

**Photo-Elektronen-Transfer-Induzierte Reaktionen von**  
**Phthalimiden, Succin- und Maleimiden:**  
**Synthesen von Pyrrolizidinen und**  
**cyclischen Peptiden**

**Inaugural-Dissertation**

zur  
Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
**Thomas Heinrich**  
aus Neuss

Köln 2002

Berichtersteller:

Prof. Dr. A. G. Griesbeck  
Prof. Dr. H. G. Schmalz

Tag der mündlichen Prüfung:

29. 05. 2002

*Die allgemeine Annahme, nach der Erfolg Menschen dadurch verdirbt, dass er sie eitel, egoistisch und selbstzufrieden macht, ist ein Irrtum. Im Gegenteil: in den meisten Fällen macht er sie bescheiden, tolerant und liebenswürdig. Misserfolg verbittert Menschen und macht sie grausam.*

(William Somerset Maugham)

---

## Erläuterungen

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Juni 1999 bis April 2002 angefertigt.

Die Literaturhinweise werden in eckigen, hochgestellten Klammern, chemische Verbindungen durch fettgedruckte, arabische Ziffern gekennzeichnet. Gleichungen, Tabellen, Abbildungen und Schemata sind durch zwei durch einen Punkt getrennte Zahlen gekennzeichnet. Die erste Zahl bezieht sich auf das jeweilige Kapitel (z. B. „1“ = Kenntnisstand), während die zweite Zahl eine fortlaufende Numerierung in diesem Kapitel darstellt. Die im Ergebnisteil erwähnten Versuche (*Versuch ...*) sind unter dieser Numerierung im Experimentalteil wiederzufinden. Dort befindet sich auch ein Hinweis auf das entsprechende Laborjournal. Dabei wurden folgende Abkürzungen verwendet:

P1 (Muhamet Schabi), P2 (Axel Heidtmann), P3 (Raman Arikaba), P4 (Arne Molis), P5 (Ingo Spahn), P6 (Sandra Engelskirchen), P7 (Laura LeClerkle) und TH (Thomas Heinrich)

Am Ende eines jeden Kapitels befinden sich Ausklapptafeln, auf denen eine Übersicht der numerierten Verbindungen gegeben wird.

Die derivatisierten Aminosäuren wurden entsprechend der Schutzgruppenchemie benannt und die Aminosäuren gemäß der Aminosäurenchemie abgekürzt.

Folgende Abkürzungen wurden verwendet:

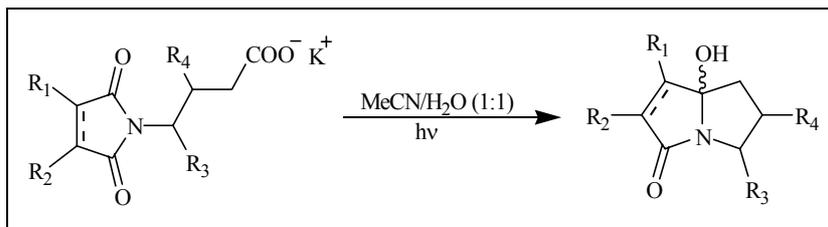
A	Akzeptor
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
ber.	berechnet
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
BR	Biradikal
br.	breit
D, Do	Donor
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCHA	Dicyclohexylamin
d.e.	diastereoisomeric excess
DMAP	<i>N, N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

---

EA	Ethylacetat (Essigester)
ET	Elektronentransfer
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde
ISC	Intersystem Crossing
kat.	katalytisch
Me	Methyl
min	Minute
MTM	Methylthiomethyl
MTE	Methylthioethyl
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
PDC	Photodecarboxylierung
PET	photoinduzierter Elektronentransfer
Ph	Phenyl
Pht	Phthaloyl
RET	Rückelektronentransfer
R.T.	Raumtemperatur
S	Singulettzustand
Sens.	Sensibilisator
Smp.	Schmelzpunkt
T	Triplettzustand
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Toluol
verd.	verdeckt
Vol	Volumen
Z	Benzyloxycarbonyl
*	angeregter Zustand
$\Phi$	Quantenausbeute
$\tau$	Lebensdauer

# Kapitel I

## Synthese von Pyrrolizidinen



## Inhaltsverzeichnis

### Synthese von Pyrrolizidinen

#### Kurzzusammenfassung

#### Abstract

#### Zusammenfassung I

#### Summary VI

<b>1</b>	<b>Kenntnisstand</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Spektroskopische Eigenschaften der Carbonylgruppe</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Photochemie von Carbonylverbindungen</b>	<b>2</b>
<b>1.2.1</b>	<b>Norrish-Typ-I-Reaktion</b>	<b>3</b>
<b>1.2.2</b>	<b>Norrish-Typ-II-Reaktion</b>	<b>4</b>
<b>1.2.3</b>	<b>Photoreduktion</b>	<b>5</b>
<b>1.2.4</b>	<b>Paternò-Büchi-Reaktion ( [2+2]-Cycloaddition )</b>	<b>6</b>
<b>1.3</b>	<b>Spektroskopische Eigenschaften von Phthalimiden, Succinimiden und Maleimiden</b>	<b>6</b>
<b>1.4</b>	<b>Energieübertragung und Elektronen-Transfer</b>	<b>9</b>
<b>1.4.1</b>	<b>Energieübertragung</b>	<b>9</b>
1.4.1.1	Strahlungsmechanismus oder trivialer Mechanismus	9
1.4.1.2	Coulomb-Mechanismus (Resonanz-Mechanismus, Dipol-Dipol-Mechanismus)	10
1.4.1.3	Austauschmechanismus	11
1.4.1.4	Energiewanderung (Energy hopping)	12
1.4.1.5	Triplet-Triplett-Annihilierung	12
<b>1.4.2</b>	<b>Photoinduzierter Elektronen-Transfer</b>	<b>12</b>
<b>1.5</b>	<b>Inter- und Intramolekulare Photoreaktionen von Maleimiden</b>	<b>16</b>
<b>1.5.1</b>	<b>Photoreaktionen von Maleimiden mit Polymeren</b>	<b>16</b>
<b>1.5.2</b>	<b>Photoreaktionen von Maleimiden mit Alkoholen</b>	<b>17</b>
<b>1.5.3</b>	<b>Photoreaktionen von Maleimiden mit Alkenen</b>	<b>17</b>

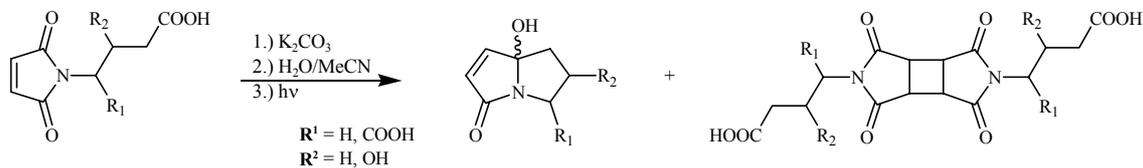
<b>1.5.4 Photoreaktionen von Maleimiden mit <math>\alpha</math>-trimethylsilierten Elektronen donatoren<sup>1</sup></b>	<b>18</b>
<b>1.6 Inter- und Intramolekulare Photoreaktionen von Succinimiden</b>	<b>19</b>
1.6.1 Photoreaktionen von Succinimiden mit Ethern	19
1.6.2 Photoreaktionen von Succinimiden mit Aminen	20
<b>1.7 Inter- und Intramolekulare Photoreaktionen von Phthalimiden</b>	<b>21</b>
1.7.1 Photoreaktionen von Phthalimiden mit Aromaten	21
1.7.2 Photoreaktionen von Phthalimiden mit Alkenen	23
1.7.3 Photoreaktionen von Phthalimiden mit Aminen	24
1.7.4 Photoreaktionen von Phthalimiden mit Alkoholen und Ethern	26
1.7.5 Photoreaktionen von Phthalimiden mit Thioethern	28
1.7.6 Photoreaktionen von Phthalimiden mit Carboxylaten	29
1.7.7 Photoreaktionen von Phthalimiden mit Anthranilsäurederivaten	32
<b>1.8 Pyrrolizidine</b>	<b>33</b>
1.8.1 Verwendung und Wirkung der Pyrrolizidine	34
1.8.2 Indolizidine	35
1.8.2.1 Pumiliotoxine	35
1.8.2.2 Castanospermin	36
1.8.3 Synthese der Pyrrolizidine	37
<b>2 Aufgabenstellung</b>	<b>39</b>
<b>3 Ergebnisteil</b>	<b>40</b>
3.1 Erläuterungen zur verwendeten Kurzschreibweise	40
3.2 Synthese der Ausgangsverbindungen	41
3.2.1 Synthese der Aminosäureester	41
3.2.1.1 Darstellung von L-Glutaminsäure- $\alpha$ -methylester	42
3.2.1.2 Umsetzung von S-5-Hydroxymethyl-2-pyrrolidinon	43
3.2.1.3 Synthese eines Nefkens-analogen Reagenz für Maleimide	43
3.2.2 Synthese der Maleinsäuremonoamide	44
3.2.3 Synthese der Maleimidoalkylcarbonsäuren	47
3.2.4 Synthese der N-Phthalimidocarbonsäuren	51

<b>3.2.5</b>	<b>Synthese der Succinimidoalkylcarbonsäuren</b>	<b>55</b>
<b>3.2.6</b>	<b>Synthese der Weinsäureimide</b>	<b>56</b>
<b>3.2.7</b>	<b>Synthese der Dibenzoyl-L-weinsäurederivate</b>	<b>56</b>
<b>3.2.8</b>	<b>Synthese der Diacetyl-L-weinsäurederivate</b>	<b>57</b>
<b>3.2.9</b>	<b>Synthese der Acetyl-L-äpfelsäurederivate</b>	<b>58</b>
<b>3.2.10</b>	<b>Synthese der Ausgangsprodukte für die Festkörperbelichtungen</b>	<b>59</b>
<b>3.3</b>	<b>Photochemische Reaktionen</b>	<b>63</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Photoelektronentransferreaktionen</b>	<b>63</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Photochemische Reaktionen der Maleimide und Phthalimide</b>	<b>63</b>
<b>3.3.3</b>	<b>Photochemische Reaktionen der Succinimide</b>	<b>81</b>
<b>3.3.4</b>	<b>Photochemische Reaktionen an Festkörpern</b>	<b>85</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>86</b>
<b>4.1</b>	<b>Synthese der Ausgangsverbindungen</b>	<b>86</b>
<b>4.1.1</b>	<b>Synthese der Imidoalkylcarbonsäuren</b>	<b>86</b>
4.1.1.1	Synthese der Maleimidoalkylcarbonsäuren	86
4.1.1.2	Synthese der Phthalimidoalkylcarbonsäuren	88
4.1.1.3	Synthese der Succinimidoalkylcarbonsäuren	88
<b>4.2</b>	<b>Photochemische Reaktionen</b>	<b>89</b>
<b>4.2.1</b>	<b>Photoreaktionen der Maleimidoalkylcarbonsäuren</b>	<b>92</b>
4.2.1.1	Konkurrenz zwischen inter- und intramolekularer Reaktion	92
4.2.1.2	Einfluss der Konzentration	97
4.2.1.3	Einfluss von starren Spacern	97
4.2.1.4	Einfluss des Lösungsmittels	99
4.2.1.5	Einfluss der Ringgröße	102
4.2.1.6	Einfluss des Kaliumions	103
4.2.1.7	Reaktionen an Pyrrolizidinen: Darstellung von Dihydropyrrolam A	104
<b>4.2.2</b>	<b>Photoreaktionen der Succinimidoalkylcarbonsäuren</b>	<b>105</b>
<b>4.2.3</b>	<b>Photoreaktionen an Festkörpern</b>	<b>106</b>
<b>5</b>	<b>Ausblick</b>	<b>108</b>

