dann der Hydrazino-Linker oxidiert. In Gegenwart von *n*-Butylamin wird der Ornithin-Ligand **42** nach wässriger Aufarbeitung in 13 % Ausbeute zugänglich.



Schema 22: Darstellung des Metallacyclopeptids **44**.

Die Methylether werden mit BBr₃ in DCM bei -78°C zum freien Bisbrenzkatechin **43** gespalten. Zur Komplexbildung wird der freie Ligand **43** in Methanol gelöst, mit K₂CO₃ und MoO₂(acac)₂ versetzt und drei Tage bei RT gerührt. Nach Filtration über Sephadex LH20 mit Methanol erhält man den roten Komplex **44** in 64 % Ausbeute.

Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum in CD_3OD zeigt die Bildung zweier Isomere. Für die Acetyl-Gruppe sind zwei Singulett-Signale bei $\delta = 2.07$ und 1.97 ppm mit einem Integrationsverhältnis von ca. 3:1 zu beobachten. Das ESI-Massenspektrum des Metallazyklus **44** beweist die Bildung des Molybdän(VI)dioxo-Komplexes. Bei einem Masse/Ladung-Verhältnis von $m/z = 993$ $[(\mathbf{44})\text{-K}]^-$ ist der Komplex mit einem Kalium als Gegenion sowie bei $m/z = 477$ $[(\mathbf{44})\text{-2K}]^{2-}$ der zweifach negativ geladene Komplex zu beobachten. Das Isotopenmuster zeigt die Bildung eines Ligand:Metall = 1:1 Komplexes. Aus beiden Analysen ist ebenfalls zu vermuten, dass zwei Isomere mit unterschiedlicher Konfiguration am Metallzentrum entstanden.

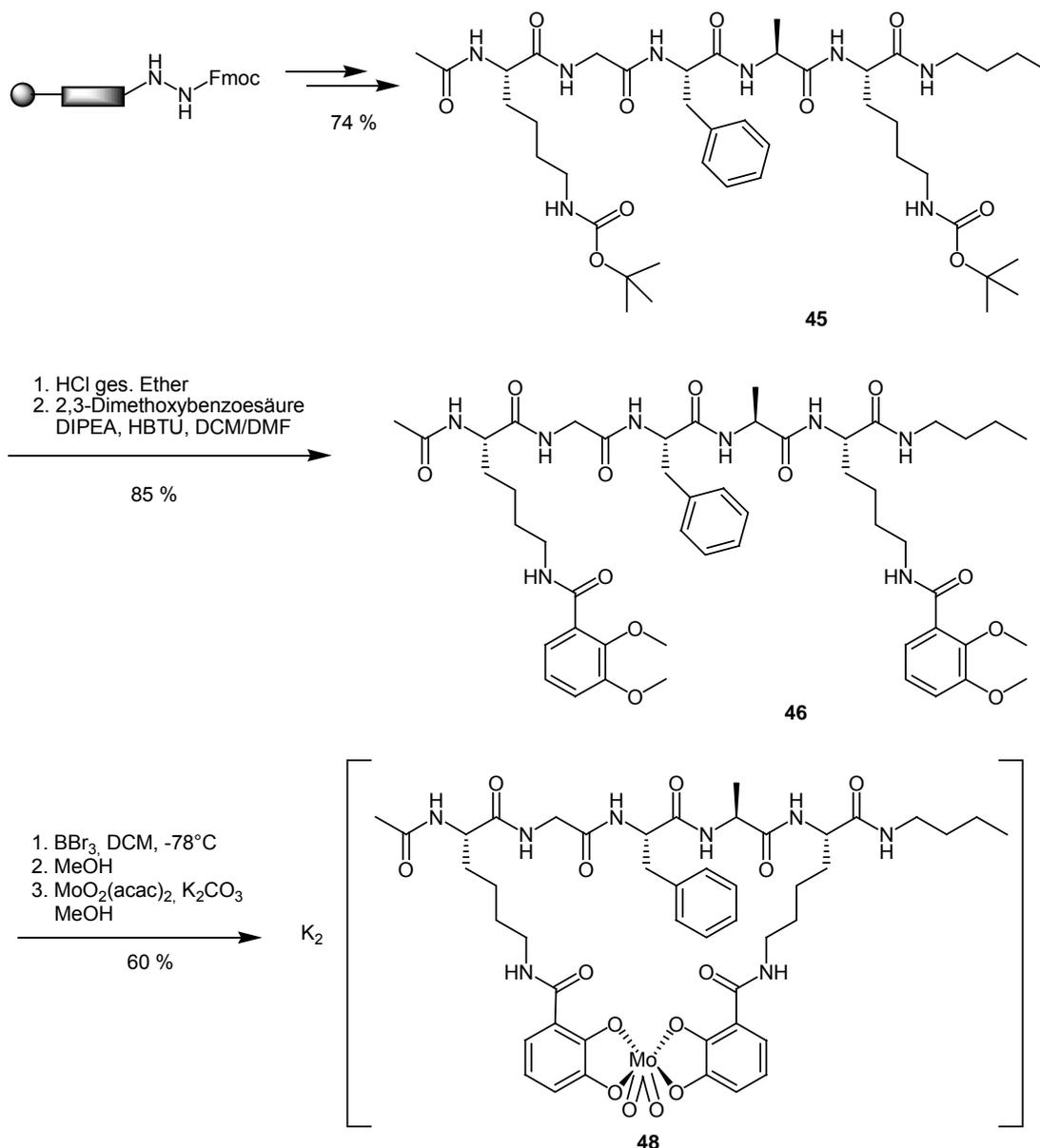
3.8.3 Fixierung einer GFA-Helixschleife

Die beiden vorgestellten Liganden **40** und **43** sind beide Trisalanin-Derivate. Das führt dazu, dass im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum die Signale aller α -Protonen sowie der CH_3 -Protonen der Acetylgruppe, des Butylamins und der Alanine jeweils bei sehr ähnlichen Verschiebungen auftreten. Um eine bessere Strukturierung des $^1\text{H-NMR}$ Spektrums zu erreichen wird das N-terminale Alanin durch Glycin und das zentrale Alanin durch Phenylalanin ersetzt. Durch das Phenylalanin erhält man eine zusätzliche aromatische $^1\text{H-NMR}$ -Sonde.

Im Gegensatz zu den in Kapitel 3.8.1 und 3.8.2 beschriebenen Ergebnissen konnte die Synthese des GFA-Liganden **46** nicht komplett an fester Phase durchgeführt werden, da es nicht möglich war, die 2,3-Dimethoxybenzoesäure an die Lysin-Seitenkette anzukuppeln. Daher wird zuerst das Peptid **45** an fester Phase durch sukzessive Kettenverlängerung beginnend mit Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH und Fmoc-Lys(Boc)-OH aufgebaut. Der N-Terminus wird durch Schütteln in Essigsäureanhydrid acetyliert und das Derivat **45** in 74 % Ausbeute zugänglich.

Die Boc-Schutzgruppen von **45** werden mit HCl -gesättigtem Diethylether entfernt und die freien Amine mit 2,3-Dimethoxybenzoesäure mittels HBTU zum Bisbrenzkatechin **46** in 85 % Ausbeute umgesetzt.

Die Methylether von **46** werden erneut mittels BBr_3 in DCM bei -78°C entfernt. Nach Hydrolyse mit Methanol erhält man quantitativ den freien Liganden **47**. Die Komplexierung des Bisbrenzkatechin Derivats **47** wird wiederum in Methanol mit $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ in Gegenwart von K_2CO_3 durchgeführt. Nach Filtration über Sephadex LH20 mit Methanol erhält man das Metallacyclopeptid **48** in 60 % Ausbeute.



Schema 23: Synthese des Metallazyklus **48**.

Das ¹H-NMR Spektrum in DMSO-d₆ verdeutlicht auch hier die Bildung zweier Isomere. Die Acetylgruppe zeigt zwei Singulett-Signale bei $\delta = 1.95$ und 1.86 ppm mit einem Integrationsverhältnis von ca. 1:7. Eine genaue Zuordnung der Signale zu den einzelnen Isomeren ist aufgrund der verbreiterten Signale nicht möglich. Im ESI-Massenspektrum ist bei $m/z = 1083$ [(**48**)-K]⁻ der einfach negative Komplex sowie bei $m/z = 522$ [(**48**)-2K]²⁻ der zweifach negativ geladene Komplex zu beobachten. Beide Isotopenmuster zeigen die Bildung eines Ligand:Metall = 1:1 Komplexes. Wahrscheinlich sind auch hier zwei Isomere mit unterschiedlicher Konfiguration am Metallzentrum entstanden.

4 Pyridine als Metall-bindende Einheiten

Liganden mit Stickstoff als Donoren, d.h. deren sp^2 -hybridisierte Stickstoffatome, sind umfassend benutzt und untersucht worden um Metallionen zu binden¹⁰⁸. Stickstoffdonorfunktionen binden an eine Vielzahl von Metallionen, wie z.B. Pt^{2+} , Pd^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} oder auch Ru^{2+} . Weit verbreitet ist der Einsatz von Bipyridinen¹⁰⁹ aber auch von Imidazolen¹¹⁰, Pyrazolen¹¹¹ und Pyridinen zur Darstellung von Metallkomplexen¹¹².

Das prominenteste natürliche Beispiel ist der sogenannte Zinkfinger der in Transkriptionsfaktoren vorkommt und eine entscheidende Rolle in der Selbstreplikation der DNA spielt. Durch Koordination zweier Thiole von Cysteinen sowie zweier Imidazolstickstoffe aus Histidinen an Zn^{2+} kommt es zur Ausbildung einer β -Faltblatt- sowie einer α -helikalen Domäne.

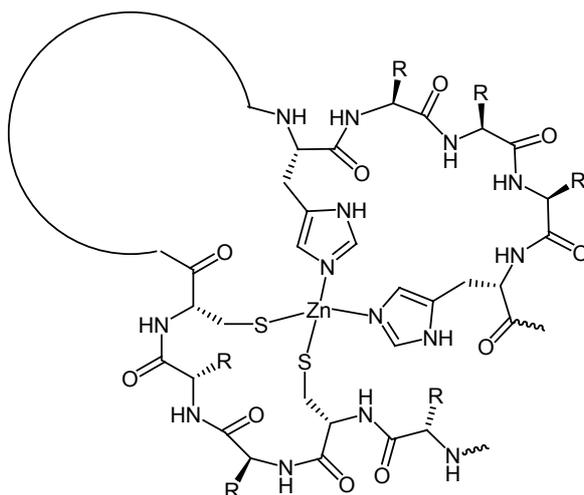


Abbildung 38: Schema eines Zink-Finger-Motivs.

Auch in synthetisch hergestellten Systemen finden Pyridine als metallbindende Einheiten ihren Nutzen. *Puddephatt et al.* synthetisierten diverse Amid-vebrückte Bipyridinyle. Durch Koordination an $Pd(II)$ erhielten sie dabei je nach Struktur Dimere, Trimere oder sogar Polymere¹¹³.

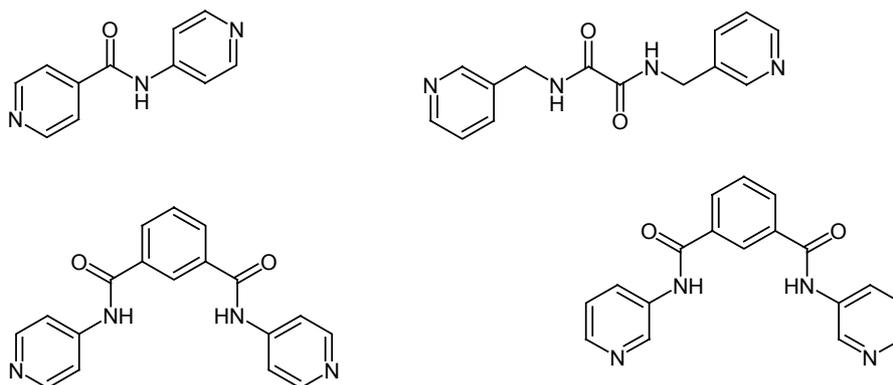


Abbildung 39: Bispyridinyle von Puddephatt *et al.*

Es sollen nun Peptid-verbrückte makrozyklische Pd(II)-Komplexe aufgebaut werden. Hierzu werden die entsprechenden kurzen Peptide, deren Aminosäuresequenzen analog zu denen in Kapitel 3 sind, zwischen zwei Pyridin-Einheiten eingebracht. Das N-terminale Pyridin wird in Form der Nicotin- bzw. Isonicotinsäure angeknüpft, wohingegen das C-terminale Pyridin in Form des 3- bzw. 4-Picolylamin eingeführt wird.

Durch Variation des Stickstoffs in 3- bzw. 4-Position sollte zusätzlich die Flexibilität des Peptidrückgrats beeinflusst werden.

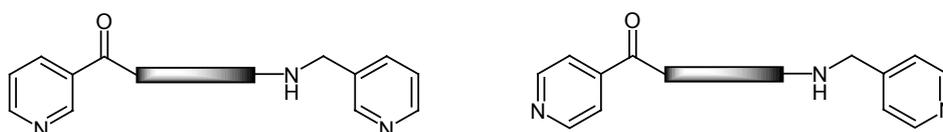
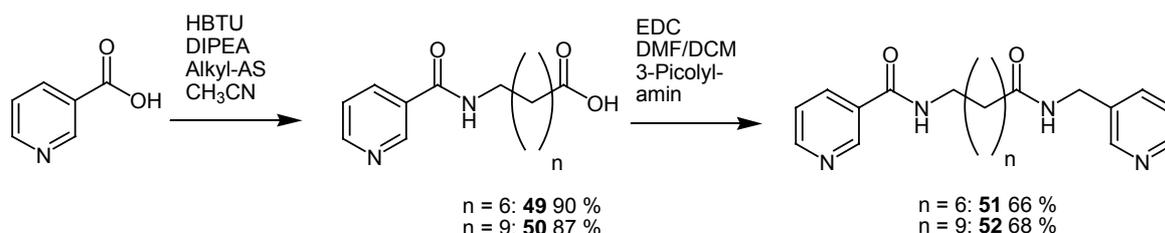


Abbildung 40: Schematische Darstellung Bispyridinyl-verbrückter Peptide.

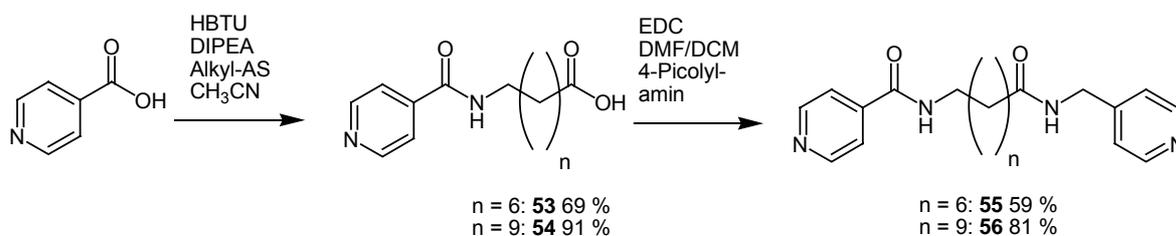
4.1 Alkyl-verbrückte Bispyridinyl-Liganden

Zu Beginn sollen die Alkylaminosäuren-Derivate **51** und **52** synthetisiert werden, um einfache Systeme für Voruntersuchungen zur Komplexbildung zu erhalten. Mit 8-Aminocaprylsäure soll das Analogon eines Tripeptids, mit 11-Aminoundecansäure das Analogon eines Tetrapeptids synthetisiert werden.



Schema 24: Synthese der Alkyl-verbrückten Bis-3-pyridinyl-Derivate **52** und **51**.

Im ersten Schritt wird Nicotinsäure in Gegenwart von HBTU mit 8-Aminocapryl- bzw. 11-Aminoundecansäure umgesetzt. Das gewünschte Produkt fällt aus der Reaktionslösung aus. Man erhält das $(\text{CH}_2)_7$ -Derivat **49** in 90 % und das $(\text{CH}_2)_{10}$ -Derivat **50** in 87 % Ausbeute. Bei beiden Substanzen werden die Säurefunktionen mit EDC aktiviert und durch Zugabe von 3-Picolylamin zum entsprechenden Amid umgesetzt. Es entsteht das kürzere $(\text{CH}_2)_7$ -Derivat **51** in 66 % und das $(\text{CH}_2)_{10}$ -Derivat **52** in 68 % Ausbeute.



Schema 25: Synthese der Alkyl-verbrückten Bis-4-pyridinyl-Derivate **55** und **56**.

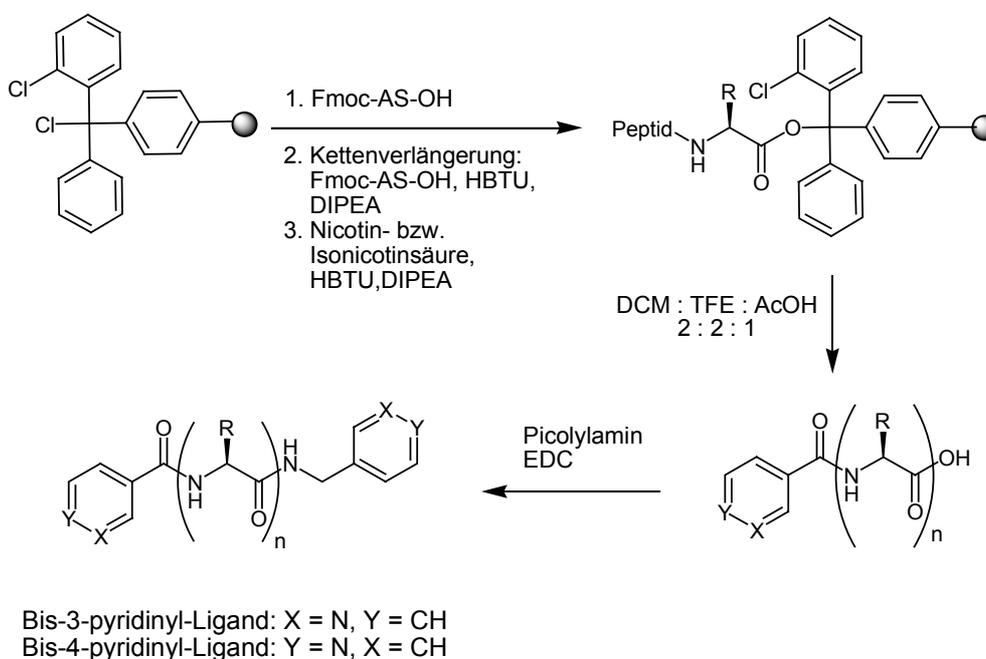
Die entsprechenden 4-Pyridinyl-Derivate werden in der gleichen Art und Weise aufgebaut. Zu Beginn wird iso-Nicotinsäure mittels HBTU mit 8-Aminocapryl- bzw. 11-Aminoundecansäure zu den Pyridinderivaten **53** und **54** umgesetzt. Die kürzere Säure **53** entsteht dabei in 69 %, die längere **54** in 91 % Ausbeute. Zur Darstellung der Bispyridinyle werden die Säuren **53** und **54** mit EDC aktiviert und durch Zugabe von 4-Picolylamin zu den entsprechenden Amidien umgesetzt. Der Bispyridinyl Ligand **55** entsteht dabei in 59 % Ausbeute, der Ligand **56** in 81 % Ausbeute.

4.2 Peptid-verbrückte Bispyridinyl-Liganden

4.2.1 Festphasensynthese der Liganden

In Analogie zu den Veratrol-Liganden werden die Bispyridinyl-verbrückten Peptid-Liganden an fester Phase synthetisiert. Ein Aufbau an 4-Fmoc-Hydrazinobenzoyl Harz scheitert, da durch Kontrolleexperimente bestätigt wurde, dass ein nukleophiler Angriff des Picolyamins an den oxidierten Linker und somit die Freisetzung des Peptids nicht möglich ist.

Daher wird eine andere Strategie benutzt. Zuerst soll das Peptid an fester Phase aufgebaut werden und nach Abspaltung vom Harz erhält man dieses C-terminal ungeschützt. Zur Synthese wird ein Harz mit 2-Chlortritylchlorid Linker benutzt¹¹⁴.



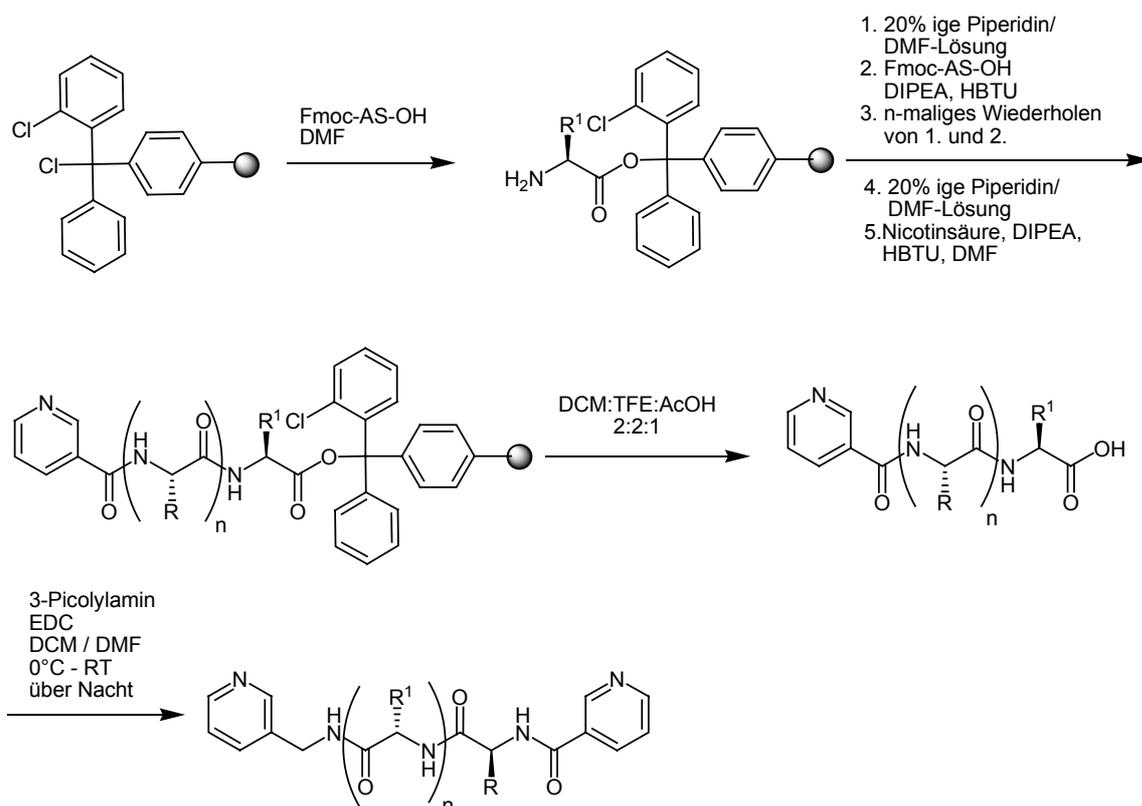
Schema 26: Peptidsynthese an 2-Chlortritylchlorid Harz.

Dieser Linker lässt sich unter sehr milden sauren Bedingungen abspalten¹¹⁵, so dass *t*Butyl- und Boc-Schutzgruppen nicht angegriffen werden. Die erste N-terminal Fmoc-geschützte und C-terminal freie Aminosäure wird durch eine nukleophile Substitution am 2-Chlortritylchlorid-Linker an das Harz gebunden. Zum weiteren sequentiellen Aufbau wird der N-Terminus mit Piperidin entschützt und die Säurefunktion der nächsten Aminosäure mit HBTU aktiviert. Der N-Terminus des Peptids wird zum Schluss mit Nicotinsäure bzw. iso-Nicotinsäure, die zuvor mit HBTU aktiviert wurde, verknüpft. Das Peptid wird durch Schütteln mit einer Lösung von DCM : TFE : AcOH = 2 : 2 : 1 abgespalten. Die folgende Amidbildung mit 3- bzw. 4-Picolylamin wird mittels klassischer Kupplungsreagenzien durchgeführt. Hier

zeigt sich allerdings, dass der Einsatz von HBTU nicht zum Erfolg führt. Vielversprechender ist das Carbodiimid-Reagenz EDC, das zu guten Ausbeuten führt und das sich im Gegensatz zu DCC durch Waschen aus dem Reaktionsgemisch entfernen lässt.

4.2.2 Bis-3-pyridinyl-Liganden

Die in Kapitel 3 vorgestellten in Natura bioaktiven Peptidsequenzen sollen als Peptid-verbrückte Bispyridinyl-Derivate synthetisiert werden. Diese Peptide bestehen größtenteils aus Aminosäuren mit funktionellen Seitenketten. Um Störungen bei einer Komplexbildung zu verringern, bleiben diese Funktionen im Liganden geschützt.



Schema 27: Synthese der Bis-3-pyridinyl-Liganden **61**, **62**, **63** und **64**.

Nach dem oben vorgestellten Schema werden durch fortlaufende Kettenverlängerung am Harz die freien Säuren **57** mit der Sequenz Nic-Leu-Ala-Leu-OH in 72 % Ausbeute, Nic-Arg(Mtr)-Gly-Asp(tBu)-OH **58** in 82 % Ausbeute, Nic-Trp(Boc)-Lys(Boc)-Tyr(tBu)-OH **59** in 80 % Ausbeute und Nic-Trp(Boc)-Ala-Gly-Val-OH **60** in 61 % Ausbeute zugänglich.

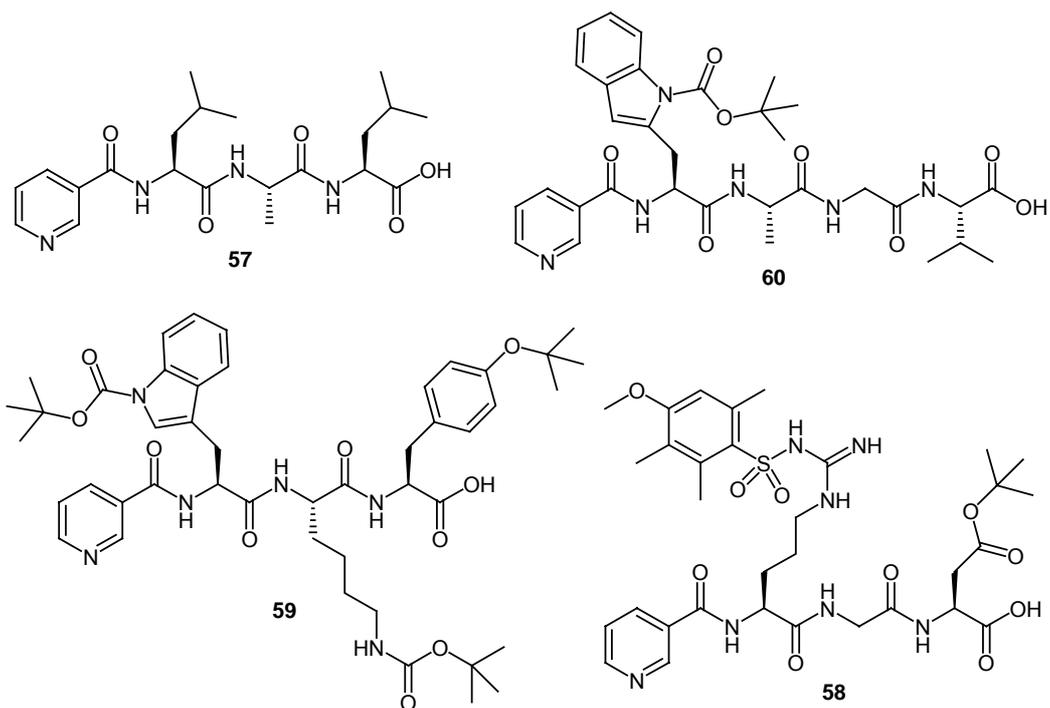


Abbildung 41: Die dargestellten Nicotinsäure-Derivaten **57**, **58**, **59** und **60**.

Die Säuren **57-60** werden mit EDC aktiviert und durch Umsetzung mit 3-Picolylamin erhält man die Modellverbindung **61** in einer Gesamtausbeute von 42 %, das Integrin-Derivat **62** in 51 %, das Urotensin-Derivat **63** in 69 %, sowie das Segetalin Derivat **64** in 40 % Ausbeute.

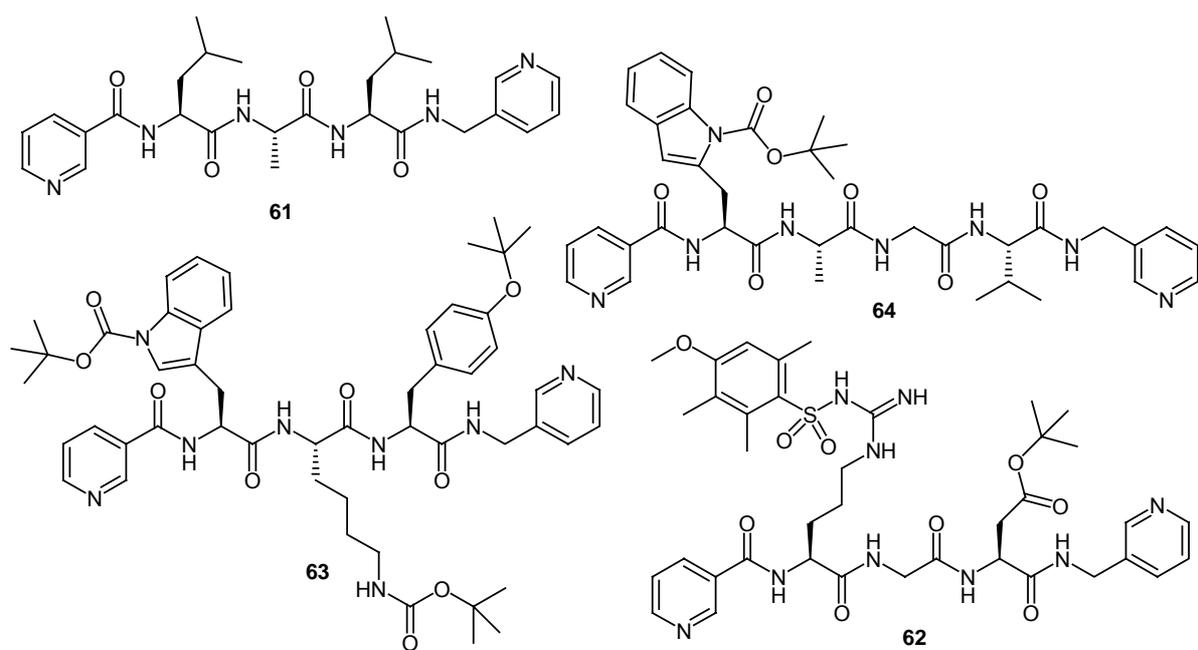
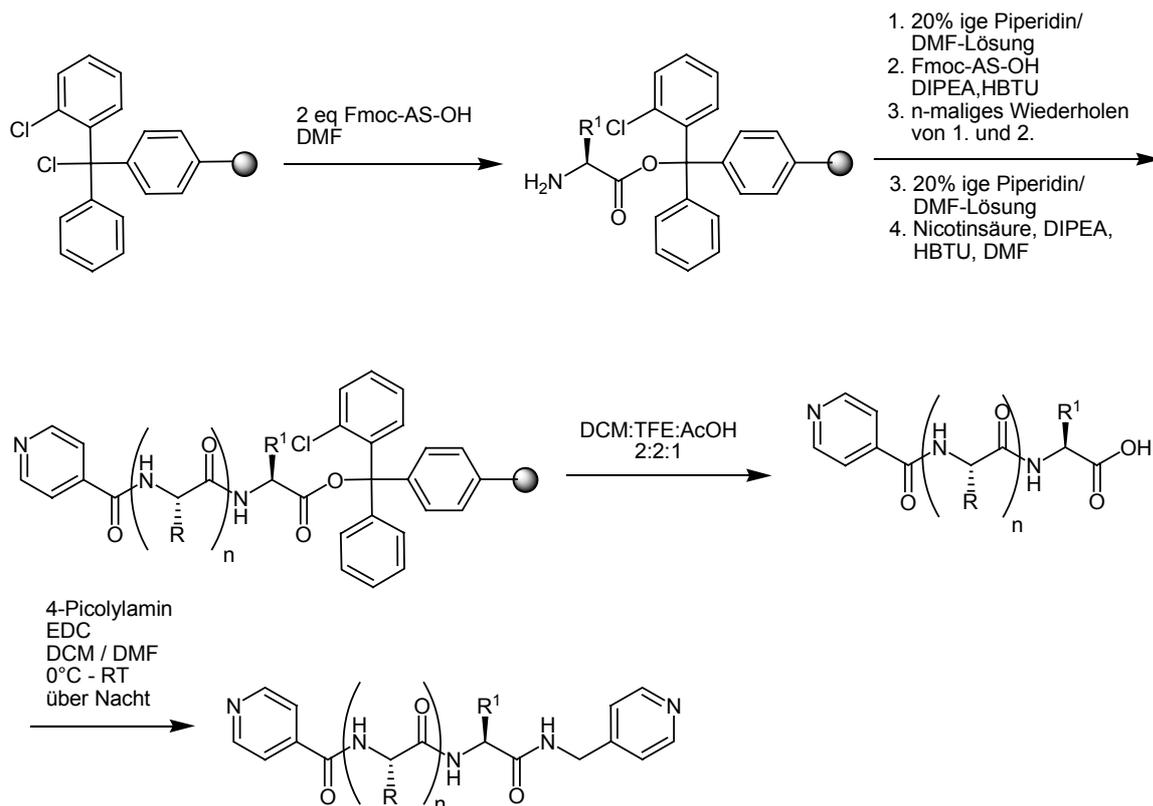


Abbildung 42: Dargestellte Bis-3-pyridinyl-Liganden **61**, **62**, **63** und **64**.

4.2.3 Bis-4-pyridinyl-Liganden

Analog zu Kapitel 4.2.2 werden die Bis-4-pyridinyl-Derivate ebenso an 2-Chlortritylchlorid Harz aufgebaut. Nach sukzessiver Kettenverlängerung wird der N-Terminus mit iso-Nicotinsäure abgeschlossen und das Peptid mit einer Lösung von DCM : TFE : AcOH = 2:2:1 abgespalten.



Schema 28: Synthese der Bis-4-pyridinyl-Liganden **68**, **69** und **70**.

Durch sukzessive Kettenverlängerung am Harz werden die freien Säuren der Sequenzen Nic-Gly-Val-Gly-OH **65** in 87 %, Nic-Leu-Ala-Leu-OH **66** in 79 %, Nic-Trp(Boc)-Ala-Gly-Val-OH **67** in 64 % Ausbeute zugänglich.

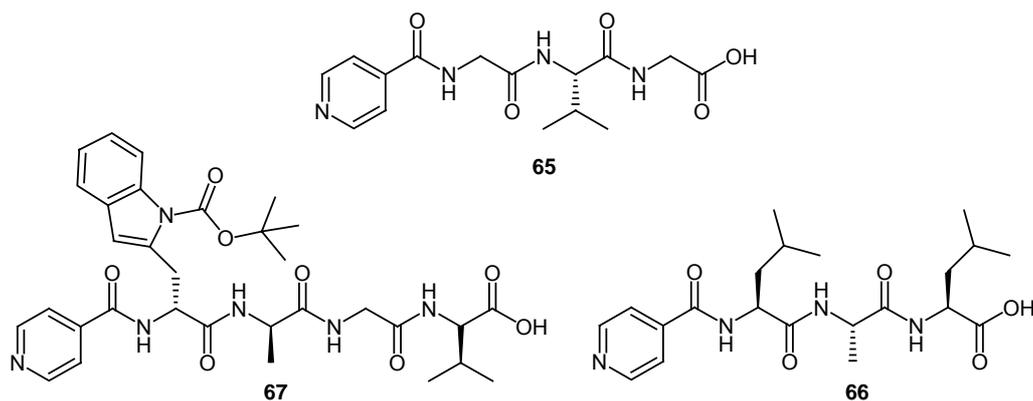


Abbildung 43: Die dargestellten Isonicotinsäure-Derivate **65**, **66** und **67**.

Nach Aktivierung der freien Säurefunktionen der Derivate **65-76** mit EDC und Kupplung mit 4-Picolylamin, wird der Gly-Val-Gly-verbrückte Ligand **68** in 25 %, der Leu-Ala-Leu Ligand **69** in 65 % und das Segetalin-Analogon Trp(Boc)-Ala-Gly-Val **70** in 56 % Ausbeute zugänglich.

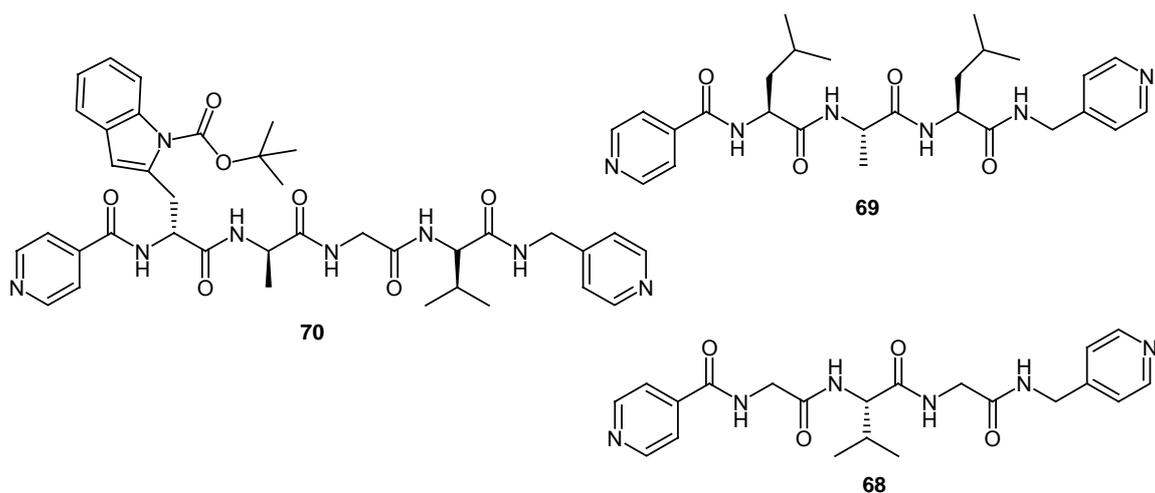


Abbildung 44: Dargestellte Peptid-verbrückte Bis-4-pyridinyl-Liganden **68**, **69** und **70**.

5 Ruthenium(II)-Komplexe

Ruthenium(II) eignet sich zur Koordination von Stickstoffdonoren. So zeigte vor allem *Sauvage et al.*, dass die Ausbildung von Ringsystemen durch Koordination von Bispyridinen an Ruthenium sehr erfolgreich verläuft¹¹⁶.

Ghadiri et al. stabilisierten ein 17-mer in einer α -helikalen Struktur durch Koordination an Ruthenium(II). Sie erhielten dabei den Macrozyklus $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4\text{L}_2]^{3+}$ bei dem L_2 die Imidazolstickstoffe zweier Histidinen in Position i und $i+4$ innerhalb des 17mer sind. Durch CD-Spektroskopie wurde nachgewiesen, dass eine 80 %ige Helizität vorliegt¹¹⁷.

Bishop et al. untersuchten den Elektronen- und Energietransfer in redoxaktiven Metalloproteinen. Hierzu wurden Peptidmodelle an Ruthenium stabilisiert, um charge-transfer-Übergänge von Metall zum Ligand untersuchen zu können¹¹⁸.

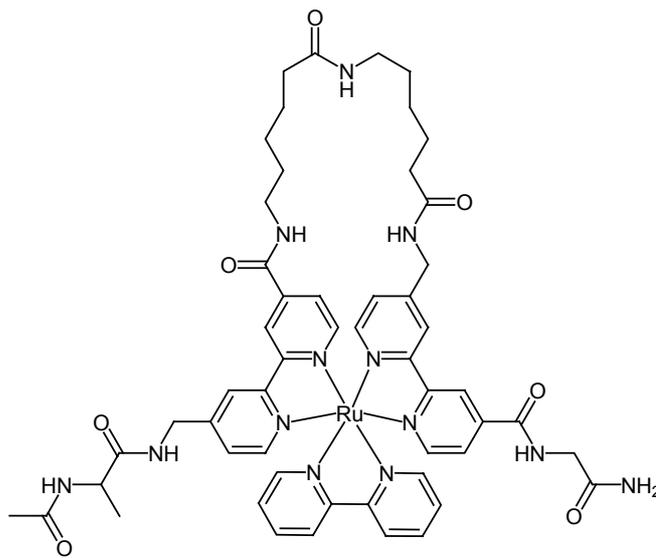
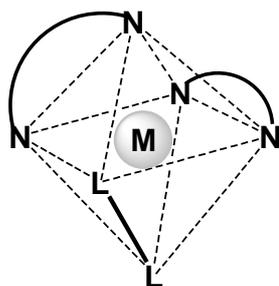


Abbildung 45: Peptidschleifenmodell von *Bishop et al.*



Ruthenium(II) bildet eine oktaedrische Koordinationsgeometrie aus. Die Komplexierung eines directionalen Bispyridinyl-Liganden an $\text{cis-Ru(II)(bipy)}_2$ ergibt zwei diastereomere Enantiomerenpaare.

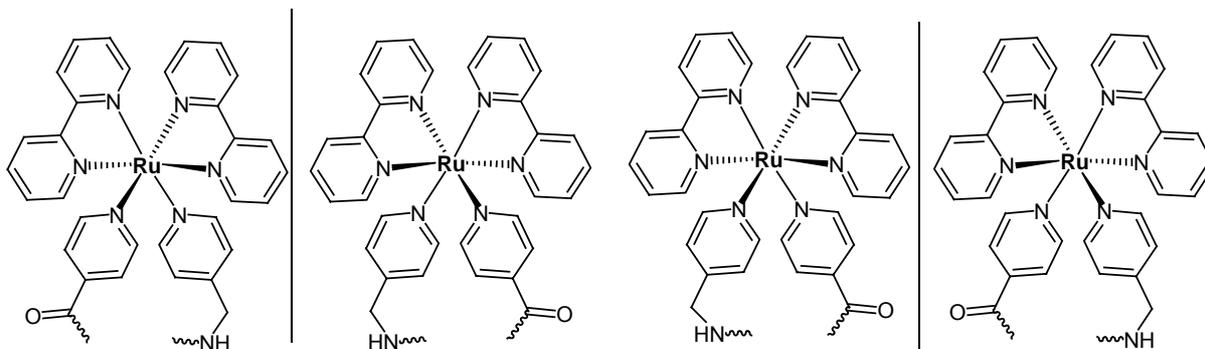
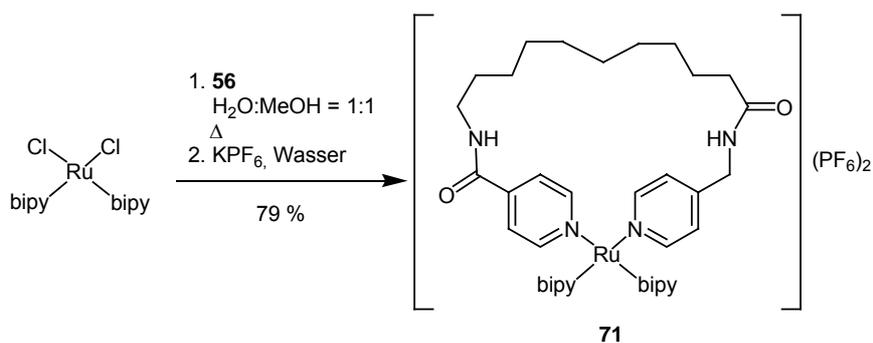


Abbildung 46: Koordinationsgeometrie an Ruthenium(II)(bipy)₂.

Die Komplexbildung von Bispyridinyl-Liganden erfordert lediglich zwei Koordinationsstellen. Als geeigneter Ruthenium(II)-Komplex wird daher $(\text{bipy})_2\text{RuCl}_2$ gewählt. Zur Komplexbildung mit Bispyridinyl-Liganden kann dieser Metallkomplex direkt eingesetzt werden¹¹⁹. Da allerdings die Chlorid-Coliganden nicht immer einfach auszutauschen sind, können diese zuvor durch Acetonitril¹²⁰ oder Aceton-Coliganden¹²¹ ersetzt werden.

5.1 Synthese der Ruthenium(II)(bispyridinyl)-Komplexe

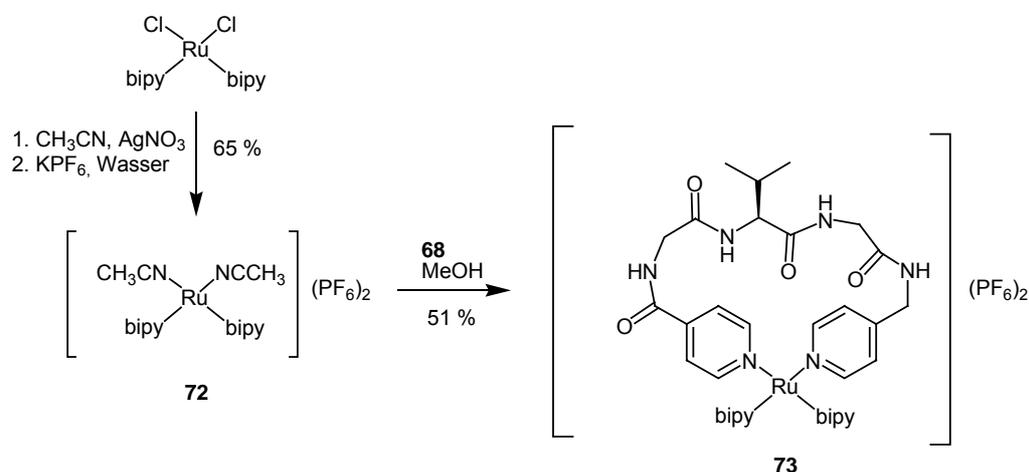
In einem 1:1 Wasser/Methanol-Gemisch wird $(\text{bipy})_2\text{RuCl}_2$ mit dem Bispyridinyl-Liganden **56** vermischt und mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der sich bildende Komplex **71** wird in Wasser mit KPF_6 ausgefällt und in 79 % Ausbeute erhalten.



Schema 29: Komplexbildung von **56** an Ru(II)(bipy)_2 .

Das ESI-Massenspektrum zeigt Signale, die auf eine Komplexbildung hinweisen. Bei $m/z = 827.2$ $[(\mathbf{56})\text{Ru}(\text{bipy})_2 + \text{OH}]^+$ ist der Komplex mit einem Hydroxid als Gegenion und bei $m/z = 841.1$ $[(\mathbf{56})\text{Ru}(\text{bipy})_2 + \text{CH}_3\text{O}]^+$ ist der Ruthenium-Komplex mit einem Methanolat als Gegenion zu beobachten. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist mehr als ein Signalsatz detektierbar, was auf die Bildung zweier Isomere deutet (siehe *Abbildung 46*). Eine genaue Zuordnung der Signalsätze ist aufgrund der verbreiterten Signale nicht durchführbar.