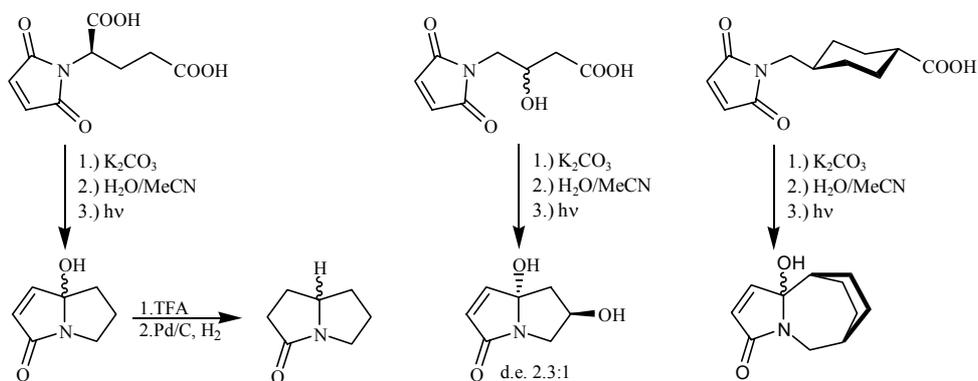
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>110</b>
6.1	Allgemeine Methoden	110
6.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	115
6.3	Darstellung der Ausgangsverbindungen	120
6.3.1	Synthese der Aminosäureester	120
6.3.2	Synthese der Maleinsäuremonoamide	129
6.3.3	Synthese der Maleimidoalkylcarbonsäuren	137
6.3.4	Synthese der Phthalimidoalkylcarbonsäuren	149
6.3.5	Synthese der Succinimidoalkylcarbonsäuren	156
6.3.6	Synthese der Weinsäureimide	157
6.3.7	Synthese der Dibenzoyl-L-weinsäureaminosäuren	158
6.3.8	Synthese der Diacetyl-L-weinsäureaminosäuren	163
6.3.9	Synthese der Acetyläpfelsäureaminosäuren	166
6.3.10	Synthese der Ausgangsbedingungen für die Festkörperbelichtungen	169
6.4	Photochemische Reaktionen	174
6.4.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift	174
6.4.2	Photochemische Reaktionen der Maleimide	175
6.4.3	Photochemische Reaktionen der Phthalimide	189
6.4.4	Photochemische Reaktionen der Succinimide	195
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>198</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>203</b>

## Kurzzusammenfassung

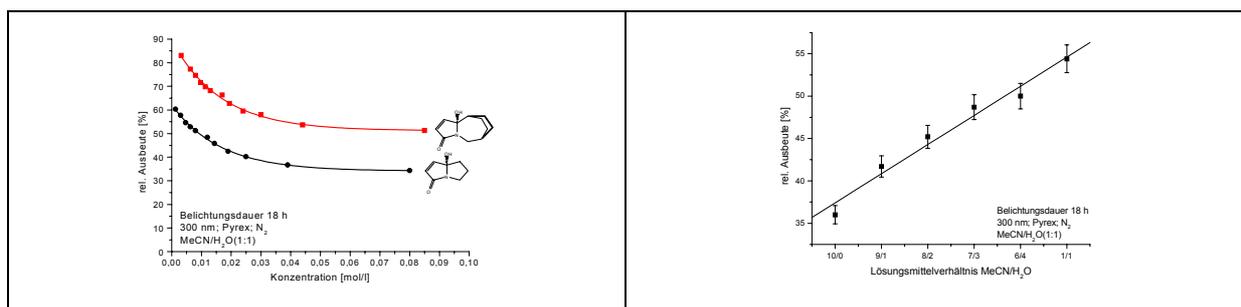
Durch die Anwendung der decarboxylierenden Photocyclisierung auf *N*-Maleimidoalkyl-carbonsäuren konnte eine neue Methode zur Synthese von Pyrrolizidinen entwickelt werden.



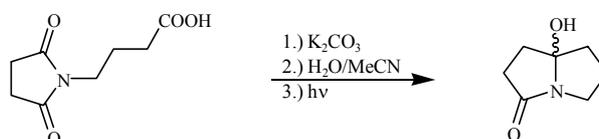
Durch die Verwendung von chiralen und cyclischen Aminosäuren konnten dihydroxylierte Pyrrolizidine und komplexe Ringsysteme erhalten werden.



Es konnte gezeigt werden, daß die Bildung des intermolekularen Konkurrenzproduktes, des [2+2]-Cycloaddukts ausschließlich über einen angeregten Triplett-Zustand erfolgt. Durch Variation des Lösungsmittelgemisches und Verdünnungsexperimente konnte dieser intermolekulare Reaktionspfad fast vollständig zugunsten der intramolekularen Cyclisierung unterdrückt werden.

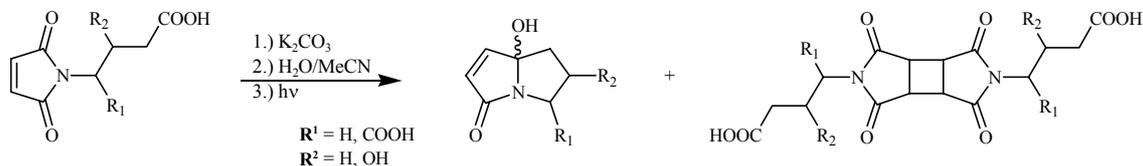


Durch den Einsatz von 4-Succinimidobuttersäure gelang in einer 1-Stufen-Reaktion die Synthese des *Pyrrolam C*.

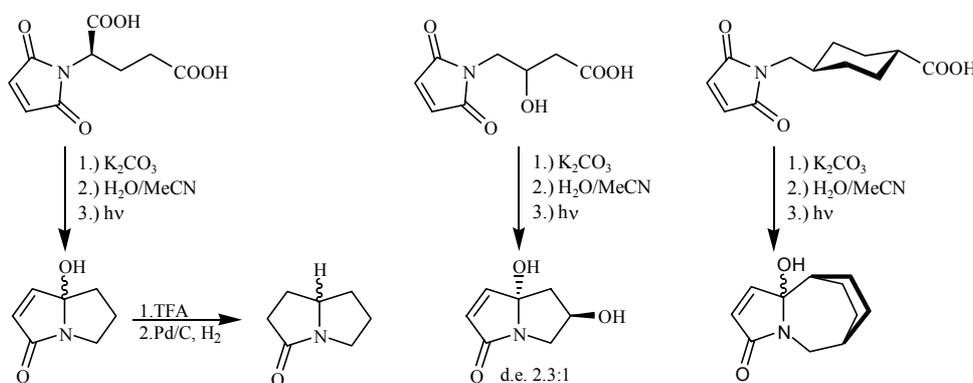


Abstract

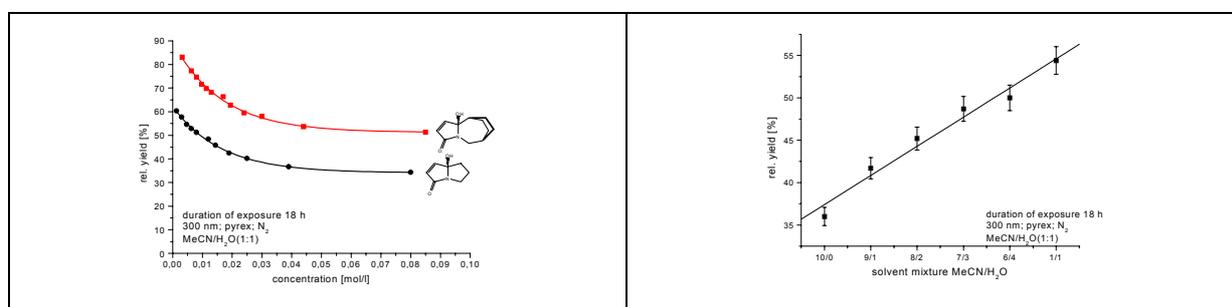
A new method for the synthesis of pyrrolizidines was developed by use of the decarboxylative photocyclization reaction.



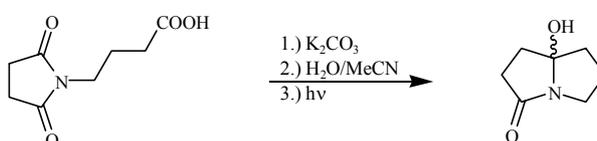
Chiral acyclic and cyclic amino acids were transformed into dihydroxylated pyrrolizidines and complex ring systems.



The formation of the intermolecular [2+2]-cycloaddition product occurs via the excited triplet state. This intermolecular reaction path could be suppressed by variation of the solvent mixture and dilution experiments almost completely in favor of the intramolecular cyclization.

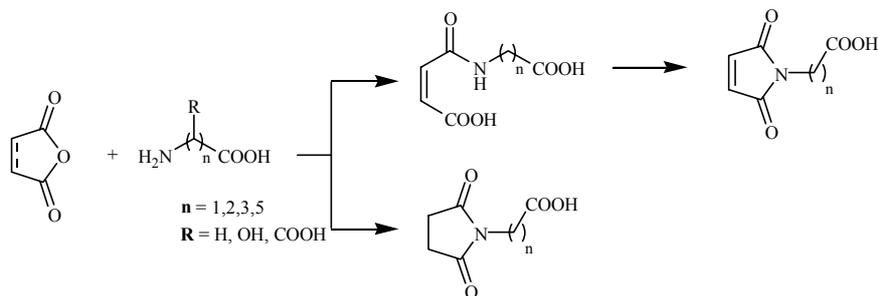


*Pyrrolam C* was synthesized in a one-step reaction from 4-succinimidobutyric acid.



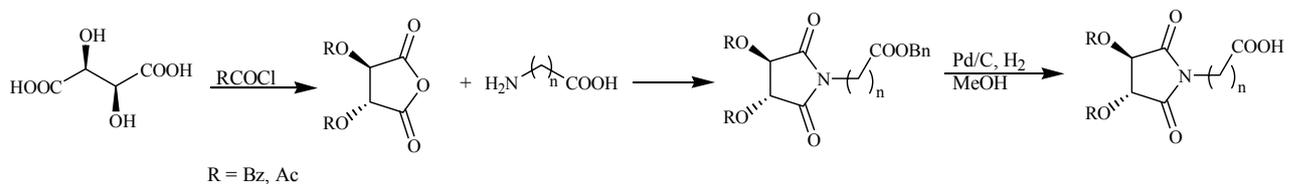
## Zusammenfassung

Durch die Anwendung der decarboxylierenden Photocyclisierung auf *N*-Maleimidoalkylcarbonsäuren konnte eine neue Methode zur Synthese von Pyrrolizidinen gefunden werden. Die Synthese der Ausgangsverbindungen beinhaltet eine zweistufige Synthese. Kondensation einer Aminosäure mit Maleinsäure- oder Bernsteinsäureanhydrid zu Maleinsäuremonoamiden und darauffolgendem Ringschluß zu  $\omega$ -Maleimidoalkylcarbonsäuren oder direkter Kondensation zu  $\omega$ -Succinimidoalkylcarbonsäuren



Schema I

Die geschützten Wein- bzw. Äpfelsäurederivate wurden abweichend in einer vierstufigen Synthese ausgehend von *L*-Wein- bzw. *L*-Äpfelsäure hergestellt.

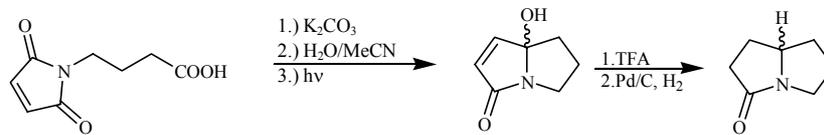


Schema II

Zur Cyclisierung wurden die erhaltenen  $\omega$ -Maleimido- und  $\omega$ -Succinimidoalkylcarbonsäuren mit 1 Äq. Kaliumcarbonat in einem 1:1-Gemisch aus Wasser und Aceton belichtet. Als Schlüsselschritt wird ein photochemisch induzierter Elektronentransfer (PET) vom Carboxylat auf das angeregte Maleimid/Succinimid postuliert.

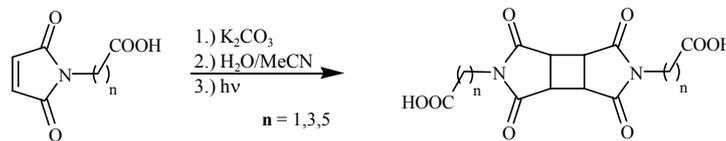
## Zusammenfassung Kapitel I

Aus den Maleimiden wurden ungesättigte Pyrrolizidine erhalten, die in zwei Reaktionsschritten sehr einfach in die gesättigten Analoga überführt werden können.