Die Komplexierung des Bispyridinyl Liganden **68** wird mit $(\text{bipy})_2\text{Ru}(\text{II})(\text{CH}_3\text{CN})_2$ durchgeführt. Hierzu wird $(\text{bipy})_2\text{RuCl}_2$ in Acetonitril mit AgNO_3 versetzt. Nach Abtrennung des Silberchlorids wird der $[(\text{bipy})_2\text{Ru}(\text{II})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{PF}_6)_2$ -Komplex **72** mit **68** in Wasser ausgefällt und in 65 % Ausbeute als oranger Feststoff erhalten.



Schema 30: Komplexierung von **73** an $\text{Ru}(\text{II})(\text{bipy})_2$.

Zur Darstellung des Metallacyclopeptids **73** wird der Bispyridinyl-Ligand **68** in Methanol mit **72** versetzt und 12 Tage gerührt. Aus der filtrierten Reaktionslösung wird durch Zugabe von Diethylether der Ruthenium(II)-Komplex **73** in 51 % Ausbeute erhalten.

Im ESI-Massenspektrum ist nur ein Signal zu beobachten, das bei $m/z = 839.5$ $[(\text{68})\text{Ru}(\text{bipy})_2 + e]^{+}$ auf den gewünschten Ruthenium-Komplex **73** hinweist. Die Signale im $^1\text{H-NMR}$ sind alle stark verbreitert und machen eine eindeutige Zuordnung unmöglich. Es ist zu vermuten, dass ein weiteres Diastereomer gebildet worden ist.

6 Palladium(II)(bispyridinyl)-Komplexe

Palladium(II) bildet als d^{10} -Element bevorzugt eine quadratisch planare Koordinationsgeometrie aus. Ist der Metallkomplex C_2 -symmetrisch, so kann nur ein einziges Stereoisomers am Pd-Zentrum gebildet werden.

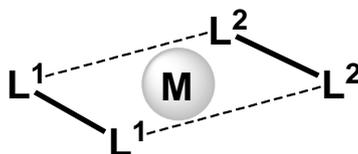


Abbildung 47: Koordinationsgeometrie an Pd(II).

Ein sehr eindruckvolles Beispiel veröffentlichten *Fairlie et al.* 2003. Hierbei konnte durch Koordination von nicht helikalen 5-, 10- und 15-meren an Pd(II) jeweils eine helikale Struktur induziert werden. Die Koordination an das Metallzentrum erfolgt wiederum nicht durch zusätzliche metallbindende Einheiten, sondern durch die sp^2 -hybridisierten Stickstoffe der Imidazole von Histidinen. Bei dem 5-mer ist $R^1 = \text{Ac.}$, $R^2 = \text{NH}_2$, beim 10-mer ist $R^1 = \text{Ac.}$, $R^2 = \text{AVTDY-NH}_2$ und beim 15-mer ist $R^1 = \text{Ac.-IDVVA}$, $R^2 = \text{AVTDY-NH}_2$.

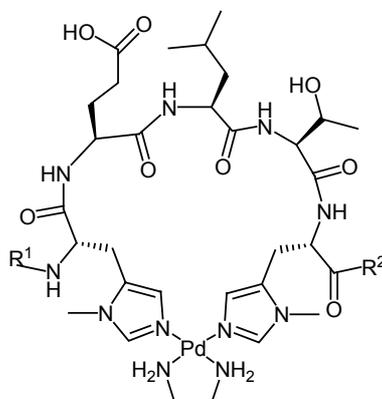
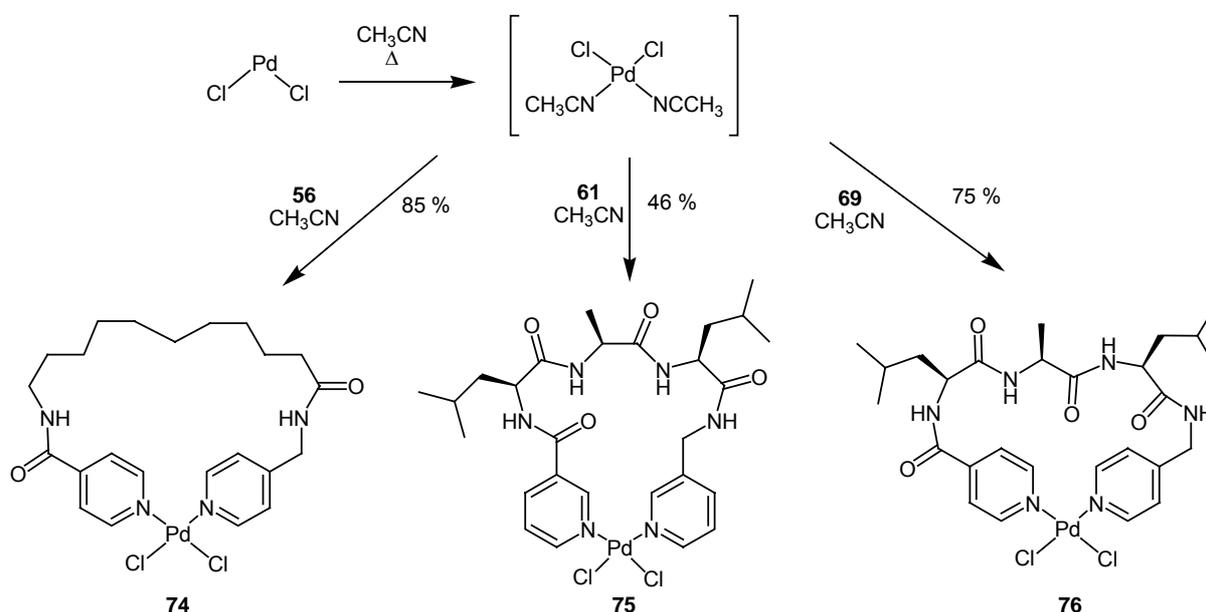


Abbildung 48: Palladium(II)-stabilisierte α -Helix von *Fairlie et al.*

6.1 Palladium(II)Cl₂-Komplexe

Eine sehr einfache Methode zur Darstellung von Palladium-Komplexen, ist die Umsetzung der Liganden mit PdCl₂. Nachteil dieser Methode ist, dass keine cis- bzw. trans-Selektivität auftritt¹²². Es können daher beide Isomere gebildet werden.

Um die Koordination der Bispyridinyl-Liganden an das Metallzentrum zu erleichtern, wird Palladiumdichlorid zuerst in Acetonitril erhitzt. Dadurch bildet sich in situ ein (CH₃CN)₂PdCl₂-Komplex. Durch Zugabe der in Acetonitril gelösten Liganden **56**, **61** und **69** entstehen die entsprechenden Pd-Komplexe, die aus der Reaktionslösung ausfallen.



Schema 31: Darstellung der (Bispyridinyl)PdCl₂-Komplexen **74**, **75** und **76**.

Dadurch wird der Komplex **74** in 85 % Ausbeute, die Metallacyclopeptide **75** und **76** in 46 % und in 75 % Ausbeute zugänglich.

Die ¹H-NMR Spektren aller drei Komplexe zeigen einen zusätzlichen Signalsatz, der auf die Bildung eines weiteren Isomers hindeutet. Aufgrund der schlechten Löslichkeit der Komplexe **74**, **75** und **76** konnte nur von dem Komplex **75** interpretierbare massenspektrometrische Ergebnisse erhalten werden.

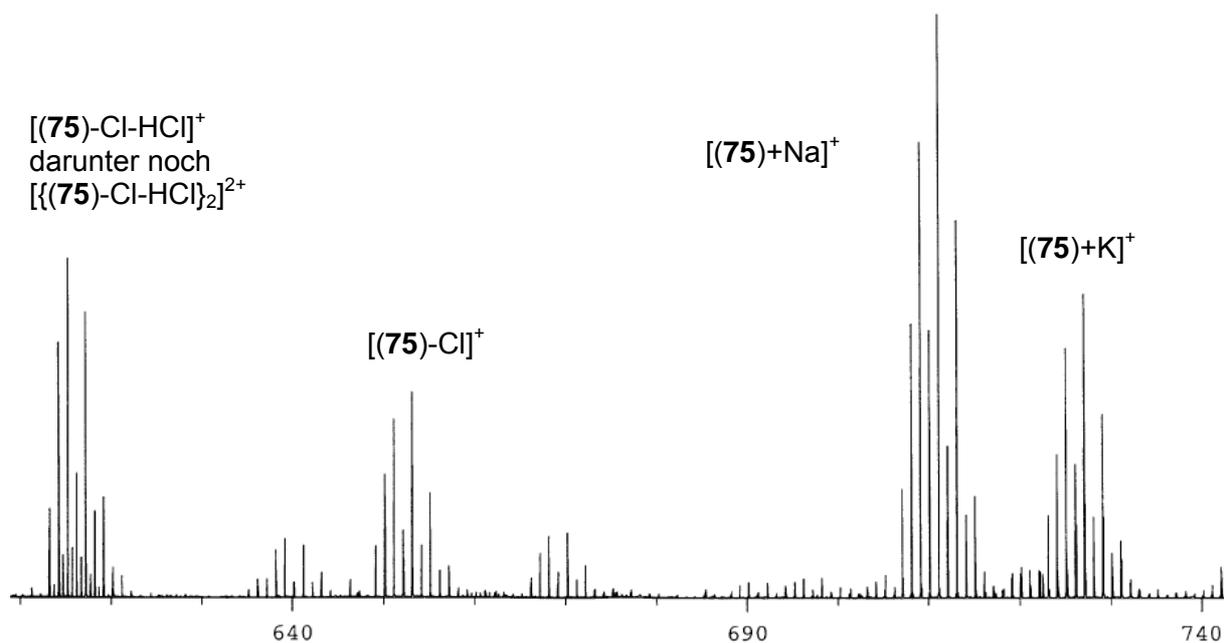


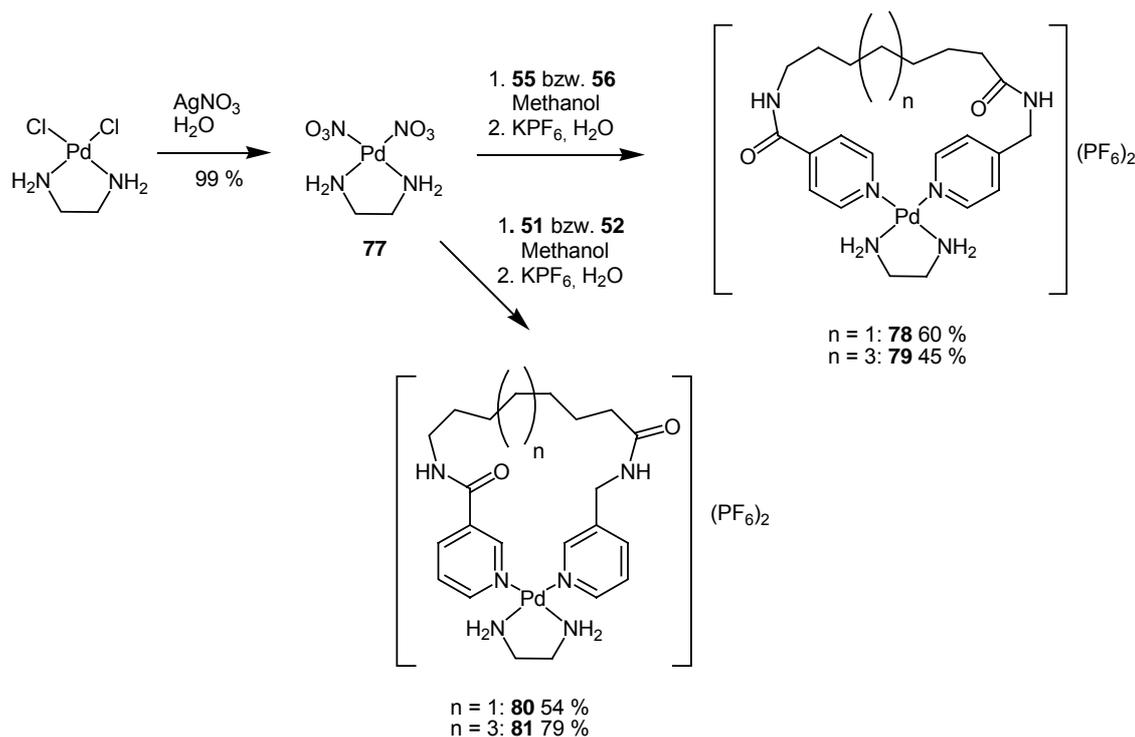
Abbildung 49: ESI FT-ICR Massenspektrum von **75**.

In dem Massenspektrum von **75** sind nur 1:1-Komplexe zu finden. Ein Vergleich dieser Daten mit denen des $^1\text{H-NMR}$ Spektrum, legt den Schluss nahe, dass wahrscheinlich ein cis/trans-Isomeren-Gemisch am Palladium(II)-Zentrum vorliegt.

Die korrekten Elementaranalysen der Verbindungen **74**, **75** und **76** deuten des Weiteren auf die Bildung der Palladiumdichlorid-Komplexe hin.

6.2 Palladium(II)(en)-Komplexe

Im Gegensatz zu PdCl_2 kann bei der Komplexbildung mit $(\text{en})\text{Pd}(\text{II})\text{Cl}_2$ ¹²³ keine cis-trans-Isomerisierung auftreten. Die Chlorid-Liganden sind relativ stabil gebunden, wobei deren Abspaltung durch sterisch anspruchsvolle Liganden am Palladium noch zusätzlich gehindert wird¹²⁴. Daher wird zuerst der $(\text{en})\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ -Komplex erzeugt¹²⁵.



Schema 32: Darstellung der (Bispyridinyl)Pd(en)-Komplexe **78**, **79**, **80** und **81**.

Hierzu wird aus dem käuflichen $(\text{en})\text{PdCl}_2$ mit AgNO_3 in 99 % Ausbeute das $(\text{en})\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ (**77**) dargestellt, dessen Nitrat-Gruppen erheblich labilere Abgangsgruppen als das Chlorid darstellen. Zur Darstellung der Palladium(II)-Komplexe werden die Alkyl-verbrückten Bispyridinyl-Liganden **51**, **52**, **55**, und **56** in Methanol mit einer wässrigen Lösung von $(\text{en})\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ (**77**) versetzt und mit KPF_6 das Hexafluorophosphatsalz der Komplexe ausgefällt.

Der Komplex **78** ist in 60 %, **79** in 45 %, **80** in 54 % und schließlich der Komplex **81** in 79 %, Ausbeute zugänglich

Die Protonen der beiden Pyridine in den Bis-4-pyridinyl-Komplexen **78** und **79** sind chemisch äquivalent, so dass im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nur vier Signale zu sehen sein sollten. Tatsächlich sind aber noch vier weitere Signale zu beobachten, die auf ein zweites Isomer hin deuten. Aus den jeweiligen Integrationen der aromatischen Protonen ergibt sich ein Isomerenverhältnis von ca. 2:1.

Durch massenspektrometrische ESI FT-ICR Untersuchungen konnte in beiden Fällen das zweite Isomer als ein Komplex identifiziert werden, bei dem zwei Bispyridinyl-Liganden an das Palladium gebunden sind, d.h. der zweite Ligand verdrängte das en-Fragment.

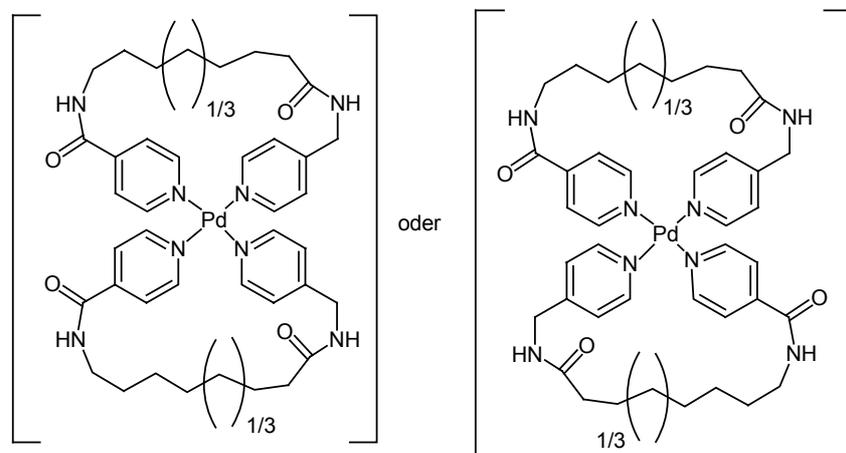


Abbildung 50: Mögliche Pd(Bispyridinyl)₂-Isomere.

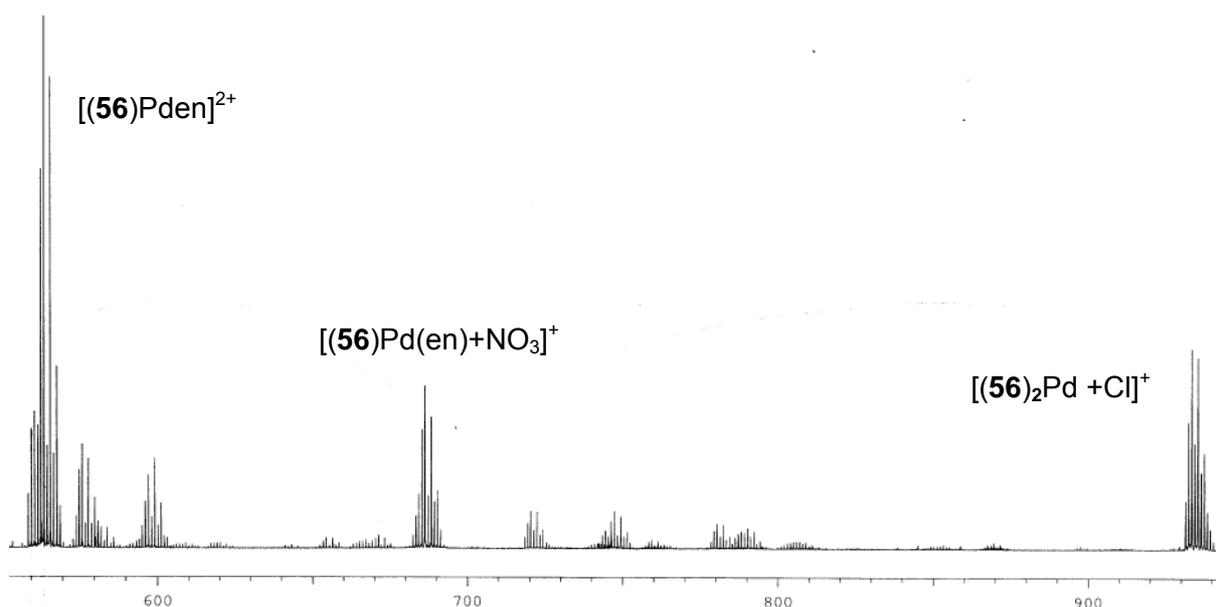


Abbildung 51: ESI FT-ICR Massenspektrum von **79**.

Die ¹H-NMR Spektren in DMSO-d₆ der beiden Bis-3-pyridinyl-Komplexen **80** und **81** deuten auf einen ähnlichen Sachverhalt. Da hier die Protonen der Pyridin-Einheiten nicht mehr äquivalent sind, sollten im Spektrum jeweils acht Signale zu beobachten sein. Neben einer starken Signalverbreiterung ist auch hier ein weiterer Signalsatz zu beobachten. Aus der Integration der en-Protonen der beiden Signalsätze ist ein Verhältnis von ca. 1:1 zu erkennen. ESI FT-ICR Massenspektrometrie zeigte in beiden Fällen, dass das zweite Isomer

als ein Dimer vorliegt. Dieses ist ein zweikerniger, zweisträngiger Komplex indem beide Pd-Atome noch jeweils ein en-Fragment gebunden haben (siehe *Abbildung 53*).

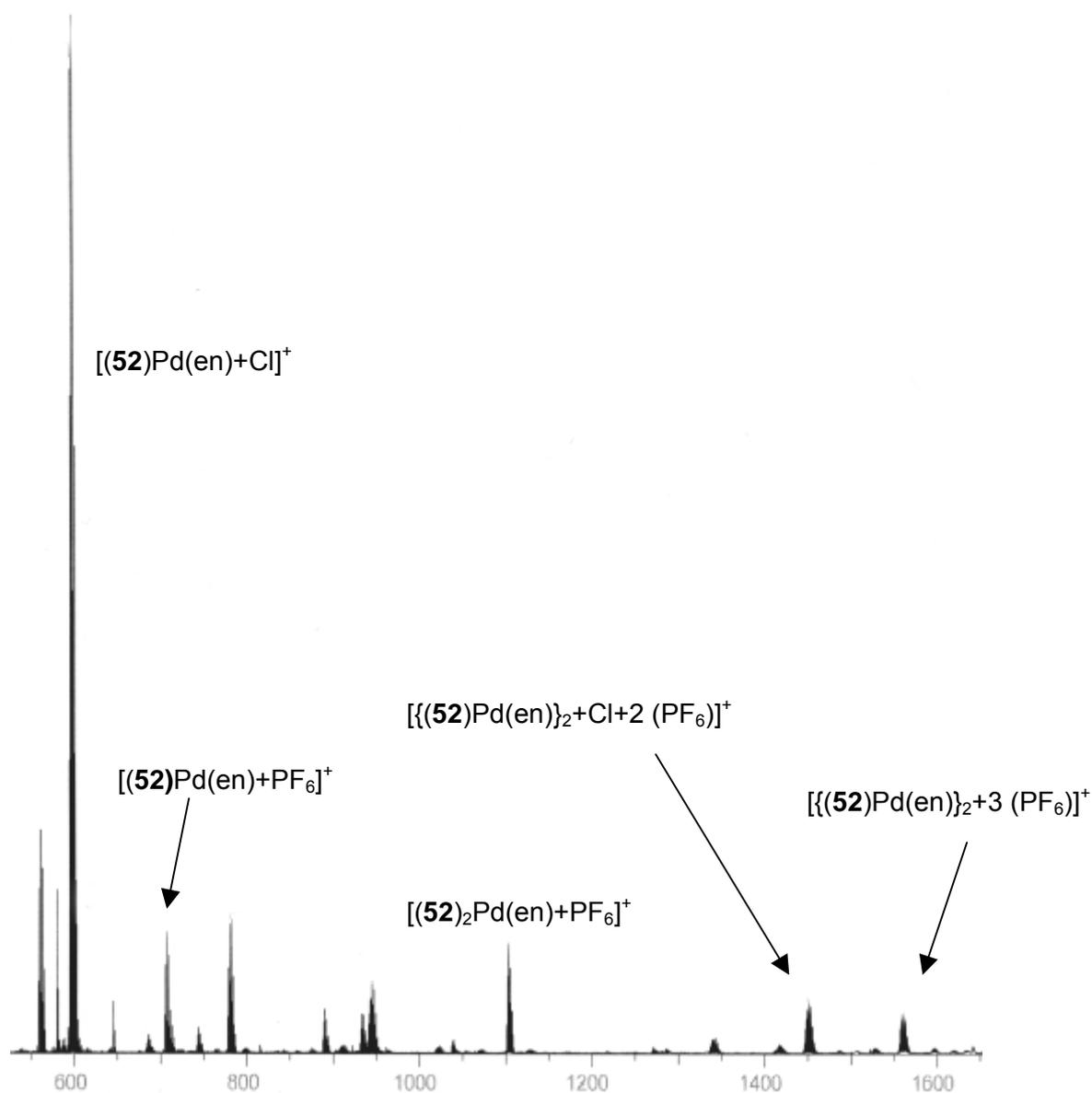


Abbildung 52: ESI FT-ICR Massenspektrum von **81**.

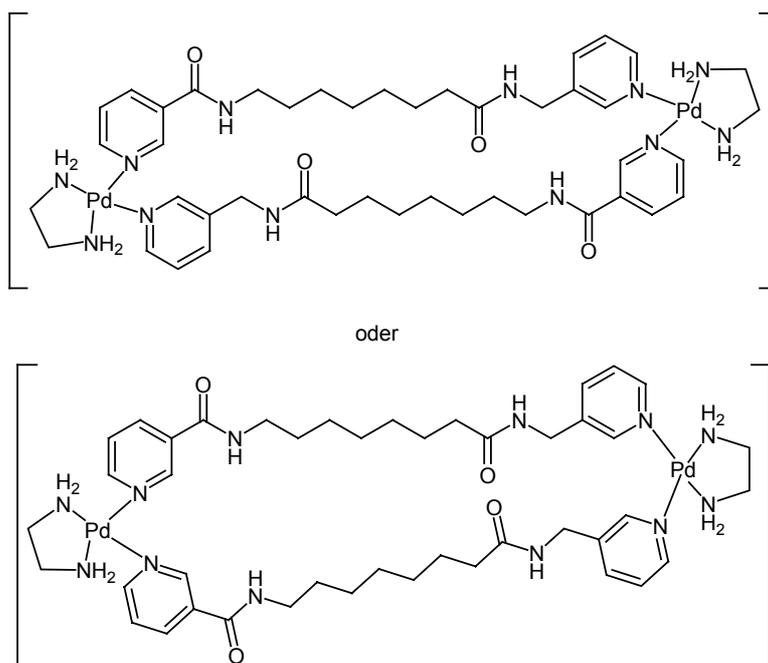
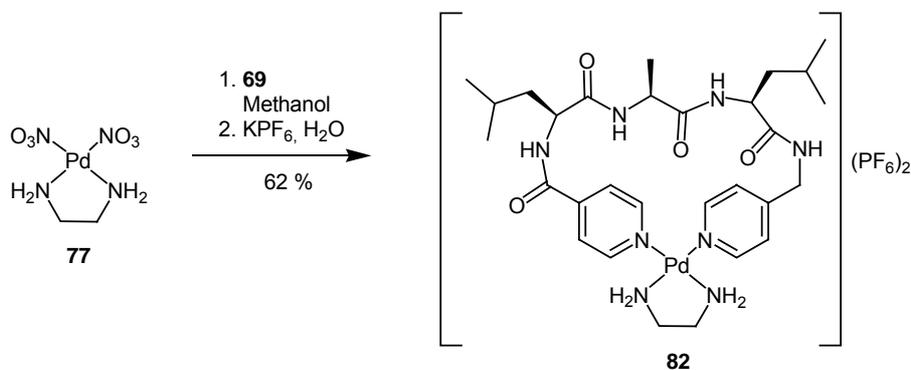


Abbildung 53: Mögliche $\{(Bispyridinyl)Pd(en)\}_2$ -Dimere.

Da das Dimer doppelt so viele (en)-Protonen besitzt, ist das tatsächliche Verhältnis zwischen dem (Bis-3-pyridinyl)Pd(en)-Komplex und dem $\{(Bis-3-pyridinyl)Pd(en)\}_2$ -Komplex 2:1.

Während bei der Komplexbildung der Bis-3-pyridinyl-Liganden **80** und **81** noch eine zweikernige Spezies gebildet wird, entsteht bei den Bis-4-pyridinyl-Liganden **78** und **79** noch eine weitere einkernige Spezies mit zwei Pyridinliganden.

Diese Erkenntnisse sollen nun bei der Komplexbildung des Leu-Ala-Leu-verbrückten Bis-Pyridinliganden **69** überprüft werden. Dazu wird **69** in Methanol mit einer wässrigen (en)Pd(NO₃)₂-Lösung versetzt und schließlich mit KPF₆ in Wasser gefällt. Man erhält den Komplex **82** in 62 % Ausbeute.



Schema 33: Komplexbildung des Leu-Ala-Leu-verbrückten Bispyridinyls **69**.

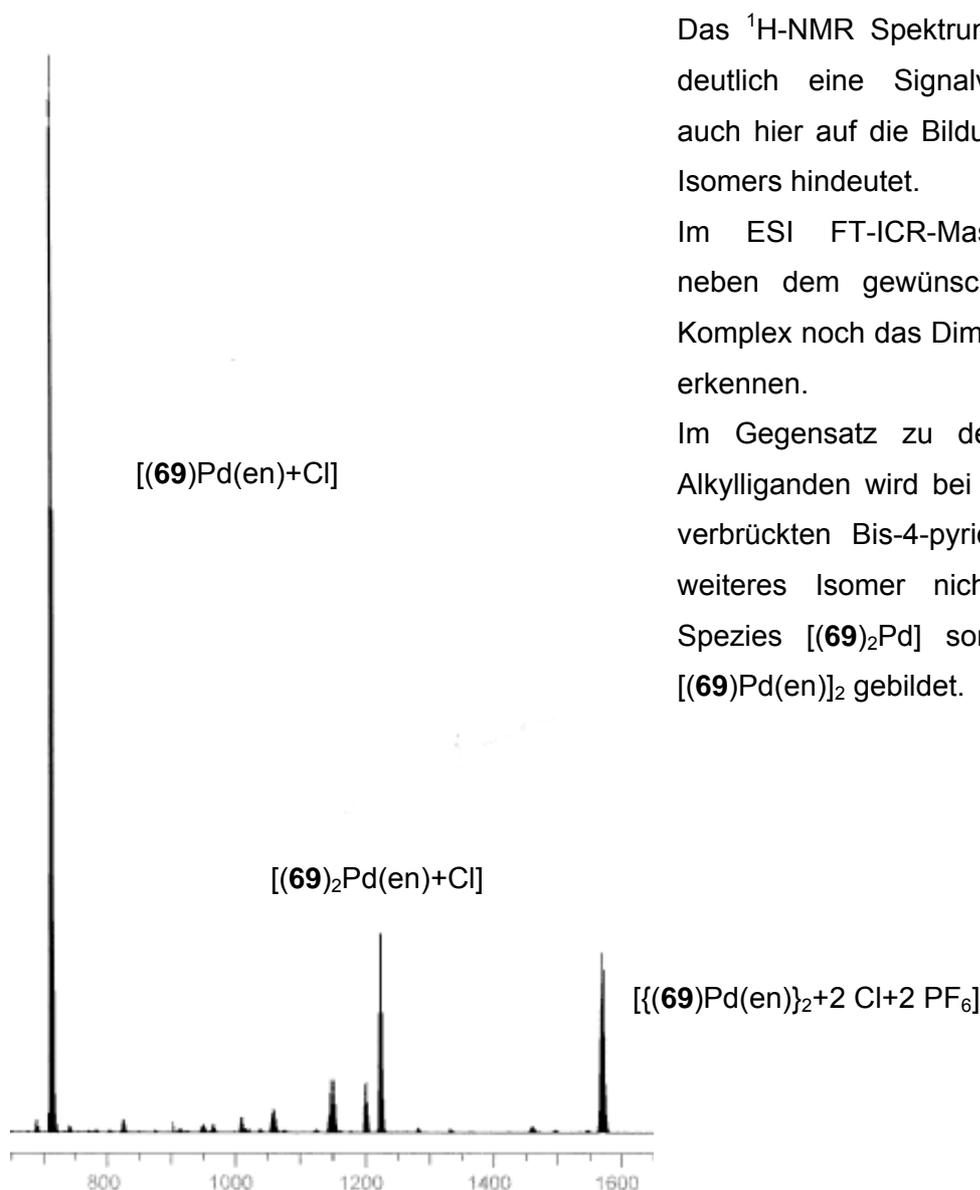


Abbildung 54: ESI FT-ICR-Massenspektrum von **82**.

Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum in CD_3OD zeigt deutlich eine Signalverbreiterung, die auch hier auf die Bildung eines weiteren Isomers hindeutet.

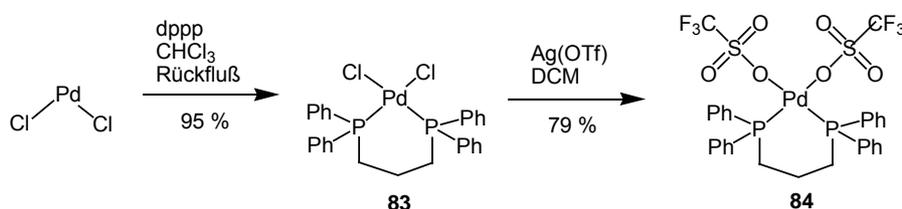
Im ESI FT-ICR-Massenspektrum ist neben dem gewünschten $[(\mathbf{69})\text{Pd}(\text{en})]$ -Komplex noch das Dimer $[(\mathbf{69})\text{Pd}(\text{en})]_2$ zu erkennen.

Im Gegensatz zu den Bis-4-pyridinyl-Alkyl-Liganden wird bei dem Leu-Ala-Leu-verbrückten Bis-4-pyridinyl-Liganden als weiteres Isomer nicht die einkernige Spezies $[(\mathbf{69})_2\text{Pd}]$ sondern das Dimer $[(\mathbf{69})\text{Pd}(\text{en})]_2$ gebildet.

Des Weiteren konnte in $^1\text{H-NMR}$ Versuchen gezeigt werden, dass eine Komplexbildung des WAGV-Liganden **64**, des RGD-Liganden **62** und des WKY-Liganden **63** ebenfalls zu einem Isomerengemisch führt. Die $^1\text{H-NMR}$ Spektren weisen neben einer Signalverbreiterung noch zusätzliche Signale auf. Durch Erhitzen der Proben sowie durch einen Wechsel des Lösungsmittels konnte keine bessere Strukturierung des $^1\text{H-NMR}$ Spektrums beobachtet werden.

6.3 Palladium(II)(dppp)-Komplexe

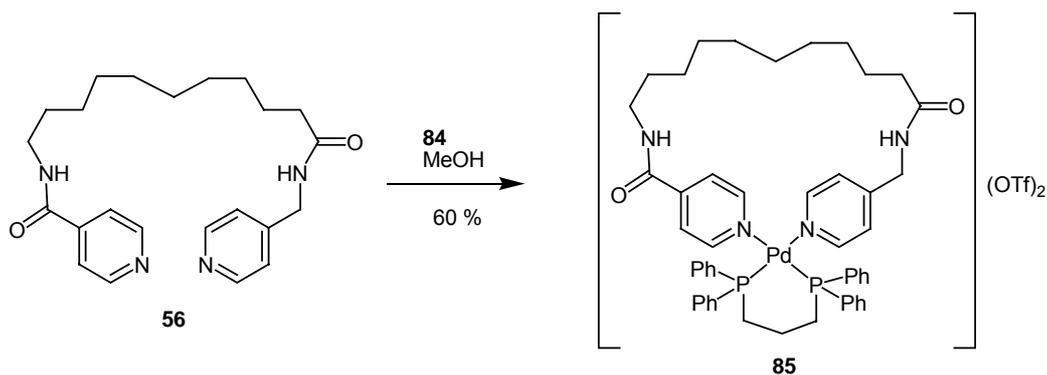
In Kapitel 6.2 konnte gezeigt werden, dass eine Komplexierung von Bispyridinyl-Liganden an Palladium zu 1:1-Komplexen führt. Als Nebenprodukte bildeten sich aber einerseits Ligand:Metall = 2:1 Komplexe, andererseits 2:2 Komplexe. Eine wichtige Rolle in dem Komplexierungsverhalten spielt aber auch der Coligand. Bisher wurde Ethylendiamin (en) benutzt. Dies ist ein Stickstoff-Donor-Ligand der nicht besonders sterisch anspruchsvoll ist. Im Gegensatz hierzu steht der Bis(diphenylphosphino)propan-Ligand¹²⁶. Dieser Phosphor-Donor-Ligand sollte des Weiteren andere Bindungsverhältnisse als die Pyridin-Liganden aufweisen. Daneben können durch ³¹P-NMR Untersuchungen weitere Erkenntnisse zur Komplexbildung gewonnen werden.



Schema 34: Synthese des $(\text{dppp})\text{Pd}(\text{OTf})_2$ -Komplexes **84**.

Im ersten Schritt wird der $\text{Pd}(\text{dppp})$ -Komplex¹²⁷ synthetisiert. Hierzu wird PdCl_2 in Chloroform mit dppp versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Der $(\text{dppp})\text{PdCl}_2$ -Komplex **83** wird durch Zugabe von Hexan in 95 % Ausbeute ausgefällt. Zum Austausch der Chlorid- durch Triflat-Liganden wird $(\text{dppp})\text{PdCl}_2$ in DCM mit AgOTf versetzt und das entstehende AgCl abgetrennt. Nach Zugabe von Hexan wird der Metallkomplex $(\text{dppp})\text{Pd}(\text{OTf})_2$ **84** in 79 % Ausbeute als gelber Feststoff zugänglich.

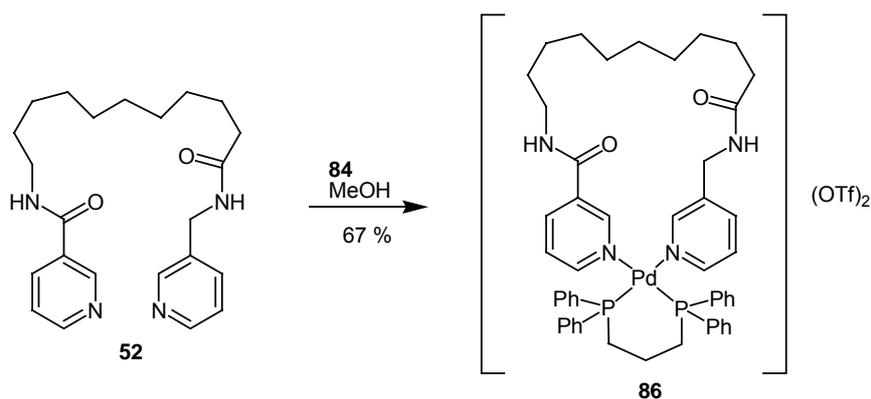
Anhand der Alkyl-verbrückten Bispyridinyle soll das Komplexierungsverhalten an $(\text{dppp})\text{Pd}(\text{OTf})_2$ **84** untersucht werden. Hierzu wird der Bis-4-pyridinyl-Ligand **56** in Methanol gelöst und $(\text{dppp})\text{Pd}(\text{OTf})_2$ **84** zugegeben. Der Komplex **85** wird aus Isopropanol mit Hexan gefällt und in 60 % Ausbeute erhalten.



Schema 35: Darstellung des Metallazyklus **85**.

Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des Komplexes **85** zeigt verbreiterte Signale, die auf ein Komplex-Gemisch hindeuten. Im $^{31}\text{P-NMR}$ ist bei $\delta = 7.27$ ppm ein Multiplett zu erkennen. Dies deutet auf eine P-P-Kopplung von zwei chemisch nicht äquivalenten Phosphoratomen hin. Dieser Sachverhalt kann aber nur im Fall der Komplexbildung vorliegen. Durch den directionalen Liganden **56** ist der Komplex **85** nicht mehr C_2 -symmetrisch und beide P-Atome nicht mehr chemisch äquivalent. Dadurch sind zwei Signalsätze zu beobachten. Das ESI FT-ICR-Massenspektrum zeigt bei $m/z = 1063.26$ ein Signal für den Komplex $[(\mathbf{56})\text{Pd}(\text{dppp})+\text{OTf}]^+$ und ein weiteres Signal bei $m/z = 951.29$ für den Komplex $[(\mathbf{56})\text{Pd}(\text{dppp})+\text{Cl}]^+$ mit einem Chlorid-Gegenion.

In Analogie zur Darstellung von **85** wird der Bis-3-pyridinyl-Ligand **52** in Methanol gelöst, mit $(\text{dppp})\text{Pd}(\text{OTf})_2$ **84** versetzt und aus Isopropanol mit Hexan gefällt. Den Pd-Komplex **86** erhält man in 67 % Ausbeute.

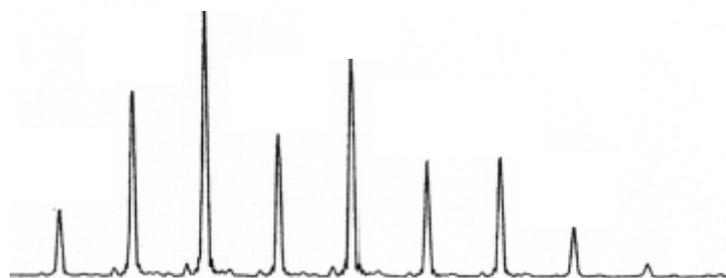


Schema 36: Darstellung des Metallazyklus **86**.

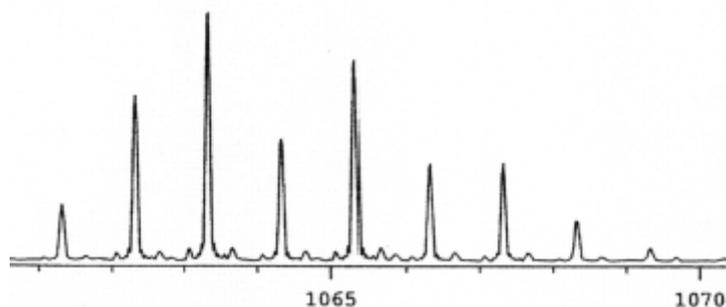
Im ^1H -NMR Spektrum des Komplexes **86** in Methanol- d_4 sind alle Signale verbreitert. Auch hier liegt demnach kein isomerenreiner Komplex vor. Aussagekräftiger ist jedoch das ^{31}P -NMR. Hier ist bei $\delta = 4.60$ (dd, $J = 0.39, 0.21$ Hz) ppm und bei $\delta = 4.41$ (dd, $J = 0.39, 0.17$ Hz) ppm jeweils ein Dublett von Dublett zu erkennen. Dies deutet auf eine P-H- sowie P-P-Kopplung hin. Im ESI FT-ICR-Massenspektrum sind nur Signale für den Komplex **86** zu beobachten: zum einen als Triflat bei $m/z = 1063.28$ $[(\mathbf{52})\text{Pd}(\text{dppp})+\text{OTf}]^+$ und zum anderen als Chlorid bei $m/z = 951.29$ $[(\mathbf{52})\text{Pd}(\text{dppp})+\text{Cl}]^+$.

Bei beiden Komplexen **86** und **85** stimmt das gefundene Isotopenmuster mit dem berechneten überein (Abbildung 55)

gemessenes
Isotopenmuster für
 $[(\mathbf{52})\text{Pd}(\text{dppp})+(\text{OTf})]^+$



gemessenes
Isotopenmuster für
 $[(\mathbf{56})\text{Pd}(\text{dppp})+(\text{OTf})]^+$



berechnetes
Isotopenmuster
beider Komplexe

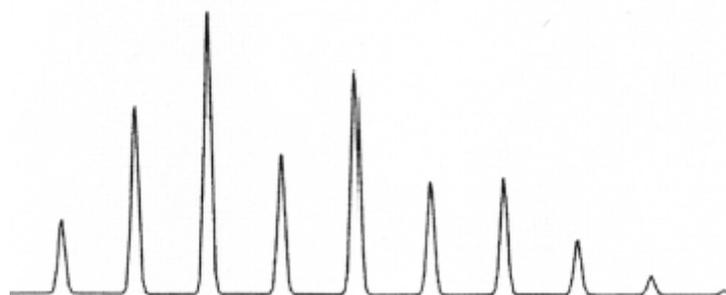


Abbildung 55: Isotopenmuster von **85** und **86**.

7 Metallmakrozyklen als potentielle Rotaxanreifen

7.1 Einleitung

Rotaxane (lat.: *rota* = Rad, *axis* = Axe) sind supramolekulare Aggregate, die aus einer hantelförmigen und einer ringförmigen Komponente bestehen¹²⁸. Diese Komponenten sind miteinander mechanisch verknüpft¹²⁹.



Abbildung 56: Schematische Darstellung eines Rotaxans.

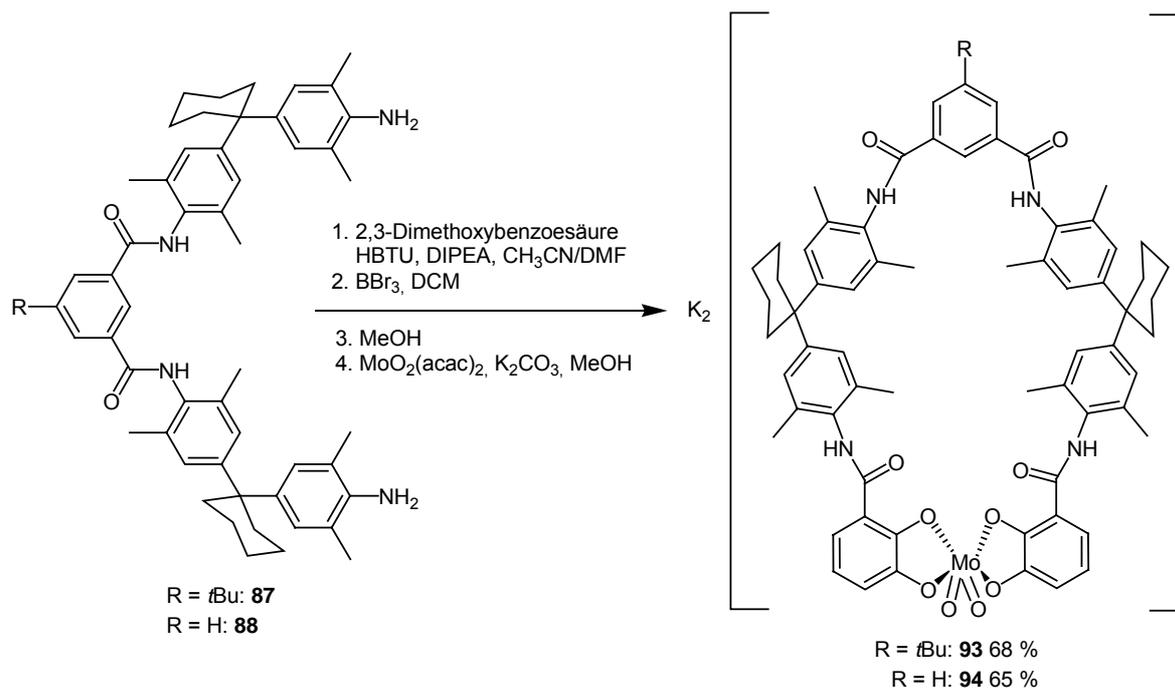
Wie bisher gezeigt bietet die Komplexierung linearer Liganden an ein Metallzentrum einen effektiven Weg zu Makrozyklen. Erst kürzlich wurde von *Leigh et al.* eine Rotaxanbildung durch Metallkoordination vorgestellt¹³⁰.

Im Folgenden werden Makrozyklen dargestellt, die sich als Reifen für Rotaxane eignen. Molybdän-Brenzkatechin-Komplexe sind säurelabil, bilden sich aber in basischem Milieu. Dadurch sollte durch Änderung des pH-Wertes die Ringöffnung bzw. -schließung des Reifes schaltbar sein.

Studien zur Rotaxanbildung und deren Analysen werden in der Arbeitsgruppe um *C.A. Schalley*, *Kekule-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn*, weiterverfolgt.