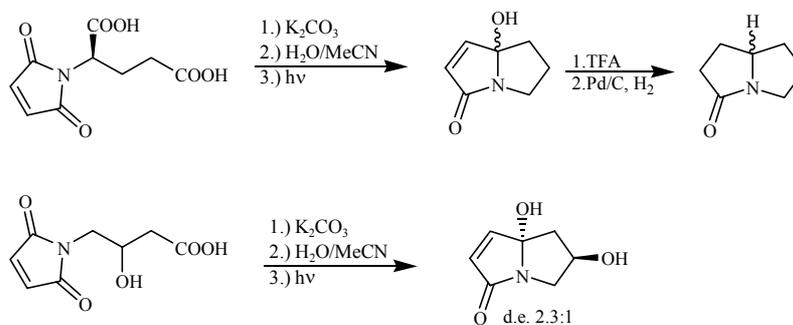
Schema III

Als Konkurrenzreaktion tritt meistens eine intermolekulare [2+2]-Cycloaddition auf, die wie Untersuchungen mit Triplettensensibilisatoren zeigen konnten, ausschließlich über einen angeregten Triplett-Zustand abläuft.



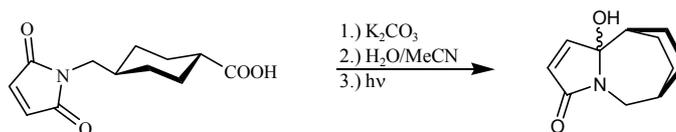
Schema IV

Durch den Einsatz chiraler Aminosäuren konnten dihydroxylierte Pyrrolizidine erhalten werden.



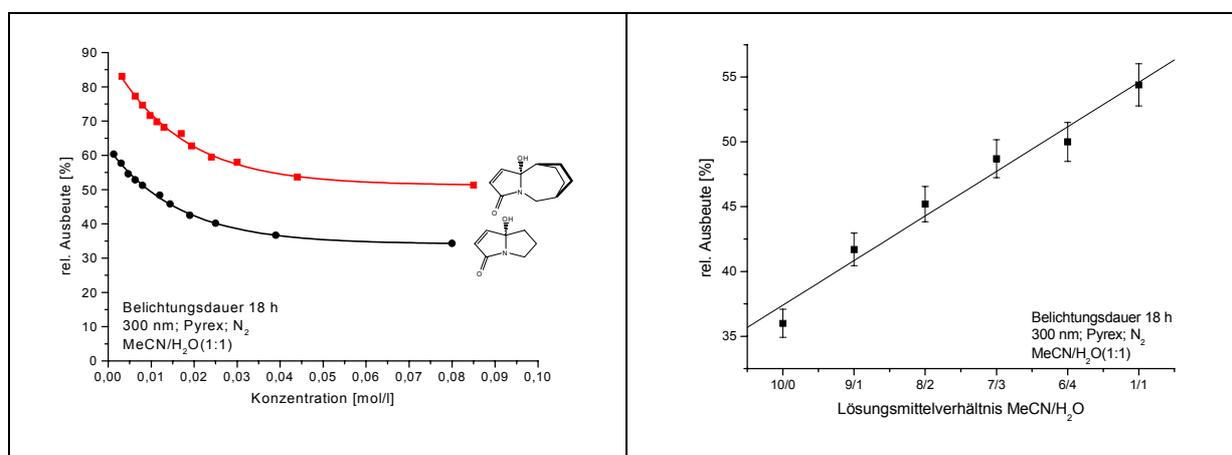
Schema V

Für die Cyclisierung der *konformativ* eingeschränkten *N*-Maleoyltranexamsäure wird ein through-bond Elektronentransfer postuliert, der nach Decarboxylierung und Protonierung zu einem biradikalischen Intermediat führt, das im Sinne eines „Harpooning“ Mechanismus unter Änderung der Konformation zum Produkt abreagiert.



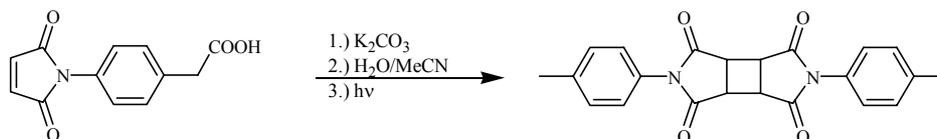
Schema VI

Durch Variation des Lösungsmittelgemisches und Verdünnungsexperimente konnte der intermolekulare Reaktionspfad der [2+2]-Cycloaddition fast vollständig zugunsten der intramolekularen Cyclisierung unterdrückt werden.



Schema VII

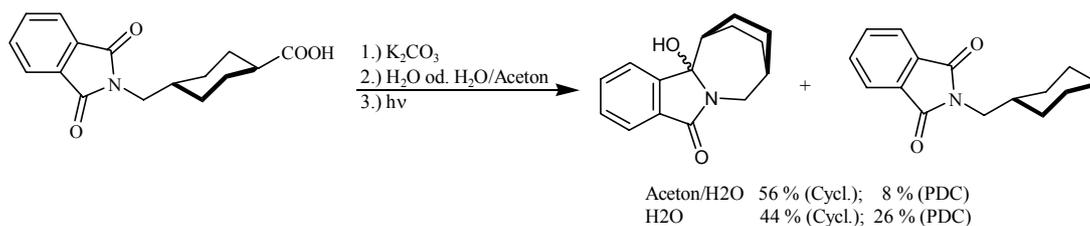
Bei der Belichtung von 4-Maleimidophenyllessigsäure und 4-Maleimidomethylbenzoesäure als aromatische Analoga des Tranexamderivates wurde nur bei der Belichtung der 4-Maleimidophenyllessigsäure Photoreaktivität beobachtet. Die Bildung von Cyclisierungsprodukten analog zur Belichtung von *N*-Maleoyltranexamsäure kann bei diesen Reaktionen aufgrund der Planarität des aromatischen Spacers, welche ein Umklappen der Konformation verhindert, nicht erfolgen. Auch hier muß in diesem Fall der formale Rückelektronentransfer durch einen *through-bond* Elektronentransfer erfolgen.



Schema VIII

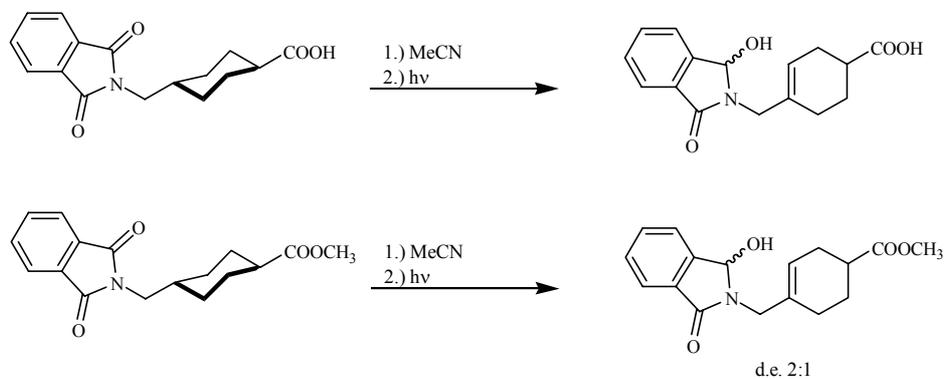
## Zusammenfassung Kapitel I

Bei Untersuchungen des Lösungsmiteleinfluß auf die Photoreaktion der *N*-Phthaloyltranexamsäure und ihres Methylesters konnte gezeigt werden, dass die Cyclisierung über einen angeregten Triplett-Zustand verläuft. In reinem Wasser beobachtet man jedoch auch die Bildung eines größeren Abteils des Photodecarboxylierungsproduktes. Untersuchungen mit Zeitaufgelöster UV/VIS-Spektroskopie zeigten, dass bei Belichtung in reinem Wasser die Bildung des Cyclisierungsproduktes aus dem  $^3n\pi^*$ -Zustand erfolgt, wohingegen bei der Belichtung in Aceton/Wasser-Gemischen die Cyclisierung  $^3\pi\pi^*$ -Zustand erfolgt.



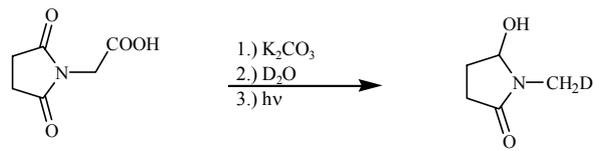
Schema IX

Bei der Belichtung der Phthaloyltranexamsäure bzw. des Methylesters in reinem Acetonitril wurden durch H-Abstraktion über einen angeregten Singulett-Zustand die Photoreduktionsprodukte gebildet.



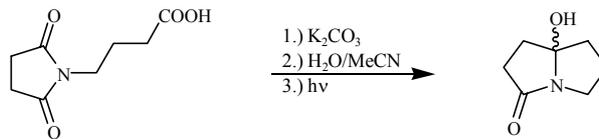
Schema X

Belichtungen der Succinimide bei 254 nm ergaben Photodecarboxylierungs- und Cyclisierungsprodukte. Bei der Belichtung des Succinylglycin in Deuteriumoxid wurde Einbau des Deuteriums in das Photodecarboxylierungsprodukt beobachtet.



Schema XI

Ausgehend von N-Succinyl- $\gamma$ -aminobuttersäure wurde in einer Einstufen-Reaktion der Naturstoff *Pyrrolam C* erhalten.

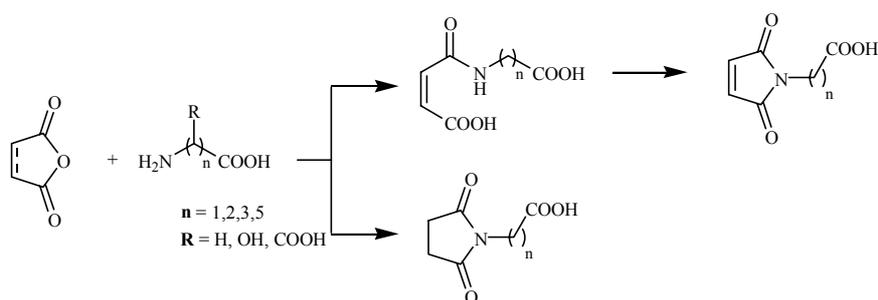


Schema XII

## Summary

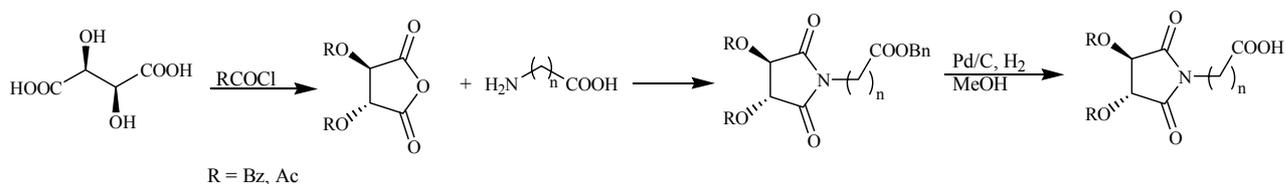
A new method for the synthesis of pyrrolizidines was developed by use of the decarboxylative photocyclization reaction.

The synthesis of the starting materials consists of a two-step synthesis. Condensation of the amino acid with maleic acid anhydride gave the corresponding maleic acid monoamides which were cyclized to give the maleimidoalkylcarboxylic acids. Direct condensation of succinic anhydride with an amino acid gave the *N*-succinimido-alkylcarboxylic acids.



Scheme I

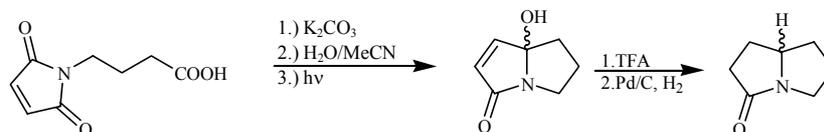
The O-protected tartaric- or malic acid derivatives were synthesized deviating in a four-step synthesis on the basis of *L*-tartaric- or *L*-malic acid, respectively.



Scheme II

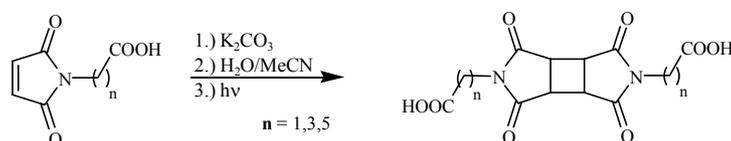
For the cyclization reaction, the *N*-maleimido- and *N*-succinimidoalkylcarboxylic acids were irradiated in the presence of 1 eq of potassium carbonate in a 1:1 mixture of acetonitrile and water. A photochemical induced electron transfer (PET) from the carboxylate anion to the electronically excited maleimide/succinimide is postulated as the key step.

Starting with the maleimides, unsaturated pyrrolizidines were received, which could be transferred in two reaction steps into the corresponding saturated products.