7.2 Synthese der Makrozyklen

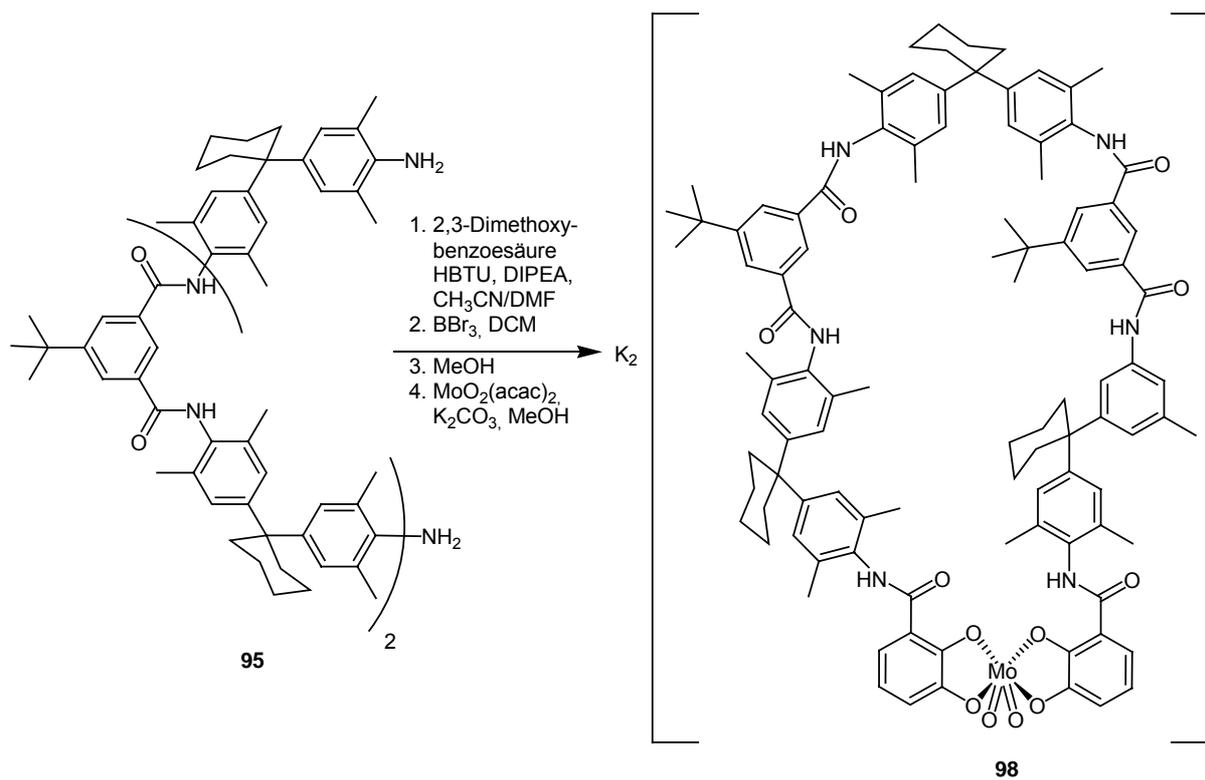
Die beiden Diamin-Derivate **87** und **88** werden in Acetonitril in Gegenwart von HBTU mit 2,3-Dimethoxybenzoesäure umgesetzt. Nach Umfällung mit Hexan aus Ethylacetat erhält man das Bisveratrol-Derivat **89** (R = *t*Bu) in 93 % und das zweite Bisveratrol-Derivat **90** (R = H) in 91 % Ausbeute.



Schema 37: Synthese der Mo(VI)dioxo stabilisierten Reifen **93** und **94**.

Beide Derivate **89** und **90** werden mit BBr₃ in DCM zu den entsprechenden Hydroxyliganden entschützt. Nach Umfällung mit Wasser aus Methanol erhält man den Liganden **91** (R = *t*Bu) in 83 % Ausbeute. Der Ligand **92** (R = H) wird mit Hexan aus Isopropanol gefällt und in 97 % Ausbeute erhalten. Zur Komplexbildung werden die Liganden **91** und **92** in Methanol in Gegenwart von K₂CO₃ mit MoO₂(acac)₂ versetzt. Nach drei Tagen Reaktionszeit werden die Molybdän(VI)dioxo-Komplexe über Sephadex LH20 filtriert und die Makrozyklen **93** und **94** in 68 % und 65 % Gesamtausbeute gewonnen.

In Analogie zu *Schema 37* wird aus dem Diamin-Derivat **95** der Makrozyklus **98** als roter Feststoff in 64 % Ausbeute zugänglich.



Schema 38: Synthese des Makrozyklus **98**.

8 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wird die Darstellung von Metallacyclopeptiden beschrieben. Bei den ausgewählten Peptidsequenzen handelt es sich um solche, die in natürlich vorkommenden Proteinen oder Cyclopeptide zu finden sind und deren Bioaktivität einerseits durch die Aminosäuresequenz, andererseits durch ihre schleifenartige Konformation bestimmt wird. Es werden lineare Peptide durch Synthese an fester Phase aufgebaut, die zwei Metallbindende Einheiten besitzen. Durch Komplexierung eines geeigneten Metallfragments wird ein Metallacyclopeptid und damit im Peptidrückgrat eine Schleifenstruktur ausgebildet. Um dieses Konzept an einfachen Modellen zu überprüfen, wurden zunächst Alkyl-verbrückte Bisbrenzkatechin- und Bispyridinyl-Liganden synthetisiert, die in der Kettenlänge einem Tri- bzw. Tetrapeptid entsprechen. Diese wurden mit geeigneten Metallkationen zu Makrozyklen umgesetzt.

Peptid-verbrückte Bisbrenzkatechin-Liganden lassen sich sehr effektiv an 4-Fmoc-Hydrazinobenzoyl Harz darstellen. Dadurch wurde ein einfacher Zugang zu C-terminal amidverknüpften Peptidderivaten geschaffen. Zur Darstellung von Bispyridinyl-Liganden war der Hydrazinobenzoyl-Linker nicht geeignet. Hier wurde ein Harz mit 2-Chlortritylchlorid Linker verwendet. Die Abspaltung dieses Linkers gelingt unter sehr milden sauren Bedingungen, sodass alle gängigen Schutzgruppen erhalten bleiben und die entsprechenden geschützten Peptide zugänglich sind.

Um eine unterschiedliche Konformation am Peptidrückgrat generieren zu können, diente einerseits das quadratisch planare Palladium(II) und zum anderen das oktaedrisch koordinierbare Molybdän(VI)dioxo als Metallzentrum. Sowohl die Alkyl- als auch die Peptid-verbrückten Bispyridinyl-Liganden konnten an PdCl_2 und Pd(II)(en) gebunden werden.

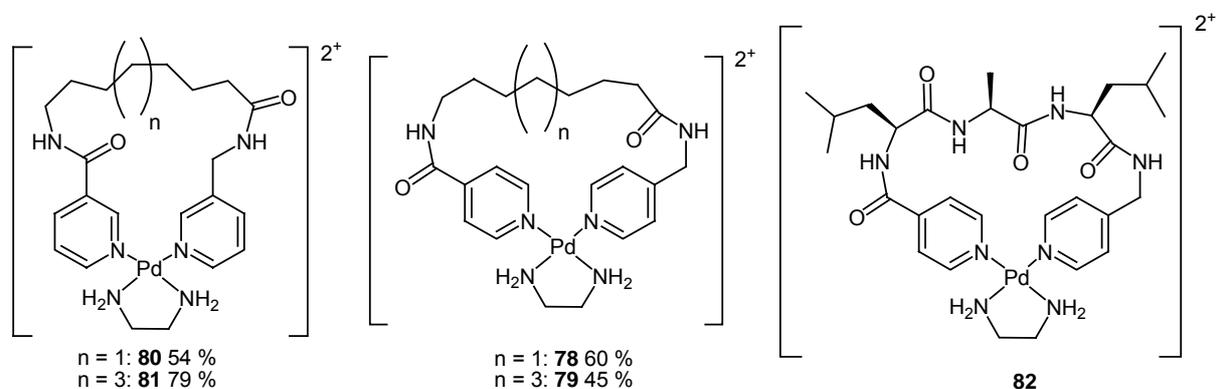


Abbildung 57: Die (Bispyridinyl) Pd(en) -Komplexe **78**, **79**, **80**, **81**, **82**.

Durch $^1\text{H-NMR}$ und ESI FT-ICR Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Alkyl-Metallzyklen **79** – **82** als Isomerengemische vorliegen. Während bei den Bis-3-pyridinyl-Komplexen **80** und **81** noch eine $\{(\mathbf{51}/\mathbf{52})\text{Pd}(\text{en})\}_2$ -Spezies (2:2) zu beobachten ist, wurde bei den beiden Bis-4-pyridinyl-Komplexen der Liganden **55** und **56** sowohl der Metall:Ligand = 1:1 Komplex als auch der 1:2 Komplex gebildet.

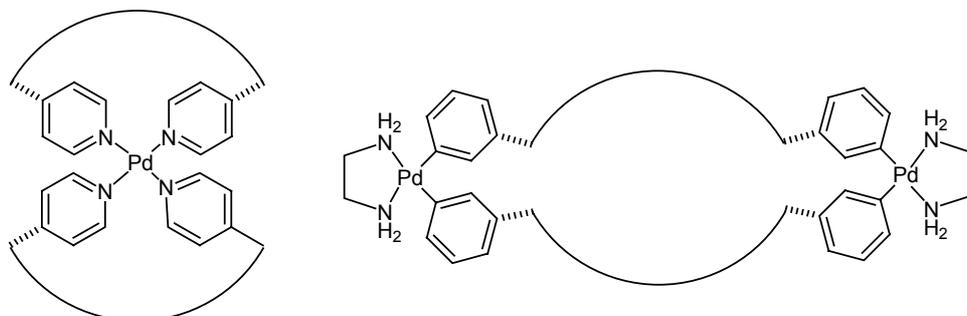


Abbildung 58: Schematische Darstellung der 1:2- und 2:2-Bispyridinyl-Palladium Komplexe.

Im Fall der $\text{Pd}(\text{II})(\text{dppp})$ -Komplexe **85** und **86** bildet sich der 1:1 Komplex. Die $^{31}\text{P-NMR}$ Spektren und ESI FT-ICR Untersuchungen bestätigen dies.

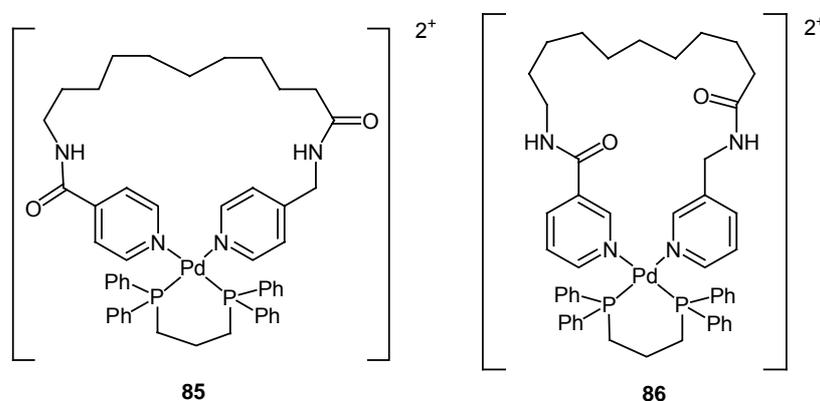


Abbildung 59: Die (Bispyridinyl) $\text{Pd}(\text{dppp})$ -Komplexe **85** und **86**.

Durch Koordination von Alkyl-verbrückten Bisbrenzkatechin-Liganden an Molybdän(VI)dioxo konnten die entsprechenden Metallzyklen (1:1) dargestellt werden. Sehr eindrucksvoll präsentiert sich das Prinzip der Komplexbildung bei den Metallacyclopeptiden **15**, **18** und **21**. Unabhängig von den funktionellen Gruppen der Aminosäuren-Seitenketten, konnte in allen drei Fällen isomerenreine Metallacyclopeptide dargestellt werden. Die Komplexbildung verläuft demnach hoch stereoselektiv, sodass nur eines von sechs möglichen Diastereomeren entsteht.

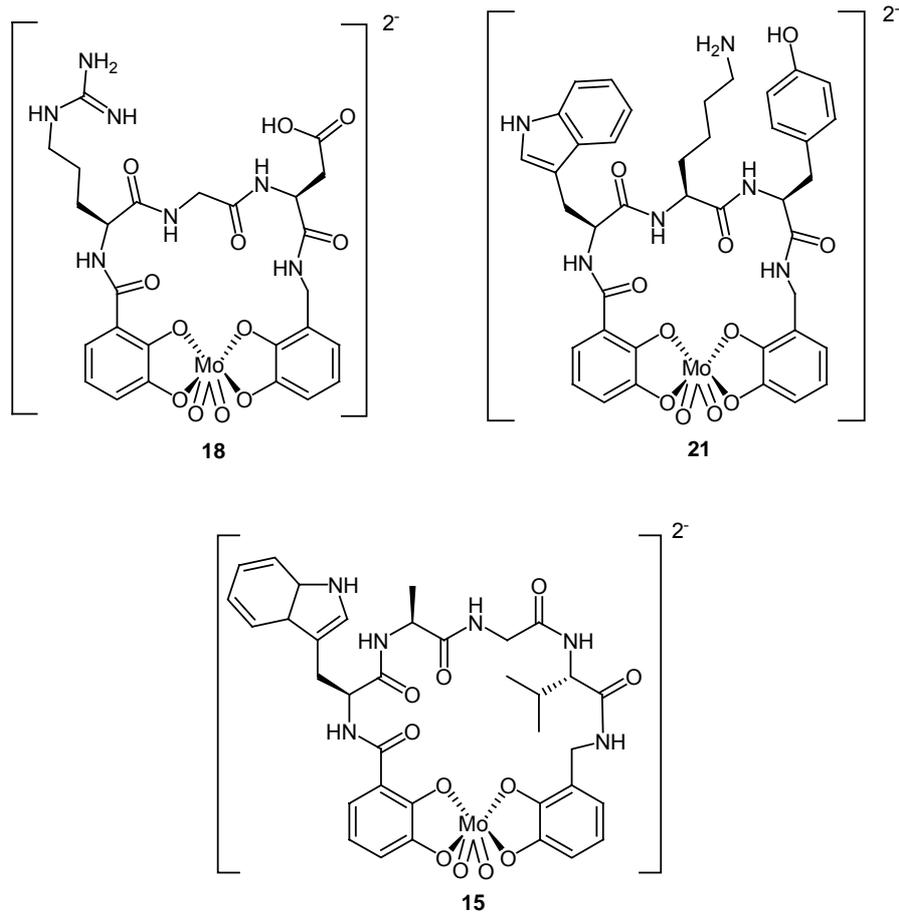


Abbildung 60: Die WAGV-, RGD- und WKY-verbrückten Molybdän(VI)dioxo Komplexe.

Diese Metallacyclopeptide repräsentieren Analoga der natürlich vorkommenden Integrin-bindenden RGD-Front in Echistatin, der Östrogen-ähnlichen Cyclopeptide Segetalin A und B und schließlich des Somatostatin-ähnlichen und Blutgefäß-verengenden Cyclopeptids Urotensin II.

Die Koordination von Peptidderivaten an Metallkationen stellt sich als sehr effektive Methode dar, um die Konformation des Peptidrückgrats zu fixieren.

Dieses Prinzip soll in zukünftigen Arbeiten an größeren Peptiden untersucht werden. Calcitonin ist ein 32mer und spielt bei der Behandlung von Osteoporosis eine entscheidende Rolle. Durch die konformationelle Fixierung von Calcitonin-Derivaten konnte eine 5-10 fache höhere Aktivität erreicht werden¹³¹. Ein weiteres Beispiel stellt das β -Amyloid Peptid, ein 40mer, dar. Die Alzheimer'sche Krankheit wird durch Einlagerung von Amyloid Fibrillen im Gehirn hervorgerufen. Dazu muss sich aber zuvor die α -helikale Struktur in eine β -Faltblatt-Struktur umwandeln. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine zyklische Fixierung der Sequenz Asp¹⁷ - Lys²¹ der Konformationswechsel nicht eintritt und dadurch die Bildung von

Amyloid-Fibrillen drastisch reduziert wird¹³². Das Konzept der metallgesteuerten konformativen Fixierung von Peptiden sollte sowohl im Fall des Calcitonins als auch des β -Amyloids zu Analoga führen, die die α -helikale Peptidstruktur bevorzugt bilden.

Voruntersuchungen zur Stabilisierung von Peptid- α -Helices durch Metallkoordination wurden bereits anhand der beschriebenen makrozyklischen Molybdän(VI)dioxo-Komplexe **41**, **44** und **48** durchgeführt.

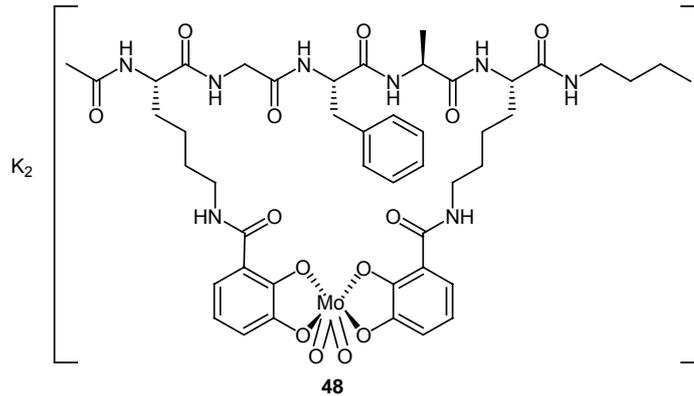


Abbildung 61: Potentielles GFA-verbrücktes α -Helikat **48**.

9 Experimenteller Teil

9.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen

Chemikalien

Für die Synthesen wurden Chemikalien der Firmen NovaBiochem, Fluka und Aldrich Chemical Co. verwendet. Alle eingesetzten Aminosäuren sind, sofern nicht anders beschrieben, L- α -Aminosäuren.

Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und ggf. getrocknet.

Das benutzte Wasser war entionisiert. Das verwendete DMF (abs., über Molsieb) wurde von der Firma Fluka bezogen.

Die Lösungsmittel für ^1H - bzw. ^{13}C -NMR Analysen waren deuteriert.

Chromatographie

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgelplatten der Firma Merck verwendet (Kieselgel 60 F254). Die Detektion erfolgte unter UV-Licht der Wellenlänge 254 nm.

Bei säulenchromatographischen Trennungen wurde Kieselgel 60 (Korngröße: 0.040 – 0.064 mm) der Firma Merck eingesetzt. Die verwendeten Eluentien sind angegeben.

Metallkomplexe wurden an Sephadex LH 20 der Firma Fluka gereinigt. Als Eluent wurde dabei Methanol verwendet.

Alle Arbeiten wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

9.2 Messgeräte und Hilfsmittel

Kernresonanzspektroskopie

Die ^1H -, ^{13}C -, ^{31}P - und ^{19}F -NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten gemessen:

Bruker AM-400, Bruker DRX-500, Varian Gemini 300, Mercury 300, Varian Inova 400, Varian Unity 500.

^1H -NMR: Als interner Standard diente Tetramethylsilan ($\delta = 0$) oder die Restprotonensignale des jeweils verwendeten Lösungsmittels. Neben der Senderfrequenz und dem verwendeten Lösungsmittel, werden die chemischen Verschiebungen der Signale in ppm angegeben. Weiter folgen die Angaben der Spinmultiplizität, der Kopplungskonstante J in Hertz (Hz), die integrierte Protonenzahl, sowie der chemischen Zuordnung des entsprechenden Signals.

Die Spinmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dubletts, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, br. = verbreitertes Signal.

^{13}C -NMR: Als interner Standard dienten die Kohlenstoffatome des verwendeten Lösungsmittels. Alle Spektren wurden Breitband-entkoppelt aufgenommen. Die Signalzuordnung wurde durch DEPT-Experimente (135° , 90°) unterstützt. Neben der Senderfrequenz und dem verwendeten Lösungsmittel wird die chemische Verschiebung in ppm sowie der Substitutionsgrad (C, CH, CH_2 , CH_3) angegeben.

Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden mit einem Finnegan MAT 90 Spektrometer aufgenommen. Es sind neben der Messmethode die Messwerte (m/z) mit den entsprechenden relativen Intensitäten angegeben. Bei hochaufgelösten Massenspektren werden zusätzlich Summenformel, sowie berechnete und gemessene Masse angeführt.

Die Elektrospray-Ionisations Massenspektren (ESI) wurden am Institut für Nanotechnologie des Forschungszentrum Karlsruhe an einem „Bruker FTMS BIO-APEX Massenspektrometer“ von Dr. P. Weis und am Institut für Biochemie und Organische Chemie in Bonn an einem „Bruker APEX IV FT-ICR Massenspektrometer“ im Arbeitskreis von Priv.-Doz. Dr. C. Schalley gemessen.

Elementaranalyse

Die Elementaranalyse wurde in einem Verbrennungsautomaten CHN-O-Rapid der Firma Hereaus gemessen. Es werden die berechneten und gemessenen Werte zusammen mit der Summenformel angegeben.

IR-Spektroskopie

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem „IFS 88 Fourier-Transform-IR-Spektrometer“ der Firma Bruker sowie mit einem Perkin/Elmer FT/IR 1750 (kristalline Substanzen in KBr-Drift).

UV-Spektroskopie

Die UV-Spektren wurden mit einem UV/VIS-Spektrometer „Lambda 2“ der Firma Perkin Elmer aufgenommen. Angegeben sind die Wellenlänge der Maxima der Absorptionskurve und das verwendete Lösungsmittel.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem „Schmelzpunktmessgerät Typ 540“ der Firma Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert.

HPLC

Die Analysen wurden einerseits mit Hilfe einer Hewlett-Packard „T-series 1050“ Anlage im Arbeitskreis Prof. Dr. J. Rétey, Universität (TH) Karlsruhe durchgeführt. Für analytische Bestimmungen wurde eine „LiChroCART 125-4, 100 RP18 5 μ m“-Säule der Firma Merck verwendet und mit einem Fluss von 1.2 ml/min betrieben. Zu präparativen Reinigungen wurde eine „Nucleosil 250 \times 20 mm, 100 C18 7 μ m“-Säule benutzt, die mit einer Flussrate von 5 ml/min betrieben wurde. Als Lösungsmittel dienten Wasser (Bidest + 0.1 % TFA) und Acetonitril (+ 0.1 % TFA).

Des weiteren diente die HPLC-Anlage „Spectra System P1000“ von Knauer. Als RP-Säulen wurde eine „Nucleosil 120-7 C18 250 \times 8 mm“, „Nucleosil 120-5 C18 250 \times 4.6 mm“ und eine „Nucleodur C18 Gavity 5 μ “ von Machery-Nagel benutzt.

9.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV1 - Darstellung von N-/C-Bisbrenzkatechin-Peptid-Derivaten an 4-Fmoc-hydrazinobenzoyl Harz

Vor der Synthese muss das Harz zuerst in DCM quellen. Anschließend wäscht man mit DMF und spaltet die Fmoc-Schutzgruppe mit einer 20%igen Piperidin / DMF-Lösung innerhalb von 15 Minuten ab. Zum Aufbau der Peptid-Sequenz wird folgendes Protokoll verwendet: 2 eq der C-terminal ungeschützten N-Fmoc-Aminosäure werden in DMF gelöst, mit 4 eq DIPEA und 2 eq HBTU versetzt. Nach zehn Minuten wird diese Lösung zum Harz gegeben und für eine Stunde geschüttelt. Man filtriert und wäscht mit DMF. Bevor die nächste Aminosäure angeknüpft werden kann, muss die Fmoc-Schutzgruppe mit einer 20%igen Piperidin / DMF-Lösung innerhalb 15 Minuten abgespalten werden. Das Harz wird mit DMF gewaschen. Dieser Zyklus wird so oft wie nötig wiederholt. Im letzten Schritt werden 2 eq 2,3-Dimethoxy- bzw. *p*-Brombenzoesäure in DMF gelöst und wiederum mit 4 eq DIPEA und 2 eq HBTU aktiviert. Das Gemisch wird zum Harz gegeben. Man lässt eine Stunde schütteln und wäscht schließlich mit DMF, DCM und Methanol nach und trocknet im Vakuum. Die Abspaltung des Peptids vom Harz gelingt bei gleichzeitiger Amidbildung mit 2,3-Dimethoxybenzylamin in Gegenwart von Cu(II)acetat in DMF indem 3-4 Stunden Luft durch die Lösung geleitet wird. Es wird filtriert, mit DCM nachgespült und die vereinigten organischen Phasen werden mit 1M KHSO₄-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und man erhält das Rohprodukt. Die weitere Reinigung ist jeweils angegeben.

AAV2 - Darstellung von N-Acetyl/C-Brenzkatechin-Peptid-Derivaten

Der Syntheseyklus ist analog zu AAV1. Jedoch wird anstatt eines Benzoessäurederivats im letzten Schritt an den freien N-Terminus des Peptids die Acetylgruppe durch einfaches Schütteln des Harzes in einer Lösung aus Essigsäureanhydrid in DMF erzielt.

AAV3 - Darstellung von N-Acetyl/C-Butylamin-Peptid-Derivaten

Der Syntheseyklus ist analog zu AAV1. In Analogie zu AAV2 wird N-terminal die Acetyl-Gruppe angeknüpft. Die Abspaltung des Peptids vom Harz gelingt bei gleichzeitiger Amidbildung mit *n*-Butylamin in Gegenwart von Cu(II)acetat in DMF / DMSO indem 3-4 Stunden Luft durch die Lösung geleitet wird. Es wird filtriert und mit DMF sowie DMSO nachgespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und man erhält das Rohprodukt, das zuerst mit 1M KHSO₄-Lösung im Ultraschallbad behandelt und anschließend mit Wasser gewaschen wird.

AAV4 - Darstellung von Pyridinylalkylsäuren

1 eq Nicotin- bzw. Iso-Nicotinsäure wird in Acetonitril gelöst, mit 1.2 eq DIPEA versetzt und mit 1.1 eq HBTU für 15 Minuten aktiviert. Danach wird 1 eq 11-Aminoundecan- bzw. 8-Aminocaprylsäure zugegeben und man lässt über Nacht rühren. Das gewünschte Produkt fällt aus und wird abfiltriert.

AAV5 - Darstellung von Bispyridinylalkyl-Derivaten

1 eq der entsprechenden freien Säure wird in einem DMF / DCM-Gemisch gelöst. Nach Zugabe von 2 eq 3- bzw. 4-Picolylamin wird mit Eis auf 0°C gekühlt und sodann 1.5 eq EDC zugegeben. Die Eiskühlung wird noch 30 Minuten beibehalten und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Fällt ein Niederschlag aus, so wird dieser abfiltriert und das Filtrat mit DCM verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. NH₄Cl-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

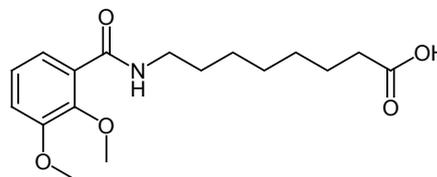
AAV6 - Darstellung von C-terminal ungeschützten Peptid-Derivaten an 2-Chlorotriethylchlorid Harz

Vor der Synthese muss zuerst das Harz in DCM quellen. Die Anknüpfung der ersten Aminosäure wird durch eine Substitutionsreaktion erzielt. Hierbei werden 2 eq der Fmoc-Aminosäure in DMF gelöst, zum Harz gegeben und für eine Stunde geschüttelt. Danach wäscht man mit einem Gemisch aus DCM:MeOH:DIPEA = 17:2:1, mit DCM und zum Schluss mit DMF. Bevor die nächste Aminosäure angekuppelt werden kann, wird die Fmoc-Schutzgruppe durch Schütteln des Harzes mit einer 20%igen Lösung von Piperidin in DMF innerhalb 20 Min entfernt. Danach spült man mit DMF. Währenddessen werden 2 eq C-terminal ungeschützter Fmoc-Aminosäure in DMF gelöst und mit 4 eq DIPEA und mit 2 eq HBTU versetzt. Diese Lösung wird zum Harz gegeben und eine Stunde geschüttelt. Danach spült man wieder mit DMF. Dieser Zyklus wird so oft wie nötig wiederholt. Im letzten Schritt wird die Nicotin- bzw. Iso-Nicotinsäure angekuppelt. Nun wäscht man mit DMF, DCM, Methanol und trocknet im Vakuum. Das Peptid wird durch schütteln in DCM:AcOH:TFE = 2:1:1 in zwei Stunden vom Harz abgespalten. Man spült mit DCM nach. Zur Entfernung überschüssiger Essigsäure wird mehrfach mit Hexan eingeengt.

9.4 Alkyl-verbrückte Bisbrenzkatechin-Derivate und deren Molybdän(VI)dioxo-Komplexe

8-(2,3-Dimethoxybenzamido)octansäure (1)

118 μ l DIPEA (0.69 mmol, 1.1 eq) und 286 mg (0.75 mmol, 1.2 eq) HBTU werden zu einer Lösung von 114 mg (0.63 mmol, 1 eq) 2,3-Dimethoxybenzoesäure in 10 ml Acetonitril gegeben. Die



Lösung wird 30 Minuten gerührt und schließlich werden 100 mg (0.63 mmol, 1 eq) 8-Aminocaprylsäure zugesetzt. Man lässt über Nacht rühren, entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, löst den Rückstand in Essigester und wäscht mit ges. NH_4Cl -Lösung, Wasser und ges. NaCl -Lösung. Schließlich trocknet man über Na_2SO_4 .

Ausbeute: 201 mg (0.62 mmol, 99 %) gelbes Wachs.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 11.3 (br. s, 1H, COOH), 8.04 (br. s, 1H, NH), 7.54 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H, OCH_3), 3.35 (q, J = 6.93 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 7.42 Hz, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.26 (m, 6H).

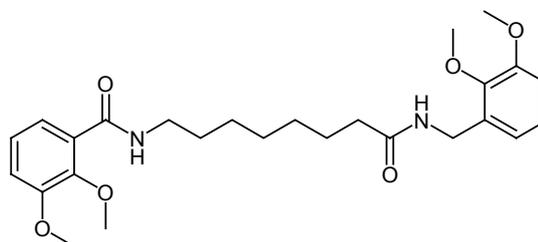
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 75 MHz): δ = 178.5 (C), 165.7 (C), 152.6 (C), 147.4 (C), 140.0 (C), 124.5 (CH), 122.6 (CH), 115.5 (CH), 61.3 (CH_3), 56.1 (CH_3), 39.8 (CH_2), 34.1 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.9 (CH_2), 26.8 (CH_2), 24.7 (CH_2)

MS (EI-DIP, 70 eV): m/z (%) = 323.09 (12.50) $[\text{M}]^+$, 164.91 (100).

IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 2935, 1721, 1626, 1577, 1542, 1477, 1386, 1311, 1266, 1234, 1086, 997, 845, 753.

N-(7-(2,3-dimethoxybenzylcarbonyl)heptyl)-2,3-dimethoxybenzamid (2)

1.02 g (3.14 mmol, 1 eq) der Säure 1, 590 μ l (3.45 mmol, 1.1 eq) DIPEA und 1.43 g (3.77 mmol, 1.2 eq) HBTU werden in 70 ml Acetonitril gelöst. Nach 30 Minuten werden 465 μ l (3.14 mmol, 1 eq) 2,3-Dimethoxybenzylamin zugesetzt



und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Essigester gelöst. Man wäscht mit ges. NH_4Cl -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung, Wasser und ges. NaCl -Lösung und trocknet über Na_2SO_4 . Nebenprodukte werden durch Chromatographie an Kieselgel mit DCM entfernt und das gewünschte Produkt mit DCM / Methanol = 4:1 eluiert.

Ausbeute: 1.43 g (3.01 mmol, 96 %) gelbes Wachs.

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.91 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.70 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (m, 2H), 2.09 (t, *J* = 7.56 Hz, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.22 (m, 6H).

¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 100 MHz): δ = 173.0 (C), 165.0 (C), 164.8 (C), 152.5 (C), 152.4 (C), 147.2 (C), 132.2 (C), 26.8 (C), 124.2 (CH), 124.0 (CH), 122.4 (CH), 121.0 (CH), 115.3 (CH), 11.9 (CH), 61.2 (CH₃), 60.6 (CH₃), 56.0 (CH₃), 55.8 (CH₃), 39.6 (CH₂), 39.1 (CH₂), 36.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.0 (CH₂), 26.9 (CH₂), 25.7 (CH₂).

MS (ESI): *m/z* = 495.5 [M+Na]⁺, 472.3 [M]⁺

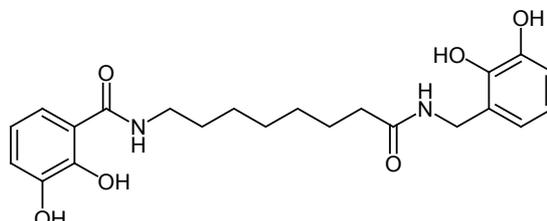
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3000, 2934, 1647, 1578, 1537, 1477, 1431, 1308, 1269, 1223, 1083, 1002, 846, 754

CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₆H₃₆N₂O₆ • 3/2 H₂O):

Ber.: C: 62.51	H: 7.87	N: 5.61
Gef.: C: 62.58	H: 7.65	N: 5.64

N-(7-(2,3-Dihydroxybenzylcarbamoyl)heptyl)-2,3-dihydroxybenzamid (3)

0.65 ml (6.81 mmol, 25 eq) BBr₃ werden zu einer Lösung von 129 mg (0.27 mmol, 1 eq) Derivat **2** in 17 ml DCM gegeben. Das Gemisch wird zwei Tage gerührt, mit 10 ml Methanol hydrolysiert und alle flüchtigen Bestandteile



unter vermindertem Druck entfernt. Zur Entfernung aller Borsäuremethylester wird mehrmals in Methanol aufgenommen und zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 113 mg (quant.) gelbes Wachs.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7.24 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.57 (pseudo-t, *J* = 7.7, 7.4 Hz, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.36 (m, 7H)

MS (EI-DIP, 70 eV): *m/z* (%) = 416.4 (100) [M]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3461, 2934, 2859, 1636, 1593, 1547, 1331, 1259, 742.

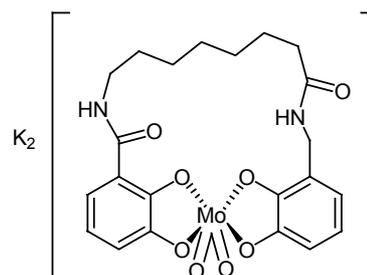
CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₂H₂₈N₂O₆P₂F₁₂ • 3/2 H₂O • 3/2 HBr):

Ber.: C: 46.78	H: 5.80	N: 4.96
Gef.: C: 46.25	H: 5.65	N: 4.65

Darstellung des Komplexes (4)

57 mg (0.14 mmol, 1 eq) Ligand **3** werden in 10 ml Methanol gelöst, mit 75 mg (0.54 mmol, 4 eq) K_2CO_3 und 53 mg (0.16 mmol, 1.2 eq) $MoO_2(acac)_2$ versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und über Sephadex LH20 mit Methanol gereinigt.

Ausbeute: 63 mg (0.12 mmol, 86%) roter Feststoff.



1H -NMR-Spektrum (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7.20 (br. s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.46 (m, 4H), 4.44 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.20 (br. s, 1H), 1.63 (br. s, 1H), 1.50 (br. s, 1H), 1.20 (br. s, 8H).

MS (ESI): m/z = 543 [(3-4H)MoO₂+H]⁺, 581 [(3-4H)MoO₂+K].

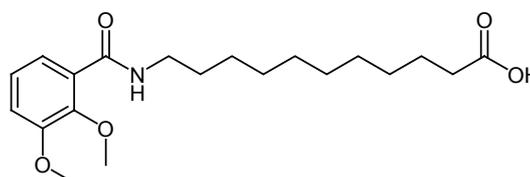
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3461, 2934, 2859, 1636, 1593, 1547, 1331, 1259, 896, 863, 742.

CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{22}H_{24}N_2O_8MoK_2 \cdot 4 H_2O$):

Ber.: C: 38.26	H: 4.67	N: 4.06
Gef.: C: 36.50	H: 4.44	N: 3.60

11-(2,3-Dimethoxybenzamido)undecansäure (5)

93 μ l DIPEA (0.55 mmol, 1.1 eq) und 226 mg (0.60 mmol, 1.2 eq) HBTU werden zu einer Lösung von 91 mg (0.50 mmol, 1 eq) 2,3-Dimethoxybenzoesäure in 10 ml



Acetonitril gegeben. Die Lösung wird 30 Minuten gerührt und schließlich werden 100 mg (0.50 mmol, 1 eq) 11-Aminoundecansäure zugesetzt. Man lässt über Nacht rühren, entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck, löst den Rückstand in Essigester und wäscht mit ges. NH_4Cl -Lösung, Wasser und ges. $NaCl$ -Lösung. Schließlich trocknet man über Na_2SO_4 .

Ausbeute: 140 mg (0.38 mmol, 77 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 83°C.

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.94 (br. s, 1H, NH), 7.61 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.35 – 1.18 (m, 12H).

^{13}C -NMR-Spektrum (CD_3OD , 100 MHz): δ = 178.7 (C), 165.2 (C), 152.5 (C), 147.3 (C), 126.9 (C), 124.5 (CH), 122.8 (CH), 115.2 (CH), 61.4 (CH₃), 56.2 (CH₃), 39.9 (CH₂), 34.3 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (2 CH₂), 29.2 (CH₂), 27.2 (CH₂), 24.9 (CH₂).

MS (EI-DIP, 70 eV): m/z (%) = 365.41 (14.05) [M]⁺, 321.47 (5.39) [M-CO₂]⁺, 165.30 (100).

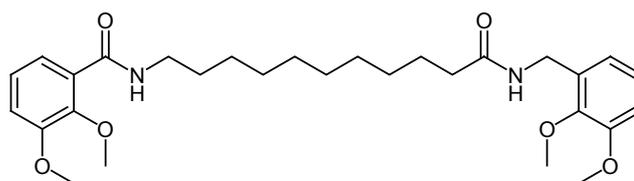
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3367, 2916, 2851, 1721, 1618, 1575, 1537, 1470, 1435, 1314, 1263, 1220, 1197, 1094, 1068, 981, 751.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₀H₃₁NO₅ • 1/4 DMF):

Ber.: C: 64.95	H: 8.60	N: 4.56
Gef.: C: 64.84	H: 8.35	N: 4.66

N-(10-(2,3-dimethoxybenzylcarbamoyl)decyl)-2,3-dimethoxybenzamid (6)

918 mg (2.51 mmol, 1 eq) Säure **5**, 945 μ l (5.52 mmol, 2.2 eq) DIPEA und 1.14 g (3.01 mmol, 1.2 eq) HBTU werden in 70 ml Acetonitril gelöst. Nach 30 Minuten



werden 371 μ l (2.51 mmol, 1 eq) 2,3-Dimethoxybenzylamin zugesetzt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Essigester gelöst. Man wäscht mit ges. NH₄Cl-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung und trocknet über Na₂SO₄.

Ausbeute: 1.21 g (2.35 mmol, 94 %) gelber Feststoff.

Schmelzpunkt: 65°C.

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.88 (br. s, 1H, NH), 7.58 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.08 (br. s, 1H, NH), 4.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, benzyl. CH₂), 3.81 (s, 6H, OCH₃), 3.77 (s, 6H, OCH₃), 3.35 (dd, *J* = 12.7, 7.0 Hz, 2H), 2.08 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.35 -1.15 (m, 12H).

¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.0 (C), 165.1 (C), 152.6 (C), 147.2 (C), 132.1 (C), 127.0 (C), 124.4 (CH), 124.2 (CH), 122.8 (CH), 121.4 (CH), 115.2 (CH), 111.8 (CH), 61.3 (CH₃), 60.7 (CH₃), 56.1 (CH₃), 55.8 (CH₃), 39.7 (CH₂), 38.8 (CH₂), 36.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (3 CH₂), 27.1 (CH₂), 25.7 (CH₂), das fehlende (C) kann nicht beobachtet werden.

MS (EI-DIP, 70 eV): *m/z* (%) = 514.22 (10.21) [M]⁺, 166.00 (100).

MS (FAB, 3-NBA / DMSO): positiv: *m/z* = 515.3 [M+H]⁺

negativ: *m/z* = 513.3 [M-H]⁻

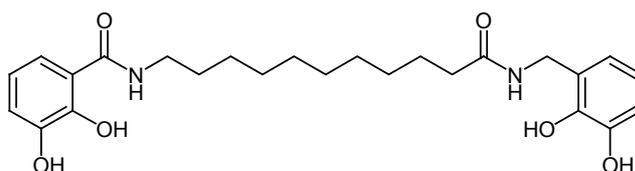
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3391, 3295, 3070, 3000, 2925, 2851, 1649, 1582, 1542, 1475, 1428, 1266, 1219, 1082, 998, 748.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₉H₄₂N₂O₆ • 1/2 H₂O):

Ber.: C: 66.52	H: 8.28	N: 5.35
Gef.: C: 66.38	H: 8.11	N: 5.53

N-(10-(2,3-dihydroxybenzylcarbamoyl)decyl)-2,3-dihydroxybenzamid (7)

0.75 ml (7.76 mmol, 25 eq) BBr₃ werden zu einer Lösung von 160 mg (0.31 mmol, 1 eq) Derivat **6** in 20 ml DCM gegeben. Das Gemisch wird drei



Tage bei Raumtemperatur gerührt, mit 10 ml Methanol hydrolysiert und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Zur Entfernung aller Boronmethylester wird mehrmals in Methanol aufgenommen und zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 148 mg (0.32 mmol, quant.) bräunlicher Feststoff.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 7.24 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.68 (m, 2H), 4.40 (s, 2H, benzyl. CH₂), 3.38 (m, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.40 - 1.25 (br. m, 12H).

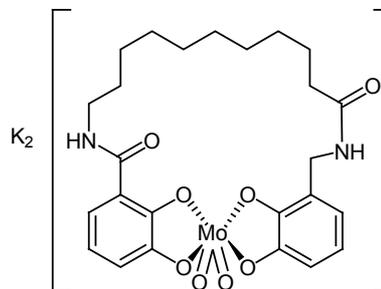
MS (ESI): positiv: *m/z* = 481.4 [M+Na]⁺, 459.3 [M+H]⁺.

negativ: *m/z* = 457.3 [M-H]⁻.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3371, 2927, 2854, 1638, 1594, 1547, 1461, 1333, 1262, 1178, 1077, 838, 740.

Darstellung des Komplexes (8)

74 mg (0.16 mmol, 1 eq) Ligand **7** werden in 10 ml Methanol gelöst, mit 87 mg (0.63 mmol, 4 eq) K₂CO₃ und 62 mg (0.19 mmol, 1.2 eq) MoO₂(acac)₂ versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingengt und über Sephadex LH20 mit Methanol gereinigt.



Ausbeute: 72 mg (0.12 mmol, 77 %) roter Feststoff.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.45 (br. m, 4H), 4.33 (br. s, 1H, benzyl. CH₂), 4.29 (br. s, 1H, benzyl. CH₂), 2.95 (br. m, 2H), 2.08 (br. m, 1H), 1.97 (br. m, 1H), 1.48 (br. m, 2H), 1.26 (br. m, 14H).

MS (ESI): *m/z* = 623 [(7-4H)MoO₂+K]⁺, 585 [(7-4H)MoO₂+H]⁻.

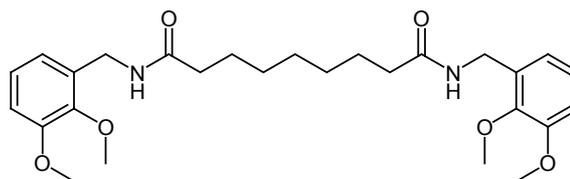
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3399, 2925, 2853, 1632, 1549, 1450, 1247, 894, 860, 742, 680.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₅H₃₀N₂O₈MoK₂ • 9/2 H₂O):

Ber.: C: 40.48	H: 5.30	N: 3.78
Gef.: C: 40.54	H: 4.97	N: 3.69

N¹,N⁹-Bis(2,3-dimethoxybenzyl)nonadiamid (9)

1.00 g (5.31 mmol, 1 eq) Azeleinsäure werden in 60 ml Acetonitril gelöst, mit 2.00 ml (11.7 mmol, 2.2 eq) DIPEA und 4.84 g (12.8 mmol, 2.4 eq) HBTU für 15 Minuten aktiviert und sodann mit 1.95 ml (11.7 mmol, 2.2 eq)



2,3-Dimethoxybenzylamin versetzt. Nach zwei Stunden wird der sich bildende Niederschlag abgesaugt und mit Acetonitril gewaschen.

Ausbeute: 1.98 g (4.07 mmol, 77 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 128°C.

¹H-NMR Spektrum (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (m, 4H), 4.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H, benzyl. CH₂), 3.87 (s, 6H, OCH₃), 3.86 (s, 6H, OCH₃), 2.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.27 (br. s, 6H).

¹³C-NMR-Spektrum (CD₃OD, 100 MHz): δ = 172.5 (2 C), 152.4 (2 C), 131.8 (2 C), 124.1 (2 CH), 121.4 (2 CH), 111.7 (2 CH), 60.6 (2 CH₃), 55.7 (2 CH₃), 38.9 (2 CH₂), 36.7 (2 CH₂), 29.0 (2 CH₂), 28.8 (CH₂), 25.5 (2 CH₂).

MS (EI-DIP, 70 eV): *m/z* (%) = 466.2 (6.35) [M]⁺, 166.0 (100).

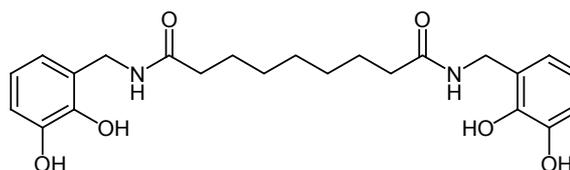
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3432, 3293, 2928, 1631, 1541, 1482, 1276, 1086, 1007, 751.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₇H₃₈N₂O₆):

Ber.: C: 66.64	H: 7.87	N: 5.76
Gef.: C: 66.21	H: 7.76	N: 5.72

N¹,N⁹-Bis(2,3-dihydroxybenzyl)nonadiamid (10)

Bei -15°C werden 298 mg (0.61 mmol, 1 eq) Derivat **9** in 30 ml DCM gelöst, mit 590 µl (6.12 mmol, 10 eq) BBr₃ versetzt und über Nacht gerührt. Man hydrolysiert mit 20 ml Methanol und entfernt alle flüchtige Bestandteile im Vakuum. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen.



Ausbeute: 236 mg (0.55 mmol, 90%) hellbrauner Feststoff.

Schmelzpunkt: 143 °C.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 6.97 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 2H), 6.71 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 6.66 (m, 4H), 4.48 (s, 4H, benzyl. CH₂), 2.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 1.63 (br. m, 4H), 1.31 (br. s, 6H).

MS (EI-DIP, 70 eV): *m/z* (%) = 430.1 (10.73) [M]⁺, 128.0 (100).