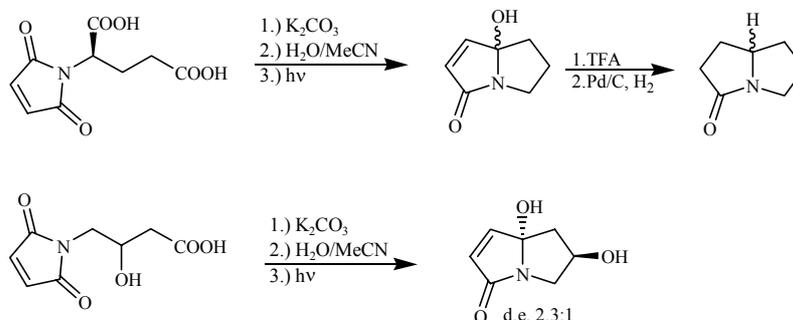
Scheme III

As competition reaction an intermolecular [2+2]-cycloaddition occurs, which was conducted exclusively via the excited triplet state, as experiments with triplet sensitizers could show.



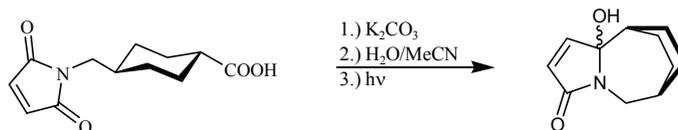
Scheme IV

Dihydroxylated pyrrolizidines could be received by applying chiral amino acids.



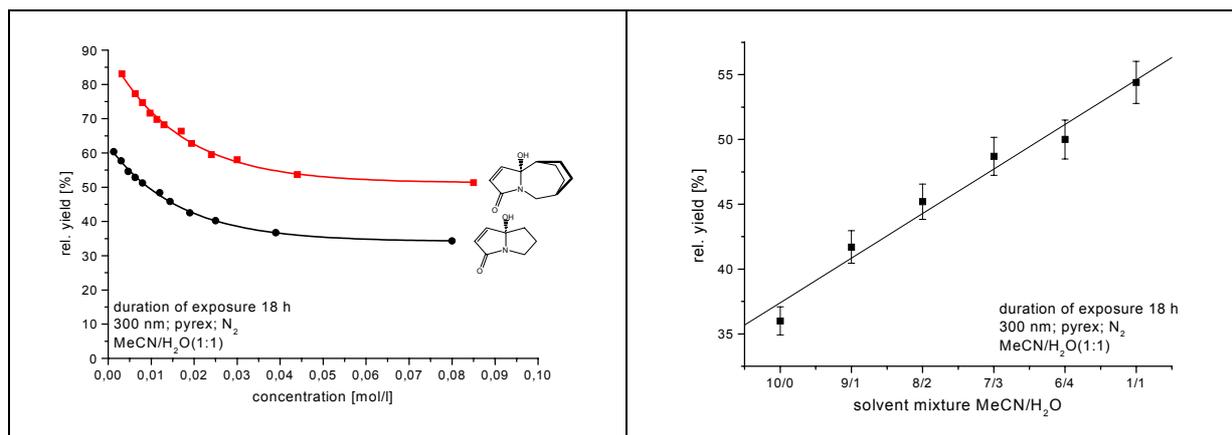
Scheme V

For the cyclization of the *conformationally restricted* *N*-maleoyl tranexamic acid a *through bond* electron transfer is postulated which leads to a biradical intermediate after decarboxylation and protonation. The biradical combination proceeds by an "harpooning" mechanism with conformational rearrangement.



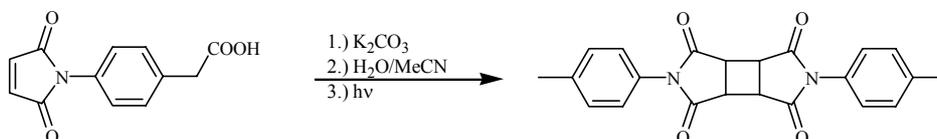
Scheme VI

The intermolecular reaction path could be suppressed by the solvent mixture variation and solvent dilution, eventually leading to a highly selective intramolecular cyclisation.



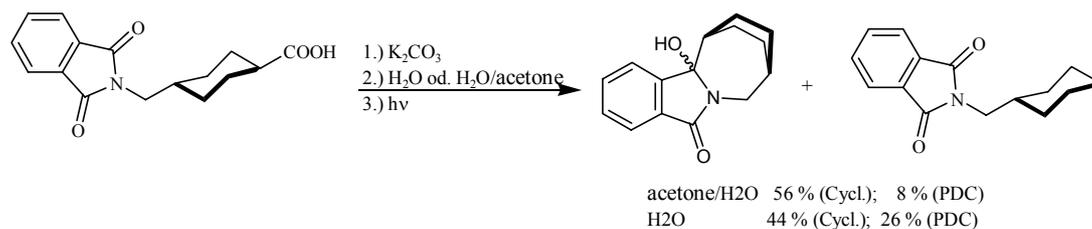
Scheme VII

From the analogous substrates to the tranexamic derivate, 4-maleimidophenylacetic acid and 4-maleimidomethylbenzoic acid photochemical reactivity was observed only for the 4-maleimidophenylacetic acid. The formation of cyclization products similar to that from *N*-maleoyl tranexamic acid cannot occur with these substrates due to the planar aromatic spacer, which prevents a turning of the conformational flexibility. The benzylic radical is stabilized and formal back electron transfer proceeds via a *through bond* electron transfer.



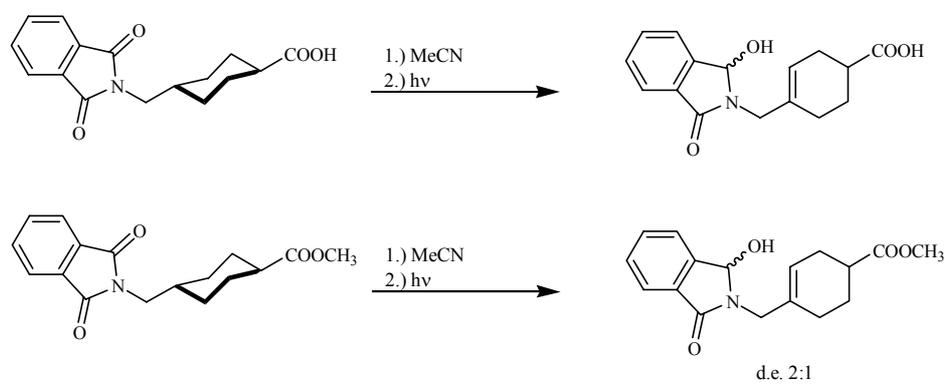
Scheme VIII

Investigations of the solvent influence on the photoreaktion of the *N*-phthaloyl tranexamic acid and its methyl ester showed that cyclization proceeds via the excited triplet state. In water, formation of the simple photodecarboxylation product was observed. Investigations by time-resolved UV/VIS spectroscopy showed that cyclization is initiated from the  $^3n\pi^*$ -state whereas in acetone/water mixtures the cyclization is initiated from the  $^3\pi\pi^*$ -state.



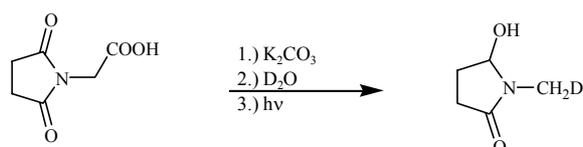
Scheme IX

Photoreduction products were formed during irradiation of phthaloyl tranexamic acid or its methyl ester in acetonitrile.



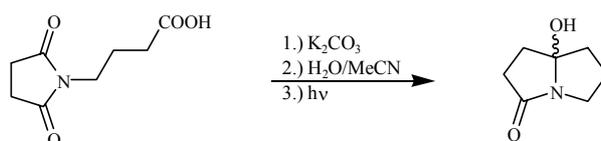
Scheme X

Deuterium incorporation was observed in the photoirradiation of succinyl glycine in  $D_2O$ .



Scheme XI

Starting from *N*-succinyl- $\gamma$ -aminobutyric acid, the natural pyrrolizidine *Pyrrolam C* was obtained in a one-step reaction.



Scheme XII

# 1 Kenntnisstand

„Die Wissenschaft muß auf Magie verzichten und dennoch an Wunder glauben.“ (G. B. Shaw)

## 1.1 Spektroskopische Eigenschaften der Carbonylgruppe<sup>[1, 2, 3, 4]</sup>

Das Elektronensystem der Carbonylgruppe lässt sich durch kurzwellige elektromagnetische Strahlung in verschiedene Zustände anregen (Abbildung 1.1). Bestrahlt man eine alkylsubstituierte Carbonylgruppe mit einer Wellenlänge von 180 – 200 nm, so erfolgt ein  $\pi\pi^*$ -Übergang mit einem Extinktionskoeffizienten  $\epsilon$  von  $10^2$  bis  $10^5$ . Durch die hochenergetische Strahlung erfolgt selten eine selektive Anregung, da sich meist eine rasche interne Konversion anschließt. Somit besitzen diese Übergänge in der Photochemie nur eine untergeordnete Bedeutung.

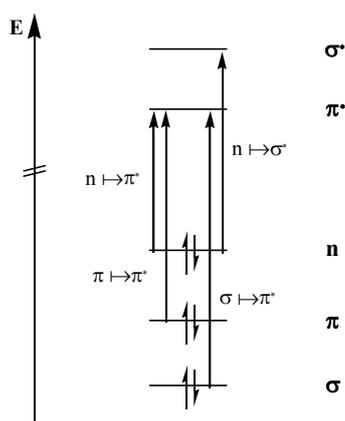


Abbildung 1.1: Orbitalenergieschema einer Carbonylgruppe.

Photochemisch interessanter sind die  $n\pi^*$ -Übergänge, da hierbei die Anregung sehr viel selektiver erfolgen kann. Sie erfolgt bei alkylsubstituierten Carbonylgruppen bei einer Wellenlänge von etwa 270 – 300 nm. Da diese Übergänge symmetrieverboten sind, besitzen sie sehr viel kleinere Extinktionskoeffizienten von etwa 5 – 20, in seltenen Fällen bis 100 (ungesättigte Carbonylverbindungen weisen  $n\pi^*$ -Übergänge im Bereich von 300 – 350 nm auf, wobei die Intensität um den

Faktor 5 – 10 erhöht ist). Die geringe Intensität lässt sich durch Betrachtung der lokalen Symmetrie beschreiben. Der Übergang eines Elektrons aus einem n-Orbital in das  $\pi^*$ -Orbital ist dipolverboten, da keine der drei Komponenten des Übergangsmomentes eine totalsymmetrische Komponente enthält. Dies gilt allerdings nur für den Formaldehyd, die einfachste Carbonylverbindung. Die Übergänge für Carbonylverbindungen mit geringerer Symmetrie lassen sich nicht so einfach beschreiben, jedoch besitzt das n-Orbital im wesentlichen p-Charakter. Somit weist die Überlappungsdichte bei diesen Molekülen praktisch kein Dipolmoment, aber ein Quadrupolmoment auf.

Substituenten an der Carbonylgruppe wirken sich wie folgt aus :

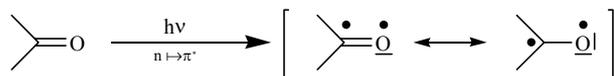
Durch zusätzliche Konjugation wird die Energie des HOMO (n-Orbital) erhöht und die des LUMO ( $\pi^*$ -Orbital) abgesenkt. Sowohl der  $n\pi^*$ - als auch der  $\pi\pi^*$ -Übergang werden langwellig verschoben.

Induktiv wirkende Elektronenakzeptoren zeigen nur geringe Effekte, da sie sowohl das  $\pi$ -Orbital, das  $\pi^*$ -Orbital und auch das n-Niveau absenken.

Durch konjugativ wirkende Elektronendonatoren werden die Energien von  $\pi$ -Orbital und  $\pi^*$ -Orbital etwa gleich erhöht, weniger stark dagegen das n-Orbital. Dies geschieht aufgrund der orthogonalen Anordnung dieser Orbitale, wodurch keine Möglichkeit zur Konjugation auftritt. Es werden entsprechend der  $n\pi^*$ -Übergang kurzwellig und der  $\pi\pi^*$ -Übergang kaum verschoben.