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3395, 2933, 2859, 1623, 1552, 1480, 1376, 1259, 1223, 1077, 1043, 741.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₃H₃₀N₂O₆ • 5/2 H₂O):

Ber.: C: 58.04	H: 6.57	N: 5.89
Gef.: C: 58.48	H: 6.81	N: 5.58

Darstellung des Komplexes (11)

28 mg (0.07 mmol, 1 eq) Ligand **10** löst man zusammen mit 35 mg (0.25 mmol, 4 eq) K₂CO₃ und 25 mg (0.08 mmol, 1.2 eq) MoO₂(acac)₂ in 10 ml Methanol auf. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt, eingeeignet und über Sephadex LH20 mit Methanol gereinigt

Ausbeute: 30 mg (0.05 mmol, 76 %) roter Feststoff.

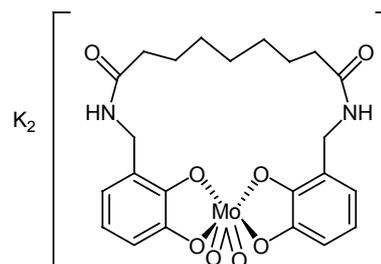
¹H-NMR-Spektrum (D₂O, 400 MHz): δ = 6.49 (br. m, 6H), 4.15 (br. m, 4H, benzyl. CH₂), 2.20 - 1.62 (m, 4H), 1.50 - 1.18 (m, 4H), 1.14 - 0.98 (br. s, 6H).

MS (ESI): m/z = 557.3 [(**10**-4H)MoO₂+H]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3395, 2928, 1632, 1535, 1457, 1278, 1252, 1211, 890, 856.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₃H₂₆N₂O₈MoK₂ • 3 H₂O):

Ber.: C: 40.23	H: 4.70	N: 4.08
Gef.: C: 40.23	H: 4.68	N: 3.92

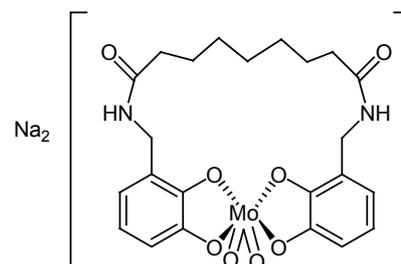


Darstellung des Komplexes (12)

28 mg (0.06 mmol, 1 eq) Ligand **10** werden in 5 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 18 mg (0.08 mmol, 1.2 eq) Na₂MoO₄ · H₂O versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeignet und über Sephadex LH20 mit Methanol gereinigt.

Ausbeute: 24 mg (0.04 mmol, 64%) roter Feststoff.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 6.41 (br. m, 6H), 4.32 (br. s, 4H, benzyl. CH₂), 2.17 - 1.70 (br. m, 4H), 1.68 - 1.37 (br. m, 4H), 1.34 - 1.22 (br. m, 6H).

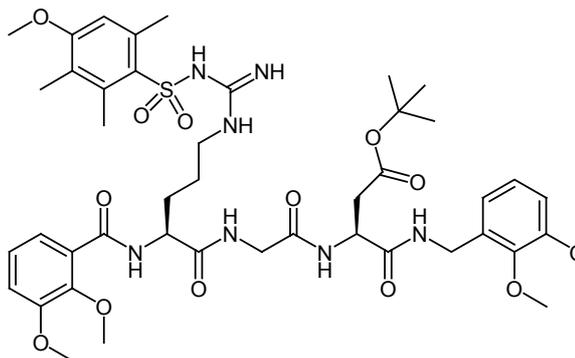


9.5 Peptid-verbrückte Bisbrenzkatechin-Derivate und deren Molybdän(VI)dioxo-Komplexe

9.5.1 Darstellung der RGD-Derivate

Ver.(CO)-Arg(Mtr)-Gly-Asp(tBu)-(NHCH₂)Ver. (16)

Die Synthese erfolgt nach AAV1 mit folgendem Ansatz: 305 mg (0.30 mmol) 4-Fmoc-hydrazinobenzoyl Harz, 205 µl (1.20 mmol) DIPEA, 228 mg (0.60 mmol) HBTU, 3 ml DMF, 247 mg (0.60 mmol) Fmoc-Asp(tBu)-OH, 187 mg (0.60 mmol) Fmoc-Gly-OH, 365 mg (0.60 mmol) Fmoc-Arg(Mtr)-OH, 109 mg (0.60 mmol) 2,3-Dimethoxybenzoesäure, 3 ml 20%ige Piperidin / DMF-



Lösung, 54.5 mg (0.30 mmol) Cu(II)acetat mit 2.5 ml DMF und 1 ml (6.76 mmol) 2,3-Dimethoxybenzylamin. Nebenprodukte werden durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigester entfernt und das saubere Produkt mit Essigester / Methanol 4:1 eluiert.

Ausbeute: 179 mg (0.19 mmol, 64 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 125°C Zersetzung.

¹H-NMR Spektrum (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.70 (br. s, 1H, NH), 8.09 (br. s, 1H, NH), 7.67 (br. s, 1H, NH), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (br. s, 1H, NH), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.40 (br. s, 1H, NH), 6.87 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.75 - 7.71 (m, 2H), 6.47 (s, 1H, Mtr), 4.82-4.72 (m, 2H, α-H Asp + Arg), 4.35 (m, 2H, benzyl. CH₂), 3.97-3.91 (m, 2H, CH₂ Gly), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 6H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (m, 1H, CH₂ Asp), 3.15 (m, 1H, CH₂ Asp), 2.63 (s, 3H, CH₃ Mtr), 2.58 (s, 3H, CH₃ Mtr), 2.06 (s, 3H, CH₃ Mtr), 1.74 (m, 2H, CH₂ Arg), 1.58 (m, 4H, CH₂ Arg), 1.31 (s, 9H, tBu).

¹³C-NMR Spektrum (CDCl₃, 125 MHz): δ = 172.9 (C), 170.8 (C), 170.7 (C), 169.7 (C), 165.6 (C), 162.6 (C), 152.7 (C), 152.4 (C), 148.0 (C), 146.6 (C), 131.6 (C), 124.3 (CH), 124.0 (CH), 122.4 (CH), 120.3 (CH), 115.9 (CH), 111.8 (CH), 81.5 (C), 61.5 (CH₃), 60.4 (CH₃), 56.1 (CH₃), 55.7 (CH₃), 55.4 (CH₃), 53.4 (CH₂), 49.8 (CH), 43.2 (CH₂), 38.4 (CH₂), 36.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 27.9 (3 CH₃), 24.2 (CH₃), 18.4 (CH₃), 11.9 (CH₃), die fehlenden (C), (CH) und (CH₂) Signale konnten nicht detektiert werden.

MS (FAB, 3-NBA / DMSO): *m/z* = 872.4 [M-tBu+H]⁺, 928.5 [M+H]⁺, 951.4 [M+Na]⁺.

IR (KBr, drift): ν (cm⁻¹) = 3342, 2936, 1657, 1650, 1548, 1265, 1121.

UV (CHCl₃): λ_{max} (nm) = 227, 245.

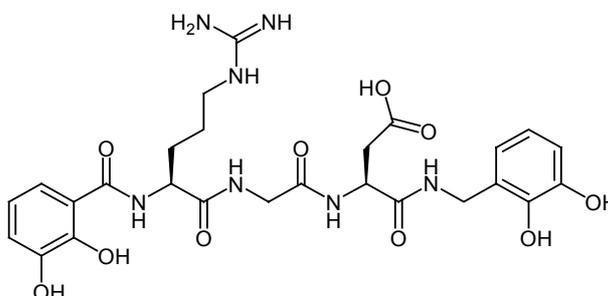
CHN-Elementaranalyse (%) (C₄₄H₆₁N₇O₁₃S • 4 H₂O):

Ber.: C: 52.84 H: 6.96 N: 9.80

Gef.: C: 52.98 H: 6.56 N: 9.87

Brenzkat.(CO)-Arg-Gly-Asp-(NHCH₂)Brenzkat. (17)

65 mg (0.49 mmol, 25 eq) AlCl₃ werden in 0.5 ml Ethanthiol unter Eiskühlung gelöst. Dann wird eine Lösung von 15 mg (0.02 mmol, 1 eq) Peptid **16** in 1 ml DCM zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird allmählich auf RT erwärmt und über Nacht gerührt.



Nun wird das Reaktionsgemisch in 7 ml kaltem Wasser hydrolysiert und mit 1M HCl angesäuert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird mittels HPLC (Nucleosil, 250x20 mm, 100C18, 7 µm, 5 ml/min) mit CH₃CN (+ 0.1 % TFA) und Wasser (+0.1 % TFA) gereinigt.

Ausbeute: 4.4 mg (0.01 mmol, 45 %) farbloser Feststoff.

¹H-NMR Spektrum (CD₃OD, 500 MHz): δ = 7.35 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 7.4, 5.8 Hz, 1H, α-H), 4.60 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H, α-H), 4.35 (s, 2H, benzyl. CH₂), 3.90 (s, 2H, CH₂ Gly), 3.21 (pseudo-t, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 2H, CH₂ Arg), 2.88 (dd, *J* = 16.3, 5.6 Hz, 1H, CH₂ Asp), 2.77 (dd, *J* = 16.3, 7.6 Hz, 1H, CH₂ Asp), 2.01 (m, 1H, CH₂ Arg), 1.84 (m, 1H, CH₂ Arg), 1.70 (m, 2H, CH₂ Arg).

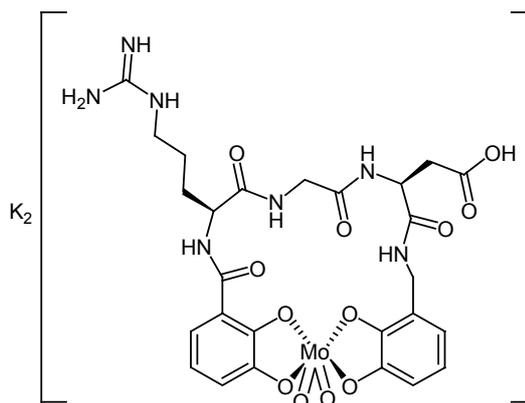
¹³C-NMR Spektrum (CD₃OD, 125 MHz): δ = 173.7 (C), 171.9 (C), 171.5 (C), 170.6 (C), 169.8 (C), 157.6 (C), 148.2 (C), 146.2 (C), 143.5 (C), 125.1 (C), 118.9 (CH), 116.4 (C), 114.5 (CH), 53.5 (CH), 50.3 (CH), 42.6 (CH₂), 41.0 (CH₂), 39.1 (CH₂), 35.9 (CH₂), 29.0 (CH₂), 25.2 (CH₂).

HRMS (FAB, 3-NBA / DMSO): C₂₆H₃₄N₇O₁₀ [M+H]⁺ Ber.: 604.2392

Gef.: 604.2367

Darstellung des RGD-Komplexes (18)

13.9 mg (0.023 mmol, 1 eq) Ligand **17** werden in 8 ml Methanol gelöst, mit 12 mg (0.09 mmol, 4 eq) K_2CO_3 und 8 mg (0.03 mmol, 1.5 eq) $MoO_2(acac)_2$ versetzt. Diese Lösung lässt man fünf Tage bei Raumtemperatur rühren, engt ein und reinigt über Sephadex LH20 mit Methanol. Ausbeute: 14 mg (0.018 mmol, 78 %) roter Feststoff.



1H -NMR Spektrum (CD_3OD , 500 MHz): $\delta = 7.21$

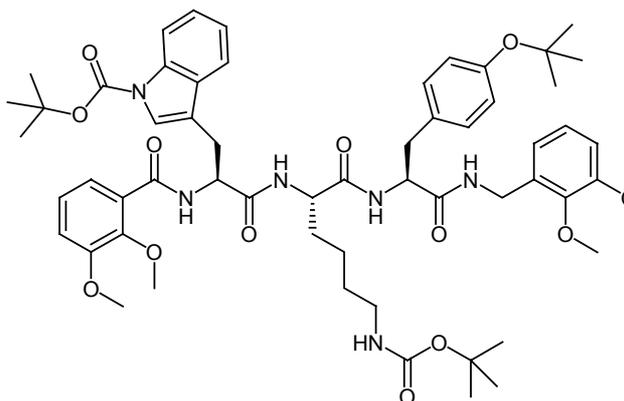
(dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H, Benzoessäure), 6.72 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H, Benzoessäure), 6.46 (t, $J = 7.87$ Hz, 1H, Benzoessäure), 6.39 (pseudo-d, $J = 5.5$ Hz, 2H, Benzylamin), 6.30 (pseudo-t, $J = 5.5, 3.7$ Hz, 1H, Benzylamin), 4.90 (verdeckt α -H Arg), 4.79 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, benzyl. CH_2), 4.61 (m, 1H, α -H Asp), 4.34 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, benzyl. CH_2), 3.90 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, CH_2 Gly), 3.78 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, CH_2 Gly), 3.18 (dd, $J = 16.6, 2.4$ Hz, 1H, CH_2 Asp), 2.96 (m, 1H, δ - CH_2 Arg), 2.88 (m, 1H, δ - CH_2 Arg), 2.48 (dd, $J = 16.8, 5.2$ Hz, CH_2 Asp), 1.87 (m, 1H, β - CH_2 Arg), 1.24 (m, 1H, β - CH_2 Arg), 1.15 (m, 1H, γ - CH_2 Arg), 0.92 (m, 1H, γ - CH_2 Arg).

^{13}C -NMR Spektrum (HSQC, CD_3OD , 125 MHz): $\delta = 119.2$ (2 CH, Benzoessäure + Benzylamin), 116.8 (CH, Benzylamin), 115.4 (CH, Benzoessäure), 113.9 (CH, Benzoessäure), 11.0 (CH, Benzylamin), 51.0 (CH, Arg), 49.5 (CH, Asp), 43.9 (CH_2 , Gly), 41.3 (δ - CH_2 Arg), 36.1 (CH_2 Asp), 35.1 (CH_2 Benzylamin), 32.4 (CH_2 , β -Arg), 22.0 (γ - CH_2 Arg).

MS (ESI): $m/z = 730$ [$(17-4H)MoO_2+K$], 769 [$(17-4H)MoO_2+H$], 384.5 [$(17-4H)MoO_2$] $^{2-}$.

9.5.2 Darstellung der WKY-Derivate
Ver.(CO)-Trp(Boc)-Lys(Boc)-Tyr(tBu)-(NHCH₂)Ver. (19)

Die Synthese erfolgt nach AAV1 mit folgendem Ansatz: 536 mg (0.53 mmol) 4-Fmoc-hydrazinobenzoyl Harz, 360 μ l (2.24 mmol) DIPEA, 398 mg (1.12 mmol) HBTU, 6 ml DMF, 487 mg (1.12 mmol) Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 497 mg (1.12 mmol) Fmoc-Lys(Boc)-OH, 558 mg (1.12 mmol) Fmoc-Trp(Boc)-OH, 193



mg (1.12 mmol) 2,3-Dimethoxybenzoesäure, 4.8 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 96 mg (0.53 mmol) Cu(II)acetat mit 5 ml DMF und 1.5 ml (10.1 mmol) 2,3-Dimethoxybenzylamin. Nebenprodukte werden durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigester:Hexan = 2:1 entfernt und das saubere Produkt mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 379 mg (0.36 mmol, 67%) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 163°C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, NH), 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH), 7.60 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.31 (pseudo t, *J* = 7.4, 7.1 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 3H), 6.98 (pseudo-t, *J* = 8.0, 7.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (pseudo-dd, *J* = 7.8, 1.9, 1.6 Hz, 1H), 6.51 (br. s, 1H, NH), 4.86 (br. s, 1H, NH-Boc-Lys), 4.74 (br. s, 2H, α-H Trp + α-H Tyr), 4.50 (m, 2H, benzyl. CH₂), 4.10 (m, 1H, α-H Lys), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (dd, *J* = 14.14, 5.4 Hz, 1H, CH₂), 3.26 (pseudo-t, *J* = 6.3, 4.4 Hz, 2H, CH₂), 2.92 (dd, *J* = 13.9, 9.9 Hz, 1H, CH₂), 2.81 (br. s, 2H, ε-CH₂ Lys), 1.67 (s, 9H, *t*Bu), 1.41 (s, 11H, *t*Bu + γ-CH₂ Lys), 1.25 (s, 11H, *t*Bu + β-CH₂ Lys), 1.18 (t, *J* = 7.42 Hz, 2H, δ-CH₂ Lys)

MS (ESI): positiv: *m/z* = 1087.48 [M+Na]⁺, 1065.43 [M+H]⁺.

negativ: *m/z* = 1065.4 [M-H]⁻

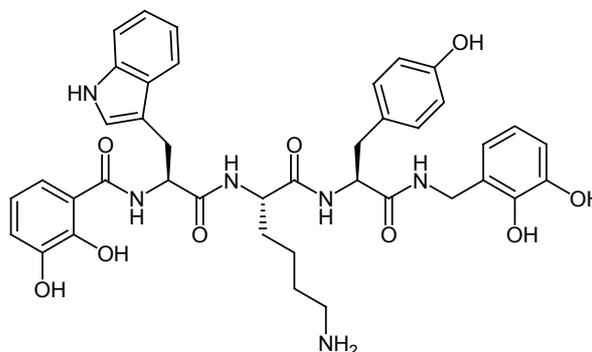
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3430, 1639, 1509, 1479, 1456, 1384, 1364, 1265, 1164.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₅₈H₇₆N₆O₂₃ • 3/2 H₂O):

Ber.: C: 64.85	H: 7.22	N: 7.82
Gef.: C: 64.75	H: 7.26	N: 7.82

Brenzkat.(CO)-Trp-Lys-Tyr-(NHCH₂)Brenzkat. (20)

Bei -18°C werden 0.23 ml (2.35 mmol, 25 eq) BBr₃ zu einer Lösung von 100 mg Peptid **19** (0.09 mmol, 1 eq) in 27 ml DCM gegeben. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt fünf Tage. Dann wird unter Eiskühlung mit 27 ml Methanol hydrolysiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der



Rückstand wieder in Methanol gelöst und zur Trockenheit eingeengt. Dies sollte mehrmals wiederholt werden um den Borsäuremethylester zu entfernen. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Isopropanol mit Hexan umgefällt.

Ausbeute: 71 mg (0.09 mmol, quant.) grauer Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 150°C Zersetzung

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H, Indol. H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.8, 1.5 Hz., 1H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.59 (m, 3H), 6.54 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, α-H), 4.27 (m, 3H, α-H Lys + benzyl. CH₂), 3.31 (q, *J* = 1.7 Hz, 2H, CH₂), 2.99 (m, 1H, CH₂), 2.76 (m, 3H, CH₂, ε-CH₂ Lys), 1.58 (m, 1H, β-CH₂ Lys), 1.49 (m, 3H, γ-CH₂ Lys + γ-CH₂ Lys), 1.13 (m, 2H, δ-CH₂ Lys).

MS (ESI): *m/z* = 753.19 [*M*]⁺.

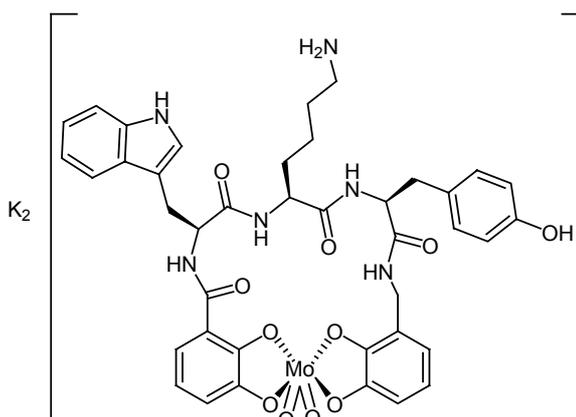
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3364, 2943, 1641, 1534, 1252, 746.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₄₀H₄₄N₆O₉ • 2 H₂O • 2 HBr):

Ber.: C: 49.60	H: 5.41	N: 8.68
Gef.: C: 49.91	H: 5.24	N: 8.28

Darstellung des WKY-Komplexes (21)

22 mg (0.03 mmol, 1 eq) Ligand **20** werden in 11 ml Methanol gelöst, mit 16 mg (0.12 mmol, 4 eq) K₂CO₃, 10 mg (0.03 mmol, 1.1 eq) MoO₂(acac)₂ versetzt und sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedunstet und über Sephadex LH20 mit Methanol gereinigt. Ausbeute: 15 mg (0.02 mmol, 67 %) roter Feststoff.



¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H) 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (m, 3H), 6.92 (s, 1H, Indol), 6.70 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 3H), 6.59 (m, 4H), 6.42 (m, 2H), 5.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, α-H), 4.81 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH₂), 4.51 (dd, *J* = 11.4, 3.7 Hz, 1H, α-H), 4.42 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, CH₂), 3.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, α-H), 3.21 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.73 (dd, *J* = 15.1, 6.8 Hz, 1H, CH₂), 2.48 (pseudo-dd, *J* = 15.3, 7.7, 6.8 Hz, 1H, CH₂), 1.51 (m, 1H, CH₂), 1.32 (m, 3H, CH₂), 0.71 (m, 2H), 1.97 (s, 6H, acac).

MS (ESI): *m/z* = 1000 [(**20-4H**)MoO₂+HBr+K]⁺, 916 [(**20-4H**)MoO₂+K]⁺, 879 [(**20-4H**)MoO₂+H]⁺

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3386, 2929, 1633, 1541, 1449, 1234, 896, 865, 746.

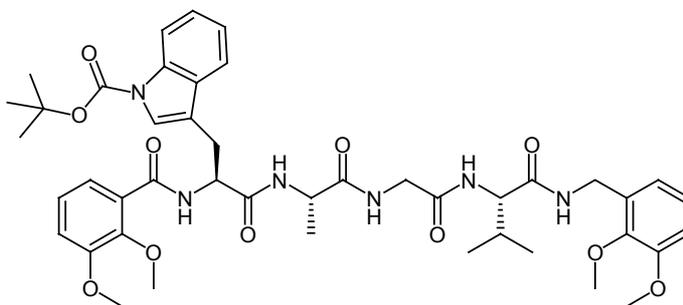
CHN-Elementaranalyse (%) (C₄₀H₄₀N₆O₉MoO • (acac) • 5 H₂O):

Ber.: C: 47.20	H: 5.11	N: 7.34
Gef.: C: 47.12	H: 5.06	N: 7.23

9.5.3 Darstellung der WAGV-Derivate

Ver.(CO)-Trp(Boc)-Ala-Gly-Val-(NHCH₂)Ver. (13)

Die Synthese erfolgt nach AAV1 mit folgendem Ansatz: 395 mg (0.39 mmol) 4-Fmoc-hydrazinobenzoyl Harz, 265 μ l (1.56 mmol) DIPEA, 294 mg (0.78 mmol) HBTU, 5 ml DMF, 265 mg (0.78 mmol) Fmoc-Val-OH, 232 mg (0.78 mmol) Fmoc-



Gly-OH, 243 mg (0.78 mmol) Fmoc-Ala-OH, 411 mg (0.78 mmol) Fmoc-Trp(Boc)-OH, 142 mg (0.78 mmol) 2,3-Dimethoxybenzoesäure, 3.6 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 72 mg (0.39 mmol) Cu(II)acetat mit 3 ml DMF und 1.5 ml (10.1 mmol) 2,3-Dimethoxybenzylamin. Durch Chromatographie an Kieselgel mit DCM / Methanol 4:1 kann das saubere Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 244 mg (0.29 mmol, 74%) gelber Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 130°C Zersetzung.

¹H-NMR Spektrum (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H, NH), 8.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H, NH), 7.56 (m, 4H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H) 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.3 Hz, 1H, α -H Trp), 4.46-4.34 (m, 6H, CH₂ Gly + benzyl. CH₂ + α -H Val + α -H Ala), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 3.27 (d, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂-Trp), 2.27 (m, 1H, β -H Val), 1.66 (s, 9H, Boc), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃ Ala), 0.93 (dd, J = 6.9, 3.1 Hz, 6H, CH₃ Val).

MS (FAB, 3-NBA / DMSO): positiv: m/z = 867.5 [M+Na]⁺, 845.2 [M+H]⁺.

negativ: m/z = 744.1 [M-H]⁻.

IR (KBr, drift): ν (cm⁻¹) = 3293, 1733, 1633, 1524, 1480, 1456, 1372, 1265, 1227, 1159, 1086.

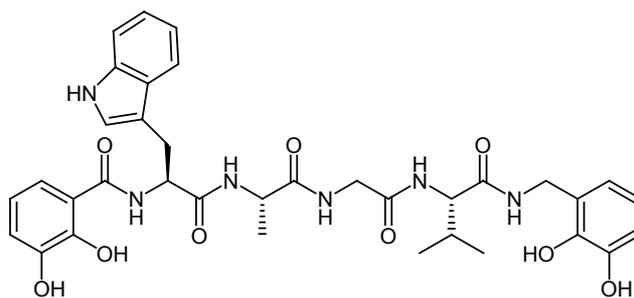
CHN-Elementaranalyse (%) (C₄₄H₅₆N₆O₁₁ • H₂O):

Ber.: C: 61.24 H: 6.7 N: 9.74

Gef.: C: 61.30 H: 6.39 N: 9.36

Brenzkat.(CO)-Trp-Ala-Gly-Val-(NHCH₂)Brenzkat. (14)

100 mg (0.13 mmol, 1 eq) Peptid **13** werden in 7.5 ml DCM gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von 446 mg (3.34 mmol, 25 eq) AlCl₃ in 5 ml Ethanthiol gegeben. Man lässt langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere drei Tage. Dann wird mit 10 ml



1M HCl-Lösung hydrolysiert und der Niederschlag abfiltriert. Dieser wird mehrfach mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 57 mg (0.08 mmol, 62 %) grauer Feststoff

¹H-NMR Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7.66-7.64 (m, 1H, arom.), 7.38-7.22 (m, 3H, arom.), 7.12 (pseudo-t, *J* = 7.0, 8.1 Hz, 1H, arom.), 7.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, arom.), 6.95 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H, arom.), 6.75-6.63 (m, 4H, arom.), 4.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, α-H Trp), 4.43 (dd, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 1H, CH₂), 4.34 (m, 2H, CH₂), 4.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH₂), 3.93 (m, 1H, α-H), 3.84 (m, 1H, α-H), 3.38 (m, 2H, CH₂ Trp), 2.13 (m, 1H, β-H Val), 1.29 (dd, *J* = 19.8, 7.2 Hz, 3H, CH₃ Ala), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃ Val).

MS (FAB, 3-NBA / DMSO): *m/z* = 687 [M-H]⁻

IR (KBr, drift): ν (cm⁻¹) = 3377, 2967, 1646, 1546, 1479, 1457, 1244, 744.

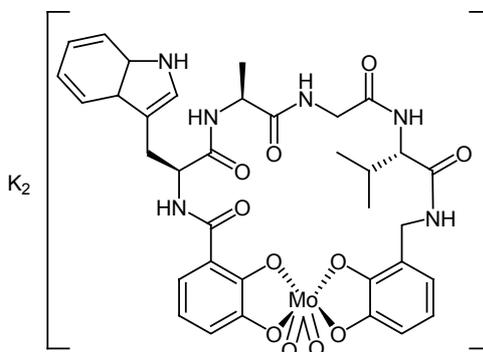
CHN-Elementaranalyse (%) (C₃₅H₄₀N₆O₉ • 9 H₂O):

Ber.: C: 49.41	H: 6.87	N: 9.88
Gef.: C: 49.52	H: 6.66	N: 10.00

Darstellung des WAGV-Komplexes (15)

17 mg (0.03 mmol, 1 eq) Ligand **14** werden zusammen mit 14 mg (0.10 mmol, 4 eq) K₂CO₃ und 9 mg (0.03 mmol, 1.1 eq) MoO₂(acac)₂ in 10 ml Methanol gelöst und über Nacht gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch eingengt wurde, wird an Sephadex LH20 mit Methanol gereinigt.

Ausbeute: 12 mg (0.01 mmol, 57 %) oranger Feststoff.



¹H-NMR Spektrum (D₂O, 300 MHz): δ = 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (pseudo-t, *J* = 7.2, 6.9 Hz, 1H), 7.03 (pseudo-t, *J* = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.16, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.55 (pseudo-t, *J* = 8.4, 7.9 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.49-6.42 (m, 3H), 4.04 (m, 3H, CH₂), 3.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H,

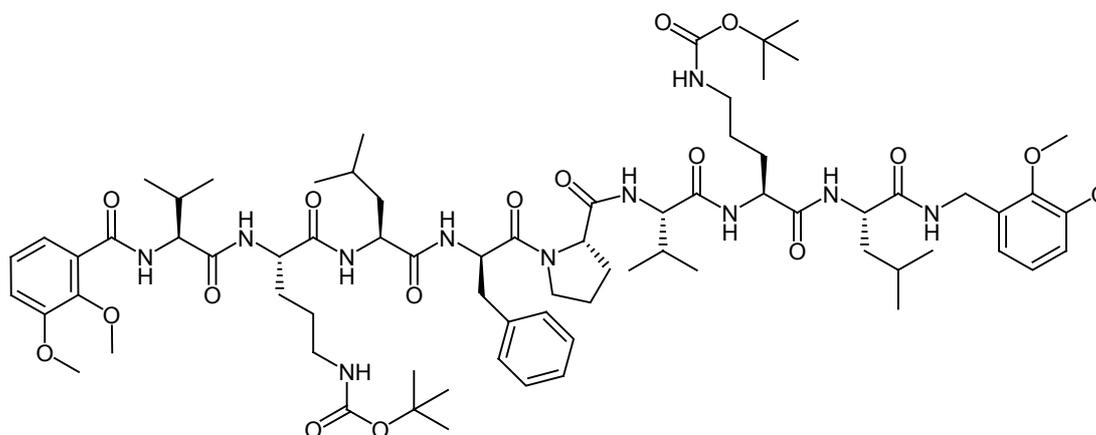
Ala CH₃), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, β -H Val), 0.68 (br. s, 6H, Val CH₃), das fehlende CH₂ sowie α -H Signal sind unter dem Lösungsmittelsignal verborgen.

MS (ESI): $m/z = 853$ [(14-4H)MoO₂+K⁺], 407 [(14-4H)MoO₂]²⁻.

IR (KBr, drift): ν (cm⁻¹) = 3392, 1654, 1561, 1404, 835.

9.5.4 Darstellung gramicidinähnlicher Derivate

Ver.(CO)-Val-Orn(Boc)-Leu-Phe-Pro-Val-Orn(Boc)-Leu-(NHCH₂)Ver. (22)



Die Synthese erfolgt nach AAV1 mit folgendem Ansatz: 474 mg (0.46 mmol) 4-Fmoc-hydrazinobenzoyl Harz, 315 μ l (1.84 mmol) DIPEA, 349 mg (0.92 mmol) HBTU, 4 ml DMF, 325 mg (0.92 mmol) Fmoc-Leu-OH, 418 mg (0.92 mmol) Fmoc-Orn(Boc)-OH, 312 mg (0.92 mmol) Fmoc-Val-OH, 310 mg (0.92 mmol) Fmoc-Pro-OH, 356 mg (0.92 mmol) Fmoc-D-Phe-OH, 325 mg (0.92 mmol) Fmoc-Leu-OH, 418 mg (0.92 mmol) Fmoc-Orn(Boc)-OH, 312 mg (0.92 mmol) Fmoc-Val-OH, 168 mg (0.92 mmol) 2,3-Dimethoxybenzoesäure, 4.8 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 42 mg (0.23 mmol) Cu(II)acetat mit 4 ml DMF und 1 ml (6.76 mmol) 2,3-Dimethoxybenzylamin. Durch Chromatographie an Kieselgel mit DCM + 5% Methanol kann das saubere Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 327 mg (0.23 mmol, 50 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 218°C.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): $\delta = 7.36$ (m, 1H), 7.29 (s, 5H), 7.16 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.07 (br. m, 6H), 2.73 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.00 (br. s, 1H), 1.80 – 1.50 (m, 16H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.00 – 0.88 (m, 18H).

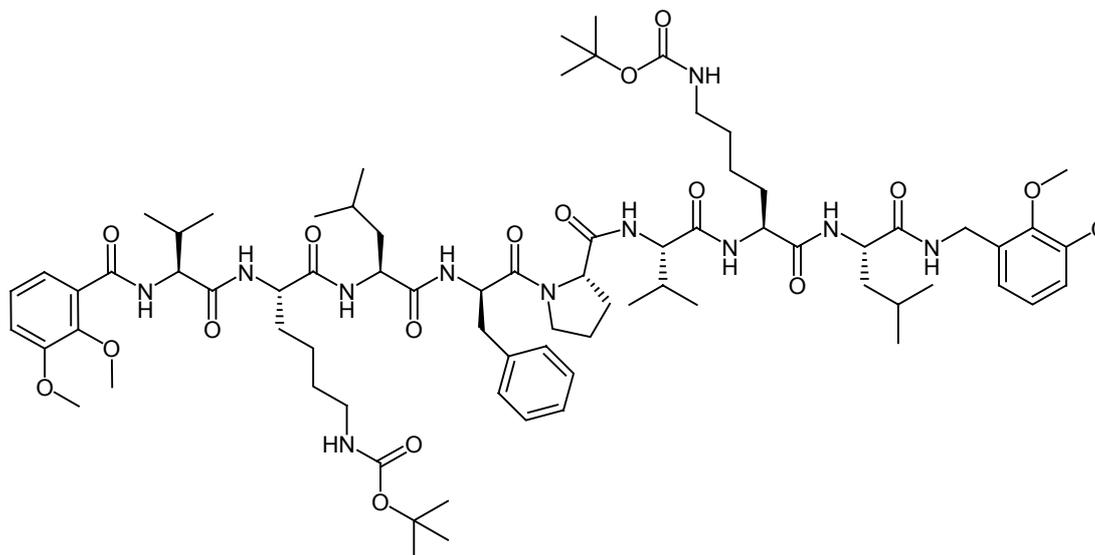
MS (ESI): $m/z = 1329.0$ [M-Boc+H]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3327, 2962, 2874, 2472, 2410, 1632, 1530, 1449, 1267, 1170.

CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{74}H_{113}N_{11}O_{17} \cdot 2 H_2O$):

Ber.: C: 60.68	H: 8.05	N: 10.52
Gef.: C: 60.73	H: 8.01	N: 10.41

Ver.(CO)-Val-Lys(Boc)-Leu-Phe-Pro-Val-Lys(Boc)-Leu-(NHCH₂)Ver. (23)



Die Synthese erfolgt nach AAV1 mit folgendem Ansatz: 473 mg (0.46 mmol) 4-Fmoc-hydrazinobenzoyl Harz, 315 μ l (1.84 mmol) DIPEA, 349 mg (0.92 mmol) HBTU, 4 ml DMF, 325 mg (0.92 mmol) Fmoc-Leu-OH, 431 mg (0.92 mmol) Fmoc-Orn(Boc)-OH, 312 mg (0.92 mmol) Fmoc-Val-OH, 310 mg (0.92 mmol) Fmoc-Pro-OH, 356 mg (0.92 mmol) Fmoc-D-Phe-OH, 325 mg (0.92 mmol) Fmoc-Leu-OH, 431 mg (0.92 mmol) Fmoc-Orn(Boc)-OH, 312 mg (0.92 mmol) Fmoc-Val-OH, 168 mg (0.92 mmol) 2,3-Dimethoxybenzoesäure, 4.8 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 42 mg (0.23 mmol) Cu(II)acetat mit 4 ml DMF und 1 ml (6.76 mmol) 2,3-Dimethoxybenzylamin. Durch Chromatographie an Kieselgel mit DCM + 5% Methanol kann das saubere Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 361 mg (0.25 mmol, 54 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 221°C.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 5H), 7.03 (m, 2H), 6.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.38 (m, 4H), 4.30 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.22 (m, 3H), 3.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.55 (m, 1H), 2.96 (m, 3H), 2.88 (m, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.68 (m, 4H), 1.60 – 1.43 (m, 10H), 1.31 (m, 24H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.88 – 0.74 (m, 18H).

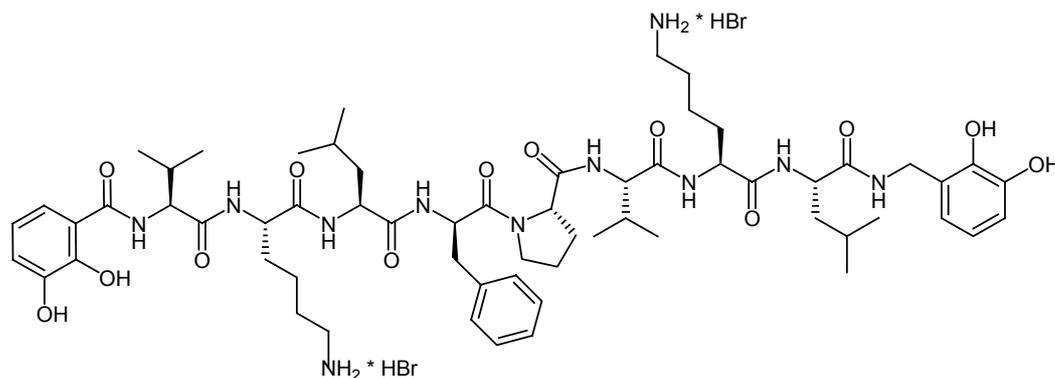
MS (ESI): m/z = 1479.1 [M+Na]⁺, 1456.7 [M+H]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3287, 2961, 1639, 1531, 1478, 1267, 1171.

CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{76}H_{117}N_{11}O_{17} \cdot 4 H_2O$):

Ber.: C: 59.74	H: 8.24	N: 10.08
Gef.: C: 59.94	H: 7.96	N: 9.92

Brenzkat.(CO)-Val-Lys(HBr)-Leu-Phe-Pro-Val-Lys(HBr)-Leu-(NHCH₂)Brenzkat. (24)



Bei -78°C werden 148 µl (1.54 mmol, 40 eq) BBr₃ zu einer Lösung aus 56 mg (0.04 mmol, 1 eq) Peptid **22** in 17 ml DCM gegeben. Man lässt noch 90 Minuten bei -78°C rühren, lässt das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmen und rührt weitere drei Tage. Unter Eiskühlung wird mit 5 ml Methanol hydrolysiert und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Nun wird mehrmals der Rückstand in Methanol gelöst und wieder zur Trockne eingengt. Anschließend kann das HBr-Salz aus Methanol mit Acetonitril umgefällt werden.

Ausbeute: 39 mg (0.03 mmol, 76 %) grauer Feststoff.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 7.26 (m, 5H), 6.95 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.63 (m, 3H), 4.55 (m, 4H), 4.42 (m, 2H), 4.33 (m, 5H), 3.68 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.92 (m, 4H), 2.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.00 – 1.77 (m, 5H), 1.65 (m, 9H), 1.53 (m, 4H), 1.46 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (m, 6H), 0.89 (m, 12H).

MS (ESI): *m/z* = 1199.0 [M]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3264, 3058, 2961, 1646, 1536, 1384, 1255.

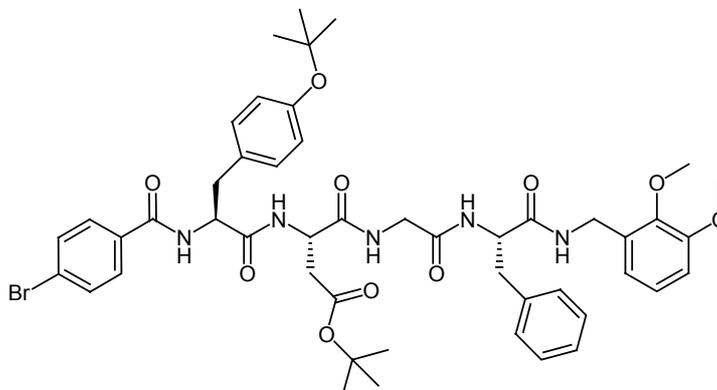
CHN-Elementaranalyse (%) (C₆₂H₉₃N₁₁O₁₇ • 2 HBr • 10 H₂O):

Ber.: C: 48.28	H: 7.52	N: 9.99
Gef.: C: 47.90	H: 7.16	N: 9.80

9.5.5 Darstellung von YDGF-Derivaten

***p*-BrBs.-Tyr(*t*Bu)-Asp(*t*Bu)-Gly-Phe-(NHCH₂)Ver. (25)**

Die Synthese erfolgt nach AAV1 mit folgendem Ansatz: 600 mg (0.59 mmol) 4-Fmoc-hydrazinobenzoyl Harz, 402 μ l (2.35 mmol) DIPEA, 446 mg (1.18 mmol) HBTU, 7 ml DMF, 456 mg (1.18 mmol) Fmoc-Phe-OH,



350 mg (1.18 mmol) Fmoc-Gly-OH, 484 mg (1.18 mmol) Fmoc-Asp(*t*Bu)-OH, 540 mg (1.18 mmol) Fmoc-Tyr(*t*Bu)-OH, 236 mg (1.18 mmol) *p*-Brombenzoesäure, 7.2 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 55 mg (0.29 mmol) Cu(II)acetat mit 6 ml DMF und 1 ml (6.76 mmol) 2,3-Dimethoxybenzylamin. Durch Chromatographie an Kieselgel werden die Nebenprodukte mit DCM entfernt und das saubere Produkt mit DCM + 5% Methanol eluiert.

Ausbeute: 258 mg (0.27 mmol, 47 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 189°C

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H, *p*-Brombenzoesäure), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H, *p*-Brombenzoesäure), 7.26 (s, 5H, Phe), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Tyr), 6.93 (m, 4H, Tyr + Ver.), 6.69 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H, Ver.), 4.79 (m, 1H, α -H), 4.64 (m, 2H, α -H), 4.33 (s, 2H, benzyl. CH₂), 3.96 (d, J = 17.1 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (d, J = 17.1 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.23, 3.00 (je m, je 2H, CH₂ Tyr bzw. Phe), 2.90 (dd, J = 16.5, 6.4 Hz, 1H, CH₂ Asp), 2.63 (dd, J = 16.5, 6.9 Hz, 1H, CH₂ Asp), 1.46 (s, 9H, *t*Bu), 1.28 (s, 9H, *t*Bu).

MS (ESI): m/z = 968.4 [M+Na]⁺, 946.4 [M+H]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3421, 2975, 2934, 1635, 1539, 1479, 1435, 1275, 1237, 1161.

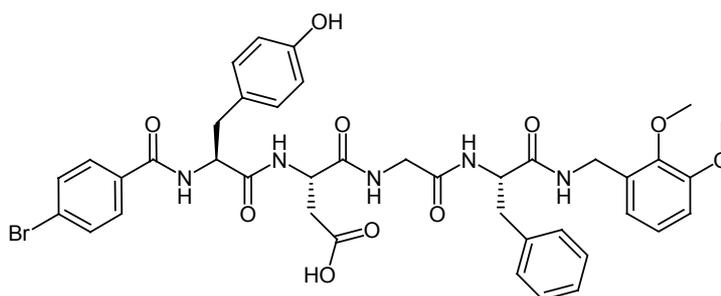
CHN-Elementaranalyse (%) (C₄₈H₅₈N₅O₁₀Br):

Ber.: C: 61.01	H: 6.19	N: 7.41
Gef.: C: 60.49	H: 6.33	N: 7.37

***p*-BrBs.-Tyr-Asp-Gly-Phe-(NHCH₂)Ver. (26)**

218 mg (0.23 mmol, 1 eq)

Peptid **25** werden in einer 20%igen TFA/DCM-Lösung für eine Stunde gerührt. Es wird zur Trockne eingeeengt und zur Entfernung aller TFA Reste mehrmals mit Hexan versetzt



und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit Hexan aus Isopropanol umgefällt.

Ausbeute: 123 mg (0.15 mmol, 64 %) farbloser Feststoff.

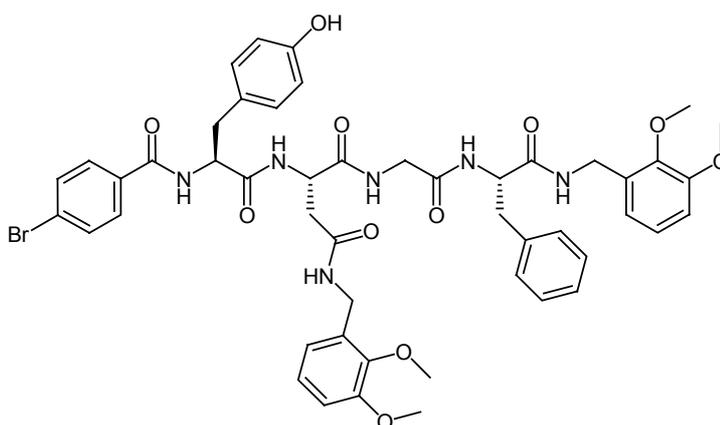
¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 7.53, (d, J = 8.9 Hz, 2H, *p*-Brombenzoesäure), 7.43 (m, 2H, *p*-Brombenzoesäure), 7.13 (s, 5H, Phe), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Tyr), 6.83 (m, 2H, Ver.), 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Tyr), 6.55 (m, 1H, Ver.), 4.59 (m, 1H, α -H Tyr), 4.50 (m, 2H, α -H Phe + Asp), 4.21 (s, 2H, benzyl.CH₂), 3.77 (d, J = 17.1 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (d, J = 16.8 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.04 (m, 2H, CH₂), 2.87 (m, 2H, CH₂), 2.79 (dd, J = 17.1, 6.5 Hz, 1H, CH₂ Asp), 2.64 (dd, J = 17.1, 6.5 Hz, 1H, CH₂ Asp).

***p*-BrBs.-Tyr-Asp(NHCH₂Ver.)-Gly-Phe-(NHCH₂)Ver. (27)**

53 mg (0.06 mmol, 1 eq) Säure **26**

werden in 1 ml DMF gelöst und mit 4 ml DCM verdünnt. Danach sind 10.4 μ l (0.07 mmol, 1.1 eq) DIPEA zuzugeben und das Gemisch mit Eis zu kühlen.

Sodann wird mit 18 mg (0.10 mmol, 1.5 eq) EDC versetzt, das Reaktionsgemisch langsam auf



RT erwärmt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in DCM aufgenommen und mit ges. NH₄Cl, ges. NaHCO₃, Wasser und ges. NaCl gewaschen. Schließlich trocknet man über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck.

Ausbeute: 28 mg (0.03 mmol, 45 %) grauer Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 210°C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 9.15 (s, 1H, OH), 8.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 8.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 8.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 8.27 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, NH), 8.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 8.17 (m, 1H, NH), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *p*-Brombenzoesäure), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *p*-Brombenzoesäure), 7.21 (s, 5H, Phe), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Tyr), 6.97 (m, 1H, Ver.), 6.92 (m, 3H, Ver.), 6.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, Ver.), 6.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ver.), 6.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Tyr), 4.62 (m, 2H, α-H), 4.50 (m, 1H, α-H), 4.26 (m, 4H, benzyl. CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (m, 2H, CH₂ Gly), 3.02, 2.85 (je m, je 2H, CH₂ Tyr bzw. Phe), 2.70 (m, 1H, CH₂ Asp), 2.60 (dd, *J* = 15.7, 6.1 Hz, 1H, CH₂ Asp),

MS (ESI): *m/z* = 1005.8 [M+Na]⁺, 983.7 [M+H]⁺.