## 1.2 Photochemie von Carbonylverbindungen

Nach Anregung ( $n\pi^*$ -Übergang) einer Carbonylverbindung durch elektromagnetische Strahlung (Schema 1.1) können aus dem angeregten Singulettzustand oder nach anschließendem



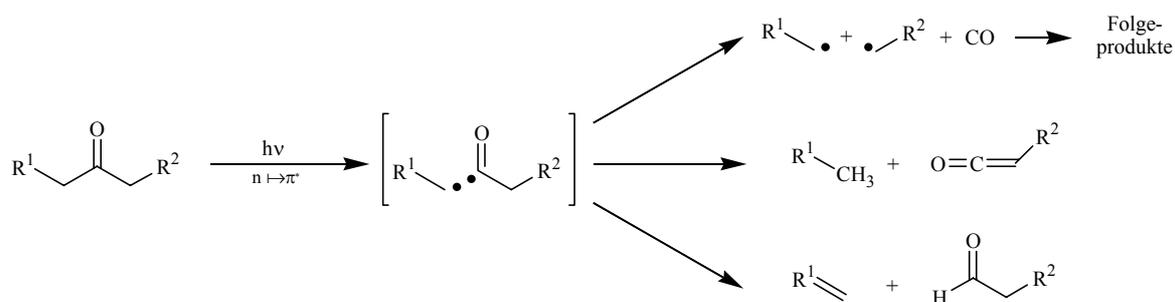
Schema 1.1 :Anregung einer Carbonylgruppe in den  $n\pi^*$ -Zustand.

Intersystem-Crossing (ISC) aus dem angeregten Triplett-Zustand prinzipiell mehrere Möglichkeiten zur Weiterreaktion beschränkt werden, die

im folgenden beschrieben werden. Wie in Schema 1.1 abgebildet, kann die angeregte Carbonylgruppe gleich welcher Multiplizität als Diradikal formuliert werden, da ein Elektron des freien Elektronenpaares des Sauerstoffes in ein höheres antibindendes Orbital des  $\pi$ -Elektronensystems der gesamten Carbonylgruppe übergeht. Der jeweilige weitere Reaktionspfad ist abhängig von der Substratstruktur und der Multiplizität des angeregten Zustandes.

**1.2.1 Norrish-Typ-I-Reaktion**

Der Name Norrish-Typ-I-Spaltung bezeichnet alle photochemischen Reaktionen, bei denen nach elektronischer Anregung eine  $\alpha$ -Spaltung stattfindet, wobei ein Acyl- und ein Alkylradikal entstehen (Arylradikale entstehen aufgrund ihrer Instabilität sehr selten). Ausgehend von diesem Radikalpaar ergeben sich verschiedene Reaktionsmöglichkeiten, wobei die einfachste die Rückreaktion zum Edukt ist. Weiterhin kann das Acylradikal CO abspalten und die resultierenden Alkylradikale sind in der Lage, sich durch Kombination oder Disproportionierung zu stabilisieren. Abstrahiert das Acylradikal ein H-Atom, so entstehen ein Aldehyd und eine ungesättigte Verbindung. Alternativ dazu kann aus dem Acylradikal durch Abgabe eines  $\alpha$ -H-Atoms ein Ketenderivat entstehen (Schema 1.2).



**Schema 1.2** : Norrish-Typ-I-Reaktion.

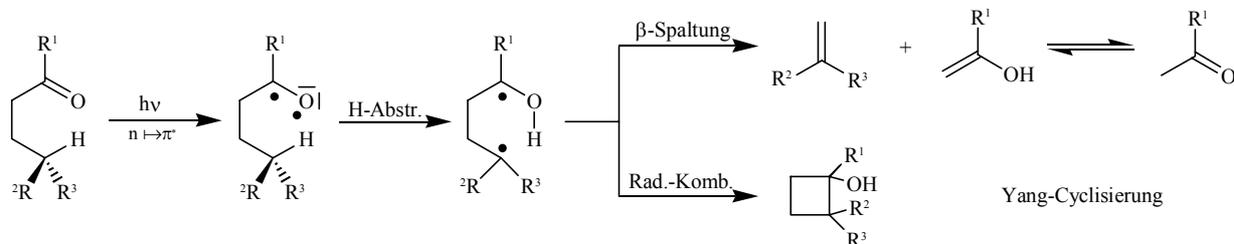
Da das Acylradikal eine lineare oder eine gewinkelte Struktur besitzen kann, wird durch die zwar erlaubte, aber stark endotherme Bildung des linearen Acylradikals der Multiplizitätszustand bestimmt, aus dem die  $\alpha$ -Spaltung am effektivsten stattfindet. Die Bildung des gewinkelten Acylradikals ist schwach exotherm und läuft nur über eine korrelationsbedingte Barriere. Ohne Intersystem-Crossing ist eine Reaktion aus dem  $^1(n\pi^*)$ -Zustand nur zum linearen Acylradikal möglich. Die Bildung des gewinkelten Acylradikals bedarf eines Intersystem-Crossings, welcher aber dadurch begünstigt wird, daß er mit dem Übergang zwischen zwei günstig (also zueinander senkrecht) stehenden p-Orbitalen verbunden ist. Bei aliphatischen Carbonylverbindungen ist die ISC-Rate jedoch meist so gering, daß die  $\alpha$ -Spaltung trotzdem aus beiden angeregten  $n\pi^*$ -Zuständen verläuft, wie durch CIDNP-Experimente und Löscher-

suche gezeigt werden konnte <sup>[5a]</sup>. Da meist schon geringe Spuren anwesender Löscher genügen, um Triplettzustände quantitativ zu löschen, kann die Quantenausbeute von  $\alpha$ -Spaltungsprodukten schon durch Sauerstoff oder durch Reaktionsprodukte mit Löscheigenschaften (ungesättigte Kohlenwasserstoffe) stark beeinträchtigt werden.

Es wird bei der Effizienz der  $\alpha$ -Spaltung ebenfalls eine Abhängigkeit vom Anregungsniveau beobachtet. So verläuft die Reaktion bei solchen monoarylsubstituierten Ketonen, bei denen der  $^3(\pi\pi^*)$ -Zustand energetisch unter dem  $^3(n\pi^*)$ -Zustand liegt, deutlich langsamer, als bei den entsprechenden alkylsubstituierten Carbonylverbindungen.

### 1.2.2 Norrish-Typ-II-Reaktion

Aldehyde und Ketone, die in  $\gamma$ -Stellung ein Wasserstoffatom tragen, können bei Bestrahlung unter intramolekularer Wasserstoffverschiebung in einer als Norrish-Typ-II-Reaktion bezeichneten Weise reagieren. Diese Reaktion verläuft über einen sechsgliedrigen Übergangszustand. Das resultierende 1,4-Diradikal kann entweder rekombinieren und ein Cyclobutanol-derivat bilden (Yang-Reaktion) oder zu einem Enol, das zum Keton tautomerisiert, und einem Alken fragmentieren.



**Schema 1.3** : Norrish-Typ-II-Reaktion.

Der Übergangszustand der Norrish-Typ-II-Spaltung ähnelt sehr stark der McLafferty-Spaltung bei der Massenspektrometrie und man erhält sogar Korrelationen zwischen den Quantenausbeuten der Photoreaktionen und den Intensitäten der Fragmentpeaks im Massenspektrum <sup>[5b]</sup>.

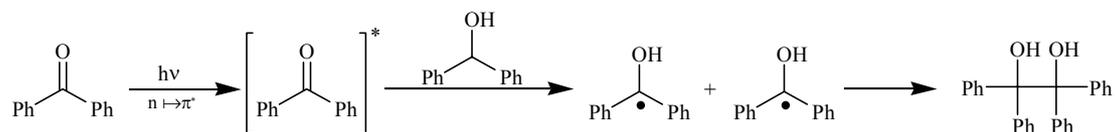
Korrelationsdiagramme für die intra- beziehungsweise intermolekulare H-Abstraktion machen deutlich, daß die Reaktion unter Bildung des Ketylradikals sowohl aus dem  $^1(n\pi^*)$ - als auch

aus dem  $^3(n\pi^*)$ -Zustand erlaubt, aber aus dem  $(\pi\pi^*)$ -Zustand gleich welcher Multiplizität verboten ist. Die Quantenausbeute der Triplett-Reaktion ist im allgemeinen größer, da hierbei „weite“ biradikaloide Geometrien bevorzugt sind, die die Produktbildung begünstigen. Aus dem  $^1(n\pi^*)$ -Zustand beobachtet man oftmals auch die Rückreaktion zur Carbonylverbindung. Da die Reaktion sowohl aus dem Triplett- wie auch aus dem Singulett-Zustand tatsächlich über das 1,4-Biradikal abläuft und nicht konzertiert ist, wurde durch Racemisierungs-<sup>[6]</sup> und Isotopenmarkierungsexperimente<sup>[7]</sup> nachgewiesen.

Die Bildung des Cyclobutanolderivates, welches allgemein zu 10-25% als Nebenprodukt der Norrish-Typ-II-Reaktion auftritt, wurde von Yang und Mitarbeitern eingehend untersucht.<sup>[8]</sup> So konnten sie durch Löschexperimente zeigen, daß die Cyclobutanbildung ausschließlich aus dem Triplettzustand erfolgt. Durch geeignete Substituenten an der  $\alpha$ -Position kann die Yang-Reaktion zum dominanten Photoprozeß werden<sup>[9]</sup>. So beobachtet man bei  $\alpha$ -Diketonen<sup>[10]</sup> und  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketonen<sup>[11]</sup> überwiegend Cyclisierung.

### 1.2.3 Photoreduktion

Für die Photoreduktion einer angeregten Carbonylverbindung gelten dieselben Symmetrieüberlegungen aus den Korrelationsdiagrammen wie für die intramolekulare H-Abstraktion. Die Geschwindigkeitskonstanten für die intramolekulare Reaktion liegen jedoch um etwa 2 bis 4 Zehnerpotenzen höher (Bereich von  $10^7$  bis  $10^9 \text{ s}^{-1}$ ) als bei der intermolekularen Variante. Deshalb wird die Photoreduktion hauptsächlich bei Carbonylverbindungen ohne die Möglichkeit einer intramolekularen H-Abstraktion beobachtet. Als Standardbeispiel kann die Reduktion von Benzophenon mit einem Alkohol, Isopropanol oder Benzhydrol, angeführt werden<sup>[12]</sup>.

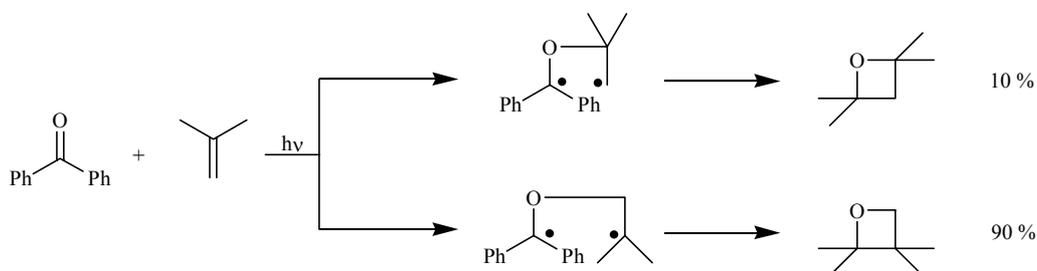


**Schema 1.4 :** Photoreduktion von Benzophenon mit Benzhydrol.

### 1.2.4 Paternò-Büchi-Reaktion ( [2+2]-Cycloaddition )

Die photochemische Cycloaddition einer Carbonylverbindung an ein Olefin unter Bildung eines Oxetans wird als Paternò-Büchi-Reaktion bezeichnet. Sie stellt einen Spezialfall der photochemischen [2+2] Cycloaddition dar und ist wie diese thermisch verboten. Man bestrahlt mit so langwelligem Licht, daß nur die Carbonylverbindung angeregt wird ( $n, \pi^*$  - Übergang). Der relative Zustand kann in Abhängigkeit vom Substrat, ein Singulett- oder Triplettzustand sein. Bei aromatischen Carbonylverbindung ist der reaktive Zustand im allgemeinen der  $T_1$ , bei aliphatischen der  $S_1$ . Als Nebenreaktion kann H-Abstraktion auftreten. In Konkurrenz zur Paternò-Büchi-Reaktion beobachtet man oft eine Energieübertragung, die zumeist zu einer cis/trans-Isomerisierung des Alkens führt. Somit wird eine effektive Oxetanbildung nur beobachtet, wenn die Triplett-Energie der angeregten Carbonylverbindung für eine sensibilisierte

Triplett-Anregung des Alkens nicht ausreicht<sup>[13]</sup>. Aufgrund der Bildung des intermediären 1,4-Biradikals ist die Reaktion nicht stereoselektiv. Regioselektivitäten lassen sich oft aufgrund von Radikalstabilitäten vorhersagen, wie zum Beispiel bei der Paternò-Büchi-Reaktion von Benzophenon mit Isobuten<sup>[14a]</sup>.