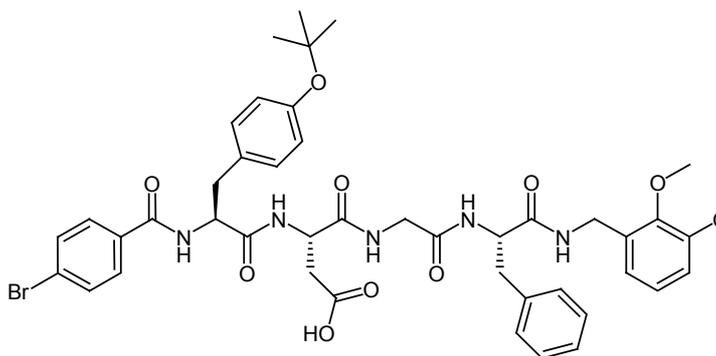
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3283, 1635, 1541, 1481, 1275, 1227, 1081, 1006, 749, 702.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₄₉H₅₄N₆O₁₁Br • 4 H₂O):

Ber.: C: 55.79	H: 5.92	N: 7.97
Gef.: C: 55.96	H: 5.70	N: 7.96

***p*-BrBs.-Tyr(*t*Bu)-Asp-Gly-Phe-(NHCH₂)Ver. (28)**

Die Synthese erfolgt nach einer abgewandelten AAV1 mit folgendem Ansatz: 1.33 g (1.06 mmol) 4-Fmoc-hydrazinobenzoyl Harz, 0.7 ml (4.24 mmol) DIPEA, 804 mg (2.12 mmol) HBTU, 13 ml DMF, 821 mg (2.12 mmol)



Fmoc-Phe-OH, 630 mg (2.12 mmol) Fmoc-Gly-OH, 974 mg (2.12 mmol) Fmoc-Asp(*t*Bu)-OH, 974 mg (2.12 mmol) Fmoc-Tyr(*t*Bu)-OH, 426 mg (2.12 mmol) *p*-Brombenzoesäure, 12 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 96 mg (0.53 mmol) Cu(II)acetat mit 12 ml DMF und 1 ml (10.8 mmol) 2,3-Dimethoxybenzylamin.

Bevor das Peptid vom Harz gespalten wird, wird noch die Asp(*t*Bu)-Schutzgruppe mit 10 ml einer 20%igen TFA/DCM-Lösung in 20 Minuten entfernt. Man spült mit einer 5%igen DIPEA/DCM-Lösung, DCM und Methanol und trocknet im Vakuum.

Das erhaltene Rohprodukt wird aus Isopropanol mit Hexan gefällt.

Ausbeute: 508 mg (0.57 mmol 54 %) gelber Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 210°C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *p*-Brombenzoesäure), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *p*-Brombenzoesäure), 7.25 (s, 5H, Phe), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H,

Tyr), 6.94 (m, 2H, Ver.), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Tyr), 6.68 (m, 1H, Ver.), 4.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, α -H), 4.65 (m, 2H, α -H), 4.33 (s, 2H, benzyl. CH₂), 3.93 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.18, 2.99 (je m, je 2H, CH₂ Tyr bzw. Phe), 2.88 (m, 1H, CH₂ Asp), 2.64 (dd, $J = 16.4, 7.0$ Hz, 1H, CH₂ Asp), 1.45 (s, 9H, *t*Bu).

MS (FAB, 3-NBA / DMSO): positiv: $m/z = 913.1$ [M+Na]⁺, 891.0 [M+H]⁺
negativ: $m/z = 888.8$ [M-H]⁻

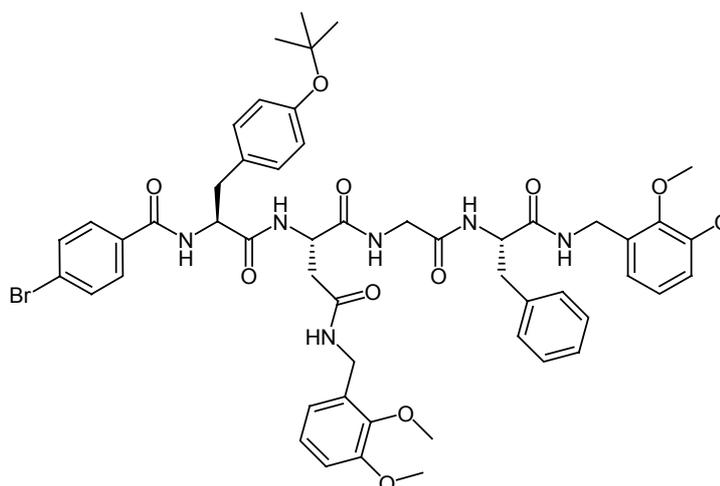
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3287, 1636, 1518, 1482, 1273, 1227, 1157, 750.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₄₄H₅₀N₅O₁₀Br • H₂O):

Ber.: C: 58.28	H: 5.78	N: 7.72
Gef.: C: 58.33	H: 5.86	N: 7.86

***p*-BrBs.-Tyr(*t*Bu)-Asp(NHCH₂Ver.)-Gly-Phe-(NHCH₂)Ver. (29)**

Zu einer Lösung von 505 mg (0.57 mmol, 1 eq) Säure **28** in 5 ml DMF und 25 ml DCM werden 107 μ l (0.63 mmol, 1.1 eq) DIPEA gegeben. Hierzu gibt man eine Lösung von 259 mg (0.68 mmol, 1.2 eq) HBTU in 3 ml DMF und lässt 20 Minuten aktivieren. Danach wird dem Reaktionsgemisch 190 μ l (1.14



mmol, 2 eq) 2,3-Dimethoxybenzylamin zugegeben und über Nacht gerührt. Man verdünnt mit Essigester und wäscht mit ges. NH₄Cl, ges. NaHCO₃, Wasser und ges. NaCl. Schließlich trocknet man über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt kann mit Hexan aus Isopropanol umgefällt werden.

Ausbeute: 431 mg (0.42 mmol, 74 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 208°C.

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₃, 400 MHz): $\delta = 8.63$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, NH), 8.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 8.36 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, NH), 8.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 7.92 (m, 2H, NH), 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, *p*-Brombenzoesäure), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, *p*-Brombenzoesäure), 7.22 (s, 5H, Phe), 7.08 (m, 4H), 6.93 (m, 3H), 6.61 (m, 3H), 4.58 (br. m, 3H), 4.28 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, benzyl. CH₂), 4.22 (m, 2H, benzyl. CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (m, 2H, CH₂ Gly), 3.00, 2.82 (je m, je 2H, CH₂ Tyr bzw. Phe), 2.70 (m, 2H, CH₂ Asp), 1.34 (s, 9H, *t*Bu).

MS (ESI): $m/z = 968.4 [M-(OtBu)]^+$, $912.4 [M-Ver.+Na]^+$.

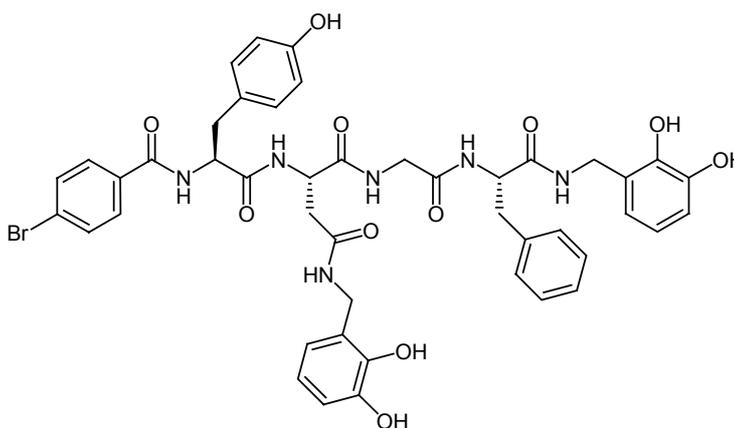
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3419, 3298, 2936, 1633, 1519, 1481, 1275, 1227, 1159, 1079, 1009, 846.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{53}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{Br} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$):

Ber.: C: 57.35	H: 6.27	N: 7.57
Gef.: C: 57.54	H: 6.01	N: 7.98

***p*-BrBs.-Tyr-Asp(NHCH₂Brenz.)-Gly-Phe-(NHCH₂)Brenzkat. (30)**

Zu einer eisgekühlten Lösung aus 12 ml Ethanthiol und 481 mg (3.61 mmol, 25 eq) AlCl_3 werden 150 mg (0.14 mmol, 1 eq) Peptid **29** gegeben, langsam auf RT gebracht und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 9 ml DCM verdünnt und unter



Eiskühlung mit 30 ml Methanol hydrolysiert. Es wird zur Trockne eingengt und der Rückstand in Wasser suspendiert. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und kann mit Wasser aus Methanol umgefällt werden.

Ausbeute: 125 mg (0.14 mmol, 94 %) Rohprodukt.

78 mg (0.09 mmol, 64 %) nach Umfällung.

Schmelzpunkt: ab 185°C Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 7.64$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, *p*-Brombenzoesäure), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, *p*-Brombenzoesäure), 7.19 (s, 5H, Phe), 7.18 (m, 1H, Brenzkat.), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Tyr), 6.70 (m, 4H, Tyr + Brenzkat.), 6.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Brenzkat.), 6.52 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, Brenzkat.), 4.71 (m, 1H, α -H), 4.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, α -H), 4.58 (dd, $J = 8.5, 6.0$ Hz, 1H, α -H), 4.26 (br. s, 4H, benzyl. CH_2), 3.88 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, CH_2 Gly), 3.70 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, CH_2 Gly), 3.17 (m, 1H, CH_2), 3.13 (m, 1H, CH_2), 3.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.95 (m, 1H, CH_2), 2.90 (m, 1H, CH_2), 2.77 (m, 1H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 100 MHz): $\delta = 173.0$ (C), 172.4 (C), 172.3 (C), 171.9 (C), 169.9 (C), 167.9 (C), 163.4 (C), 155.9 (C), 136.9 (C), 132.8 (C), 131.3 (2 CH), 130.1 (2 CH), 129.0 (4 CH), 128.9 (2 CH), 128.1 (2 CH), 127.4 (C), 126.3 (CH), 125.9 (C), 124.6 (C), 119.8 (CH), 119.2 (CH), 114.9 (CH_3), 114.2 (CH), 55.9 (CH), 55.2 (CH), 50.2 (CH), 42.6 (CH_2), 38.6 (CH_2), 37.4 (CH_2), 36.4 (CH_2), 35.7 (CH_2), 35.1 (CH_2), die vier fehlenden (C) können nicht beobachtet werden.

MS (ESI): $m/z = 844.1 [M-Br]^+$.

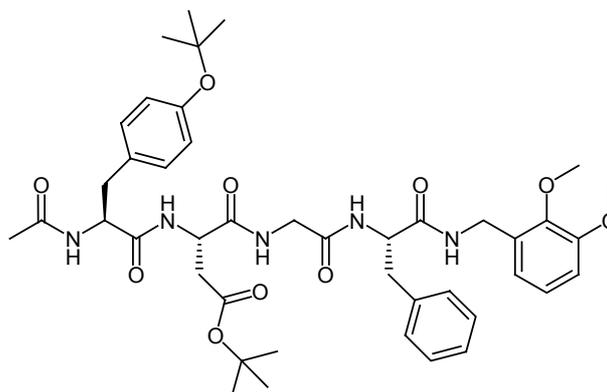
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3307, 3089, 2931, 1652, 1594, 1518, 1480, 1229, 745.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{45}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{Br} \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$):

Ber.: C: 52.28	H: 5.56	N: 8.13
Gef.: C: 52.45	H: 5.09	N: 7.67

Ac.-Tyr(*t*Bu)-Asp(*t*Bu)-Gly-Phe-(NHCH₂)Ver. (31)

Die Synthese erfolgt nach AAV2 mit folgendem Ansatz: 386 mg (0.31 mmol) 4-Fmoc-hydrazinobenzoyl Harz, 212 μl (1.24 mmol) DIPEA, 235 mg (0.62 mmol) HBTU, 4 ml DMF, 240 mg (0.62 mmol) Fmoc-Phe-OH, 184 mg (0.62 mmol) Fmoc-Gly-OH, 255 mg (0.62 mmol) Fmoc-Asp(*t*Bu)-OH, 285 mg (0.62 mmol) Fmoc-Tyr(*t*Bu)-OH, 2 ml Ac₂O / 2 ml DMF, 3.6 ml 20%ige



Piperidin / DMF-Lösung, 28 mg (0.16 mmol) Cu(II)acetat mit 4 ml DMF und 1 ml (10.8 mmol) 2,3-Dimethoxybenzylamin. Das Rohprodukt kann aus Acetonitril umkristallisiert werden.

Ausbeute: 117 mg (0.15 mmol, 48 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 214°C.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): $\delta = 7.25$ (br. s, 5H, Phe), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Tyr), 6.97 (m, 1H, Ver.), 6.91 (m, 1H, Ver.), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Tyr), 6.64 (m, 1H, Ver.), 4.65 (dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz, 1H, α -H), 4.56 (m, 2H, α -H), 4.37 (s, 2H, benzyl. CH₂), 3.85 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.21 (dd, $J = 13.8, 6.2$ Hz, 1H, CH₂), 3.07 (dd, $J = 13.9, 6.5$ Hz, 1H, CH₂), 3.00 (dd, $J = 13.8, 6.2$ Hz, 1H, CH₂), 2.88 (dd, $J = 13.8, 6.5$ Hz, 1H, CH₂), 2.85 (dd, $J = 16.5, 6.7$ Hz, 1H, CH₂), 2.52 (dd, $J = 16.5, 6.7$ Hz, 1H, CH₂), 1.92 (s, 3H, Ac.), 1.46 (s, 9H, *t*Bu), 1.31 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C-NMR-Spektrum (CD₃OD, 100 MHz): $\delta = 172.5$ (C), 172.1 (C), 171.5 (C), 170.3 (C), 169.8 (C), 159.0 (C), 152.8 (C), 137.1 (C), 131.9 (C), 131.3 (C), 129.5 (2 CH), 128.9 (2 CH), 128.1 (2 CH), 126.3 (CH), 123.8 (4 CH), 120.2 (C), 118.4 (C), 111.6 (CH), 81.2 (C), 59.7 (C), 55.2 (CH₃), 55.1 (CH₃), 55.0 (CH₃), 50.3 (CH), 42.5 (CH), 37.7 (CH₂), 37.5 (CH₂), 36.7 (CH₂), 36.6 (CH₂), 27.9 (3 CH₃), 27.1 (3 CH₃), die fehlende (CH) und (CH₂) können nicht beobachtet werden.

MS (ESI): $m/z = 826.5 [M+Na]^+$.

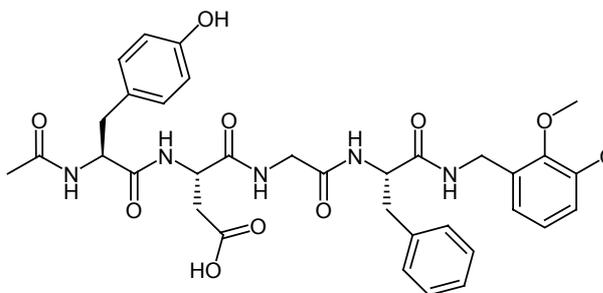
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3288, 2972, 2935, 1733, 1635, 1532, 1368, 1277, 1236, 1161.

CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{43}H_{57}N_5O_{10} \cdot 1/4 H_2O$):

Ber.: C: 63.88	H: 7.17	N: 8.66
Gef.: C: 63.99	H: 7.12	N: 8.49

Ac.-Tyr-Asp-Gly-Phe-(NHCH₂)Ver. (32)

65 mg (0.08 mmol) Peptid **31** werden in 6 ml DCM gelöst und mit 1.2 ml TFA versetzt. Nach 20 Minuten wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mehrmals mit Hexan aufgenommen und ebenfalls zur Trockene eingengt.



Anschließend trocknet man noch zusätzlich im Vakuum.

Ausbeute: 56 mg (0.08 mmol, quant.) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 214°C.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7.27 (s, 5H, Phe), 7.04 (m, 2H, Tyr), 6.98 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Ver.), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ver.), 6.70 (m, 3H, Ver. + Tyr), 4.63 (m, 1H, α -H), 4.57 (t, J = 6.5 Hz, 1H, α -H), 4.49 (m, 1H, α -H), 4.37 (s, 2H, benzyl. CH₂), 3.85 (d, J = 6.7 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (d, J = 6.7 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.20 (dd, J = 13.7, 7.8 Hz, 1H, CH₂), 2.99 (m, 2H, CH₂), 2.86 (m, 1H, CH₂), 2.81 (dd, J = 16.2, 6.4 Hz, 1H, CH₂), 2.53 (m, 1H, CH₂).

MS (ESI): m/z = 714.5 [M+Na]⁺.

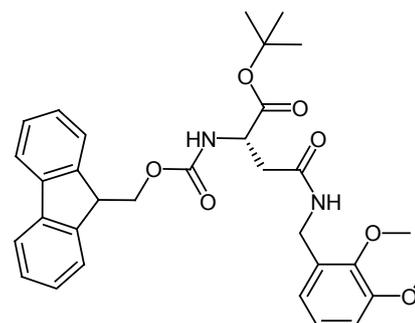
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3278, 3086, 2934, 1694, 1632, 1543, 1278, 1083, 746.

CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{35}H_{41}N_5O_{10} \cdot 1/4 F_3CCOOtBu$):

Ber.: C: 59.71	H: 5.94	N: 9.54
Gef.: C: 59.61	H: 6.11	N: 9.38

Fmoc-Asp(NHCH₂Ver.)-tBu (34)

In 15 ml Acetonitril werden 850 mg (2.07 mmol, 1 eq) Fmoc-Asp-O^tBu gelöst, mit 0.39 ml (2.27 mmol, 1.2 eq) DIPEA versetzt und nach Zugabe von 940 mg (2.48 mmol, 1.2 eq) HBTU 30 Minuten aktiviert. Es werden 0.34 ml (2.27 mmol, 1.1 eq) 2,3-Dimethoxybenzylamin zugegeben und drei Tage gerührt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet.



Ausbeute: 837 mg (1.49 mmol, 72 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 157°C.

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Fmoc), 7.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Fmoc), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Fmoc), 7.30 (m, 2H, Fmoc), 6.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ver.), 6.84 (m, 2H, Ver.), 6.09 (m, 2H, NH), 4.47 (m, 1H, α-H), 4.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂ Fmoc), 4.37 (dd, *J* = 10.2, 7.4 Hz, 1H, benzyl. CH₂), 4.27 (m, 1H, benzyl. CH₂), 4.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH Fmoc), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.87 (m, 1H, CH₂ Asp), 2.70 (m, 1H, CH₂ Asp), 1.43 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 100 MHz): δ = 143.6 (C), 141.1 (C), 131.2 (C), 127.5 (2 CH), 126.9 (2 CH), 125.1 (2 CH), 124.1 (CH), 121.3 (CH), 119.7 (2 CH), 112.0 (CH), 82.2 (C), 67.1 (2 CH), 60.6 (3 CH), 55.7 (CH₃), 51.3 (CH), 47.1 (CH), 39.1 (CH₂), 38.0 (CH₂), 27.8 (3 CH₃), die fehlende (C) werden nicht beobachtet.

MS (ESI): *m/z* = 583.3 [M+Na]⁺.

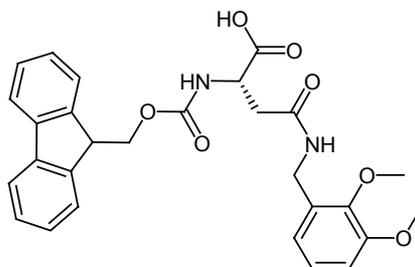
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3345, 3259, 2977, 2938, 1728, 1699, 1649, 1546, 1481, 1451, 1369, 1347, 1296, 1273, 1231, 1157, 1079, 1036, 1007, 743.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₃₂H₃₆N₂O₇):

Ber.: C: 68.55	H: 6.47	N: 5.00
Gef.: C: 68.62	H: 6.62	N: 4.98

Fmoc-Asp(NHCH₂Ver.)-OH (35)

Zu 750 mg (1.34 mmol) Asparaginsäure-Derivat **34** werden 30 ml HCl-gesättigter Diethylether gegeben und 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird zur Trockne eingengt und der Rückstand mit Diethylether gewaschen.



Ausbeute: 576 mg (1.14 mmol, 85 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 163°C.

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8.32 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 7.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Fmoc), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Fmoc), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Fmoc), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Fmoc), 6.99 (m, 2H, Ver.), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ver.), 4.46 (m, 1H, α-H), 4.33 (m, 3H, CH₂ + CH Fmoc), 4.28 (m, 2H, benzyl. CH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.73 (m, 1H, CH₂ Asp), 2.61 (dd, *J* = 10.9, 8.0 Hz, 1H, CH₂ Asp).

¹³C-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 173.5 (C), 169.5 (C), 156.2 (C), 152.2 (C), 146.6 (C), 144.2 (2 C), 141.1 (2 C), 132.9 (C), 128.1 (2 CH), 127.5 (2 CH), 125.7 (2 CH),

124.2 (CH), 120.6 (3 CH), 112.1 (CH), 66.3 (CH₂), 60.6 (CH₃), 45.2 (CH₃), 51.2 (CH), 47.2 (CH), 37.6 (CH₂), 37.5 (CH₂).

MS (ESI): $m/z = 504.2 [M-H]^-$.

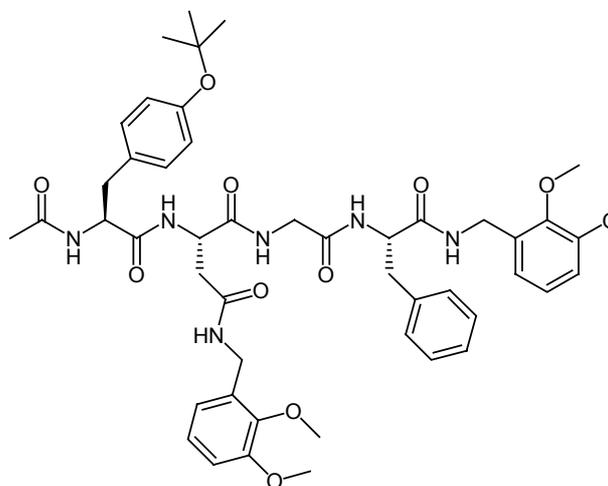
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3300, 2940, 1702, 1642, 1542, 1481, 1448, 1430, 1275, 1226, 1172, 1084, 1050, 1004, 740.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₈H₂₈N₂O₇ • 3/4 H₂O):

Ber.: C: 64.92	H: 5.74	N: 5.41
Gef.: C: 64.98	H: 5.82	N: 5.26

Ac.-Tyr(*t*Bu)-Asp(NHCH₂Ver.)-Gly-Phe-(NHCH₂)Ver. (36)

Die Synthese erfolgt nach einer abgewandelten AAV2 mit folgendem Ansatz: 843 mg (0.67 mmol) 4-Fmoc-hydrazinobenzoyl Harz, 460 μ l (2.70 mmol) DIPEA, 512 mg (1.35 mmol) HBTU, 7.5 ml DMF, 522 mg (1.35 mmol) Fmoc-Phe-OH, 401 mg (1.35 mmol) Fmoc-Gly-OH, 510 mg (1.01 mmol) Fmoc-Asp(Ver.)-OH, 619 mg (1.35 mmol) Fmoc-Tyr(*t*Bu)-OH, 3.5 ml Ac₂O / 3.5 ml DMF,



7.2 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 61 mg (0.34 mmol) Cu(II)acetat mit 6 ml DMF und 2.2 ml (14.9 mmol) 2,3-Dimethoxybenzylamin.

Nach Abspaltung mit Kupferacetat wird das Harz nicht mit DCM, sondern mit DMF gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 1M KHSO₄ gewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt wird mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 419 mg (0.47 mmol, 69 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 216°C.

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 8.42$ (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, NH), 8.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NH), 8.17 (m, 3H, NH), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 7.21 (s, 5H, Phe), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Tyr), 6.98 (m, 1H, Ver.), 6.94 (m, 1H, Ver.), 6.92 (m, 2H, Ver.), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Tyr), 6.82 (m, 1H, Ver.), 6.65 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H, Ver.), 4.58 – 4.43 (m, 3H, α -H), 4.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, benzyl. CH₂), 4.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, benzyl. CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂ Gly), 3.04 (m, 1H, CH₂), 2.92 (m, 1H, CH₂), 2.86 (m, 1H, CH₂), 2.68 (m, 2H, CH₂), 2.55 (m, 1H, CH₂), 1.74 (s, 3H, Ac.), 1.25 (s, 9H, *t*Bu).

MS (ESI): $m/z = 919.6 [M+Na]^+$, 897.3 $[M+H]^+$.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3288, 1638, 1544, 1482, 1275, 1233, 1168, 1083.

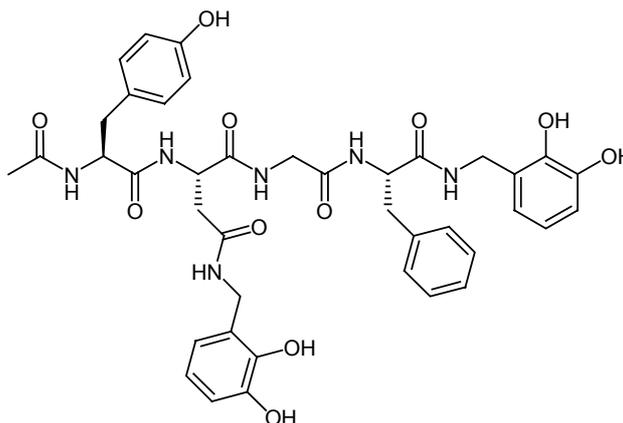
CHN-Elementaranalyse (%) (C₄₈H₆₀N₂O₁₁ • 2 H₂O):

Ber.: C: 61.79 H: 6.91 N: 9.01

Gef.: C: 61.38 H: 6.68 N: 8.94

Ac.-Tyr-Asp(NHCH₂Brenz.)-Gly-Phe-(NHCH₂)Brenzkat. (37)

Zu einer eisgekühlten Lösung aus 186 mg (1.39 mmol, 25 eq) AlCl₃ in 5 ml Ethanthiol werden 50 mg Peptid **36** gegeben und über Nacht gerührt. Man hydrolysiert mit 15 ml Methanol, entfernt alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck und suspendiert den Rückstand in Wasser. Der entstehende Feststoff wird abfiltriert.



Ausbeute: 8 mg (0.01 mmol, 18 %) grauer Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 180°C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD + DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 7.20 (br. s, 5H, Phe), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Tyr), 6.68 (br. m, 3H, Tyr + Brenzkat.), 6.67 – 6.56 (m, 5H, Brenzkat.), 4.58 (br. m, 1H, α -H), 4.46 (br. m, 2H, α -H), 4.30 (br. m, 4H, benzyl. CH₂), 3.70 (br. s, 2H, CH₂ Gly), 3.19 (br. m, 1H, CH₂), 2.98 (br. m, 2H, CH₂), 2.75 (br. m, 2H, CH₂), 2.66 (br. m, 1H, CH₂), 1.88 (s, 3H, Ac.).

MS (ESI): positiv: *m/z* = 807.6 [M+Na]⁺, 785.4 [M+H]⁺.

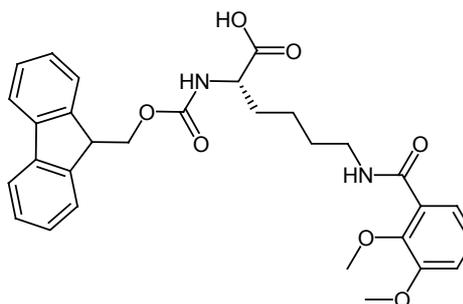
negativ: *m/z* = 783.5 [M-H]⁻.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3331, 2930, 1653, 1518, 1478, 1343, 1259, 742.

9.6 Darstellung potentieller α -helikater Pentapeptid-Derivate

Fmoc-Lys(NHCH₂-Ver.)-OH (38)

Zu einer Lösung von 309 mg (1.70 mmol, 1 eq) 2,3-Dimethoxybenzoesäure in 20 ml Acetonitril werden 290 μ l (1.70 mmol, 1eq) DIPEA und 643 mg (1.70 mmol, 1 eq) HBTU gegeben und 30 Minuten aktiviert. Sodann gibt man 687 mg (1.87 mmol, 1.1 eq) Fmoc-Lys-OH zu und lässt über



Nacht rühren. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Filtrat zur Trockene eingengt und in DCM aufgenommen. Die organische Phase wäscht man mit ges. NH_4Cl -Lösung, Wasser und schließlich mit ges. NaCl -Lösung.

Ausbeute: 940 mg (1.76 mmol, quant.) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 158°C.

^1H -NMR-Spektrum (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ = 8.23 (t, J = 5.7 Hz, NH), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Fmoc), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Fmoc), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Fmoc), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Fmoc), 7.12 (m, 3H, Ver.), 4.28 (m, 3H, CH_2 - + CH Fmoc), 3.98 (m, 1H, α -H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.28 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.43 (m, 2H).

^{13}C -NMR Spektrum (DMSO-d_6 , 75 MHz): δ = 174.5 (C), 165.9 (C), 156.7 (C), 153.0 (C), 146.7 (C), 144.4 (C), 144.3 (C), 141.2 (2 C), 128.1 (2 CH), 127.5 (2 CH), 125.8 (2 CH), 124.6 (CH), 121.1 (CH), 120.6 (2 CH), 115.0 (CH), 110.3 (C), 66.1 (CH_2), 61.4 (CH_3), 56.4 (CH_3), 54.3 (CH), 47.2 (CH), 39.2 (CH_2), 31.0 (CH_2), 29.2 (CH_2), 23.6 (CH_2).

MS (ESI): m/z = 555.3 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 533.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3378, 3064, 3007, 2938, 1717, 1649, 1532, 1471, 1453, 1381, 1313, 1264, 1148, 1072, 994, 743.

Ac.-Lys(NHCH_2 -Ver.)-Ala-Ala-Ala-Lys(NHCH_2 -Ver.)-NH-Butyl (39)

Variante A:

Die Synthese erfolgt nach AAV3

mit folgendem Ansatz: 278 mg
(0.22 mmol) 4-Fmoc-

hydrazinobenzoyl Harz, 151 μl

(0.88 mmol) DIPEA, 167 mg (0.44

mmol) HBTU, 4 ml DMF, 234 mg

(0.44 mmol) Aminosäure **38**, 137

mg (0.44 mmol) Fmoc-Ala-OH,

317 mg (0.44 mmol) Fmoc-Ala-OH, 137 mg (0.44 mmol) Fmoc-Ala-OH, 234 mg (0.44 mmol)

Fmoc-Lys(Ver.)-OH, 1.5 ml Ac_2O / 2 ml DMF, 3.6 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 20 mg

(0.11 mmol) Cu(II)acetat mit 2.25 ml DMF / 0.75 ml DMSO und 1 ml (mmol) *n*-Butylamin.

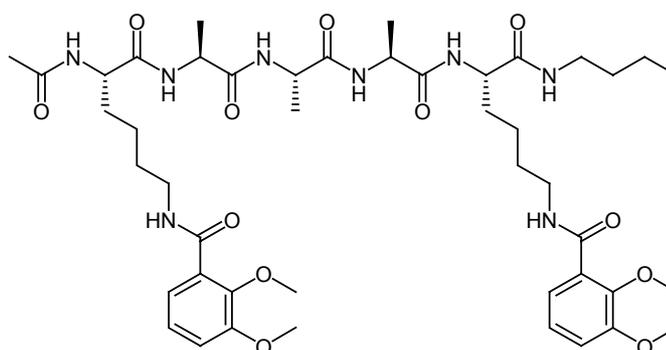
Das Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 67 mg (0.07 mmol, 34 %) farbloser Feststoff.

Variante B:

Die Synthese erfolgt nach einer abgewandelten AAV3 mit folgendem Ansatz: 955 mg (0.76

mmol) 4-Fmoc-hydrazinobenzoyl Harz, 520 μl (3.04 mmol) DIPEA, 576 mg (1.52 mmol)



HBTU, 9.5 ml DMF, 712 mg (1.52 mmol) Fmoc-Lys(Boc)-OH, 473 mg (1.52 mmol) Fmoc-Ala-OH, 473 mg (1.52 mmol) Fmoc-Ala-OH, 473 mg (1.52 mmol) Fmoc-Ala-OH, 712 mg (1.52 mmol) Fmoc-Lys(Boc)-OH, 4 ml Ac₂O / 5 ml DMF, 9.6 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 69 mg (0.38 mmol) Cu(II)acetat mit 6.70 ml DMF / 2.25 ml DMSO und 3 ml (mmol) *n*-Butylamin.

Nach Acetylierung des N-Terminus, werden beide Boc-Schutzgruppen mit 9.6 ml einer 20%igen TFA / DCM-Lösung innerhalb von 20 Minuten abgetrennt. Das Harz wird sukzessive mit DCM, einer 20%igen Et₃N / DCM-Lösung, DCM und DMF gewaschen. Währenddessen werden 554 mg (3.04 mmol, 4 eq) 2,3-Dimethoxybenzoesäure in 9.5 ml DMF gelöst, mit 1.04 ml (6,08 mmol, 8 eq) DIPEA versetzt und 10 Minuten mit 1.15 g (3.04 mmol, 4 eq) HBTU aktiviert. Diese Lösung wird zum Harz gegeben und eine Stunde geschüttelt.

Das Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 234 mg (0.26 mmol, 34 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 225°C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8.17 (m, 2H, NH Lys), 8.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH), 7.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 7.93 (m, 2H, NH), 7.76 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 7.13 (m, 2H, Ver.), 7.10 (s, 2H, Ver.), 7.09 (m, 2H, Ver.), 4.22 (m, 4H, α-H), 4.15 (m, 1H, α-H), 3.81 (s, 6H, OCH₃), 3.75 (s, 6H, OCH₃), 3.21 (t, *J* = 5.9 Hz, 4H, ε-CH₂ Lys), 3.02 (m, 2H), 1.83 (s, 3H, Ac.), 1.62 (m, 2H, γ-CH₂ Lys), 1.48 (m, 6H, δ- + γ-CH₂ Lys), 1.35 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 1.20 (m, 9H, CH₃ Ala), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃ Bu.).

MS (ESI): *m/z* = 935.9 [M+Na]⁺.

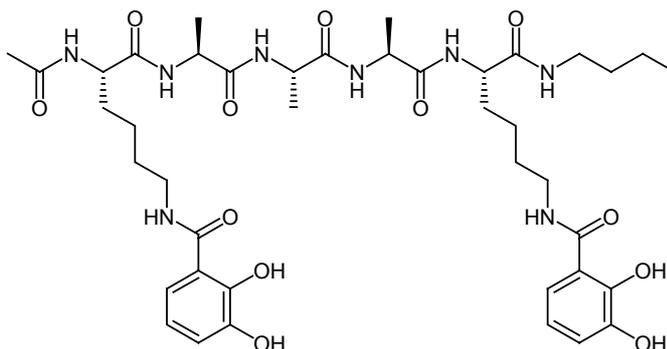
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3423, 3280, 2932, 2863, 1727, 1627, 1533, 1462, 1432, 1264, 1125, 1076, 963.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₄₅H₆₈N₆O₁₂ • 3/4 DMSO):

Ber.: C: 57.48	H: 7.52	N: 11.53
Gef.: C: 57.50	H: 7.53	N: 11.19

Ac.-Lys(NHCH₂-Ver.)-Ala-Ala-Ala-Lys(NHCH₂-Ver.)-NH-Butyl (40)

101 mg (0.11 mmol, 1 eq) Peptid **39** werden in 18 ml DCM suspendiert und bei -78°C werden 320 µl (3.32 mmol, 30 eq) BBr₃ zugegeben. Man lässt eine Stunde bei -78°C rühren, erwärmt langsam auf RT und rührt weitere 24 Stunden. Unter Eiskühlung wird mit 18 ml Methanol hydrolysiert und alle flüchtigen



Bestandteile werden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Wasser aus Methanol gefällt. Ist die Fällung unvollständig, kann die Wasser-Phase zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit Acetonitril gewaschen werden.

Ausbeute: 47 mg (0.05 mmol, 50 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 253°C Zersetzung.

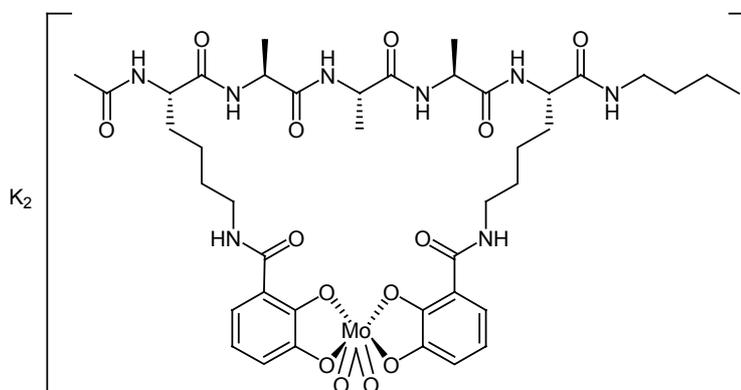
¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, NH), 8.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, NH), 7.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 7.93 (m, 2H, NH), 7.75 (m, 1H, NH), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Brenzkat.), 6.88 (m, 2H, Brenzkat.), 6.66 (m, 2H, Brenzkat.), 4.22 (m, 5H, α-H), 3.21 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 2.99 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H, Ac.), 1.61 (m, 2H), 1.51 (m, 5H), 1.33 (m, 4H), 1.25 (m, 5H), 1.19 (br. s, 9H, CH₃ Ala), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃ Bu.).

MS (ESI): *m/z* = 879.6 [M+Na]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3417, 3283, 2935, 1627, 1539, 1459, 1382, 1268, 1170, 740.

Darstellung des Komplexes (41)

In 5 ml Methanol werden nacheinander 19 mg (0.02 mmol, 1 eq) Ligand **40**, 3 mg (0.02 mmol, 1.1 eq) K₂CO₃ und 8 mg (0.02 mmol, 1.1 eq) MoO₂(acac)₂ aufgelöst. Es wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung eingeeengt und an Sephadex LH20 mit Methanol gereinigt.



Ausbeute: 13 mg (0.01 mmol, 57 %) roter Feststoff.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Brenzkat.), 7.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, Brenzkat.), 6.67 (m, 2H, Brenzkat.), 6.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Brenzkat.), 6.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, Brenzkat.), 4.28 (m, 1H, α-H), 4.15 (m, 4H, α-H), 3.47 (br. m, 2H), 3.20 (br. m, 2H), 3.10 – 2.78 (m, 2H), 1.97 (s, 3H, Ac.), 1.83 – 1.58 (m, 6H), 1.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 9H), 1.39 – 1.03 (m, 10).

MS (ESI): *m/z* = 1021 [(40-4H)MoO₂+K]⁺, 491 [(40-4H)MoO₂]²⁻.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3435, 2641, 1548, 1249, 898.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₄₁H₅₆N₈O₁₄K₂Mo • 11 H₂O):

Ber.: C: 39.17	H: 6.25	N: 8.91
Gef.: C: 39.28	H: 5.26	N: 8.48

Ac.-Orn(NHCH₂-Ver.)-Ala-Ala-Ala-Orn(NHCH₂-Ver.)-NH-Butyl (42)

Die Synthese erfolgt nach einer abgewandelten AAV3 mit folgendem Ansatz: 731 mg (0.58 mmol)

4-Fmoc-hydrazinobenzoyl Harz, 397 μl (2.32 mmol) DIPEA, 340 mg (1.16 mmol) HBTU, 8 ml DMF, 530 mg (1.16 mmol) Fmoc-Orn(Boc)-OH, 364 mg (1.16 mmol) Fmoc-Ala-OH,

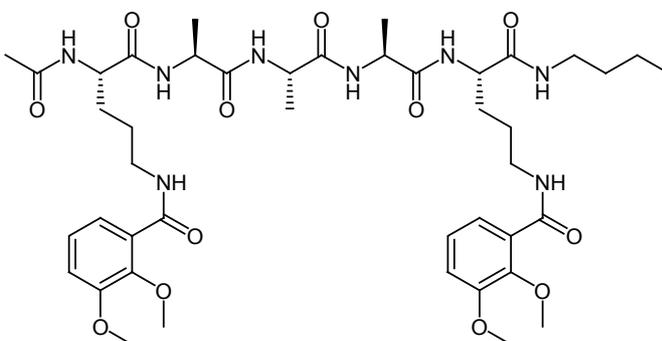
364 mg (1.16 mmol) Fmoc-Ala-OH, 364 mg (1.16 mmol) Fmoc-Ala-OH, 530 mg (1.16 mmol) Fmoc-Orn(Boc)-OH, 4 ml Ac₂O / 4 ml DMF, 7.2 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 53 mg (0.29 mmol) Cu(II)acetat mit 5 ml DMF / 1.5 ml DMSO und 2 ml *n*-Butylamin.

Nach Acetylierung des N-Terminus, werden beide Boc-Schutzgruppen mit 8 ml einer 20%igen TFA / DCM-Lösung innerhalb von 20 Minuten abgetrennt. Das Harz wird mit DCM, einer 20%igen Et₃N / DCM-Lösung, DCM und DMF gewaschen. Währenddessen werden 425 mg (2.32 mmol, 4 eq) 2,3-Dimethoxybenzoesäure in 8 ml DMF gelöst, mit 794 μl (4.64 mmol, 8 eq) DIPEA versetzt und mit 680 mg (2.32 mmol, 4 eq) HBTU aktiviert. Diese Lösung wird zum Harz gegeben und eine Stunde geschüttelt.

Ausbeute: 65 mg (0.07 mmol, 13 %) gelber Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 275°C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 8.20 (m, 2H, NH), 8.04 (m, 2H, NH), 7.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, NH), 7.77 (m, 2H, NH), 7.12 (s, 6H, Ver.), 4.24 (m, 5H, α-H), 3.82 (s, 6H, OCH₃), 3.75 (s, 6H, OCH₃), 3.25 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 1.85 (s, 3H, Ac.), 1.69 (m, 2H), 1.50 (m, 6H), 1.36 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.20 (br. d, *J* = 6.4 Hz, CH₃ Ala), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃ Bu.).



MS (ESI): $m/z = 907.7 [M+Na]^+$, $885.4 [M+H]^+$.

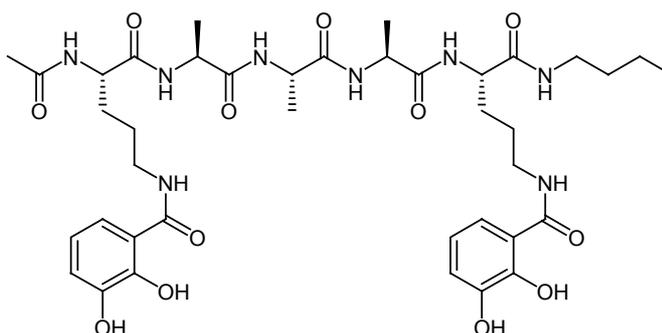
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3281, 2936, 1628, 1532, 1313, 1265, 1227, 1082, 706.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{43}\text{H}_{64}\text{N}_8\text{O}_{12} \cdot 1/2 \text{ DMF} \cdot 4 \text{ H}_2\text{O}$):

Ber.: C: 53.79	H: 7.66	N: 11.98
Gef.: C: 53.97	H: 7.20	N: 12.15

Ac.-Orn(NHCH₂-Brenzkat.)-Ala-Ala-Ala-Orn(NHCH₂-Brenzkat.)-NH-Butyl (43)

65 mg (0.07 mmol, 1 eq) Peptid **42** werden in 11 ml DCM suspendiert und bei -78°C werden 202 μl (2.20 mmol, 30 eq) BBr_3 zugegeben. Man lässt noch eine Stunde bei -78°C rühren, erwärmt langsam auf RT und rührt weitere 24 Stunden. Unter



Eiskühlung wird mit 12 ml Methanol hydrolysiert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann mit Wasser aus Methanol gefällt werden.

Ausbeute: 27 mg (0.03 mmol, 47 %) grauer Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 250°C Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta = 12.84$ (m, 2H, OH), 9.09 (m, 2H, OH), 8.75 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, NH), 8.04 (m, 2H, NH), 7.94 (m, 2H, NH), 7.77 (m, 2H, NH), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Brenzkat.), 6.89 (m, 2H, Brenzkat.), 6.67 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Brenzkat.), 4.22 (m, 5H, α -H), 3.25 (br. s, 4H), 3.04 (m, 2H), 1.84 (s, 3H, Ac.), 1.53 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3 Ala), 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3 Bu.).

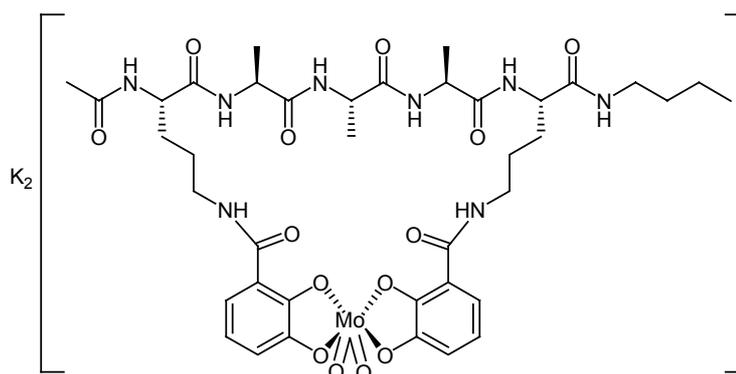
MS (ESI): positiv: $m/z = 851.5 [M+Na]^+$, $829.3 [M+H]^+$.

negativ: $m/z = 827.7 [M-H]^-$.

IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3279, 2934, 1628, 1538, 1457, 1332, 1266, 1170, 742, 702.

Darstellung des Komplexes (44)

In 4 ml Methanol werden nacheinander 16 mg (0.02 mmol, 1 eq) Ligand **43**, 3 mg (0.02 mmol, 1.1 eq) K_2CO_3 und 7 mg (0.02 mmol, 1.1 eq) $MoO_3(acac)_2$ aufgelöst. Es wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung eingeeengt und an Sephadex LH20 mit Methanol gereinigt.



Ausbeute: 13 mg (0.01 mmol, 64 %) roter Feststoff.

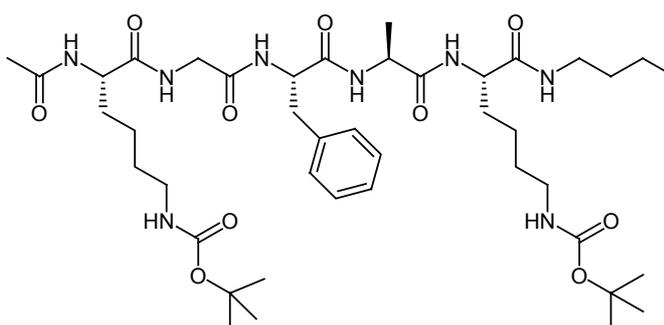
1H -NMR-Spektrum (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Brenzkat.), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Brenzkat.), 6.67 (m, 2H, Brenzkat.), 6.47 (m, 1H, Brenzkat.), 6.41 (m, 1H, Brenzkat.), 4.22 (br. m, 1H), 4.10 (br. m, 2H), 4.08 (br. m, 1H), 3.94 (br. m, 1H), 3.78 (br. m, 1H), 3.69 (br. m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.81 (br. m, 1H), 2.62 (br. m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.58 – 1.18 (m, 10H), 1.42 (d, J = 7.4 Hz, 6H), 1.05 (br. s, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

MS (ESI): m/z = 993 [$(\mathbf{43-4H})MoO_2+K$], 477 [$(\mathbf{43-4H})MoO_2$] $^{2-}$.

IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3432, 1648, 1547, 1445, 1252, 899, 873, 747, 680.

Ac.-Lys(Boc)-Gly-Phe-Ala-Lys(Boc)-NH-Butyl (45)

Die Synthese erfolgt nach AAV3 mit folgendem Ansatz: 538 mg (0.43 mmol) 4-Fmoc-hydrazinobenzoyl Harz, 294 μ l (1.72 mmol) DIPEA, 319 mg (0.84 mmol) HBTU, 5.5 ml DMF, 406 mg (0.84 mmol) Fmoc-Lys(Boc)-OH, 270 mg (0.84 mmol) Fmoc-Ala-OH, 336 mg (0.84 mmol)



Fmoc-Phe-OH, 258 mg (0.84 mmol) Fmoc-Gly-OH, 406 mg (0.84 mmol) Fmoc-Lys(Boc)-OH, 3 ml Ac_2O / 3 ml DMF, 5.4 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 39 mg (0.11 mmol) $Cu(II)$ acetat mit 4.5 ml DMF und 1.5 ml n-Butylamin. Das Rohprodukt kann aus Acetonitril umkristallisiert werden.

Ausbeute: 270 mg (0.32 mmol, 74 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 235°C Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 300 MHz): δ = 7.29 (s, 5H, Phe), 4.59 (m, 1H, α -H), 4.32 (t, J = 7.4 Hz, 1H, α -H), 4.22 (m, 3H, α -H), 3.86 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH_2 Gly), 3.73 (d, J = 16.3 Hz, 1H, CH_2 Gly), 3.22 (m, 3H), 3.06 (m, 5H), 2.04 (s, 3H, Ac.), 1.81 (br. m, 2H), 1.72 (br. m, 2H), 1.57 – 1.35 (m, 33H, CH_2 + CH_3 Ala + $t\text{Bu}$), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3 Bu.).

MS (ESI): m/z = 869.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 847.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

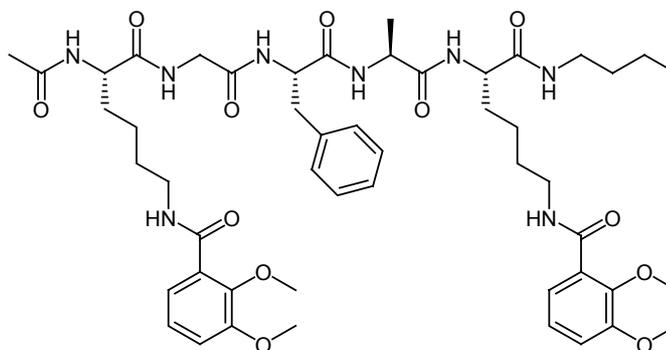
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3285, 2934, 1692, 1630, 1530, 1362, 1276, 1250, 1173, 701.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{N}_8\text{O}_{10} \cdot 3/2 \text{H}_2\text{O}$):

Ber.: C: 57.71	H: 8.42	N: 12.82
Gef.: C: 57.57	H: 8.37	N: 12.93

Ac.-Lys(NHCH₂-Ver.)-Gly-Phe-Ala-Lys(NHCH₂-Ver.)-NH-Butyl (46)

290 mg (0.34 mmol, 1 eq) Peptid **45** werden eine Stunde in 40 ml HCl-gesättigtem Diethylether gerührt und zur Trockne eingengt. Um alle HCl -Reste zu entfernen trocknet man zusätzlich im Vakuum. Währenddessen werden 187 mg (1.02 mmol, 3 eq)



2,3-Dimethoxybenzoesäure in 3 ml DCM gelöst, mit 407 μl (2.38 mmol, 7 eq) DIPEA versetzt und eine Lösung von 428 mg (1.12 mmol, 3.3 eq) HBTU in DMF zugegeben. Nach 30 Minuten wird das freie Amin in 6 ml DMF gelöst und zur Aktivlösung gegeben. Man lässt drei Tage rühren und engt zur Trockene ein. Der Rückstand wird in DCM aufgenommen und mit ges. NH_4Cl -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung, Wasser und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Schließlich trocknet man über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck.

Ausbeute: 280 mg (0.29 mmol, 85 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 235 °C Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 400 MHz): δ = 8.43 (m, 1H, NH), 7.73 (m, 1H, NH), 7.28 (m, 3H), 7.24 (s, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (m, 4H), 4.53 (m, 1H, α -H), 4.28 (m, 1H, α -H), 4.25 (m, 1H, α -H), 4.18 (m, 1H, α -H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 6H, OCH_3), 3.80 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH_2 Gly), 3.69 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH_2 Gly), 3.38 (br. m, 4H), 3.18 (br. m, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.83 (br. m, 2H), 1.73 (br. m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.43 (br. m, 5H), 1.37 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3 Ala), 1.30 (br. m, 4H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3 Bu.).

MS (ESI): m/z = 997.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 975.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

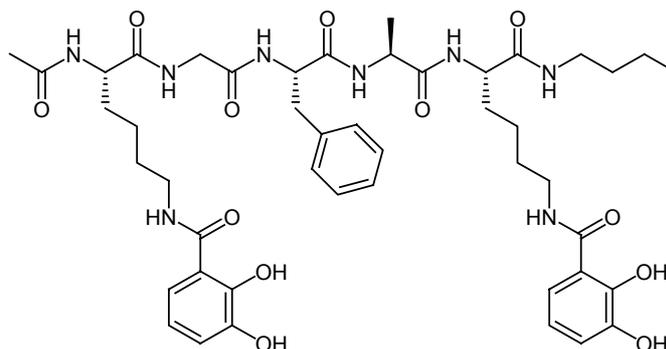
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3285, 2935, 2864, 1631, 1538, 1470, 1263, 1232, 1088, 803.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₅₀H₇₀N₈O₁₂ • 3/2 CH₂Cl₂):

Ber.: C: 56.10	H: 6.67	N: 10.16
Gef.: C: 56.22	H: 6.85	N: 9.72

Ac.-Lys(NHCH₂-Brenzkat.)-Gly-Phe-Ala-Lys(NHCH₂-Brenzkat.)-NH-Butyl (47)

110 mg (0.11 mmol, 1 eq) Derivat **46** werden in 18 ml DCM suspendiert und bei -78°C werden 310 μ l (3.38 mmol, 30 eq) BBr₃ zugegeben. Man lässt noch eine Stunde bei -78°C rühren, erwärmt langsam auf RT und rührt 24 Stunden. Unter Eiskühlung wird mit Methanol hydrolysiert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Zur Trocknung wird mehrfach mit Essigester eingengt.



Ausbeute: 120 mg (0.13, quant.)

Schmelzpunkt: ab 282°C Zersetzung.

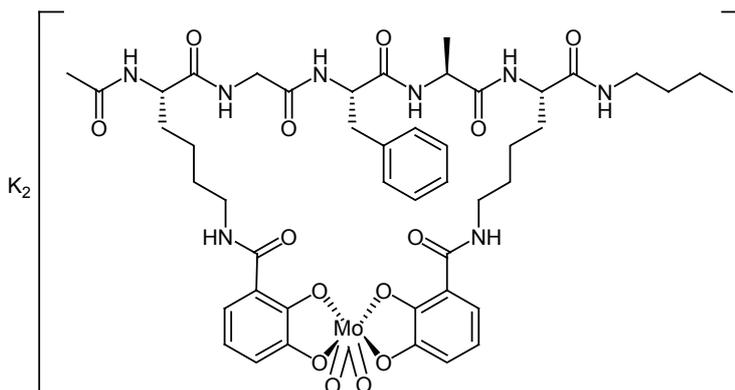
¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 7.26 (br. m, 5H, Phe), 7.21 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 2H, Brenzcatechol.), 6.93 (m, 2H, Brenzcatechol.), 6.71 (dd, *J* = 15.1, 8.0 Hz, 2H, Brenzcatechol.), 4.55 (m, 1H, α -H), 4.29 (m, 1H, α -H), 4.25 (m, 1H, α -H), 4.19 (m, 1H, α -H), 3.82 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH₂-Gly), 3.70 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.40 (br. m, 4H), 3.19 (br. m, 3H), 3.01 (br. m, 1H), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.83 (br. m, 2H), 1.74 (br. m, 2H), 1.65 (br. m, 3H), 1.49 (br. m, 6H), 1.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃ Ala), 1.33 (br. m, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃ Bu.).

MS (ESI): *m/z* = 941.7 [M+Na]⁺, 919.4 [M+H]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3357, 2932, 2870, 1648, 1545, 1109, 475.

Darstellung des Komplexes (48)

In 10 ml Methanol werden nacheinander 50 mg (0.05 mmol, 1 eq) Ligand **47**, 8 mg (0.06 mmol, 1.1eq) K₂CO₃ und 20 mg (0.06 mmol, 1.1 eq) MoO₂(acac)₂ gelöst und das Reaktionsgemisch drei Tage gerührt. Die rote Lösung wird



unter vermindertem Druck eingengt und über Sephadex LH20 mit Methanol filtriert.

Ausbeute: 33 mg (0.03 mmol, 60 %)

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 7.28 (br. s, 5H, Phe), 7.20 (m, 2H, Brenzkat.), 6.69 (m, 2H, Brenzkat.), 6.49 (m, 2H, Brenzkat.), 4.56 (br. m, 1H), 4.34 (br. m, 1H), 4.22 (br. m, 1H), 4.00 (br. d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.72 (br. m, 1H), 3.48 (br. m, 1H), 3.22 (br. m, 3H), 3.10 (br. m, 2H), 2.93 (br. m, 1H), 2.00 (br. s, 3H, Ac.), 1.80 (br. s, 2H), 1.69 (br. s, 3H), 1.52 (br. s, 3H), 1.41 – 1.02 (br. m, 13H), 0.94 (br. m, 3H, Bu.).

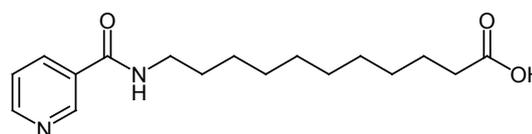
MS (ESI): *m/z* = 1083 [(47-4H)MoO₂+K]⁺, 522 [(47-4H)MoO₂]²⁻.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3393, 3080, 2932, 2863, 1655, 1547, 1442, 1229, 899, 746, 680.

9.7 Alkyl-verbrückte Bispyridinyl-Liganden

11-(Nicotinamido)-undecansäure (50)

Die Darstellung erfolgt nach AAV4 mit der Ansatzgröße : 612 mg Nicotinsäure (4.97 mmol), 50 ml Acetonitril, 1.02 ml (5.96 mmol) DIPEA,



2.07 g (5.46 mmol) HBTU und 1.00 g (4.97 mmol) 11-Aminoundecansäure.

Ausbeute: 1.32 g (4.30 mmol, 87 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 125°C.

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃ + 10 % DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 8.58 (br. s, 1H), 8.19 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H, NH), 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 2.86 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.10 (m, 4H), 0.80 (br. s, 12).

¹³C-NMR-Spektrum CDCl₃ + 10 % DMSO-d₆, 75 MHz): δ = 175.3 (C), 165.3 (C), 151.4 (CH), 148.6 (CH), 135.0 (CH), 130.4 (C), 123.0 (CH), 39.0 (CH₂), 29.2 (2 CH₂), 29.1 (2 CH₂), 29.0 (2 CH₂), 28.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 24.7 (CH₂).

MS (ESI): *m/z* = 307.4 [M+H]⁺, 289.2 [M-OH]⁺.

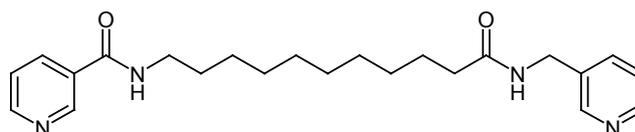
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3337, 2922, 2852, 1716, 1634, 1530, 1473, 1294, 1178.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₁₇H₂₆N₂O₃):

Ber.: C: 66.64	H: 8.55	N: 9.14
Gef.: C: 66.55	H: 8.61	N: 9.21

N-(10((Pyridin-3-yl)methylcarbamoyl)decyl)nicotinamid (52)

Die Darstellung erfolgt nach AAV5 mit der Ansatzgröße: 100 mg (0.33 mmol) Säure **50**, 10 ml DCM / 5 ml



DMF, 33 μ l (0.33 mmol) 3-Picolylamin, 94 mg (0.49 mmol) EDC. Ist das Rohprodukt noch verunreinigt, kann es aus Acetonitril umkristallisiert werden.

Ausbeute: 88 mg (0.22 mmol, 68 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 195°C.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 400 MHz): δ = 8.85 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H, Picolylamin), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H, Picolylamin), 8.37 (m, 1H, Nicotinsäure), 8.32 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H, Nicotinsäure), 8.12 (m, 1H, Picolylamin), 7.66 (m, 1H, Nicotinsäure), 7.42 (m, 1H, Nicotinsäure), 7.28 (m, 1H, Picolylamin), 4.29 (s, 2H, benzyl. CH_2), 3.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.28 (m, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 100 MHz): δ = 174.8 (C), 166.2 (C), 151.1 (CH), 148.0 (CH), 147.6 (CH), 147.3 (CH), 136.2 (CH), 135.5 (C), 135.4 (CH), 130.8 (C), 123.8 (CH), 123.7 (CH), 40.2 (CH_2), 39.8 (CH_2), 35.7 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.0 (CH_2), 26.8 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.7 (CH_2).

MS (ESI): m/z = 397.6 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

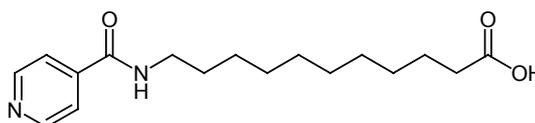
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3310, 3048, 2923, 2850, 1637, 1534.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$):

Ber.: C: 69.67	H: 8.13	N: 14.13
Gef.: C: 69.49	H: 8.17	N: 13.77

11-(Isonicotinamido)-undecansäure (54)

Die Darstellung erfolgt nach AAV4 mit der Ansatzgröße : 200 mg Iso-Nicotinsäure (1.62 mmol), 20 ml Acetonitril, 0.33 ml (1.95 mmol)



DIPEA, 2.07 g (5.46 mmol) HBTU und 678 mg (1.79 mmol) 11-Aminoundecansäure.

Ausbeute: 455 mg (1.48 mmol, 91 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 155°C.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ = 8.71 (dd, J = 4.5, 1.7 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.25 (br. s, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (DMSO-d_6 , 75 MHz): δ = 174.4 (C), 164.4 (C), 150.1 (2 CH), 141.5 (C), 121.1 (2 CH), 33.6 (CH_2), 28.8 (4 CH_2), 28.6 (2 CH_2), 28.5 (CH_2), 26.3 (CH), 24.4 (CH).

MS (EI-DIP, 70 eV): m/z (%) = 306.02 (11.70) [M] $^+$, 105.93 (100).

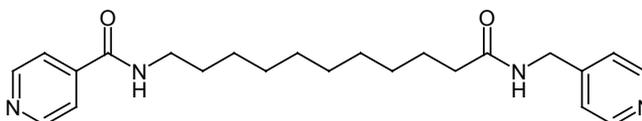
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3327, 2925, 2853, 1710, 1637, 1531, 1474, 1411, 1294, 1211, 1182.

CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{17}H_{26}N_2O_3$):

Ber.: C: 66.64	H: 8.55	N: 9.14
Gef.: C: 66.49	H: 8.55	N: 9.67

N-(10((Pyridin-4-yl)methylcarbamoyl)decyl)isonicotinamid (56)

Die Darstellung erfolgt nach AAV5 mit der Ansatzgröße: 204 mg (0.67 mmol) Säure **54**, 20 ml DCM/10 ml DMF, 67 μ l



(0.67 mmol) 4-Picolylamin, 192 mg (1.00 mmol) EDC. Ist das Rohprodukt noch verunreinigt, wird es aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 215 mg (0.54 mmol, 81 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 207°C Zersetzung.

1H -NMR-Spektrum (CD_3OD , 400 MHz): δ = 8.68 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2H, Nicotinsäure), 8.46 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2H, Picolylamin), 7.77 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2H, Nicotinsäure), 7.33 (m, 2H, Picolylamin), 4.41 (s, 2H, benzyl. CH_2), 3.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.40 – 1.30 (m, 12H).

^{13}C -NMR-Spektrum (CD_3OD , 100 MHz): δ = 175.1 (C), 166.3 (C), 149.7 (C), 149.6 (2 CH), 148.7 (2 CH), 142.7 (C), 122.5 (2 CH), 121.5 (2 CH), 41.5 (CH_2), 39.8 (CH_2), 35.6 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.0 (2 CH_2), 28.9 (CH_2), 26.7 (CH_2), 25.6 (CH_2).

MS (EI-DIP, 70 eV): m/z (%) = 396.27 (40.58) $[M]^+$, 290.21 (100).

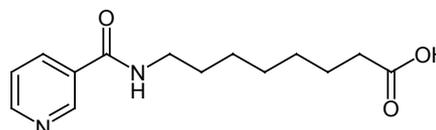
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3302, 2922, 2851, 1636, 1603, 1534, 1423, 849, 673, 653.

CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{23}H_{32}N_4O_2 \cdot 1/4 H_2O$):

Ber.: C: 68.88	H: 8.17	N: 13.97
Gef.: C: 68.82	H: 8.22	N: 13.80

8-(Nicotinamido)-octansäure (49)

Die Darstellung erfolgt nach AAV4 mit der Ansatzgröße : 343 mg Nicotinsäure (2.79 mmol), 22 ml Acetonitril, 0.53 ml (3.34 mmol) DIPEA, 1.16 g (3.07 mmol) HBTU und 443 mg (2.79 mmol) 8-Aminocaprylsäure.



Ausbeute: 660 mg (2.50 mmol, 90 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 137 °C.

1H -NMR-Spektrum (CD_3OD , 300 MHz): δ = 8.99 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 3.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.42 (br. m, 6H).

^{13}C -NMR-Spektrum (CD_3OD , 75 MHz): $\delta = 176.3$ (C), 166.3 (C), 151.1 (CH), 147.7 (CH), 135.6 (CH), 130.8 (C), 123.7 (CH), 39.7 (CH_2), 33.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.6 (CH_2), 26.5 (CH_2), 24.6 (CH_2).

MS (EI-DIP, 70 eV): m/z (%) = 264.01 (10.52) $[\text{M}]^+$, 105.93 (100).

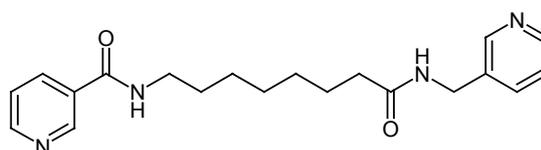
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3332, 2931, 2858, 1713, 1634, 1536, 1414, 1321, 1264.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$):

Ber.: C: 63.62	H: 7.63	N: 10.60
Gef.: C: 63.30	H: 7.78	N: 10.62

N-7((Pyridin-3-yl)methylcarbamoyl)heptyl)nicotinamid (51)

Die Darstellung erfolgt nach AAV5 mit der Ansatzgröße: 607 mg (2.30 mmol) Säure **49**, 21 ml DCM / 7 ml DMF, 470 μl (4.60 mmol) 3-Picolylamin, 661 mg (3.45 mmol) EDC. Ist das



Rohprodukt noch verunreinigt, wird es aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 537 mg (1.52 mmol, 66 %) farbloser Feststoff,

nach Umkristallisation 302 mg (0.85 mmol, 37 %).

Schmelzpunkt: 251°C.

^1H -NMR-Spektrum (CD_3OD , 300 MHz): $\delta = 8.99$ (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1H, Nicotinsäure), 8.0 (dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1H, Nicotinsäure), 8.51 (m, 1H, Picolylamin), 8.45 (dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1H, Picolylamin), 8.26 (m, 1H, Nicotinsäure), 7.80 (m, 1H, Picolylamin), 7.56 (m, 1H, Nicotinsäure), 7.42 (m, 1H, Picolylamin), 4.43 (s, 2H, benzyl. CH_2), 3.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.44 – 1.33 (m, 6H).

^{13}C -NMR-Spektrum (CD_3OD , 75 MHz): $\delta = 174.9$ (C), 166.3 (C), 151.2 (CH), 148.1 (CH), 147.7 (CH), 147.4 (CH), 136.2 (CH), 135.6 (CH), 130.8 (C), 123.8 (CH), 123.7 (CH), 40.1 (CH_2), 39.7 (CH_2), 35.6 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.7 (CH_2), 26.5 (CH_2), 25.5 (CH_2), das fehlende (C) ist nicht zu beobachten.

MS (EI-DIP, 70 eV): m/z (%) = 354.1 (37.83) $[\text{M}]^+$, 107.0 (100).

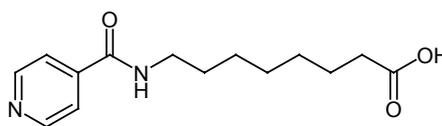
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3308, 3038, 2930, 2854, 1638, 1535, 711.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$):

Ber.: C: 66.64	H: 7.46	N: 15.54
Gef.: C: 66.40	H: 7.23	N: 15.13

8-(Isonicotinamido)-octansäure (53)

Die Darstellung erfolgt nach AAV4 mit der Ansatzgröße: 336 mg Iso-Nicotinsäure (2.73 mmol), 22 ml Acetonitril, 0.56 ml (3.28 mmol)



DIPEA, 1.14 g (3.01 mmol) HBTU und 435 mg (2.73 mmol) 8-Aminocaprylsäure.

Ausbeute: 495 mg (1.87 mmol, 69 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 142°C.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 8.71 (dd, *J* = 4.6, 1.7 Hz, 2H), 7.80 (dd, *J* = 4.6, 1.7 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.42 (br. m, 6H).

¹³C-NMR-Spektrum (CD₃OD, 75 MHz): δ = 176.3 (C), 163.2 (C), 149.5 (2 CH), 142.8 (C), 121.5 (2 CH), 39.7 (CH₂), 39.5 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.6 (CH₂), 26.5 (CH₂), 24.6 (CH₂).

MS (EI-DIP, 70 eV): *m/z* (%) = 263.99 (10.94) [M]⁺, 105.93 (100).

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3285, 2926, 2853, 1715, 1645, 1551, 1321.

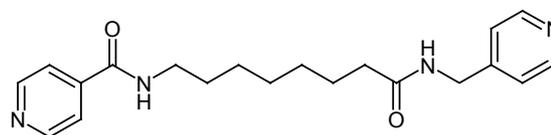
CHN-Elementaranalyse (%) (C₁₄H₂₀N₂O₃):

Ber.: C: 63.62	H: 7.63	N: 10.60
Gef.: C: 63.49	H: 7.75	N: 10.73

N-(7((Pyridin-4-yl)methylcarbamoyl)heptyl)isonicotinamid (55)

Die Darstellung erfolgt nach AAV5 mit der

Ansatzgröße: 447 mg (1.69 mmol) Säure **53**, 15 ml DCM / 5 ml DMF, 340 µl (3.38 mmol)



4-Picolylamin, 486 mg (2.54 mmol) EDC. Ist das Rohprodukt noch verunreinigt, wird es aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 355 mg (1.00 mmol, 59 %) farbloser Feststoff,

nach Umkristallisation 109 mg (0.31 mmol, 18 %).

Schmelzpunkt: ab 285°C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 8.70 (dd, *J* = 4.5, 1.7 Hz, 2H, Nicotinsäure), 8.49 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 2H, Picolylamin), 7.81 (dd, *J* = 4.5, 1.7 Hz, 2H, Nicotinsäure), 7.37 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 2H, Picolylamin), 4.39 (s, 2H, benzyl. CH₂), 3.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.73 – 1.60 m, 4H), 1.45 – 1.30 (m, 6H).

¹³C-NMR-Spektrum (CD₃OD, 75 MHz): δ = 175.0 (C), 174.7 (C), 166.2 (C), 149.6 (2 CH), 148.7 (2 CH), 142.7 (C), 122.5 (2 CH), 121.5 (2 CH), 41.4 (CH₂), 39.7 (CH₂), 35.5 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 26.5 (CH₂), 25.5 (CH₂).

MS (EI-DIP, 70 eV): *m/z* (%) = 354.1 (36.14) [M]⁺, 248.1 (100).

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3352, 3291, 2930, 2850, 1634, 1554, 1529.

CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{20}H_{26}N_4O_2 \cdot 1/3 H_2O$):

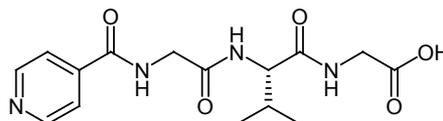
Ber.: C: 66.64	H: 7.46	N: 15.54
Gef.: C: 66.75	H: 7.15	N: 15.14

9.8 Peptid-verbrückte Bispyridinyl-Liganden

4-Pyridinyl(CO)-Gly-Val-Gly-OH (65)

Die Darstellung erfolgt nach AAV6 mit der Ansatzgröße:

556 mg (0.78 mmol) Harz, 535 μ l (3.12 mmol) DIPEA,
592 mg (1.56 mmol) HBTU, 6 ml DMF, 464 mg (1.56



mmol) Fmoc-Gly-OH, 529 mg (1.56 mmol) Fmoc-Val-OH, 464 mg (1.56 mmol) Fmoc-Gly-OH, 207 mg (1.56 mmol) Iso-Nicotinsäure, 6 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 6 ml einer Lösung aus DCM:AcOH:TFE = 2:1:1. Das Rohprodukt wird aus Isopropanol / Hexan umgefällt.

Ausbeute: 229 mg (0.68 mmol, 87 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 211°C Zersetzung.

1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 9.05 (t, J = 5.9 Hz, 1H, NH Gly), 8.74 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 8.29 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NH Gly), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H, NH Val), 7.78 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H, α -H), 4.00 (m, 2H, CH_2 Gly), 3.72 (m, 2H, CH_2 Gly), 2.00 (q, J = 6.7 Hz, 1H, β -H Val), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3 Val), 0.86 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3 Val).

^{13}C -NMR-Spektrum (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ = 171.6 (2 C), 168.9 (C), 155.4 (C), 151.0 (2 CH), 141.5 (C), 121.7 (2 CH), 58.0 (CH), 42.9 (CH_2), 41.2 (CH_2), 31.2 (CH), 19.7 (CH_3), 18.4 (CH_3).

MS (EI-DIP, 70 eV): m/z (%) = 318.08 (5.97) $[M-H_2O]^+$, 72.11 (100).

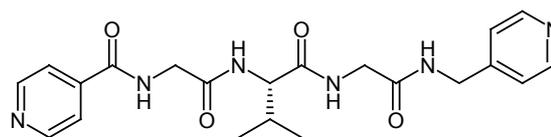
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3299, 3083, 2967, 1649, 1549, 1411, 1223, 850.

CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{15}H_{20}N_4O_5 \cdot 3/4 H_2O$):

Ber.: C: 51.50	H: 6.19	N: 16.01
Gef.: C: 51.49	H: 6.20	N: 16.06

4-Pyridinyl(CO)-Gly-Val-Gly-(NHCH₂)-4-pyridinyl (68)

Die Darstellung erfolgt nach einer abgewandelten Vorschrift AAV5 mit der Ansatzgröße: 100 mg (0.30 mmol) Peptid **65**,



15 ml DCM / 7.5 ml DMF, 60 µl (0.59 mmol) 4-Picolylamin, 92 mg (0.45 mmol) DCC. Das Rohprodukt wird aus Isopropanol / Hexan umgefällt.

Ausbeute: 31 mg (0.07 mmol, 25 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 183 °C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8.67 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 2H, Nicotinsäure), 8.38 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 2H, Picolylamin), 7.75 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 2H, Nicotinsäure), 7.30 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 2H, Picolylamin), 4.45 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, CH₂ Gly), 4.37 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, CH₂ Gly), 4.15 (m, 1H, α-H), 4.12 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H, benzyl. CH₂), 4.02 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.88 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH₂ Gly), 2.16 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, β-H Val), 1.03 (d, *J* = 5.5, 3H, CH₃ Val), 1.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H, CH₃ Val).

MS (EI-DIP, 70 eV): *m/z* (%) = 426.0 (2.84) [M]⁺, 72.1 (100).

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3295, 2933, 1649, 1547, 1414, 1231, 847.

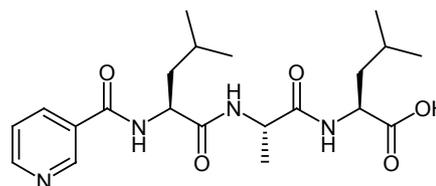
CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₁H₂₆N₆O₄ • 5/4 H₂O):

Ber.: C: 56.18	H: 6.40	N: 18.76
Gef.: C: 56.44	H: 6.82	N: 18.86

3-Pyridinyl(CO)-Leu-Ala-Leu-OH (57)

Die Darstellung erfolgt nach AAV6 mit der Ansatzgröße:

550 mg (0.66 mmol) Harz, 453 µl (2.64 mmol) DIPEA, 501 mg (1.32 mmol) HBTU, 5 ml DMF, 466 mg (1.32 mmol) Fmoc-Leu-OH, 411 mg (1.32 mmol) Fmoc-Ala-



OH, 466 mg (1.32 mmol) Fmoc-Leu-OH, 163 mg (1.32 mmol) Nicotinsäure, 4.8 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 6 ml einer Lösung aus DCM : AcOH : TFE = 2:1:1.

Ausbeute: 200 mg (0.48 mmol, 72 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: ab 210°C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 9.04 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.72 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 4.69 (m, 1H, α-H Ala), 4.46 (m, 2H, α-H Leu), 1.85 – 1.70 (m, 4H, β-H Leu), 1.69 – 1.63 (m, 2H, γ-H Leu), 1.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃ Ala), 1.02 (m, 6H, CH₃ Leu), 0.95 (m, 6H, CH₃ Leu).

MS (EI-DIP, 70 eV): *m/z* (%) = 420.2 (0.95) [M]⁺, 219.0 (100).

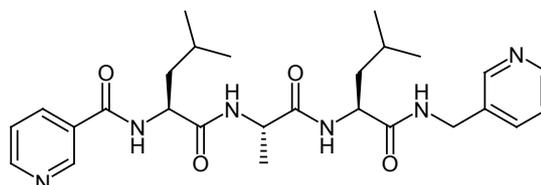
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3278, 2960, 1629, 1535.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₁H₃₂N₄O₅ • 1/2 H₂O):

Ber.: C: 58.99	H: 7.45	N: 12.95
Gef.: C: 58.72	H: 7.74	N: 13.04

3-Pyridinyl(CO)-Leu-Al-Leu-(NHCH₂)-3-pyridinyl (61)

Die Darstellung erfolgt nach AAV5 mit der Ansatzgröße: 150 mg (0.36 mmol) Peptid **57**, 9 ml DCM / 3 ml DMF, 72 µl (0.71 mmol) 3-Picolylamin, 103 mg (0.54 mmol) EDC. Ist das



erhaltene Produkt verunreinigt, wird es aus DCM / Hexan umgefällt.

Ausbeute: 137 mg (0.27 mmol, 59 %) gelber Feststoff

Schmelzpunkt: ab 212°C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 9.05 (m, 1H, Nicotinsäure), 8.70 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H, Nicotinsäure), 7.78 (m, 1H, Picolylamin), 8.52 (m, 1H, Picolylamin), 8.42 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H, Nicotinsäure), 8.29 (m, 1H, Picolylamin), 7.54 (m, 1H, Nicotinsäure), 7.38 (m, 1H, Picolylamin), 4.62 (m, 1H, α-H Ala), 4.47 – 4.39 (m, 4H, α-H Leu + benzyl. CH₂), 1.81 – 1.74 (m, 2H, γ-H Leu), 1.71 – 1.62 (m, 4H, β-H Leu), 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, CH₃ Ala), 0.98 (m, 6H, CH₃ Leu), 0.91 (m, 6H, CH₃ Leu).

¹³C-NMR-Spektrum (CD₃OD, 100 MHz): δ = 173.5 (C), 173.4 (C), 173.3 (C), 166.9 (C), 151.4 (CH), 148.1 (CH), 147.9 (CH), 147.3 (CH), 136.0 (CH), 135.9 (CH), 135.1 (C), 130.1 (C), 123.8 (CH), 123.7 (CH), 53.1 (CH), 52.1 (CH), 49.4 (CH), 24.8 (CH), 24.6 (CH), 22.2 (CH₂), 20.9 (2 CH₃), 20.7 (2 CH₃), 16.5 (CH₃).

MS (ESI): *m/z* = 533.7 [M+Na]⁺, 511.5 [M+H]⁺.

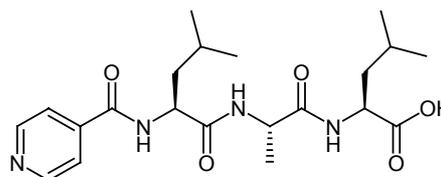
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3286, 1638, 1544, 1462.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₁H₃₂N₄O₅):

Ber.: C: 63.51	H: 7.50	N: 16.46
Gef.: C: 63.08	H: 7.92	N: 16.94

4-Pyridinyl(CO)-Leu-Ala-Leu-OH (66)

Die Darstellung erfolgt nach AAV6 mit der Ansatzgröße: 560 mg (0.90 mmol) Harz, 615 µl (3.60 mmol) DIPEA, 680 mg (1.80 mmol) HBTU, 6.5 ml DMF, 633 mg (1.80 mmol) Fmoc-Leu-OH, 558 mg (1.80



mmol) Fmoc-Ala-OH, 633 mg (1.80 mmol) Fmoc-Leu-OH, 221 mg (1.80 mmol) Iso-Nicotinsäure, 6 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 5 ml einer Lösung aus DCM:AcOH:TFE = 2:1:1.

Ausbeute: 298 mg (0.71 mmol, 79 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: ab 218°C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8.71 (br. s, 2H), 7.84 (br. d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.69 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H, α-H Ala), 4.45 (m, 2H, α-H Leu), 1.80 – 1.67 (m, 4H, β-H Leu), 1.63 (m, 2H, γ-H Leu), 1.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃ Ala), 0.98 (m, 6H, CH₃ Leu), 0.93 (m, 6H, CH₃ Leu).

MS (EI-DIP, 70 eV): *m/z* (%) = 420.5 (0.19) [M]⁺, 219.2 (100).

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3293, 2959, 2471, 2420, 1726, 1636, 1537, 1448, 1213, 1159, 685.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₁H₃₂N₄O₅ • 1/2 H₂O):

Ber.: C: 58.72 H: 7.74 N: 13.04

Gef.: C: 58.89 H: 7.82 N: 13.17

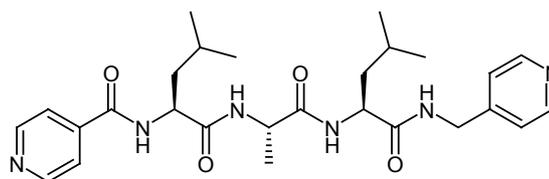
4-Pyridinyl(CO)-Leu-Ala-Leu-(NHCH₂)-4-pyridinyl (69)

Die Darstellung erfolgt nach AAV5 mit der

Ansatzgröße: 306 mg (0.73 mmol) Peptid **66**,

19 ml DCM / 6 ml DMF, 150 µl (1.46 mmol) 4-

Picolylamin, 211 mg (1.10 mmol) EDC. Ist das



Rohprodukt noch verunreinigt, wird es aus Isopropanol / Hexan umgefällt.

Ausbeute: 242 mg (0.47 mmol, 65 %) gelber Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 230°C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 8.73 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 2H, Nicotinsäure), 8.48 (br. d, *J* = 4.6 Hz, 2H, Picolylamin), 7.86 (dd, *J* = 4.5, 1.7 Hz, 2H, Nicotinsäure), 7.80 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 2H, Picolylamin), 4.62 (m, 1H, α-H Ala), 4.45 (m, 4H, α-H Leu + benzyl. CH₂), 1.84 – 1.64 (m, 6H, β- + γ-H Leu), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃ Ala), 1.04 – 0.92 (m, 12H, CH₃ Leu).

MS (ESI): *m/z* = 533.4 [M+Na]⁺, 511.3 [M+H]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3276, 3071, 2958, 2871, 1637, 1542, 1386, 1218, 1162.

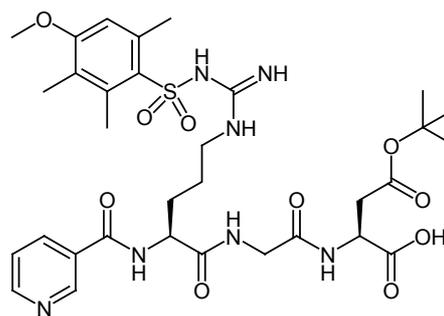
CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₇H₃₈N₆O₄ • 1/2 H₂O):

Ber.: C: 62.41 H: 7.56 N: 16.17

Gef.: C: 62.19 H: 7.58 N: 16.21

3-Pyridinyl(CO)-Arg(Mtr)-Gly-Aps(tBu)-OH (58)

Die Darstellung erfolgt nach AAV6 mit der Ansatzgröße: 456 mg (0.73 mmol) Harz, 500 µl (2.92 mmol) DIPEA, 554 mg (1.46 mmol) HBTU, 5.5 ml DMF, 550 mg (1.46 mmol) Fmoc-Asp(tBu)-OH, 434 mg (1.46 mmol) Fmoc-Gly-OH, 889 mg (1.46 mmol) Fmoc-Arg(Mtr)-OH, 180 mg (1.46 mmol) Nicotinsäure, 6 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 8 ml einer Lösung aus DCM:AcOH:TFE = 2:1:1.



Ausbeute: 433 mg (0.60 mmol, 82 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 143°C.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 9.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.64 (s, 1H, Mtr), 4.78 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, α-H Arg), 4.51 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, α-H Asp), 4.01 (d, *J* = 16.9 Hz, CH₂ Gly), 3.88 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.23 (m, 2H, CH₂ Arg), 2.81 (dd, *J* = 16.5, 5.8 Hz, 1H, CH₂ Asp), 2.75 (dd, *J* = 16.5, 6.7 Hz, 1H, CH₂ Asp), 2.66 (s, 3H, CH₃ Mtr), 2.60 (s, 3H, CH₃ Mtr), 2.09 (s, 3H, CH₃ Mtr), 1.99 (m, 1H, CH₂ Arg), 1.94 (m, 1H, CH₂ Arg), 1.62 (m, 2H, CH₂ Arg), 1.39 (s, 9H, tBu).

MS (ESI): *m/z* = 742.3 [M+Na]⁺, 720.4 [M+H]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3442, 2977, 2936, 1724, 1653, 1549, 1461, 1371, 1306, 1260, 1157, 1119, 841, 668.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₃₂H₄₅N₇O₁₀S • 3/2 H₂O • CH₃COOH):

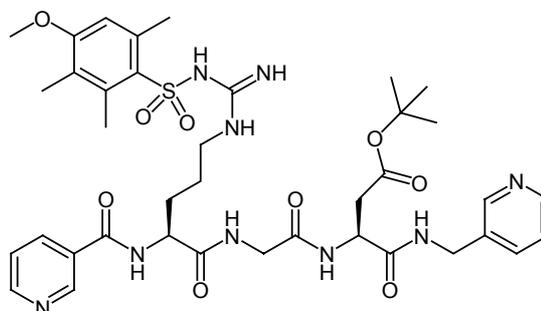
Ber.: C: 50.61	H: 6.50	N: 12.15
Gef.: C: 50.68	H: 6.58	N: 12.15

3-Pyridinyl(CO)-Arg(Mtr)-Gly-Aps(tBu)-(NHCH₂)-3-pyridinyl (62)

Die Darstellung erfolgt nach AAV5 mit der Ansatzgröße: 200 mg (0.28 mmol) Peptid **58**, 9.5 ml DCM, 56 µl (0.56 mmol) 3-Picolylamin, 80 mg (0.42 mmol) EDC.

Ausbeute: 139 mg (0.17 mmol, 62 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 123°C.



¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 9.08 (br. s, 1H, Nicotinsäure), 8.72 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H, Nicotinsäure), 8.46 (br. m, 1H, Picolylamin), 8.39 (br. m, 1H, Picolylamin), 8.34 (m, 1H, Nicotinsäure), 7.74 (br. m, 1H, Picolylamin), 7.58 (m, 1H, Nicotinsäure), 7.34 (m, 1H,

Picolylamin), 6.67 (s, 1H, Mtr), 4.81 (m, 1H, α -H Arg), 4.54 (m, 1H, α -H Asp), 4.40 (s, 2H, benzyl. CH₂), 4.06 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (g, J = 16.6 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.34 (m, 2H, CH₂ Arg), 2.90 (dd, J = 16.6, 5.4 Hz, CH₂ Asp), 2.78 (m, 1H, CH₂ Asp), 2.69 (s, 3H, Mtr), 2.63 (s, 3H, Mtr), 2.12 (s, 3H, Mtr), 1.94 (m, 1H, CH₂ Arg), 1.85 (m, 1H, CH₂ Arg), 1.67 (m, 1H, CH₂ Arg), 1.40 (m, 1H, CH₂ Arg).

MS (ESI): m/z = 832.4 [M+Na]⁺, 810.4 [M+H]⁺.

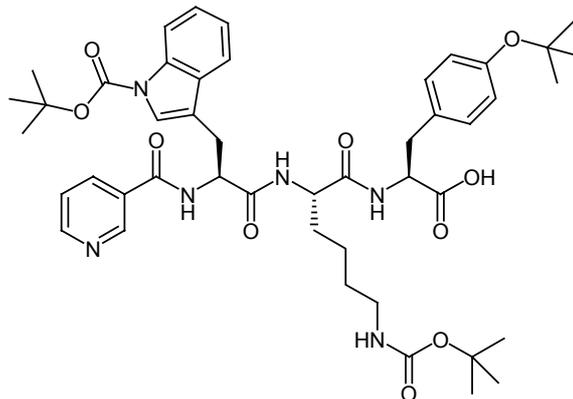
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3343, 2934, 1727, 1655, 1547, 1369, 1306, 1258, 1157, 1119, 770, 669.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₃₈H₅₁N₉O₉S • 1/2 H₂O):

Ber.: C: 55.73	H: 6.40	N: 15.39
Gef.: C: 55.66	H: 6.88	N: 15.60

3-Pyridinyl(CO)-Trp(Boc)-Lys(Boc)-Tyr(tBu)-OH (59)

Die Darstellung erfolgt nach AAV6 mit der Ansatzgröße: 504 mg (0.81 mmol) Harz, 553 μ l (3.24 mmol) DIPEA, 611 mg (1.62 mmol) HBTU, 6 ml ml DMF, 741 mg (1.62 mmol) Fmoc-Tyr(tBu)-OH, 755 mg (1.62 mmol) Fmoc-Lys(Boc)-OH, 889 mg (1.62 mmol) Fmoc-Trp(Boc)-OH, 198 mg (1.62 mmol) Nicotinsäure, 5.5 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 9 ml einer Lösung aus DCM:AcOH:TFE = 2:1:1.



Ausbeute: 550 mg (0.64 mmol, 80 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 145°C.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H, Py.), 8.65 (m, 1H, Py.), 8.13 (m, 1H, Py.), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Trp), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Trp), 7.56 (s, 1H, Indol), 7.48 (m, 1H, Py.), 7.26 (t, J = 7.1 Hz, 1H, Trp), 7.18 (m, 1H, Trp), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Tyr), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Tyr), 5.01 (m, 1H, α -H), 4.67 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H, α -H), 4.42 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, α -H), 3.32 (m, 2H, CH₂), 3.17 (m, 2H, CH₂), 2.99 (m, 2H, CH₂), 1.78 (m, 1H, CH₂ Lys), 1.66 (m, 1H, CH₂ Lys), 1.61 (s, 9H, tBu), 1.42 (m, 4H, CH₂ Lys), 1.41 (s, 9H, tBu), 1.26 (s, 9H, tBu).

MS (ESI): m/z = 895.4 [M+K]⁺, 879.6 [M+Na]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3424, 2978, 2935, 1732, 1637, 1535, 1509, 1455, 1369, 1255, 1163, 1091, 747.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₄₆H₆₀N₆O₁₀ • 3/2 H₂O):

Ber.: C: 62.50	H: 7.18	N: 9.51
Gef.: C: 62.65	H: 7.35	N: 9.54

3-Pyridinyl(CO)-Trp(Boc)-Lys(Boc)-Tyr(tBu)-(NHCH₂)-3-pyridinyl (63)

Die Darstellung erfolgt nach AAV5 mit der Ansatzgröße: 169 mg (0.20 mmol) Peptid **59**, 5.5 ml DCM / 1.5 ml DMF, 40 μ l (0.39 mmol) 3-Picolylamin, 57 mg (0.30 mmol) EDC.

Ausbeute: 161 mg (0.17 mmol, 86 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 166°C.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz):

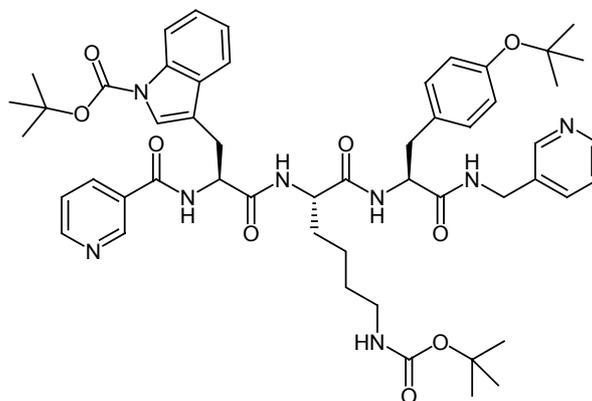
δ = 8.91 (br. m, 1H, Nicotinsäure), 8.66 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, Nicotinsäure), 8.39 (br. m, 2H, Picolylamin), 8.00 (br. m, 2H, Nicotinsäure + Trp), 7.67 (br. m, 2H, Trp + Indol), 7.42 (br. m, 2H, Nicotinsäure + Picolylamin), 7.25 (m, 3H, Picolylamin + Trp), 6.75 (br. m, 2H, Tyr), 6.66 (br. m, 2H, Tyr), 5.24 (br. m, α -H), 4.65 (br. m, α -H), 4.50 (br. m, α -H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H, benzyl. CH₂), 4.32 (d, J = 15.5 Hz, 1H, benzyl. CH₂), 3.34 (m, 2H, CH₂), 3.28 (br. m, 2H, CH₂), 2.98 (br. m, 2H, CH₂), 1.64 (br. m, 2H, CH₂ Lys), 1.59 (s, 9H, tBu), 1.43 (br. m, 4H, CH₂ Lys), 1.41 (s, 9H, tBu), 1.22 (s, 9H, tBu).