**Schema 1.5** : Paternò-Büchi-Reaktion von Benzophenon mit Isobuten.

### 1.3 Spektroskopische Eigenschaften von Phthalimiden, Succinimiden und Maleimiden

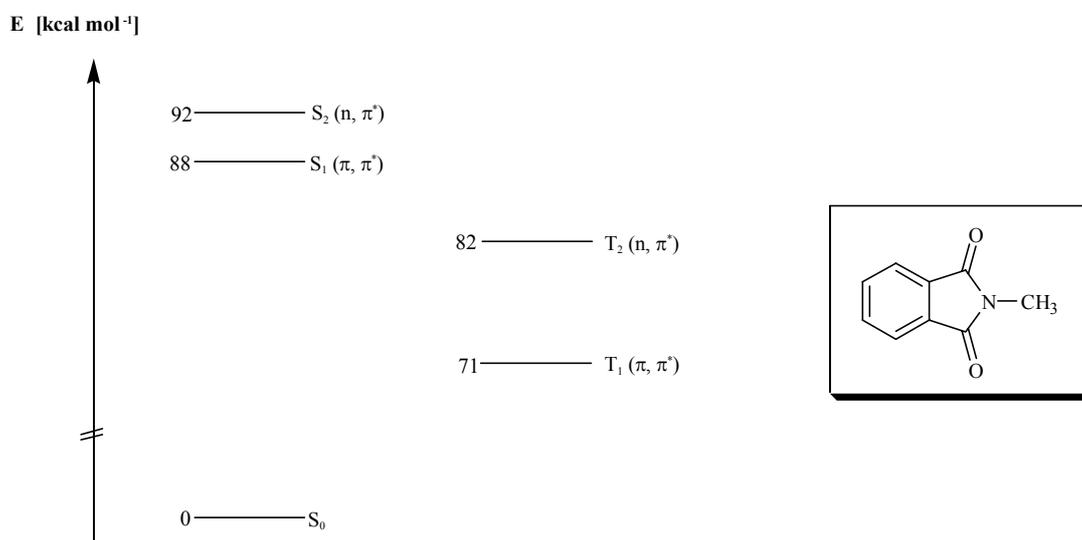
Der Phthalimidchromophor wurde in den letzten Jahren intensiv für photochemische Transformationen eingesetzt. Neben den synthetischen Anwendungen wurden auch die photophysikalischen Prozesse der Phthalimide eingehend untersucht<sup>[14,15,16b,c]</sup>. Basierend auf den Absorptions- und Emissionsspektren konnten Erkenntnisse über Fluoreszenz- und Phosphores-

zenzverhalten von *N*-Alkylphthalimiden erhalten werden, die Aussagen über die Lebensdauer der angeregten Zustände sowie deren elektronische Konfiguration zuließen. Das UV-Spektrum der Phthalimide setzt sich im wesentlichen aus zwei Absorptionsbanden zusammen. Die kurzwellige Bande tritt im Bereich von 180 – 255 nm (Maximum bei ca. 235 nm) auf. Sie enthält eigentlich zwei Maxima, die auf die Schwingungsfineinstruktur zurückzuführen sind <sup>[15]</sup>. Eine langwellige Bande ist zwischen 260 und 330 nm (Maximum bei ca. 300 nm) zu beobachten. Die sehr schwache Fluoreszenz ist nur für das *N*-Methylphthalimid deutlich messbar. In Acetonitril sind die Emissionspektren der Phthalimide breit und strukturlos. Das Phosphoreszenzmaximum für *N*-Methylphthalimid bei Raumtemperatur liegt bei 453 nm. Eine stärkere Phosphoreszenz ist bei 77 K zu beobachten. Das Emissionsmaximum liegt dort bei 448 nm. Die spektroskopischen Eigenschaften von *N*-Methyl- und *N*-Propylphthalimid sind in Tabelle 1.1 zusammengefaßt.

Verbindg.	$\tau_s$ [ns]	$\Phi_F$	$k_F$ [s <sup>-1</sup> ]	$\Phi_{ISC}$	$k_{ISC}$ [s <sup>-1</sup> ]	$\tau_T$ [µs]	$\lambda_F$ [nm]	$\lambda_P$ [nm]
<i>N</i> -Methylpht.	0.185	$6 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-6a)}$	0.8 <sup>a)</sup>	$3.9 \cdot 10^{-9a)}$	5 <sup>a)</sup>	420 <sup>b)</sup>	450 <sup>c)</sup>
<i>N</i> -Propylpht.		$5 \cdot 10^{-4}$		0.7 <sup>a)</sup>		10 <sup>a)</sup>	425 <sup>b)</sup>	453 <sup>c)</sup>

a ) in CH<sub>3</sub>CN b) in H<sub>2</sub>O c) in EtOH

**Tabelle 1.1** : Spektroskopische Eigenschaften von *N*-Methyl- und *N*-Propylphthalimid (Die grau unterlegten Kästchen sind literaturunbekannt).



**Abbildung 1.2** : Jablonski-Termschema von *N*-Methylphthalimid in Acetonitril.

Succinimide zeigen ein ähnliches Absorptionsverhalten, wie Phthalimide. Ihre Absorptionsmaxima sind lediglich zu kürzeren Wellenlängen verschoben und liegen bei 204 nm<sub>EtOH</sub> ( $\epsilon =$

13000), für den  $\pi\pi^*$ -Übergang und bei 242 nm<sub>EtOH</sub> ( $\epsilon = 110$ ), für den  $n\pi^*$ -Übergang.<sup>[17]</sup> Die Maleimide, insbesondere ihre *N*-Alkylderivate zeigen ein differenzierteres Absorptionsverhalten im Vergleich mit den Phthalimiden. *N*-Methylmaleimid besitzt nur ein breites Absorptionsmaximum um 295 nm<sub>CHCl3</sub> ( $\epsilon = 826$ )<sup>[18a]</sup>. Die Größe des molaren Absorptionskoeffizienten für diesen Übergang spricht gegen einen reinen  $\pi\pi^*$ -Übergang, da  $\epsilon$  hierbei in einer Größenordnung von  $10^3$ - $10^4$  liegen sollte. Er ist aber auch zu groß für einen reinen  $n\pi^*$ -Übergang, welcher kleiner als 200 nm sein sollte. Betrachtet man nun eine Reihe *N*-substituierter Maleimide von *N*-Phenylmaleimid, welches einen eindeutigen  $\pi\pi^*$ -Übergang bei 260 nm mit  $\epsilon \approx 10^3$  zeigt, zu Alkyl-, bis hin zum unsubstituierten Maleimid, so kann man annehmen, daß es sich bei dem Absorptionsmaximum um 295 nm prinzipiell um einen  $n\pi^*$ -Übergang handelt, zu welchem in dieser Reihe immer stärker der erlaubte  $\pi\pi^*$ -Übergang zugemischt wird. Matsuo<sup>[18b]</sup> erklärt diesen Effekt dadurch, das in dieser Reihe die Hybridisierung des nichtbindenden Stickstoff-Orbitals von reinem p-Charakter zu  $sp^3$ -Charakter, bei gleichzeitigen Anstieg der Überlappung des freien Elektronenpaarorbitals (n) des Sauerstoffs mit dem Stickstoff-Orbital, wechselt. Dieser Wechsel resultiert in der Beeinflussung des  $n\pi^*$ -Übergangs an der Carbonylgruppen durch den  $\pi\pi^*$ -Übergang. *N*-Alkylmaleimide zeigen außerdem ein schwaches Absorptionsmaximum bei 350 nm. Die Triplett-Quantenausbeuten ( $\Phi_T$ ) für den Übergang aus diesem angeregten  $S_1$ -Zustand in den angeregten  $T_1$ -Zustand liegen für Alkylsubstituierte Maleimide in einem erstaunlich niedrigen Bereich von 3-7 %<sup>[18c]</sup>. Im Gegensatz dazu liegen die Quantenausbeuten für die Phthalimide im Bereich von 70-80 %.

Verbindg.	$\Phi_T$	Verbindg.	$\Phi_T$
<i>N</i> -Methylmal.	0.03	<i>N</i> -Methylpht	0.8
<i>N</i> -Ethylmal.	0.07	<i>N</i> -Ethylpht	
<i>N</i> -Propylmal.	0.05	<i>N</i> -Propylpht.	0.7

**Tabelle 1.2 :** Vergleich der Triplett Quantenausbeuten der Maleimide und Phthalimide.

## 1.4 Energieübertragung und Elektronen-Transfer

### 1.4.1 Energieübertragung

Man diskutiert grundsätzlich vier Mechanismen der Energieübertragung, die sich teilweise weiter in Untertypen aufgliedern:

#### 1.4.1.1 Strahlungsmechanismus oder trivialer Mechanismus <sup>[16]</sup>

Bei der Energieübertragung durch den Strahlungsmechanismus handelt es sich um einen Zweistufenprozeß, bei dem keine direkte Wechselwirkung zwischen Donor und Akzeptor auftritt. Der Donor wird chemisch oder photochemisch in den angeregten Zustand versetzt. Beim Übergang in einen niedrigeren Zustand emittiert der Donor Licht, welches vom Akzeptor absorbiert wird, der somit in den angeregten Zustand übergeht.



**Schema 1.6:** Energieübertragung durch den Strahlungsmechanismus.

Wichtig ist eine hohe Quantenausbeute der Emission des Donors in einem Bereich des Spektrums, bei dem der Akzeptor stark absorbiert. Mathematisch wird dies durch das Überlappungsintegral (meist  $J$ ) ausgedrückt. Dieses sollte möglichst groß sein, um eine Überlagerung von Emissionsbande des Donors und Absorptionsbande des Akzeptors zu gewährleisten. Der Strahlungsmechanismus kann durch eine große Reichweite vor allem in sehr verdünnten Lösungen dominieren. Mit dem Strahlungsmechanismus kann auch das Phänomen des *radiation trapping* erklärt werden. Handelt es sich bei Donor und Akzeptor um identische Moleküle und überlappen sich Emissions- und Absorptionsspektrum ausreichend, so kann die Strahlungsenergie festgehalten, aber räumlich verschoben werden, wenn sie wiederholt absorbiert und emittiert wird.

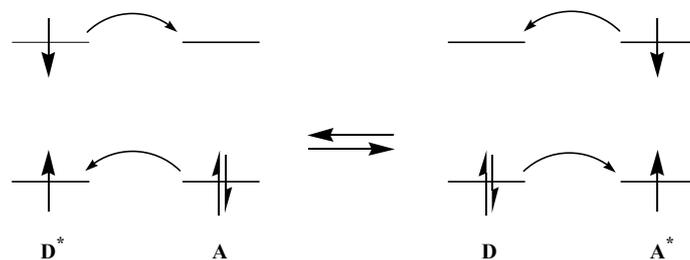
### 1.4.1.2 Coulomb-Mechanismus (Resonanz-Mechanismus, Dipol-Dipol-Mechanismus)<sup>[19]</sup>

Bei allen folgenden Energieübertragungen handelt es sich um strahlungslose Prozesse. Die Voraussetzungen für eine Energieübertragung sind energiegeliche Übergänge von Donor und Akzeptor in ihre jeweiligen angeregten Zustände und eine geeignete Donor-Akzeptor-Wechselwirkung. Bei dem Coulomb-Mechanismus handelt es sich dabei um Dipol-Dipol-Wechselwirkungen.