MS (ESI): m/z = 969.5 [M+Na]⁺, 947.6 [M+H]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 2977, 2932, 1732, 1642, 1541, 1509, 1454, 1369, 1254, 1163, 1092.

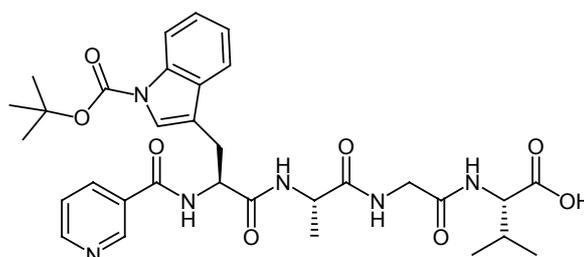
CHN-Elementaranalyse (%) (C₅₂H₆₇N₈O₉):

Ber.: C: 64.14	H: 7.40	N: 13.67
Gef.: C: 64.03	H: 7.41	N: 13.41



3-Pyridinyl(CO)-Trp(Boc)-Ala-Gly-Val-(NHCH₂)-3-pyridinyl (60)

Die Darstellung erfolgt nach AAV6 mit der Ansatzgröße: 609 mg (0.73 mmol) Harz, 500 μ l (2.92 mmol) DIPEA, 554 mg (1.46 mmol) HBTU, 5.5 ml DMF, 496 mg (1.46 mmol) Fmoc-Val-OH, 435 mg (1.46 mmol) Fmoc-Gly-OH, 455 mg (1.46 mmol) Fmoc-



Ala-OH, 770 mg (1.46 mmol) Fmoc-Trp(Boc)-OH, 180 mg (1.46 mmol) Nicotinsäure, 6 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 8 ml einer Lösung aus DCM:AcOH:TFE = 2:1:1.

Ausbeute: 284 mg (0.45 mmol, 61 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 179°C.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 8.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, Py.), 8.67 (m, 1H, Py.), 8.16 (m, 1H, Py.), 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Trp), 7.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Trp), 7.59 (s, 1H, Indol), 7.50 (m, 1H, Py.), 7.29 (m, 1H, Trp), 7.20 (m, 1H, Trp), 4.99 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 1H, α-H Trp), 4.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, α-H Ala + Val), 3.94 (m, 2H, CH₂ Gly), 3.42 (m, 1H, CH₂ Trp), 3.24 (m, 1H, CH₂ Trp), 2.20 (m, 1H, β-H Val), 1.65 (s, 9H, *t*Bu), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃ Val), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃-Ala).

¹³C-NMR-Spektrum (CD₃OD, 75 MHz): δ = 173.7 (C), 173.2 (C), 171.9 (C), 170.1 (C), 166.6 (C), 151.3 (CH), 149.5 (C), 147.9 (CH), 135.9 (CH), 135.4 (C), 130.4 (C), 130.2 (C), 124.1 (CH), 124.0 (CH), 123.7 (CH), 122.3 (CH), 118.8 (CH), 116.0 (C), 114.8 (CH), 83.4 (C), 57.7 (CH), 54.1 (CH), 49.5 (CH), 42.0 (CH₂), 30.4 (CH₂), 28.8 (3 CH₃), 23.9 (CH), 18.2 (CH₃), 17.1 (CH₃), 16.3 (CH₃).

MS (ESI): *m/z* = 659.4 [M+Na]⁺, 637.5 [M+H]⁺.

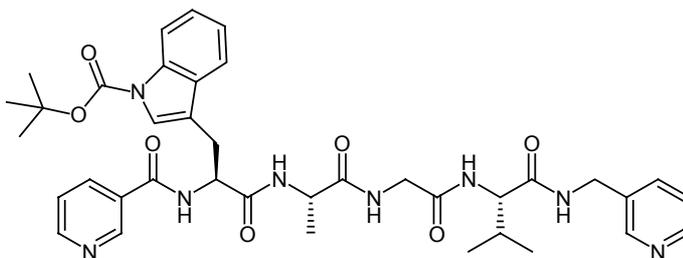
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3288, 2971, 2932, 1733, 1634, 1527, 1454, 1372, 1258, 1158, 1090, 748.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₃₂H₄₀N₆O₈):

Ber.: C: 60.37	H: 6.33	N: 13.20
Gef.: C: 60.44	H: 6.55	N: 12.65

3-Pyridinyl(CO)-Trp(Boc)-Ala-Gly-Val-(NHCH₂)-3-pyridinyl (64)

Die Darstellung erfolgt nach AAV5 mit der Ansatzgröße: 150 mg (0.24 mmol) Peptid **60**, 8 ml DCM / 2 ml DMF, 48 µl (0.47 mmol) 3-Picolylamin, 68 mg (0.35 mmol) EDC.



Ausbeute: 112 mg (0.15 mmol, 65 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 200°C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8.81 (m, 1H, Nicotinsäure), 8.57 (d, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H, Nicotinsäure), 8.38 (m, 1H, Picolylamin), 8.29 (m, 1H, Picolylamin), 8.05 (m, 1H, Nicotinsäure), 8.00 (m, 1H, Trp), 7.65 (m, 1H, Picolylamin), 7.57 (m, 1H, Picolylamin), 7.49 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, Indol), 7.36 (m, 1H, Nicotinsäure), 7.25 (1H, Picolylamin), 7.19 (m, 1H, Trp), 7.11 (m, 1H, Trp), 4.90 (m, 1H, α-H Trp), 4.30 (s, 2H, benzyl. CH₂), 4.23 (m, 1H, α-H Ala), 4.13 (d, *J* = 7.4 Hz, α-H Val), 3.84 (m, 2H, CH₂ Gly), 3.33 (m, 1H, CH₂ Trp), 3.14 (m,

1H, CH₂ Trp), 2.08 (m, β-H Val), 1.54 (s, 9H, tBu), 1.29 (m, 3H, Ala), 0.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, CH₃ Val), 0.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H, CH₃ Val).

MS (ESI): *m/z* = 749.4 [M+Na]⁺, 727.6 [M+H]⁺.

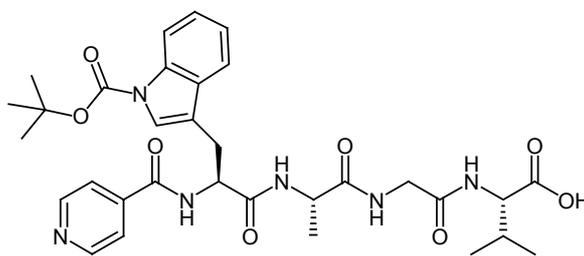
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3292, 2968, 1735, 1634, 1525, 1453, 1370, 1259, 1158, 1088, 802.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₃₈H₄₇N₈O₇ • 3/2 H₂O):

Ber.: C: 60.46	H: 6.68	N: 14.84
Gef.: C: 60.20	H: 6.77	N: 15.02

4-Pyridinyl(CO)-Trp(Boc)-Ala-Gly-Val-OH (67)

Die Darstellung erfolgt nach AAV6 mit der Ansatzgröße: 509 mg (0.81 mmol) Harz, 555 μ l (3.24 mmol) DIPEA, 614 mg (1.62 mmol) HBTU, 6 ml DMF, 550 mg (1.62 mmol) Fmoc-Val-OH, 482 mg (1.62 mmol) Fmoc-Gly-OH, 504 mg (1.62 mmol) Fmoc-



Ala-OH, 853 mg (1.62 mmol) Fmoc-Trp(Boc)-OH, 199 mg (1.62 mmol) Iso-Nicotinsäure, 6.6 ml 20%ige Piperidin / DMF-Lösung, 10 ml einer Lösung aus DCM : AcOH : TFE = 2:1:1.

Ausbeute: 331 mg (0.52 mmol, 64 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 180°C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 8.64 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, Py.), 8.08 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H, Trp), 7.73 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 2H, Py.), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Trp), 7.58 (s, 1H, Indol), 7.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, Trp), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Trp), 5.00 (m, 1H, α -H Trp), 4.38 (m, 2H, α -H Ala + Val), 3.99 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.90 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.42 (m, 1H, CH₂ Trp), 3.23 (dd, *J* = 14.9, 8.8 Hz, 1H, CH₂ Trp), 2.20 (m, 1H, β-H Val), 1.64 (s, 9H, tBu), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃ Ala), 0.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H, CH₃ Val), 0.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H, CH₃ Val).

¹³C-NMR-Spektrum (CD₃OD, 75 MHz): δ = 173.7 (C), 173.3 (C), 171.8 (C), 170.3 (C), 166.5 (C), 149.5 (2 CH), 142.0 (C), 135.4 (C), 130.4 (C), 124.1 (CH), 124.0 (CH), 122.3 (CH), 121.7 (2 CH), 118.8 (CH), 116.0 (C), 114.8 (CH), 83.4 (C), 57.7 (CH), 54.1 (CH), 49.5 (CH), 42.1 (CH₂), 30.4 (CH₂), 26.8 (3 CH₃), 18.3 (CH₃), 17.1 (CH₃), 16.4 (CH₃), das fehlende (C), sowie (CH), ist nicht sichtbar.

MS (ESI): *m/z* = 659.3 [M+Na]⁺, 637.3 [M+H]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3294, 2973, 1734, 1634, 1534, 1453, 1372, 1258, 1225, 1157, 1090, 849, 749.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₃₂H₄₀N₆O₈ • 3/2 H₂O):

Ber.: C: 57.91	H: 6.53	N: 12.66
----------------	---------	----------

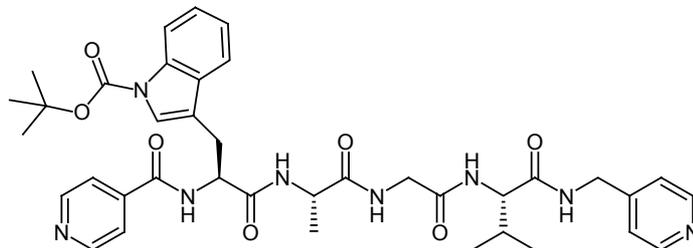
Gef.: C: 58.16

H: 6.25

N: 12.73

4-Pyridinyl(CO)-Trp(Boc)-Ala-Gly-Val-(NHCH₂)-4-pyridinyl (70)

Die Darstellung erfolgt nach AAV5
mit der Ansatzgröße: 104 mg (0.16
mmol) Peptid **67**, 4 ml DCM / 1 ml
DMF, 33 μ l (0.32 mmol)
4-Picolylamin, 47 mg (0.24 mmol)
EDC.



Ausbeute: 64 mg (0.09 mmol, 56 %) gelber Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 210°C Zersetzung.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 300 MHz): δ = 8.62 (dd, J = 1.3, 6.0 Hz, 2H, Nicotinsäure), 8.44 (br. m, 2H, Picolylamin), 8.10 (m, 1H, Trp), 7.68 (m, 3H, Nicotinsäure + Trp), 7.57 (s, 1H, Indol), 7.32 (m, 2H, Picolylamin), 7.26 (m, 1H, Trp), 7.19 (m, 1H, Trp), 5.00 (m, 1H, α -H Trp), 4.42 (m, 1H, α -H), 4.31 (m, 1H, α -H), 4.04 (d, J = 16.8 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.85 (d, J = 16.8 Hz, 1H, CH₂ Gly), 3.41 (m, 1H, CH₂ Trp), 3.20 (m, 1H, CH₂ Trp), 2.22 (m, 1H, β -H Val), 1.64 (s, 9H, *t*Bu), 1.40 (m, 3H, CH₃ Ala), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃ Val), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃ Val).

MS (FAB, 3-NBA / DMSO): positiv: m/z = 728.8 [M+H]⁺.

negativ: m/z = 727.6 [M-H]⁻.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3424, 2974, 2933, 2419, 1734, 1635, 1453, 1371, 1257, 1227, 1158, 1088, 751.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₃₈H₄₆N₈O₇ • 1/2 NH₄Cl):

Ber.: C: 60.49 H: 6.54 N: 15.78

Gef.: C: 60.75 H: 6.86 N: 15.94

9.9 Ruthenium(II)(bipy)₂-Komplexe

[(CH₃CN)₂Ru(bipy)₂](PF₆)₂ (72)

31 mg (0.06 mmol, 1 eq) Ru(bipy)₂Cl₂·2 H₂O werden in 4 ml CH₃CN gelöst. Nach Zugabe von 102 mg (0.60 mmol, 10 eq) AgNO₃ lässt man 30 Minuten rühren und filtriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingedunstet, in etwas Methanol gelöst und mit Wasser verdünnt. Dann gibt man eine wässrige KPF₆-Lösung zu und filtriert den ausfallenden Feststoff ab.

Ausbeute: 31 mg (0.04 mmol, 65 %) orange-farbener Feststoff.

Darstellung des Komplexes (73)

12 mg (0.03 mmol, 1 eq) Ligand **68** werden in 7.5 ml Methanol gelöst, mit 22 mg (0.03 mmol, 1 eq) [(CH₃CN)₂Ru(bipy)₂](PF₆)₂ versetzt und 12 Tage gerührt. Das trübe Reaktionsgemisch wird filtriert, das Filtrat eingedunstet und mit Ether aus Methanol umgefällt.

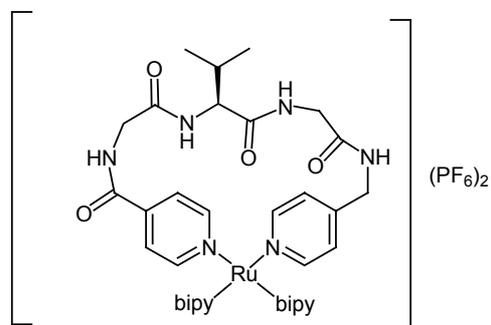
Ausbeute: 16 mg (0.01 mmol, 51%) roter Feststoff.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3421, 1670, 1531, 845, 767, 559.

MS (ESI): $m/z = 839.5$ [(**68**)Ru(bipy)₂+e]⁺.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₄₁H₄₂N₁₀O₄RuP₂F₁₂):

Ber.: C: 43.41	H: 3.99	N: 12.06
Gef.: C: 43.18	H: 4.09	N: 12.06

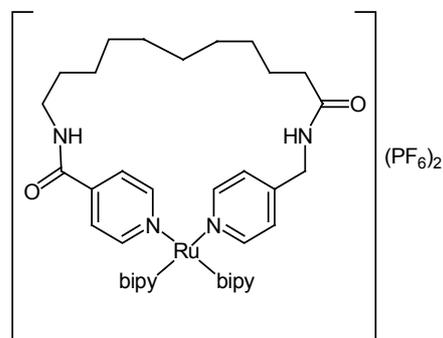


Darstellung des Komplexes (71)

9 mg (0.02 mmol, 1 eq) Cl₂Ru(bipy)₂·2 H₂O werden in 6 ml MeOH:H₂O = 1:1 (v/v) gelöst, mit einer Lösung aus 7 mg (0.02 mmol, 1 eq) Ligand **56** in 2 ml MeOH:H₂O = 1:1 (v/v) versetzt und neun Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man engt zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in wenig Methanol auf und verdünnt mit Wasser. Das Zielprodukt wird mit einer wässrigen KPF₆-Lösung ausgefällt.

Ausbeute: 15 mg (0.01 mmol, 79 %) roter Feststoff.

MS (ESI): $m/z = 841.1$ [(**569**)Ru(bipy)₂+CH₃O]⁺, 827.2 [(**56**)Ru(bipy)₂+OH]⁺.

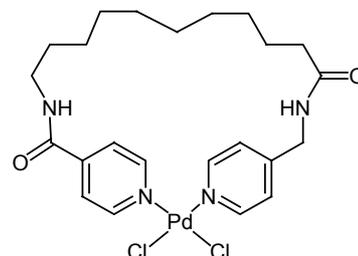


9.10 Palladium(II)(bispyridinyl)-Komplexe

9.10.1 Palladium(II)Cl₂-Komplexe

Darstellung des Komplexes (74)

15 mg (0.08 mmol, 1 eq) PdCl₂ werden in 4 ml Acetonitril erhitzt und anschließend filtriert. Danach werden 34 mg (0.08 mmol, 1 eq) Ligand **56** in 2 ml Acetonitril gelöst und zu obigem Filtrat gegeben. Das sich bildende Produkt wird abfiltriert.



Ausbeute: 41 mg (0.07 mmol, 85 %) gelber Feststoff.

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 8.90 (m, 2H, Py.), 8.71 (br. s, 1H, NH), 8.64 (m, 2H, Py.), 8.47 (m, 1H, NH), 7.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, Py.), 7.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, Py.), 4.34 (br. s, 2H, benzyl. CH₂), 3.26 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.52 (br. s, 4H), 1.27 (br. m, 4H), 1.25 (br. s, 12H).

MS (ESI FT-ICR): positiv *m/z* = 501.1 [(**74**)-Cl-HCl]⁺.

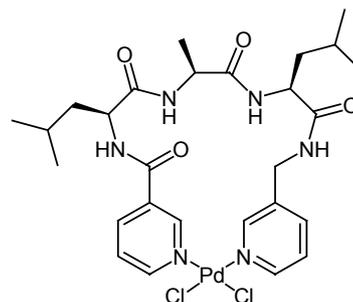
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3466, 3315, 2923, 2852, 1654, 1539, 1428, 1384, 1303, 1230, 1065.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₂₃H₃₂N₄O₂PdCl₂):

Ber.: C: 48.14	H: 5.62	N: 9.76
Gef.: C: 48.09	H: 5.81	N: 9.69

Darstellung des Komplexes (75)

11 mg (0.06 mmol, 1 eq) PdCl₂ werden in 4 ml Acetonitril erhitzt und anschließend filtriert. Danach werden 31 mg (0.08 mmol, 1 eq) Ligand **61** in 2 ml Acetonitril gelöst und zu obigem Filtrat gegeben. Das sich bildende Produkt wird abfiltriert.



Ausbeute: 19 mg (0.03 mmol, 46 %) gelber Feststoff.

Alle Signale ¹H-NMR-Spektrum im sind stark verbreitert.

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 9.20 (s, 1H), 9.06 (br. s, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.22 (br. s, 1H), 7.88 (br. s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 4.51 (br. m, 1H, α-H), 4.35 (br. m, 4H, α-H + benzyl. CH₂), 1.68 (br. m, 2H, γ-CH Leu), 1.52 (br. m, 4H, β-CH₂ Leu), 1.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃ Ala), 0.88 (m, 12H, CH₃ Leu).

MS (ESI FT-ICR): positiv: *m/z* = 727.1 [(**75**)+K]⁺, 711.1 [(**75**)+Na]⁺.

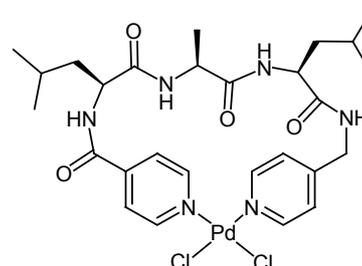
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3304, 2957, 2871, 1657, 1527, 1475, 1440, 696.

CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{27}H_{38}N_4O_2PdCl_2 \cdot 1/2 H_2O$):

Ber.: C: 46.53	H: 5.64	N: 12.06
Gef.: C: 46.30	H: 5.83	N: 12.06

Darstellung des Komplexes (76)

In 3 ml CH_3CN werden 11 mg (0.06 mmol, 1 eq) $PdCl_2$ heiß gelöst und mit einer Lösung aus 33 mg (0.06 mmol, 1 eq) Ligand **69** in 2 ml CH_3CN versetzt. Das sich bildende Produkt wird abfiltriert.



Ausbeute: 33 mg (0.05 mmol, 75 %) gelber Feststoff.

Im 1H -NMR-Spektrum sind alle Signale verbreitert. Es sind aber noch weitere Signale zu finden, die auf ein weiteres Isomer hindeuten.

1H -NMR-Spektrum ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ = 9.02 (br. s, 1H, NH), 8.92 (m, 2H), 8.64 (m, 2H), 8.57 (m, 1H, NH), 8.32 (m, 1H, NH), 7.91 (m, 3H, NH + Py.), 4.53 (br. s, 1H, α -H), 4.34 (br. m, 2H), 4.34 (br. m, 2H), 4.29 (br. m, 2H), 1.64 (br. m, 2H), 1.50 (br. m, 4H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3 Ala), 0.88 (m, 9H, CH_3 Leu), 0.83 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH_3 Leu).

IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3310, 2957, 1658, 1530.

CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{27}H_{38}N_6O_4Pd_2Cl_2 \cdot H_2O$):

Ber.: C: 45.94	H: 6.01	N: 11.90
Gef.: C: 45.86	H: 5.71	N: 11.94

9.10.2 Palladium(II)(en)-Komplexe

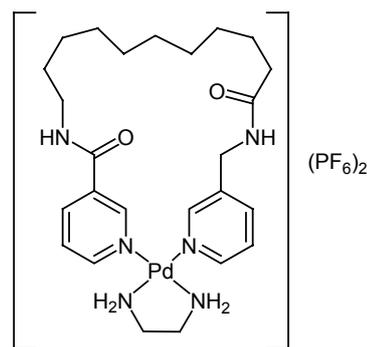
(NO_3) $_2Pd(en)$ (77)

531 mg (2.23 mmol, 1 eq) $(en)PdCl_2$ werden in 220 ml Wasser suspendiert, mit 759 mg (4.47 mmol, 2 eq) $AgNO_3$ versetzt und 90 Minuten gerührt. Man filtriert und engt das Filtrat ein.

Ausbeute: 644 mg (2.22 mmol, 99 %) gelber Feststoff.

Darstellung des Komplexes (81)

In 9.5 ml Methanol werden 56 mg (0.14 mmol, 1 eq) **52** gelöst, mit einer Lösung aus 41 mg (0.14 mmol, 1 eq) $(\text{NO}_3)_2\text{Pd}(\text{en})$ (**77**) in 1 ml Wasser versetzt und 2.5 Stunden gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 1.5 ml Wasser aufgenommen und der Pd-Komplex mit 28 mg (0.21 mmol, 1.5 eq) KPF_6 in 0.5 ml Wasser gefällt. Zur Trocknung wird der Niederschlag mehrfach mit Acetonitril eingengt.



Ausbeute: 91 mg (0.11 mmol, 79 %) farbloser Feststoff.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind alle Signale verbreitert oder mehrfach vorhanden. Es wird hier die Lage der intensivsten Signale angegeben. Es sind aber noch weitere Signale zu finden, die auf ein weiteres Isomer hindeuten.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO-d_6 , 400 MHz): $\delta = 9.19$ (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.63 (br. s, 2H), 8.42 (m, 2H), 8.34 (br. s, 1H), 7.95 (br. s, 1H), 7.80 (dd, $J = 5.8, 8.2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 5.8, 8.0$ Hz, 1H), 5.59 (m, 4H, NH_2), 4.22 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, benzyl. CH_2), 3.26 (br. s, 2H), 2.60 (s, 4H, CH_2 en), 1.99 (m, 2H), 1.54 (br. m, 4H), 1.20 (br.s, 12H).

MS (ESI FT-ICR): $m/z = 597.2$ [$(\mathbf{52})\text{Pd}(\text{en})+\text{Cl}$] $^+$, 707.2 [$(\mathbf{52})\text{Pd}(\text{en})+\text{PF}_6$] $^+$, 1103.4 [$(\mathbf{52})_2\text{Pd}(\text{en})+\text{PF}_6$] $^+$, 1559.3 [$\{(\mathbf{52})\text{Pd}(\text{en})\}_2+3 \text{PF}_6$] $^+$.

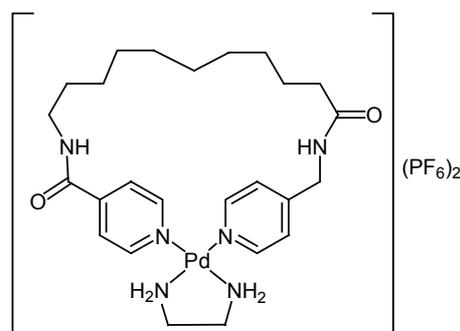
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3634, 3435, 3333, 3225, 3116, 2932, 2852, 1661, 1609, 1549, 1061, 846, 698, 556.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_2\text{PdP}_2\text{F}_{12} \cdot 3 \text{CH}_3\text{CN} \cdot 3 \text{CH}_3\text{OH}$):

Ber.: C: 38.09	H: 5.73	N: 11.76
Gef.: C: 38.37	H: 5.41	N: 11.65

Darstellung des Komplexes (79)

In 3.4 ml Methanol werden 21 mg (0.05 mmol, 1 eq) Ligand **56** gelöst, mit einer Lösung aus 15 mg (0.05, 1 eq) $(\text{NO}_3)_2\text{Pd}(\text{en})$ (**77**) in 1 ml Wasser versetzt und 2.5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 1.5 ml Wasser aufgenommen und der Pd-Komplex mit 28 mg (0.21 mmol, 1.5 eq) KPF_6 in 0.5 ml Wasser gefällt. Zur Trocknung wird der Niederschlag mehrfach mit Acetonitril eingengt.



Ausbeute: 20 mg (0.02 mmol, 45 %) farbloser Feststoff.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind noch Signale zu erkennen, die auf ein weiteres Isomer deuten.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{D}_2\text{O}$, 400 MHz): $\delta = 8.96$ (m, 2H), 8.71 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.80 (br. s, 4H, NH_2), 4.42 (s, 2H, benzyl. CH_2), 3.35 (m, 2H), 2.88 (m, 4H, CH_2 en), 2.26 (m, 2H), 1.59 (br. s, 4H), 1.30 (br. s, 12H).

MS (ESI FT-ICR): $m/z = 563$ [$(\mathbf{56})\text{Pd}(\text{en})+\text{H}$] $^+$, 687 [$(\mathbf{56})\text{Pd}(\text{en})+2\text{NO}_3+\text{H}$] $^+$, 933 [$(\mathbf{56})_2\text{Pd}+\text{Cl}$] $^+$.

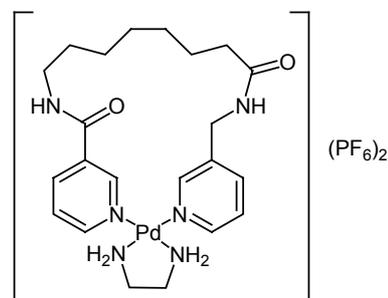
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3444, 1630, 1384, 894.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_2\text{PdP}_2\text{F}_{12} \cdot 3/2 \text{CH}_3\text{CN} \cdot 3/2 \text{CH}_3\text{OH}$):

Ber.: C: 36.81	H: 5.29	N: 10.91
Gef.: C: 36.72	H: 5.49	N: 11.20

Darstellung des Komplexes (80)

50 mg (0.14 mmol, 1 eq) Ligand **51** werden in 9.5 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung aus 41 mg (0.14 mmol, 1 eq) $(\text{NO}_3)_2\text{Pd}(\text{en})$ (**77**) in 1 ml Wasser versetzt. Nach 2.5 Stunden wird filtriert, zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in 1.5 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 39 mg (0.21 mmol, 1.5 eq) KPF_6 in 0.5 ml Wasser fällt der Komplex aus. Zur Trocknung wird der Niederschlag mehrfach mit Acetonitril eingeeengt.



Ausbeute: 62 mg (0.08 mmol, 54 %) farbloser Feststoff.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind alle Signale verbreitert oder mehrfach vorhanden. Es wird hier die Lage der intensivsten Signale angegeben. Es sind aber noch weitere Signale zu finden, die auf ein weiteres Isomer hindeuten.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO-d_6 , 400 MHz): $\delta = 9.15$ (br. s, 1H), 8.70 (br. m, 2H), 8.45 (br. s, 2H), 8.32 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 5.58 (m, 4H, NH_2), 4.21 (d, $J = 5.5$ Hz, benzyl. CH_2), 3.37 (br. s, 2H), 2.89 (s, 4H, CH_2 en), 2.02 (br. m, 2H), 1.50 br. s, 4H), 1.22 (br. s, 6H).

MS (ESI FT-ICR): $m/z = 665.14$ [$(\mathbf{51})\text{Pd}(\text{en})+\text{PF}_6$] $^+$, 1477.2 [$\{(\mathbf{51})\text{Pd}(\text{en})\}_2+3 \text{PF}_6$] $^+$.

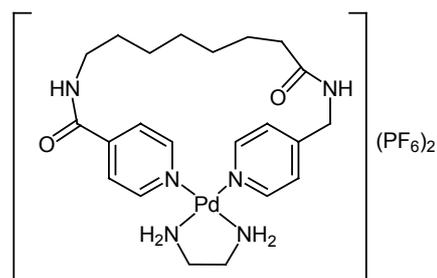
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3630, 3434, 2931, 2860, 1663, 1547, 1386, 1104, 848, 556.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2\text{PdP}_2\text{F}_{12} \cdot 2 \text{CH}_3\text{CN} \cdot 2 \text{CH}_3\text{OH}$):

Ber.: C: 35.14	H: 5.06	N: 11.71
Gef.: C: 34.92	H: 4.96	N: 11.77

Darstellung des Komplexes (78)

In 10 ml Methanol werden 53 mg (0.15 mmol, 1 eq) Ligand **55** gelöst, mit einer Lösung aus 43 mg (0.15, 1 eq) $(\text{NO}_3)_2\text{Pd}(\text{en})$ (**77**) in 1 ml Wasser versetzt und 2.5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 1.5 ml Wasser aufgenommen und der Pd-Komplex mit 42 mg (0.21 mmol, 1.5 eq) KPF_6 in 0.5 ml Wasser gefällt. Zur Trocknung wird der Niederschlag mehrfach mit Acetonitril eingengt.



Ausbeute: 72 mg (0.09 mmol, 60 %) farbloser Feststoff.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind noch Signale zu erkennen, die auf ein weiteres Isomer deuten.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO-d_6 , 400 MHz): $\delta = 8.93$ (br. d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 8.67 (br. d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 8.49 (m, 1H, NH), 7.93 (m, 2H), 7.73 (m, 1H, NH), 7.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 5.60 (m, 4H, NH_2), 4.32 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, benzyl. CH_2), 3.26 (br. m, 4H, CH_2 en), 3.00 (br. s, 2H), 2.02 (br. m, 2H), 1.45 br. s, 4H), 1.22 (br. s, 8H).

MS (ESI FT-ICR): $m/z = 555.15$ [$(\mathbf{55})\text{Pd}(\text{en})+\text{Cl}$] $^+$, 665.14 [$(\mathbf{55})\text{Pd}(\text{en})+\text{PF}_6$] $^+$, 849 [$(\mathbf{55})_2\text{Pd}+\text{Cl}$] $^+$.

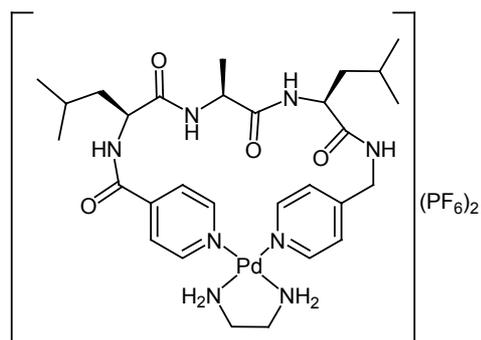
IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3634, 3435, 2932, 2859, 1657, 1554, 1159, 1104, 1065, 848, 556.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{222}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2\text{PdP}_2\text{F}_{12} \cdot 2 \text{CH}_3\text{CN} \cdot 3 \text{CH}_3\text{OH}$):

Ber.: C: 35.22	H: 5.30	N: 11.33
Gef.: C: 35.54	H: 5.28	N: 11.58

Darstellung des Komplexes (82)

32 mg (0.06 mmol, 1 eq) Ligand **69** werden in 3 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung aus 18 mg (0.06 mmol, 1eq) $(\text{NO}_3)_2\text{Pd}(\text{en})$ (**77**) in 1 ml Wasser versetzt. Nach einer Stunde wird filtriert, zur Trockne eingengt und der Rückstand in 1.5 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 39 mg (0.21 mmol, 1.5 eq) KPF_6 in 0.5 ml Wasser fällt der



Komplex aus. Zur Trocknung wird der Niederschlag mehrfach mit Acetonitril eingengt.

Ausbeute: 37 mg (0.04 mmol, 62 %) farbloser Feststoff.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind alle Signale verbreitert.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 300 MHz) $\delta = 8.96$ (m, 2H), 8.67 (m, 2H), 7.99 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 4.50 m, 3H, α -H), 3.45 (m, 2H, benzyl. CH_2), 2.90 (m, 4H, CH_2 en), 1.80 – 1.56 (br. m, 6H), 1.38 (m, 3H), 0.88 m, 12H).

MS (ESI FT-ICR): $m/z = 711.24 [(\mathbf{69})\text{Pd}(\text{en})+\text{Cl}]^+$, $1223.54 [(\mathbf{69})_2\text{Pd}(\text{en})+\text{Cl}]^+$, $1569.45 [(\mathbf{69})\text{Pd}(\text{en})]_2+2 \text{Cl}+\text{PF}_6]^+$.

IR (drift, KBr): $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)} = 3419, 3328, 2960, 1657, 1536, 1384, 846$.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_4\text{PdP}_2\text{F}_{12} \cdot 3 \text{CH}_3\text{CN} \cdot 4 \text{CH}_3\text{OH}$):

Ber.: C: 38.45	H: 5.87	N: 12.65
Gef.: C: 38.33	H: 5.67	N: 12.48

9.10.3 Palladium(II)(dppp)-Komplexe

$\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppp})$ (**83**)

In 140 ml CHCl_3 werden 473 mg (2.67 mmol, 1 eq) PdCl_2 mit 1.10 g (2.67 mmol, 1 eq) dppp unter Rückfluss für 3.5 Stunden zum Sieden erhitzt. Danach wird filtriert und eingengt. Durch Zugabe von Hexan kann $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppp})$ ausgefällt werden.

Ausbeute: 1.55 g (2.63 mmol, 95 %) hellgelber Feststoff.

$(\text{OTf})_2\text{Pd}(\text{dppp})$ (**84**)

1.55 g (2.63 mmol, 1 eq) $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppp})$ (**83**) werden in 150 ml DCM gelöst, mit 2.03 g (7.89 mmol, 3 eq) $\text{Ag}(\text{OTf})$ versetzt und über Nacht in Dunkelheit gerührt. Die entstehende Suspension wird filtriert, das Filtrat eingengt und durch Zugabe von Hexan wird das Produkt ausgefällt.

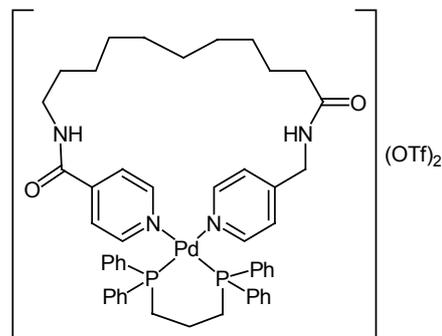
Ausbeute: 1.69 g (2.07 mmol, 79 %) gelber Feststoff.

Darstellung des Komplexes (**85**)

10 mg (0.03 mmol, 1 eq) Ligand **56** werden in 4 ml Methanol gelöst und 21 mg (0.03 mmol, 1 eq) $(\text{OTf})_2\text{Pd}(\text{dppp})$ (**84**) zugegeben. Die sich allmählich entfärbende Reaktionslösung wird drei Stunden gerührt und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in Isopropanol aufgenommen und mit Hexan ausgefällt.

Ausbeute: 18 mg (0.02 mmol, 60 %) farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 8.85$ (br. s, 2H, Py.), 8.60 (br. s, 2H, Py.), 7.68 (br. m, 9H, Ph), 7.46 (m, 6H, Py. + Ph), 7.39 (br. s, 7H, Ph), 7.05 (br. s, 2H, Py.), 4.08 (br. s, 2H, benzyl. CH_2), 3.33 (br. s, 2H, CH_2 Lig.), 3.19 (br. m, 4H, CH_2 Propyl), 2.30 (br. m, 2H, CH_2 Lig.), 1.51 (br. s, 4H, CH_2 Lig.), 1.51 (br. s, 4H, CH_2



Lig.), 1.40 (br. m, 2H, CH₂ Propyl), 1.27 (br. m, 4H, CH₂ Lig), 1.21 br. m, 4H, CH₂ Lig.), 1.12 (br. m, 4H, CH₂ Lig.).

³¹P-NMR-Spektrum (CD₃OD, 121.5 MHz): δ = 7.27 (m, 2P).

¹⁹F-NMR-Spektrum (CD₃OD, 282.3 MHz): δ = -116.58 (s).

MS (ESI FT-ICR): m/z = 1063.28 [(56)Pd(dppp)+OTf]⁺, 951.29 [(56)Pd(dppp)+Cl]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3060, 2929, 2856, 1669, 1619, 1543, 1437, 1253, 1160, 1102, 1030, 750, 694, 638, 515.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₅₀H₅₈N₄O₂P₂PdC₂F₆O₆S₂):

Ber.: C: 51.47	H: 4.82	N: 4.62
Gef.: C: 51.48	H: 5.31	N: 4.61

Darstellung des Komplexes (86)

12 mg (0.03 mmol, 1 eq) Ligand **52** werden in 2 ml Methanol gelöst und 24 mg (0.03 mmol, 1 eq) (OTf)₂Pd(dppp) werden zugegeben. Nach einem Tag wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der trockene Rückstand mit Isopropanol / Hexan umgefällt.

Ausbeute: 24 mg (0.02 mmol, 67 %) farbloser Feststoff.

Im ¹H-NMR-Spektrum sind alle Signale stark verbreitert.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 9.19 (br. s, 1H),

8.88 (br. s, 1H), 8.68 (br. m, 1H), 8.59 (br. s, 1H), 8.08 (br. m, 1H), 7.65 (br. s, 3H), 7.58 – 7.30 (br. m, 20H), 3.99 (br. s, 2H, benzyl. CH₂), 3.40 (br. m, 2H, CH₂ Lig.), 3.26 (br. m, 4H, CH₂ Propyl), 2.12 (br. m, 2H, CH₂ Lig.), 1.60 (br. s, 4H, CH₂ Lig.), 1.48 (br. m, 2H, CH₂ Propyl), 1.40 – 1.18 (br. m, 12H).

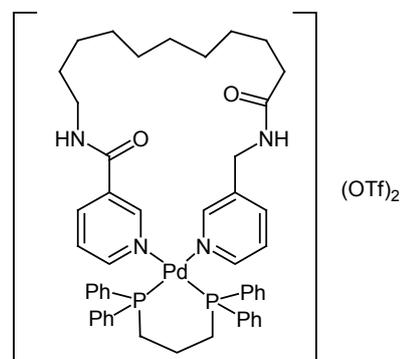
³¹P-NMR-Spektrum (CD₃OD, 121.5 MHz): δ = 4.60 (dd, J = 0.39, 0.21 Hz, 1P), 4.41 (dd, J = 0.39, 0.17 Hz, 1P).

MS (ESI FT-ICR): m/z = 1063.28 [(52)Pd(dppp)+OTf]⁺, 951.29 [(52)Pd(dppp)+Cl]⁺.

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3428, 2927, 2859, 1662, 1542, 1438, 1253, 1161, 1029, 742, 896, 637, 515.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₅₀H₅₈N₄O₂P₂PdC₂F₆O₆S₂ • (CH₃)₂CHOH):

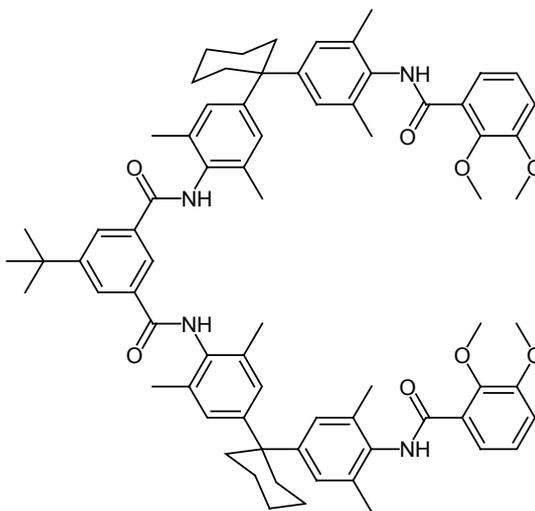
Ber.: C: 51.87	H: 5.22	N: 4.40
Gef.: C: 52.27	H: 4.90	N: 4.79



9.11 Darstellung potentieller Rotaxanreifen

Veratrol-Derivat (89)

In 28 ml Acetonitril werden 263 mg (1.44 mmol, 3 eq) 2,3-Dimethoxybenzoesäure mit 272 μ l (1.59 mmol, 3.3 eq) DIPEA und 658 mg (1.73 mol, 3.6 eq) HBTU für 30 Minuten aktiviert. Währenddessen werden 400 mg (0.48 mmol, 1 eq) Diamin **87** in 10 ml DMF gelöst und zur Aktivlösung gegeben. Man lässt über Nacht rühren, engt zur Trockne ein, nimmt in Essigester auf und wäscht mit ges. NH_4Cl -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung, H_2O und ges. NaCl -Lösung. Nach Trocknen über



Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das saubere Produkt wird mit Hexan aus Essigester ausgefällt.

Ausbeute: 679 mg (0.45 mmol, 93 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 231°C.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 300 MHz): δ = 8.48 (m, 1H), 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 6.4, 3.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.19 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.10 (br. s, 8H), 3.98 (s, 6H, OCH_3), 3.92 (s, 6H, OCH_3), 2.34 (br. s, 8H, cHex.), 2.29 (s, 12H, CH_3), 2.24 (s, 12H, CH_3), 1.64 (br. m, 8H, cHex.), 1.56 (br. m, 4H, cHex.), 1.46 (s, 9H, tBu).

MS (FAB, 3-NBA / DMSO): positiv: m/z = 1159.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

negativ: m/z = 1157.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$

IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3346, 2936, 2860, 1664, 1583, 1505, 1384, 1311, 1266, 1061, 996, 753.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{74}\text{H}_{86}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot 3/2 \text{ DMF}$):

Ber.: C: 74.29 H: 7.66 N: 6.07

Gef.: C: 73.94 H: 7.46 N: 6.39

Brenzkatechin-Derivat (91)

72 mg (0.06 mmol, 1 eq) Derivat **89** werden in 8 ml DCM glöst mit 150 μ l (1.55 mmol, 25 eq) BBr_3 versetzt und über Nacht gerührt. Man hydrolysiert mit Methanol und entfernt alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird in wenig Methanol aufgenommen und mit Wasser wird das Produkt ausgefällt.

Ausbeute: 55 mg (0.05 mmol, 83 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 270°C Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 400 MHz): δ = 8.47 (s, 1H), 8.26 (br. s, 2H), 7.43 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 2H), 7.12 (s, 8H), 7.00 (m, 2H), 6.79 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.32 (br. s, 8H, cHex.), 2.22 (s, 24H, CH_3), 1.60 (br. s, 8H, cHex.), 1.52 (br. s, 4H, cHex.), 1.43 (s, 9H, tBu).

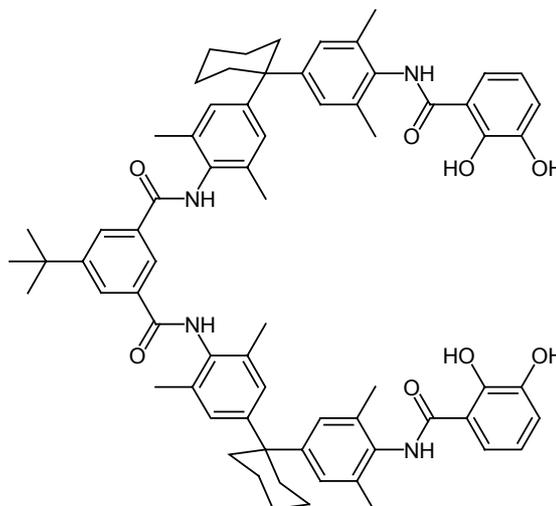
MS (FAB, 3-NBA / DMSO): positiv: m/z = 1103.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

negativ: m/z = 1101.4 $[\text{M}-\text{H}]^-$

IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3283, 3049, 2934, 2859, 1647, 1591, 1515, 1456, 1326, 1264, 1169, 749.

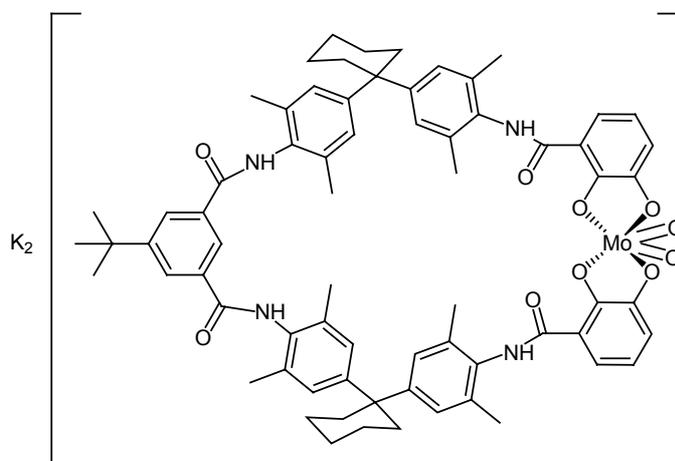
CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{74}\text{H}_{78}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$):

Ber.: C: 73.73	H: 7.02	N: 4.65
Gef.: C: 73.43	H: 7.15	N: 4.88



Darstellung des Komplexes (93)

Zu einer Lösung von 100 mg (0.09 mmol, 1 eq) Alkohol **91** werden nacheinander 50 mg (0.36 mmol, 4 eq) K_2CO_3 und 36 mg (0.11 mmol, 1.2 eq) $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ gegeben. Das Reaktionsgemisch wird drei Tage gerührt, eingengt und über Sephadex LH20 mit Methanol filtriert. Ausbeute: 99 mg (0.08 mmol, 88 %) roter Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 300 MHz): δ = 8.49 (br. s, 1H), 8.25 (br. s, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.07 (br. s, 4H), 6.95 (br. s, 4H), 6.71 (m, 2H), 6.47 (m, 2H), 2.27 (m, 6H, cHex.), 2.18 (br. s,

24H, CH₃), 2.12 (br. s, 2H, cHex.), 1.56 (br. m, 12H, cHex.), 1.46 (m, 3H, tBu), 1.42 (br. s, 6H, tBu).

MS (TOF-MS-ES): m/z = 1229.43 [(91-4H)MoO₂+H]⁺, 1101.56 [(91)+3H]⁺, 708.70 [(91-4H)(MoO₂)₂+2(CH₃O)]⁻.