Durch die photochemische Anregung des Donors oder des Akzeptors kommt es zur Ausbildung oder Änderung von Dipolmomenten. Diese können dann nach dem Coulomb-Gesetz miteinander wechselwirken. Die Reichweite ist geringer als beim Strahlungsmechanismus, da die Geschwindigkeitskonstante der Energieübertragung nach dem Coulomb-Mechanismus umgekehrt proportional der 6. Potenz des Abstandes zwischen den Dipolen ist. Jedoch wirkt die Übertragung trotzdem bis zu Abständen von etwa 20 – 100 Å. Für die Kopplung der Dipolmomente gilt eine Resonanzbedingung ähnlich der zwischen einem Sender und einem Empfänger, zwischen denen Energie auch nur bei einer gemeinsamen Frequenz übertragen werden kann. Den größten Wert für das Überlappungsintegral  $J$ , welches direkt proportional der Geschwindigkeit der Energieübertragung ist, erhält man, wenn die Energiedifferenzen zwischen Grundzustand und angeregtem Zustand von Donor und Akzeptor gleich sind, wenn also maximale Resonanz vorliegt. Des Weiteren müssen beide Systeme die gleiche Symmetrie besitzen. Dies ist nur der Fall, wenn der Gesamtspin in beiden Komponenten erhalten bleibt. Aus diesem Grund ist der Coulomb-Mechanismus nur für die Singulett-Singulett-Energieübertragung, nicht aber für die Triplett-Triplett-Energieübertragung möglich. Ein Singulett-Triplett-Energietransfer ist ebenfalls spinverboten, obwohl dieser unter Umständen auch beobachtet wird. Der Grund hierfür liegt darin, daß die Spinauswahlregel, durch die die Geschwindigkeitskonstante der Energieübertragung sehr klein wird, ebenfalls bewirkt, daß die Lebensdauer des angeregten Triplettzustandes erhöht wird. Damit wird die Wahrscheinlichkeit der Energieübertragung im Vergleich zur Desaktivierung dieses Zustandes größer<sup>[20]</sup>. Sowohl bei der Berechnung als auch bei der experimentellen Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante der Energieübertragung nach dem Coulomb-Mechanismus erhält man größere Werte als die der diffusionskontrollierten Geschwindigkeitskonstante.

### 1.4.1.3 Austauschmechanismus

Bei dem Austauschmechanismus handelt es sich ebenfalls um eine strahlungslose Energieübertragung. Um einen Austausch zu gewährleisten müssen hierbei die Orbitale der beiden beteiligten Systeme überlappen. Da nach der entsprechenden mathematischen Behandlung die Geschwindigkeitskonstante der Energieübertragung durch den Austauschmechanismus exponentiell mit dem Donor-Akzeptor-Abstand abnimmt, ist dieser Mechanismus nur von geringer Reichweite und setzt die Bildung eines Begegnungskomplexes voraus.



**Abbildung 1.3 :** Energieübertragung durch den Austauschmechanismus. Zur Vereinfachung sind nur Singulett-Zustände dargestellt.

Der Austauschmechanismus unterliegt keinen Symmetrierestriktionen und ist somit sowohl bei Singulett-Singulett- wie auch bei Triplett-Triplett-Energieübertragung möglich. Da die Singulett-Singulett-Energieübertragung auch nach dem Coulomb-Mechanismus erlaubt und infolge der großen Reichweite dominierend ist, spielt dieser Mechanismus eine entscheidende Rolle bei der Triplett-Triplett-Energieübertragung. Man hat dabei gefunden, daß die Übertragung über Entfernungen von 1 – 1.5 nm erfolgt und dies in etwa dem Stoßquerschnitt entspricht. Daraus ergibt sich die wichtige Rolle sterischer Effekte<sup>[21]</sup>. Die Absorption des Lichtes erfolgt dabei ausschließlich durch den Sensibilisator. Die selektive Anregung des Triplettzustandes eines Reaktanden durch einen Triplett-Sensibilisator setzt einen energetisch höheren Triplettzustand dieses Sensibilisators gegenüber dem des Reaktanden voraus. Liegt auch das Singulett-Niveau energetisch höher, so kann auch Singulett-Singulett-Energieübertragung erfolgen. Liegt die Triplettenergie des Akzeptors um mindestens 15 kJ/mol unter derjenigen des Sensibilisators, so erfolgt die Triplett-Triplett-Energieübertragung im allgemeinen diffusionskontrolliert ( $k_{ET} = k_{diff}$ ). Sind die beiden Triplettenergien etwa gleich, so ist die Geschwindigkeit des Energietransfers um etwa zwei Zehnerpotenzen kleiner, da nur noch die 0-0-Banden überlappen<sup>[22]</sup>.

### 1.4.1.4 Energiewanderung (Energy hopping)<sup>[2]</sup>

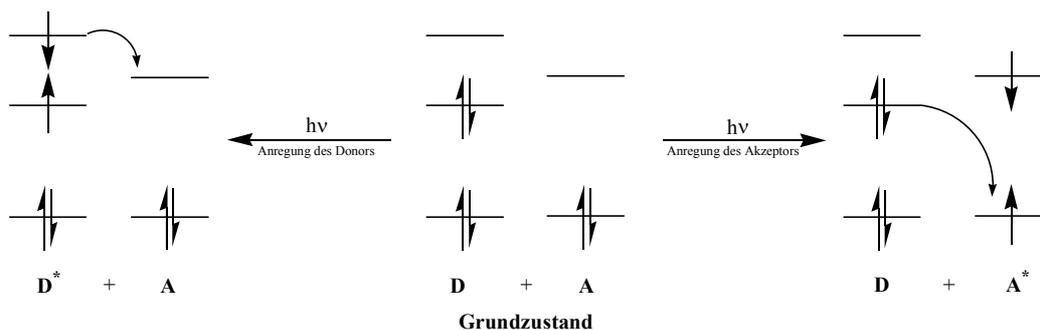
Die Betrachtung der vorstehenden drei genannten Arten der Energieübertragung führt im Festkörper dazu, daß die Energie immer von Molekülen der gleichen Art wie das angeregte Molekül aufgenommen wird. Irgendwann wird die Energie eingefangen werden, ansonsten wandert sie durch den Festkörper. Dies ist zum Beispiel beim photographischen Prozess im Silberhalogenidkristall der Fall. In Lösung wird ähnliches bei der Photosynthese beobachtet, da nur ca. 0.1 % des gesamten Chlorophylls photochemisch wirksam wird. Der Rest dient als Antenne zur Sammlung von Lichtquanten, die durch Energiewanderung in die eigentlich photoaktiven Stellen geleitet werden.

### 1.4.1.5 Triplett-Triplett-Annihilierung

Bei der Triplett-Triplett-Annihilierung handelt es sich nicht um eine Energieübertragung von einem angeregten Molekül auf ein Molekül im Grundzustand, sondern um Energieübertragung zwischen zwei Molekülen im angeregten Zustand. Meist wird einer der beiden Reaktanden in einen höher angeregten Singulett-, Triplett- oder Quintettzustand angehoben, wie es nach den Wigner-Witmer-Spinerhaltungsregeln erlaubt ist. Wird ein fluoreszierender Singulettzustand durch die Triplett-Triplett-Annihilierung erreicht, so beobachtet man aufgrund der Lebensdauer des vorherigen angeregten Triplettzustandes eine verzögerte Fluoreszenz<sup>[23]</sup>.

## **1.4.2 Photoinduzierter Elektronen-Transfer**

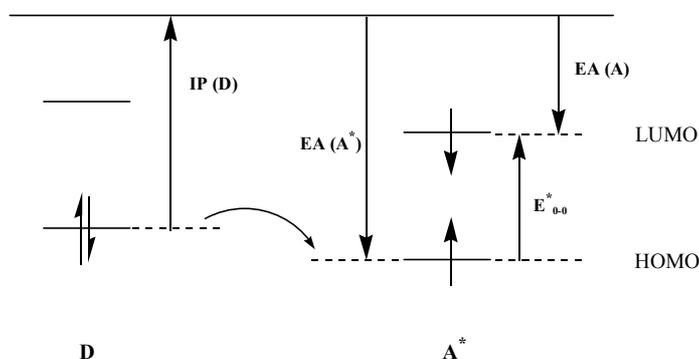
Das Prinzip der Elektronen-Transfer Reaktion wird aus Abbildung 1.4 ersichtlich. Ein Molekül stellt im angeregten Zustand sowohl ein besseres Oxidationsmittel als auch ein besseres Reduktionsmittel dar.



**Abbildung 1.4 :** Orbitaldarstellungen von Elektronenübertragungen. Zur Vereinfachung sind nur Singulett-Zustände dargestellt.

In beiden Fällen ist eine effektive Elektronenübertragung nur möglich, wenn die Freie Reaktionsenthalpie negativ ist. Vereinfacht dargestellt ist dies in **Abbildung 1.4**, bei der das höchste besetzte MO des Donors immer energetisch höher liegt, als das niedrigste unbesetzte MO des Akzeptors.

Die Energiebilanz eines Elektronentransfers im Vakuum zwischen einem Donor **D** und einem Akzeptor **A** wird bestimmt durch das Ionisierungspotential des Donors [ $IP(D)$ ] und der Elektronenaffinität des Akzeptors [ $EA(A)$ ]. Außerdem wird die Coulomb-Energie ( $E_{Coul}$ ) einbezogen, die durch Annäherung der Radikationen auf den Gleichgewichtsabstand gewonnen wird [24].



**Abbildung 1.5 :** Zusammenhang der Orbitalenergien mit den Meßgrößen.

Aus den **Abbildungen 1.4** und **1.5** wird ersichtlich, daß erst die durch photochemische Anregung erhöhte Elektronenaffinität des Akzeptors den Elektronentransfer mit einem Donor energetisch möglich macht. Zur Berechnung der Freien Reaktionsenthalpie ( $\Delta G_{ET}$ ) eines Elektronentransfers zwischen einem angeregten Akzeptor **A\*** und einem Donor **D** muß demzufolge auch die Anregungsenergie ( $E^*_{0,0}$ ) einbezogen werden. Die Anregungsenergie bezieht sich entsprechend immer auf den jeweils angeregten Partner (siehe **Abbildung 1.4**). So erhält man für einen Elektronentransfer im Vakuum **Gleichung 1.1**.

$$\Delta G_{\text{ET}} = \text{IP}(\text{D}) - \text{EA}(\text{A}) - E_{0-0}^* + E_{\text{Coul}}$$

**Gleichung 1.1 :** Berechnung der Freien Reaktionsenthalpie für einem Elektronentransfer im Vakuum.

In Lösung werden Radikationenpaare durch Solvation stabilisiert, so daß die Gleichung **1.1** um die Solvatationsenergie der Radikationen ( $\Delta G_{\text{Solv}}$ ) erweitert werden muß, um die Energiebilanz des Elektronentransfers zu beschreiben (Gleichung **1.2**).

$$\Delta G_{\text{ET}} = \text{IP}(\text{D}) - \text{EA}(\text{A}) - E_{0-0}^* + E_{\text{Coul}} + \Delta G_{\text{Solv}}$$

**Gleichung 1.2:** Berechnung der Freien Reaktionsenthalpie für einem Elektronentransfer in Lösung.

Die Rehm-Weller-Gleichung (Gleichung **1.3**) beschreibt diesen Zusammenhang für die kondensierte Phase, wobei durch Einführung experimentell leicht zugänglicher Parameter in erster Näherung eine Abschätzung ermöglicht wird, ob ein Elektronentransfer zwischen einem Donor und einem elektronisch angeregten Akzeptor unter Bildung von solvensseparierten Ionenpaaren thermodynamisch begünstigt ist <sup>[24, 25]</sup>.

$$\Delta G_{\text{CIP}}^0 (\text{eV}) = E_{\text{Ox.}}(\text{D}) - E_{\text{Red.}}(\text{A}) + E_{\text{Coul}} - E_{0-0}^*$$

**Gleichung 1.3 :** Berechnung der Freien Reaktionsenthalpie für einen Elektronentransfer im Vakuum.

Die Coulomb-Energie ( $E_{\text{Coul}}$ ) wird im allgemeinen unter der Annahme berechnet, daß die Radikationen als Punktladungen beschrieben werden können (Gleichung **1.4**, mit  $Q_1$ ,  $Q_2$ : Ladung

der Ionen). Diese Bedingung ist dann erfüllt, wenn die Radien der Ionen klein im Vergleich zu deren Kern-Kern-Abstand ( $d_{\text{cc}}$ ) sind <sup>[24a]</sup>.

$$E_{\text{Coul}} = \frac{Q_1 \cdot Q_2}{4\pi \cdot \epsilon_0 \cdot \epsilon_s \cdot d_{\text{cc}}}$$

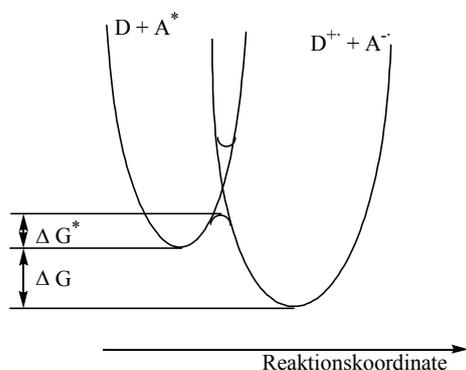
**Gleichung 1.4 :** Coulomb-Energie.