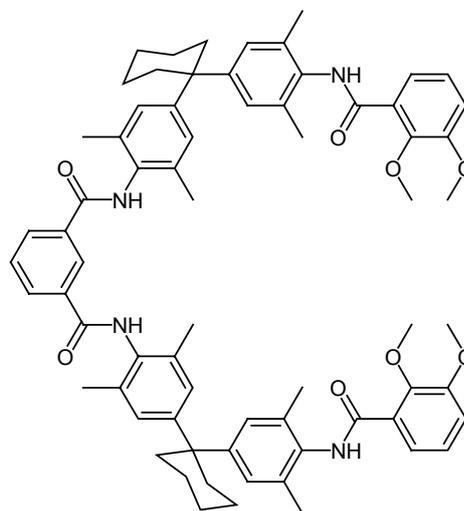
IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3450, 2931, 2859, 1648, 1594, 1500, 1445, 1383, 1249, 898, 860, 745.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₇₀H₇₄N₄O₁₀MoK₂ • 6 H₂O):

Ber.: C: 59.48	H: 6.13	N: 3.96
Gef.: C: 59.53	H: 6.05	N: 3.77

Veratrol-Derivat (90)

In 30 ml Acetonitril werden 282 mg (1.55 mmol, 3 eq) 2,3-Dimethoxybenzoesäure mit 292 μ l (1.70 mmol, 3.3 eq) DIPEA und 705 mg (1.86 mmol, 3.6 eq) HBTU für 30 Minuten aktiviert. Währenddessen werden 400 mg (0.52 mmol, 1 eq) Diamin **88** in 6 ml DMF gelöst und zur Aktivlösung zugegeben. Man lässt über Nacht rühren, engt zur Trockne ein, nimmt in Essigester auf und wäscht mit ges. NH₄Cl-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung, H₂O und ges. NaCl-Lösung. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird



das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das saubere Produkt wird mit Hexan aus Essigester ausgefällt.

Ausbeute: 519 mg (0.47 mmol, 91 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 202°C.

¹H-NMR-Spektrum (CD₃OD, 400 MHz): δ = 8.60 (s, 1H), 8.41 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 6.7, 2.5 Hz, 2H), 7.18 (m, 4H), 7.12 (br. s, 8H), 3.96 (s, 6H, OCH₃), 3.90 (s, 6H, OCH₃), 2.32 (br. s, 8H, cHex.), 2.27 (s, 12H, CH₃), 2.22 (s, 12H, CH₃), 1.60 (br. s, 8H, cHex.), 1.54 (br. s, 4H, cHex.).

MS (FAB, 3-NBA / DMSO): positiv: m/z = 1126.4 [M+Na]⁺, 1104.5 [M+H]⁺
negativ: m/z = 1202.2 [M-H]⁻

IR (drift, KBr): ν (cm⁻¹) = 3331, 2935, 2859, 1669, 1580, 1506, 1310, 1265, 1061, 995, 754.

CHN-Elementaranalyse (%) (C₇₀H₇₈N₄O₈ • 3/2 H₂O):

Ber.: C: 74.38	H: 7.22	N: 4.96
Gef.: C: 74.44	H: 7.35	N: 5.16

Brenzkatechin-Derivat (92)

169 mg (0.15 mmol, 1 eq) Derivat **90** werden in 10 ml DCM gelöst mit 370 μ l (3.84 mmol, 25 eq) BBr_3 versetzt und über Nacht gerührt. Man hydrolysiert mit Methanol und entfernt alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird in Isopropanol aufgenommen und mit Hexan wird das Produkt ausgefällt.

Ausbeute: 157 mg (0.15 mmol, 97 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 238°C Zersetzung.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 8.63$

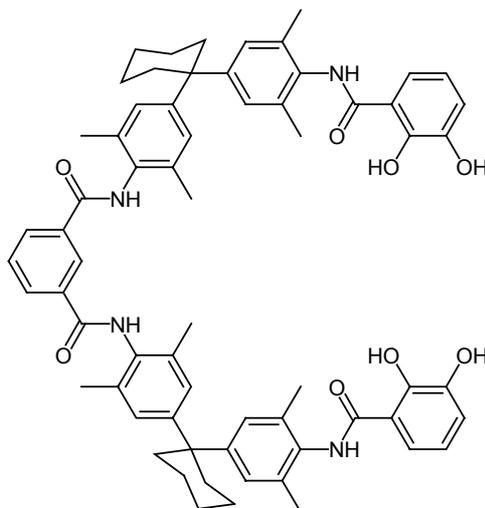
(m, 1H), 8.20 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H), 7.16 (br. s, 8H), 7.00 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 2H), 6.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.32 (br. s, 8H, cHex.), 2.25 (s, 12H, CH_3), 2.22 (s, 12H, CH_3), 1.61 (br. s, 8H, cHex.), 1.53 (br. s, 4H, cHex.).

MS (ESI FT-ICR): $m/z = 1085.5$ $[\text{M}+\text{K}]^+$, 1069.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1047.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3375, 2934, 2859, 1647, 1590, 1517, 1457, 1326, 1267, 1170, 746.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{60}\text{H}_{70}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$):

Ber.: C: 69.15	H: 7.12	N: 4.89
Gef.: C: 69.23	H: 6.84	N: 4.99



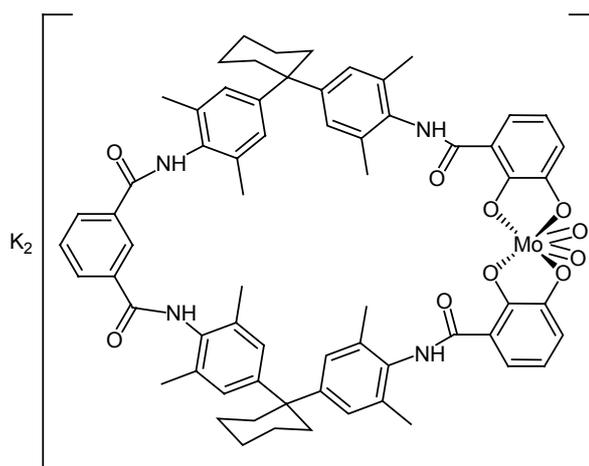
Darstellung des Komplexes (94)

Zu einer Lösung von 92 mg (0.09 mmol, 1 eq) Alkohol **92** werden nacheinander 49 mg (0.35 mmol, 4 eq) K_2CO_3 und 35 mg (0.11 mmol, 1.2 eq) $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ gegeben. Das Reaktionsgemisch wird drei Tage gerührt, eingengt und über Sevadex LH20 mit Methanol filtriert.

Ausbeute: 95 mg (0.08 mmol, 89 %) roter Feststoff.

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

8.04 (br. m, 1H), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.10 (br. m, 2H), 6.92 (br. s, 4H), 6.80 (br. s, 4H), 6.56 (m, 2H), 6.32 (m, 2H), 2.13 (br. s, 14H, $\text{CH}_3 + \text{cHex.}$), 2.06 (br. s, 12H, CH_3), 1.46 (br. s, 10H, cHex.), 1.38 (br. s, 8H, cHex.).



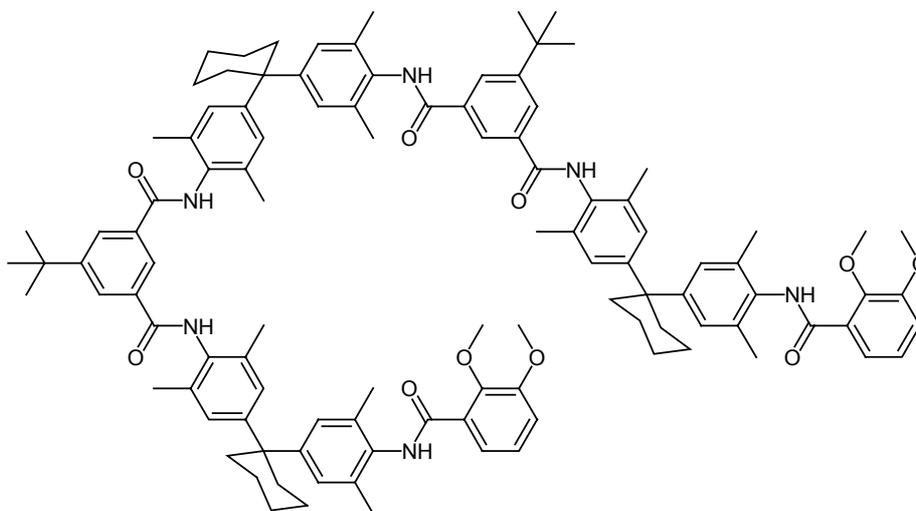
MS (ESI FT-ICR): $m/z = 1211.4 [(\mathbf{92-4H})\text{MoO}_2+\text{K}]^+$, $1195.4 [(\mathbf{92-4H})\text{MoO}_2+\text{Na}]^+$, $1173.4 [(\mathbf{92-4H})\text{MoO}_2+\text{H}]^+$.

IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3401, 3049, 2932, 2857, 1643, 1494, 1495, 1445, 1252, 898, 860, 741, 679, 522.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{66}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$):

Ber.: C: 58.40	H: 5.79	N: 4.13
Gef.: C: 58.17	H: 5.86	N: 4.03

Veratrol-Derivat (**96**)



In 15 ml Acetonitril werden 43 mg (0.24 mmol, 3 eq) 2,3-Dimethoxy-benzoesäure mit 44 μl (0.26 mmol, 3.3 eq) DIPEA und 107 mg (0.28 mmol, 3.6 eq) HBTU für 30 Minuten aktiviert. Währenddessen werden 105 mg (0.08 mmol, 1 eq) Diamin **95** in 4 ml DMF gelöst und zur Aktivlösung gegeben. Man lässt über Nacht rühren, engt zur Trockne ein, nimmt in Essigester auf und wäscht mit ges. NH_4Cl -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung, H_2O und ges. NaCl -Lösung. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das saubere Produkt wird mit Hexan aus Essigester ausgefällt.

Ausbeute: 97 mg (0.06 mmol, 74 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 220°C.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 8.46$ (m, 2H), 8.25 (br. s, 4H), 7.36 (dd, $J = 7.0$, 2.3 Hz, 2H), 7.18 (m, 4H), 7.12 (br. s, 12H), 3.96 (s, 6H, OCH_3), 3.90 (s, 6H, OCH_3), 2.32 (br. s, 10H, cHex.), 2.26 (s, 12H, CH_3), 2.22 (s, 24H, CH_3), 1.62 (br. s, 16H, cHex.), 1.54 (br. s, 4H, cHex.), 1.44 (s, 18H, tBu).

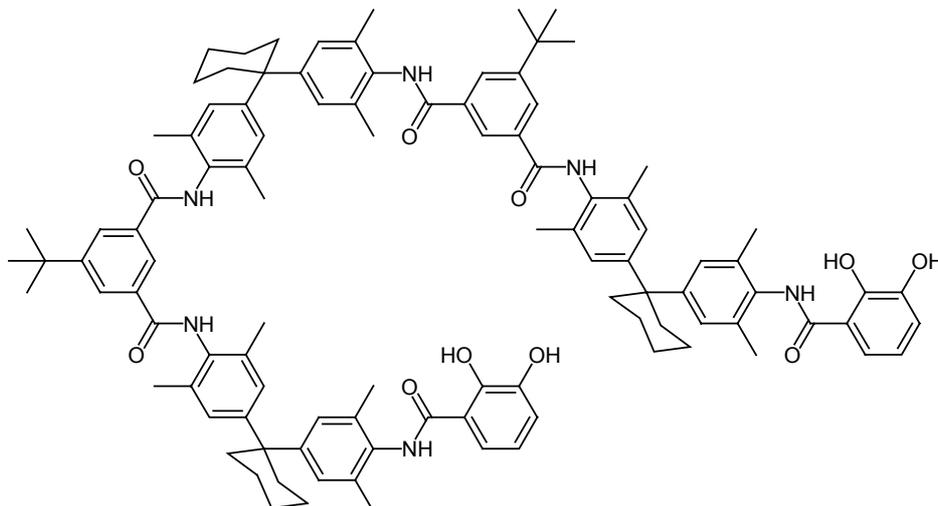
MS (FAB, 3-NBA / DMSO): negativ: $m/z = 1668.0 [\text{M}-\text{H}]^-$

IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3328, 2936, 2860, 1667, 1592, 1503, 1311, 1263, 1057, 1029, 1001, 754.

CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{108}H_{126}N_6O_{10} \cdot 5 H_2O$):

Ber.: C: 73.78	H: 7.80	N: 4.78
Gef.: C: 73.67	H: 7.61	N: 5.18

Brenzkatechin-Derivat (97)



61 mg (0.04 mmol, 1 eq) Derivat **96** werden in 5 ml DCM gelöst mit 100 μ l (1.04 mmol, 25 eq) BBr_3 versetzt und über Nacht gerührt. Man hydrolysiert mit Methanol und entfernt alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird in Isopropanol aufgenommen und mit Hexan wird das Produkt ausgefällt.

Ausbeute: 64 mg (0.04 mmol, quant.) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: ab 315°C Zersetzung.

1H -NMR-Spektrum (CD_3OD , 400 MHz): δ = 8.48 (m, 2H), 8.28 (s, 4H), 7.45 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.15 (s, 12H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.35 (br. m, 10H, cHex.), 2.25 (s, 36H, CH_3), 1.62 (br. s, 16H, cHex.), 1.55 (br. s, 4H, cHex.), 1.45 (s, 18H, tBu).

MS (ESI FT-ICR): m/z = 16489.9 $[M+K]^+$, 1634.9 $[M+Na]^+$, 1611.9 $[M+H]^+$.

IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3271, 3051, 2936, 2861, 1649, 1592, 1509, 1376, 1323, 1261, 751.

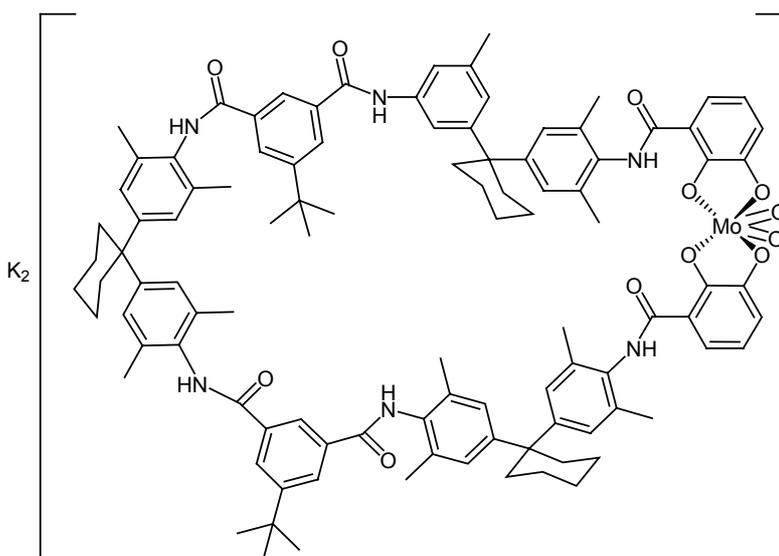
CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{104}H_{118}N_6O_{10} \cdot 9 H_2O$):

Ber.: C: 70.40	H: 7.73	N: 4.74
Gef.: C: 70.32	H: 7.44	N: 5.01

Darstellung des Komplexes (98)

Zu einer Lösung von 28 mg (0.02 mmol, 1 eq) Alkohol **97** werden nacheinander 10 mg (0.07 mmol, 4 eq) K_2CO_3 und 7 mg (0.02 mmol, 1.2 eq) $MoO_2(acac)_2$ gegeben. Das Reaktionsgemisch wird drei Tage gerührt, eingengt und über Sephadex LH20 mit Methanol filtriert.

Ausbeute: 28 mg (0.02 mmol, 86 %) roter Feststoff.



1H -NMR-Spektrum (CD_3OD , 400 MHz): δ = 8.43 (m, 2H), 8.26 (m, 2H), 8.25 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.15 (s, 6H), 7.08 (s, 6H), 6.68 (dd, $J=7.7, 1.4$ Hz, 2H), 6.37 (m, 2H), 2.35 (br. s, 4H, cHex.), 2.25 (s, 18H, CH_3), 2.23 (s, 18H, CH_3), 2.18 (m, 6H, cHex.), 1.58 (br. m, 20H, cHex.), 1.45 (s, 18H, tBu).

MS (ESI FT-ICR): m/z = 1775.8 [$(97-4H)MoO_2+K$] $^-$, 1759.8 [$(97-4H)MoO_2+Na$] $^-$, 1737.9 [$(97-4H)MoO_2+H$] $^-$, 868.4 [$(97-4H)MoO_2$] $^{2-}$.

IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3423, 3048, 2933, 2859, 1649, 1594, 1494, 1448, 1251, 898, 859, 746.

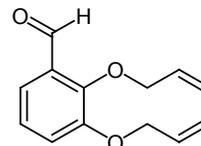
CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{104}H_{114}N_6O_{12}MoK_2 \cdot 12 H_2O \cdot 3 K_2CO_3$):

Ber.: C: 53.42	H: 5.78	N: 3.49
Gef.: C: 53.29	H: 5.84	N: 3.74

9.12 Allyl-Benzkatechin-Derivate

2,3-Diallyloxy-benzaldehyd (**99**)

4.35 g (181 mmol, 2.5 eq) NaH werden in 150 ml DMF suspendiert und bei 0°C wird eine Lösung von 10 g (72.5 mmol, 1 eq) 2,3-Dihydroxybenzaldehyd in 25 ml DMF zugegeben. Man rührt zwei Stunden, kühlt auf 0°C ab und tropft 24.5 ml (290 mmol, 4 eq) Allylbromid zu. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt, in ges. NaCl-Lösung gegossen und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung, sowie mit 10%iger KOH-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.



Ausbeute: 8.03 g (36.8 mmol, 51%) gelbes Öl.

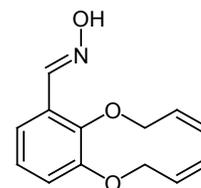
¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 500 MHz): δ = 10.44 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.11 – 6.03 (m, 2H), 5.44 (m, 1H), 5.34 (m, 2H), 5.26 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.61 (m, 2H).

¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 125 MHz): δ = 190.5 (CH), 151.9 (C), 151.5 (C), 133.1 (CH), 132.6 (CH), 130.3 (C), 124.1 (CH), 119.7 (CH), 119.4 (CH), 119.0 (CH₂), 118.0 (CH₂), 75.2 (CH₂), 69.8 (CH₂).

MS (FAB, 3-NBA / DMSO): *m/z* = 219.3 [M+H]⁺, 218.0 [M].

2,3-Diallyloxy-benzaldehyd-E-oxim (**100**)

3.84 g (55.2 mmol, 1.5 eq) Hydroxylaminhydrochlorid werden mit einer Lösung von 3.68 g (92.0 mmol, 2.5 eq) Ätznatron in 17.9 ml Wasser versetzt. Unter Kühlung werden 8.03 g (36.8 mmol, 1 eq) Aldehyd **99** zugegeben. Tritt ein Niederschlag auf, so kann dieser durch Zugabe von Wasser gelöst werden. Anschließend wird solange CO₂ in die Lösung eingeleitet bis keine Fällung mehr auftritt. Das Produkt wird mit Ether aufgenommen und über MgSO₄ getrocknet. Das erhaltene Öl kann aus Hexan umkristallisiert werden.



Ausbeute: 5.03 g (21.6 mmol, 59 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 74°C.

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.62 (br. s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.11 – 6.05 (m, 2H), 5.46 – 5.37 (m, 2H), 5.34 – 5.23 (m, 2H), 4.58 (m, 4H).

¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃, 125 MHz): δ = 151.9 (C), 147.0 (C), 146.5 (CH), 133.6 (CH), 133.0 (CH), 126.4 (C), 124.2 (CH), 118.4 (CH₂), 118.1 (CH), 117.7 (CH₂), 115.4 (CH), 74.6 (CH₂), 69.6 (CH₂).

MS (FAB, 3-NBA / DMSO): $m/z = 233.1 [M+H]^+$.

HRMS: $C_{13}H_{15}NO_3$ Ber.: 233.1052

Gef.: 233.1047

IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 3294, 3086, 3017, 2929, 1902, 1745, 1652, 1576, 1475, 1423, 1278, 1260, 1202, 966, 945, 922.

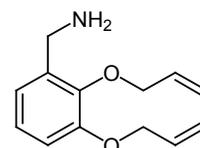
CHN-Elementaranalyse (%) ($C_{13}H_{15}NO_3$):

Ber.: C: 66.94 H: 6.48 N: 6.01

Gef.: C: 66.53 H: 6.35 N: 6.82

2,3-Diallyloxy-benzylamin (101)

In 100 ml THF (abs.) werden 2.04 g (53.9 mmol, 2.5 eq) $LiAlH_4$ suspendiert und eine Lösung von 5.03 g (21.6 mmol, 1 eq) Oxim **100** in 100 ml THF (abs.) wird zugetropft. Man lässt vier Stunden bei RT rühren, kühlt auf $0^\circ C$ ab und hydrolysiert mit Wasser und 15%iger NaOH-Lösung. Nach einer Stunde filtriert man ab, wäscht das Filtrat mit ges. NaCl-Lösung und trocknet über $MgSO_4$. Ausbeute: 1.96 g (8.9 mmol, 41%) braunes Öl.



1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 500 MHz): $\delta = 6.99$ (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.9, 2.2$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.14 – 6.04 (m, 2H), 5.45 – 5.35 (m, 2H), 5.30 – 5.22 (m, 2H), 4.57 (m, 4H), 3.83 (s, 2H).

^{13}C -NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 125 MHz): $\delta = 151.6$ (C), 146.0 (C), 137.6 (C), 134.3 (CH), 133.2 (CH), 124.0 (CH), 120.8 (CH), 117.6 (CH_2), 117.4 (CH_2), 112.9 (CH), 73.8 (CH_2), 69.5 (CH_2), 42.4 (CH_2).

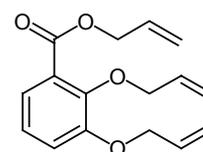
MS (FAB, 3-NBA / DMSO): $m/z = 219.2 [M+H]^+$.

HRMS: $C_{13}H_{15}NO_3$ Ber.: 219.1259

Gef.: 219.1263

2,3-Diallyloxy-benzoesäureallylester (102)

6.74 g (281 mmol, 6 eq) NaH werden in 109 ml DMF suspendiert und bei $0^\circ C$ mit einer Lösung von 7.22 g (46.9 mmol, 1 eq) 2,3-Dihydroxybenzoesäure in 18 ml DMF versetzt. Es wird zwei Stunden gerührt, auf $0^\circ C$ gekühlt und 39.7 ml (469 mmol, 10 eq) Allylbromid werden zugetropft. Man lässt über Nacht rühren, gießt das Reaktionsgemisch in ges. NaCl-Lösung und extrahiert mit Diethylether. Die organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet.



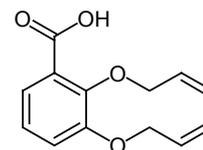
Das Produkt wird ohne weitere Reinigung vollständig weiter umgesetzt.

Ausbeute: 12.8 g (quant.) gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = 7.23 - 7.11$ (m, 1H), 6.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.07 - 5.78 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 5.24 - 5.03 (m, 4H), 4.62 (m, 2H), 4.42 (m, 6H).

2,3-Diallyloxy-benzoessäure (103)

In 250 ml Methanol werden 13.1 g (234 mmol, 5 eq) KOH gelöst. Unter Rühren werden 12.8 g (46.9 mmol, 1 eq) Ester **102** zugetropft und das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss über Nacht erhitzt. Die kalte Lösung wird auf Eis gegossen und mit HCl auf pH = 1 angesäuert. Das Produkt wird mit DCM extrahiert und die organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 wird das Rohprodukt aus Hexan (evtl. Zugabe von etwas Essigester) umkristallisiert.



Ausbeute: 6.34 g (27.1 mmol, 58 %) farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 74°C.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.75$ (dd, $J = 7.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.15 - 6.03 (m, 2H), 5.48 - 5.37 (m, 2H), 5.35 - 5.30 (m, 2H), 4.81 (m, 2H), 4.63 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.2$ (C), 150.9 (C), 146.8 (C), 132.2 (CH), 131.6 (CH), 124.9 (CH), 124.3 (CH), 122.8 (C), 121.5 (CH_2), 118.9 (CH), 118.4 (CH_2), 75.7 (CH_2), 70.0 (CH_2).

MS (FAB, 3-NBA / DMSO): $m/z = 235.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 234.2 $[\text{M}]^+$.

HRMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4$ Ber.: 235.0970

Gef.: 233.0992

IR (drift, KBr): ν (cm^{-1}) = 2924, 2853, 1683, 1479, 1467, 1306, 1262, 1219, 927, 752.

UV-Spektrum (CHCl_3): λ_{max} (nm) = 300, 228.

CHN-Elementaranalyse (%) ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$):

Ber.: C: 66.94 H: 6.48 N: 6.01

Gef.: C: 66.53 H: 6.35 N: 6.82

10 Literatur

- ¹¹ J.-M. Lehn, *Supramolekulare Chemie*, VCH, Weinheim, **1995**.
- ² H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1419.
- ³ D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, VCH, **1994**.
H. Dugas, *Bioorganic Chemistry*, Springer, New York, **1996**.
- ⁴ R. Sudha, M. Kohtani, G.A. Breaux, M.F. Jarrold, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2777.
- ⁵ M. MacDonald, J. Aube, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 417.
- ⁶ S. Aravinda, N. Shamala, A. Bandyopadhyay, P. Balaram, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15065.
- ⁷ L.K. Tsou, C.D. Tatko, M.L. Water, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14917.
- ⁸ M. Liebermann, M. Tabet, T. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5035.
- ⁹ U. Schmidt, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1989**, *37*, 1034.
- ¹⁰ W. Gu, R.B. Silverman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8774.
- ¹¹ L.T. Tang, X.C. Cheng, P.R. Jensen, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8767.
- ¹² D.L. Boger, D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 487.
- ¹³ H. Chen, R.K. Haynes, J. Scherckenbeck, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 38.
- ¹⁴ F. Sarabia, S. Chammaa, F.J. Lopez-Herrera, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2961.
- ¹⁵ P. Brazeau, W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, J. Rivier, R. Guillemin, *Science* **1973**, *179*, 77.
- ¹⁶ K. Gademann, M. Ernst, D. Hoyer, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1302.
- ¹⁷ J.N. Lambert, J.P. Mitchell, K.D. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 471.
- ¹⁸ P. Virta, H. Lönnberg, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8534.
- ¹⁹ A.G.M. Barrett, A.J. Hennessy, R.L. Vézouët, P.A. Procopiou, P.W. Seale, S. Stefaniak, R.J. Upton, A.J.P. White, D.J. Williams, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1028.
- ²⁰ K. Burgess, *Acc. Chem. Rev.* **2001**, *34*, 826.
L. Jiang, M. Favre, K. Moehle, J.A. Robinson, *Chimia* **2000**, *54*, 558.
- ²¹ C. Bisang, C. Weber, J.A. Robinson, *Helv. Chim. Act.* **1996**, *79*, 1825.
R. Beeli, M. Steger, A. Linden, J.A. Robinson, *Helv. Chim. Act.* **1996**, *79*, 2235.
- ²² D. Yang, W. Li, J. Qu, S.-W. Luo, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13018.
- ²³ G. Licini, P. Scrimin, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4720.
- ²⁴ A. Lombardi, C. M. Summa, S. Geremia, L. Randaccio, V. Pavone, W. F. DeGrado, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 6298.
- ²⁵ H. Sigel, R.B. Martin, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 385.
- ²⁶ O. Sènèque, S. Crouzy, D. Boturyn, P. Dumy, M. Ferrand, P. Delangle, *Chem. Comm.* **2004**, 770.
- ²⁷ J. Kuchar, R.P. Hausinger, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 509.

- 28 M. Mutter, G. Tuchscherer, *Chimia* **2000**, *54*, 552.
- 29 S. Howorka, J. Nam, H. Bayley, D. Kahne, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 860.
- 30 M. Mutter, A. Chandravarkar, C. Boyat, J. Lopez, S. dos Santos, B. Mandal, R. Mimna, K. Murat, L. Patiny, L. Saucedo, G. Tuchscherer, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4267.
- 31 D.R. Brown, H. Kozlowski, *Dalton Trans.* **2004**, 1907.
- 32 A. Meißner, W. Haehnel, H. Vahrenkamp, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 261.
- 33 L.D. Pettit, I. Steel, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 1201.
- 34 Z.-Q. Tian, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 943.
- 35 E.C. Constable, C.E. Housecroft, S. Mundwiler, *Dalton Trans.* **2003**, 2112.
- 36 A. Torrado, B. Imperiali, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8940.
M.D. Shults, D.A. Pearce, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10591.
- 37 G. Platt, C.-W. Chung, M.S. Searle, *Chem. Comm.* **2001**, 1162.
- 38 J.P. Schneider, J.W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2533.
- 39 A.B. Gretchikhine, M.Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1543.
- 40 M. Reza Ghadiri, C. Soares, C. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4000.
- 41 M. Reza Ghadiri, C. Soares, C. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 825.
- 42 M. Reza Ghadiri, C. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1630.
- 43 M. Liebermann, T. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1470.
- 44 T. Koide, M. Yuguchi, M. Kawakita, H. Konno, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9388.
- 45 F. Ruan, Y. Chen, P.B. Hopkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9403.
- 46 C.A. Schalley, A. Lützen, M. Albrecht, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1072.
- 47 M. Albrecht, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3457.
M. Albrecht, *J. Incl. Phen. Macrocyclic Chem.* **2000**, *36*, 127.
- 48 S.R. Gilbertson, S.E. Collibee, A. Agarkov, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6522.
- 49 S.R. Gilbertson, G. Chen, M. McLoughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4481.
- 50 S.J. Greenfield, A. Agarkov, S.R. Gilbertson, *Org. Lett.* **2003**, *17*, 3069.
- 51 M. Albrecht, J. Zauner, R. Fröhlich, O. Kataeva, E. Wegelius, K. Rissanen, *Synthesis* **2002**, *10*, 1434.
- 52 H. Huang, L. Mu, J. He, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7605.
- 53 A.T. Wright, E.V. Anslyn, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1341.
- 54 N.N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemie der Elemente*, VCH, Weinheim, **1990**.
- 55 W.P. Griffith, C.A. Pumphrey, T.-A. Rainey, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1986**, 1127.
J.H. Reibenspies, K. Klausmeyer, D. Darensbourg, *Zeitschrift für Kristallographie* **1994**, *209*, 761.
- 56 M. Ongena, P. Jacques, P. Thonart, I. Gwose, D.U. Fernandez, M. Schäfer, H. Budzikiewicz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5849.
- 57 C. J. Gramer, K. N. Raymond, *Org. Lett* **2001**, *3*, 2827.

- L. D. Loomis, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 906.
- 58 M.J. Sever, J.T. Weisser, J. Monahan, S. Srinivasan, J.J. Wilker, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 453.
- 59 M. Albrecht, M. Napp, M. Schneider, P. Weiß, R. Fröhlich, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3966.
M. Albrecht, M. Napp, M. Schneider, *Synthesis* **2001**, *3*, 468.
- 60 A.-K. Duhme, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 773.
A.-K. Duhme, Z. Dauter, R.C. Hider, S. Pohl, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 3059.
- 61 M. Albrecht, O. Spieß, M. Schneider, *Synthesis* **2002**, *1*, 126.
- 62 M. Albrecht, O. Spieß, M. Schneider, P. Weiß, *Chem. Comm.* **2002**, 786.
- 63 L.A. Carpino, H. Imazumi, A. El-Faham, F.J. Ferrer, C. Zhang, Y. Lee, B.M. Foxman, P. Henklein, C. Hanay, C. Mügge, H. Wenschu, J. Klose, M. Beyermann, M. Bienert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 457.
A. Speicher, T. Klaus, T. Eicher, *J. prakt. Chem.* **1998**, *340*, 581.
- 64 W.P. Griffith, C.A. Pumphrey, T.A. Rainey, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1986**, 1125.
- 65 C.R. Millington, R. Quarrell, G. Lowe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7201.
- 66 S.-Y. Han, Y.-A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447.
- 67 C. Peters, H. Waldmann, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6053.
- 68 C. Rosenbaum, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5677.
- 69 H. Morita, Y.S. Yun, K. Takeya, H. Itokawa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9593.
H. Morita, Y.S. Sook, K. Takeya, H. Itokawa, M. Shiro, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5987.
- 70 H. Morita, Y.S. Yun, K. Takeya, H. Itokawa, K. Yamada, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6003.
- 71 P. Sonnet, L. Petit, D. Marty, J. Guillon, J. Rochette, J.-D. Brion, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1681.
- 72 P. Stortz, Diplomarbeit 2001, Universität Karlsruhe, Tripeptid-verbrückte
Bisbrenzkatechin-Derivate: Potentielle Vorstufen für Metall-stabilisierte
Cyclopeptidmimetika.
- 73 M. Node, K. Nishide, K. Fuji, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4275.
- 74 J.S. Davies, C. Enjalbal, C. Nguyen, L. Al-Jamri, C. Naumer, *J. Chem. Soc., Perkin
Trans 1* **2000**, 2907.
- 75 R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1440.
- 76 F.G. Giancotti, E. Ruoslahti, *Science* **1999**, *295*, 1028.
R.O. Hynes, *Cell* **1992**, *69*, 11.
- 77 E. Ruoslahti, J.C. Reed, *Cell* **1994**, *77*, 477.
- 78 L. Marinelli, K.-E. Gottschalk, A. Meyer, E. Vovellino, H. Kessler, *J Med. Chem.* **2004**, *47*, 4166.
- 79 F.G. Giancotti, *Nature Cell Biol.* **2000**, *2*, E13.

- 80 J.-P. Xiong, T. Stehle, B. Diefenbach, R. Zhang, R. Dunker, D.L. Scott, A. Joachimiak, S.L. Goodman, M.A. Arnaout, *Science* **2001**, *294*, 339.
- 81 C. Dalvit, H. Widmer, G. Bovermann, R. Breckenridge, R. Metternich, *Eur. J. Biochem.* **1991**, *202*, 315.
R.M. Cooke, B.G. Carter, D.M.A. Martin, P. Murray-Rust, M.P. Weir, *Eur. J. Biochem.* **1991**, *202*, 323.
- 82 J.S. Davies, C. Enjalbal, C. Nguyen, L. Al-Jamri, C. Naumer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 2907.
- 83 L.-H. Zhang, J. A. Pesti, T. D. Costello, P. J. Sheeran, R. Uyeda, P. Ma, G. S. Kaufman, R. Ward, J. McMillan, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5180.
A. Dal Pozzo, L. Muzi, M. Moroni, R. Rondanin, R. de Castiglione, P. Bravo, M. Zanda, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6019.
J. Boer, D. Gottschling, A. Schuster, B. Holzmann, H. Kessler, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3988.
M. Royo, W. Van Den Nest, M. del Fresno, A. Frieden, D. Yahalom, M. Rosenblatt, M. Chorev, F. Albericio, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7387.
L. Belvisi, A. Bernardi, A. Chechia, L. Manzoni, D. Potenza, C. Scolastico, M. Castorina, A. Cupelli, G. Gianni, P. Carminati, C. Pisano, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1001.
- 84 E. Atherton, R.C. Sheppard, J.D. Wade, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 1060.
- 85 R.W. Jackson, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5163.
- 86 M.V. Bhatt, S.U. Kulkarni, *Synthesis* **1983**, 249
- 87 W.A. Kinney, H.R. Almond, J.Qi, C.E. Smith, R.J. Santulli, L. de Garavilla, P. Andrade-Gordon, D.S. Cho, A.M. Everson, M.A. Feinstein, P.A. Leung, B.E. Maryanoff, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3064.
- 88 A. Carotenuto, P. Grieco, P. Campiglia, E. Novellino, P. Rovero, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1652.
- 89 D. Pearson, J.E. Shively, B. R. Clark, I. I. Geschwind, M. Barkley. R.S. Nishioka, H.A. Bern, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, *77*, 5021.
- 90 R.S. Ames, H.M. Sarau, J.K. Chambers, R.N. Willette, N.V. Alyar, A.M. Romanic, C.S. Loudon, J.J. Foley, C.F. Sauermelch, R.W. Coatney, Z. Ao, J. Disa, S.D. Holmes, J.M. Stadel, J.D. Martin, W.-S. Liu, G.I. Glover, S. Wilson, D.E. McNulty, C.E. Ellis, N.A. Elshourbagy, U. Shabon, J.J. Trill, D.W.P. Hay, E. H. Ohlstein, D.J. Bergsma, S.A. Douglas, *Nature* **1999**, *401*, 282.
- 91 S. Flohr, M. Kurz, E. Kostenis, A. Brkovich, A. Fournier, T. Klabunde, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1799.
- 92 J. Salgado, S.L. Grage, L.H. Kondejewski, R.S. Hodges, R.N. McElhaney, A.S. Ulrich, *J. Biomol. NMR* **2001**, *1*.

- 93 L.H. Kondejewski, S.W. Farmer, D.S. Wishart, C.M. Kay, R.E.W. Hancock, R.S. Hodges, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 25261.
- 94 H.C.M. Neu, *Science* **1992**, *257*, 1064.
- 95 X. Bu, X. Wu, N.L.J. Ng, C.K. Mak, C. Qin, Z. Guo, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2681.
- 96 M. Kawai, R. Tanaka, H. Yamamura, K. Yasuda, S. Narita, H. Umemoto, S. Ando, T. Katsu, *Chem. Comm.* **2003**, 1264.
- 97 N. Nishino, T. Arai, J. Hayashida, H.I. Ogawa, H. Yamamoto, S. Yoshikawa, *Chem. Lett.* **1994**, 2435.
- 98 J. Hughes, T.W. Smith, H.W. Kosterlitz, L.A. Fothergill, B.A. Morgan, H.R. Morris, *Nature* **1975**, *258*, 577.
- 99 S.J. Paterson, L.E. Robson, H.W. Kosterlitz, *Brit. Med. Bull.* **1983**, *39*, 31.
- 100 K. Shreder, L. Zhang, T. Dang, T.L. Yaksh, H. Umeno, R. DeHaven, J. Daubert, M. Goodman, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2631.
- 101 Y. Rew, S. Malkmus, C. Svensson, T.L. Yaksh, N.N. Chung, P.W. Schiller, J.A. Cassel, R.N. DeVaven, M. Goodman, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3746.
- 102 D.L. Heyl, H.I. Mosberg, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1535.
- 103 Y. Rew, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8820.
- 104 J. Jones, *Synthese von Aminosäuren und Peptiden*, VCH, Weinheim **1995**.
- 105 M.J. Kelso, H.N. Hoang, W. Oliver, N. Sokolenko, D.R. March, T.G. Appleton, D.P. Fairlie, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 437.
- 106 M.J. Kelso, H.N. Hoang, T.G. Appleton, D.P. Fairlie, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10488.
- 107 J. P. Snyder, A.S. Lakdawala, M.J. Kelso, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 632.
- 108 N.C. Fletcher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1831.
- C. Kaes, A. Katz, M.W. Hosseini, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3553.
- 109 B. Imperiali, T.J. Prins, S.L. Fisher, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1613.
- R.P. Cheng, S.L. Fisher, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8940.
- 110 M.J. Kelso, R.L. Beyer, H.N. Hoang, A.S. Lakdawala, J.P. Snyder, W.V. Oliver, T.A. Robertson, T.G. Appleton, D.P. Fairlie, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4828.
- A. Torrado, G.K. Walkup, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 609.
- 111 E. Budzisz, M. Malecka, B. Nawrot, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1749.
- 112 M. Fujita, K. Ogura, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *148*, 249.
- P.J. Stang, B. Olenyuk, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 502.
- D.L. Caulder, K.N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 975.
- 113 Z.Qin, M.C. Jennings, R.J. Puddephatt, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1956.
- Z. Qin, M.C. Jennings, R.J. Puddephatt, *Chem. Comm.* **2002**, 354.

- ¹¹⁴ K. Barlos, D. Gatos, J. Kallitsis, G. Papaphotiu, P. Sotiriu, Y. Wenging, W. Schäfer, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3943.
K. Barlos, D. Gatos, S. Kapolos, G. Papaphotiu, W. Schäfer, Y. Wenqing, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3947.
- ¹¹⁵ K. Barlos, D. Gatos, W. Schäfer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 572.
- ¹¹⁶ B.X. Colasson, J.-P. Sauvage, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 1895.
- ¹¹⁷ M.R. Ghadiri, A.K. Fernholz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9633.
- ¹¹⁸ B. M. Bishop, D. G. McCafferty, B. W. Erickson, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4629.
- ¹¹⁹ B.P. Sullivan, D.J. Salmon, T.J. Meyer, *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 3334.
H. Chao, J.-G. Liu, C.-W. Jiang, L.-N. Ji, X.-Y. Li, C.-L. Feng, *Inorg. Chem. Comm.* **2001**, *4*, 45.
- ¹²⁰ M. Chavarot, S. Menage, O. Hamelin, F. Charnay, J. Pecaut, M. Fontecave, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4810.
A.-C. Laemmel, J.-P. Collin, J.-P. Sauvage, G. Accorsi, N. Armaroli, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 467.
- ¹²¹ D.J. Cardenas, P. Gavina, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2656.
F. Barigelletti, L. Flamigni, V. Balzani, J.-P. Collin, J.-P. Sauvage, A. Sour, E.C. Constable, A.M.W.C. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7692.
B.P. Saullivan, J.M. Calvert, T.J. Meyer, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 1404.
- ¹²² H.D.K. Drew, F.W. Pinkaerd, G.H. Preston, W. Wardlaw, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1895.
- ¹²³ J. McCormick, E.N. Jaynes, Jr., R.I. Kaplan, *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 216.
- ¹²⁴ W.H. Baddley, F. Basolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *13*, 2944.
- ¹²⁵ C. Dietrich-Buchecker, B. Colasson, M. Fujita, A. Hori, N. Geum, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5717.
D.K. Chand, M. Fujita, K. Biradha, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *Dalton Trans.* **2003**, 2750.
A. Hori, H. Kataoka, T. Okano, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Chem. Comm.* **2003**, 182.
M. Fujita, S. Nagao, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1649.
M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5645.
- ¹²⁶ G. Exarchos, S.D. Robinson, J.W. Steel, *Polyhedron* **2000**, *19*, 1511.
T.G. Appleton, M.A. Bennett, I.B. Tomkins, *J. Chem. Soc. Dalton* **1974**, 439.
- ¹²⁷ C.A. Schalley, T. Müller, P. Linnartz, M. Witt, M. Schäfer, A. Lützen, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3539.
P.J. Stang, D.H. Cao, S. Saito, A.M. Arif, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6273.
P.J. Stang, D.H. Cao, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4981.
- ¹²⁸ F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie*, 2. Auflage, Teubner Verlag Stuttgart 1992.

- ¹²⁹ D. Philipp, J.F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *180*, 1242.
- ¹³⁰ L. Hogg, D.A. Leigh, P.J. Lusby, A. Morelli, S. Parson, J.K.Y. Wong, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1237.
- ¹³¹ A. Kapurniotu, R. Kayed, J.W. Taylor, W. Voelter, *Eur. J. Biochem.* **1999**, *265*, 606.
A. Kazantzis, M. Waldner, J.W. Taylor, A. Kapurniotu, *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 780.
J.W. Taylor, Q.K. Jin, M. Sbacchi, L. Wang, P. Belfiore, M. Garnier, A. Kazantzis, A. Kapurniotu, P.F. Zaratini, M.A. Scheideler, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1108.
- ¹³² A. Kapurniotu, A. Buck, M. Weber, A. Schmauder, T. Hirsch, J. Bernhagen, M. Tatarek-Nossol, *Chemistry & Biology* **2003**, *10*, 149.
A. Kapurniotu, *Biopolymers* **2001**, *60*, 438.
M. Krampert, J. Bernhagen, J. Schmucker, A. Horn, A. Schmauder, H. Brunner, W. Voelter, A. Kapurniotu, *Chemistry & Biology* **2000**, *11*, 855.
R. Kayed, J. Bernhagen, N. Greenfield, K. Sweimeh, H. Brunner, W. Voelter, A. Kapurniotu, *J. Mol. Biol.* **1999**, *287*, 781.
K. Tenidis, M. Waldner, J. Bernhagen, W. Fischle, M. Bergmann, M. Weber, M.-L. Merkle, W. Voelter, H. Brunner, A. Kapurniotu, *J. Mol. Biol.* **2000**, *295*, 1055.
A. Kapurniotu, A. Schmauder, K. Tenidis, *J. Mol. Biol.* **2002**, *315*, 339.

Dank

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich beim Erstellen dieser Arbeit unterstützt haben:

Prof. Dr. M. Albrecht danke ich für die interessante Themenstellung, zahlreichen Diskussionen und die freundliche Unterstützung.

Meinen Kollegen Dr. Jeanette Zauner, Dr. Karen Witt, Rainer Nolting, Sabrina Dehn, Yeni, Sören Schmid, Ingo Janser und nicht zuletzt Marita de Groot danke ich für die gute Zusammenarbeit, die die Arbeit im Labor um vieles erleichtert hat.

Frau Müller und Herrn Dr. Runsink danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren, Frau Küpper, Frau Dittmer und Frau Schellenberg für das Anfertigen der IR-Spektren und massenspektrometrische Untersuchungen, Frau Schleep danke ich für die Durchführung der Elementaranalysen.

Für die Durchführung der ESI-Massenspektren danke ich besonders Herrn Dr. Weis vom Institut für Physikalische Chemie der Universität (TH) Karlsruhe und Frau Dr. Engeser und Herrn Dr. Schalley vom Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn.

Weiterhin danke ich allen Laboranten, Auszubildenden und Studenten, die meine Arbeit während der letzten Jahre begleitet haben und die mir stets eine sehr große Hilfe waren. Besonders erwähnt sollen hier Marita de Groot und Miriam Baumert werden.

Ferner danke ich Dr. Anke Müller-Hüwen, Sabrina Dehn und Rainer Nolting für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Matthias, Thomas, Irene, Alexander und Anke danke ich für die tolle Eingliederung in Aachen.

Ich danke meiner gesamten Familie und allen meinen Freunden die mich durch allen Höhen und Tiefen dieser Arbeit begleitet haben.

Lebenslauf

Name: Patrick Stortz
Geburtsdatum / Ort: 15. Oktober 1974 in Oberkirch
Familienstand: ledig

Schulbildung

09/1985 - 06/1991 Realschule Renchen, Abschluss: Mittlere Reife
08/1991 - 06/1994 Technisches Gymnasium Offenburg

Zivildienst

11/1994 - 12/1995 "Fachklinik für alkoholranke Männer Haus Renchtal"
in Renchen

Hochschulausbildung:

04/1996 – 12/2001 Chemiestudium an der Universität (TH) Karlsruhe
04/1996 – 10/1998 Grundstudium
10/1998 mündliche Diplomvorprüfung
10/1998 – 04/2001 Hauptstudium
06/2001 – 11/2001 Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie an der
Universität (TH) Karlsruhe unter der Leitung von Prof. Dr. M.
Albrecht zum Thema: „*Tripeptid-verbrückte Bisbrenzkatechin-
Derivate: Potentielle Vorstufen für Metall-stabilisierte
Cyclopeptidmimetika*“
12/2001 Abschluss zum Diplomchemiker an der Universität (TH)
Karlsruhe
01/2002 – 05/2002 Promotion am Institut für Organische Chemie an der Universität
(TH) Karlsruhe unter der Leitung von Prof. Dr. M. Albrecht zum
Thema: „*Metallacyclopeptide*“
06/2002 – 12/2004 Fortführung der Promotion am Institut für Organische Chemie
der RWTH Aachen unter der Leitung von Prof. Dr. M. Albrecht
10.12.2004 mündliche Doktorprüfung