Die Coulomb-Energie ist in solvensseparierten Ionenpaaren bei einem Kernabstand von ( $d_{cc} \approx 0.7 \text{ nm}$ ) in polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril vernachlässigbar klein ( $E_{\text{Coul}} = -0.06 \text{ eV}$ )<sup>[24a]</sup>, nimmt in weniger polaren Lösungsmitteln aber beachtlich große Werte (bis 1 eV) an. Rehm und Weller haben sich intensiv mit dem Fluoreszenz-Quenching verschiedener Aromaten durch Amine beschäftigt<sup>[26]</sup>. Der Quenching-Mechanismus läuft über einen Elektronen-Transfer und so konnten die Autoren eine empirische Gleichung für die Geschwindigkeitskonstante der Fluoreszenz-Löschung bestimmen. Für endergone Prozesse ( $\Delta G > 5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) vereinfacht sich der Ausdruck zu Gleichung 1.5.

$$k_q = 4 \cdot 10^{10} \cdot e^{(-\Delta G/RT)}$$

**Gleichung 1.5:** Geschwindigkeitskonstante der Fluoreszenzlöschung für  $\Delta G > 5 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

Für weniger stark endergone Prozesse muss ebenfalls die Aktivierungsenergie für die Elektron-Transfer Reaktion mit einbezogen werden. Anschaulich wird dies in Abbildung 1.6 dargestellt. Ist  $\Delta G$  stark positiv, so spielt die Aktivierungsenergie eine untergeordnete Rolle. Bei stark exergonen Prozessen muß jedoch bei Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante auch die Energie in Betracht gezogen werden, die aufgewendet werden muß, um den Prozeß zu starten.

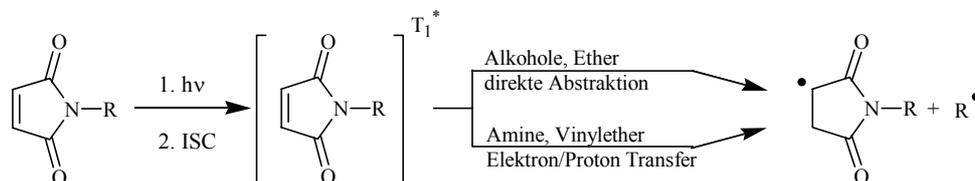


**Abbildung 1.6:** Potentialflächen für den exergonischen Elektronen-Transfer eines Donors auf einen angeregten Akzeptor. Erläuterung der Begriffe Aktivierungsenergie und Freie Reaktionsenthalpie für Elektronen-Transfer Reaktionen.

## 1.5 Inter- und Intramolekulare Photoreaktionen von Maleimiden

### 1.5.1 Photoreaktionen von Maleimiden mit Polymeren <sup>[18a,31]</sup>

*N*-Alkyl- substituierte Maleimide werden als Photoinitiatoren für die Polymerisation von Acrylatmonomeren eingesetzt. Die radikalische Polymerisation wird durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms in Anwesenheit eines Wasserstoffatomdonors wie Alkoholen und Ethern initiiert. In Anwesenheit von Aminen oder Vinylethern werden die Radikale durch eine Elektronen- oder Protonentransfer-Reaktion gebildet.

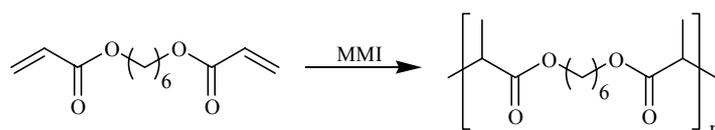


**Schema 1.7 :** Radikalbildungsmechanismus für *N*-substituierte Maleimide.

Sowohl die direkte Abstraktion, als auch der Elektron/Proton Transfer erzeugen zwei Radikale, ein Succinimidylradikal und ein Alkylradikal, die beide für den Start der Polymerisation zur Verfügung stehen. Andere konventionelle Photoinitiatoren für die Wasserstoffabstraktion bilden nur ein Radikal beim Wasserstofftransferprozeß. Man beobachtet drei mögliche Reaktionen für den Verbrauch des Maleimides:

1. Start der Polymerkettenbildung, durch Wasserstoffatom Abstraktion oder Elektron/Proton Transfer.
2. Copolymerisation mit dem Acrylatmonomer.
3. [2+2]-Cycloadditionen

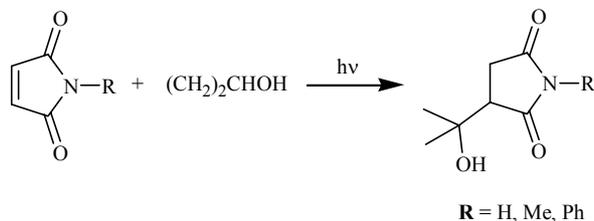
Da die Maleimide aber in sehr geringen Konzentrationen eingesetzt werden, dominieren die ersten beiden Reaktion.



**Schema 1.8 :** Radikalische Polymerisation von 1,6-Hexandioldiacrylat mit *N*-Methylmaleimide als Photoinitiator.

**1.5.2 Photoreaktionen von Maleimiden mit Alkoholen** <sup>[32]</sup>

Bei der Reaktion von Maleimiden mit Alkoholen entsteht zumeist das in Schema 1.9 dargestellte Succinimidderivat.

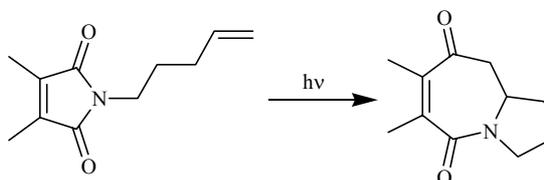


**Schema 1.9** : Photoreaktion von 2-Propanol mit Maleimiden.

Der radikalbildende Schritt hierbei ist eine Wasserstoff-Abstraktion vom 2-Propanol auf das Maleimid aus dem  $n\pi^*$ -Triplet, welcher zur Bildung eines Succinimidylradikals und eines Radikals am Wasserstoffdonor führen. Weitere Wasserstoffabstraktionen oder Radikal-Radikal Kombinationen können allerdings zu einer Vielzahl von Nebenprodukten führen.

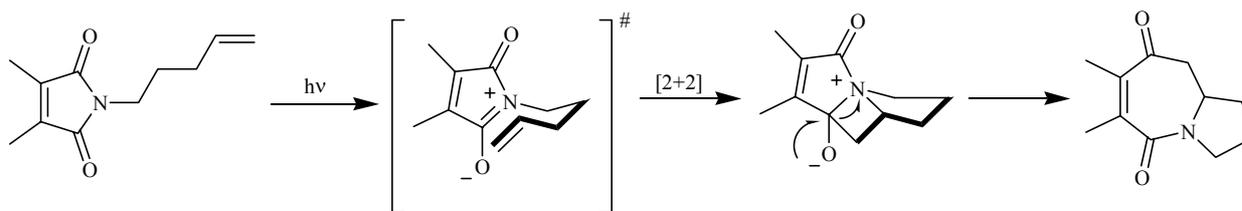
**1.5.3 Photoreaktionen von Maleimiden mit Alkenen** <sup>[33]</sup>

Alternativ zur klassischen intermolekularen [2+2]-Cycloaddition von Maleimiden und Alkenen haben sich Booker-Milburn und Mitarbeiter intensiv mit einer intramolekularen Variante beschäftigt. *N*-alkenylsubstituierte Maleimide cyclisieren sehr selektiv zum in Schema 1.10 dargestellten Bicyclus.



**Schema 1.10** : Photoreaktion *N*-Alkenylmaleimiden.

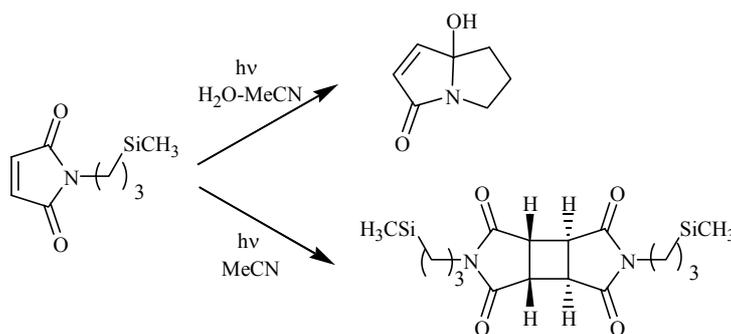
Für diese Reaktionen wird ein Mechanismus postuliert, den man formal als eine [5+2]-Cycloaddition ansehen kann. Eine direkte [2+2]-Cycloaddition bildet aus einer angeregten Amidresonanzstruktur eine tricyclische zwitterionische Verbindung, die unter Ringöffnung zum Produkt führt.



**Schema 1.11** : Mechanismus der Cycloaddition von *N*-Alkenylmaleimiden.

### 1.5.4 Photoreaktionen von Maleimiden mit $\alpha$ -trimethylsilierten Elektronendonatoren.<sup>[34]</sup>

Das Konzept der Donor-Aktivierung durch den Einbau des Trimethylsilylsubstituenten wurde von Yoon und Mariano für Photoreaktionen von Maleimiden untersucht. Die  $\alpha$ -Trimethylsilylgruppe setzt zum einen das Oxidationspotential eines Heteroatoms um ca. 0.5 V herab<sup>[34d]</sup>, zum anderen fungiert sie als selektive Abgangsgruppe nach Oxidation des Heteroatoms. So wird nach photoinduziertem Elektronentransfer vom jeweiligen Elektronendonator auf den angeregten Maleimidchromophor selektiv die Trimethylsilylgruppe übertragen. Das entstehende Biradikal rekombiniert und die Trimethylsilylgruppe wird abschließend hydrolytisch abgespalten. Diese Reaktionen sind allerdings stark lösungsmittelabhängig, wie das Beispiel in Schema 1.12. zeigt.



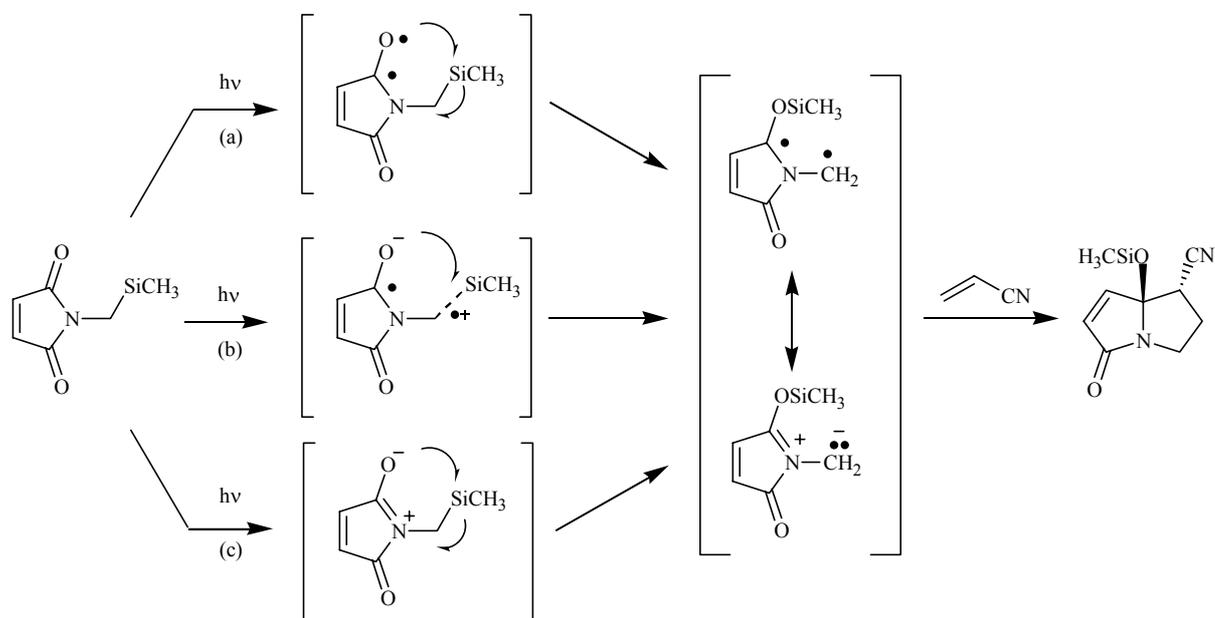
**Schema 1.12** : Photoreaktion von  $\alpha$ -trimethylsilylsubstituierten Maleimiden; TMS =  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ .

Studien mit Triplettensensibilisatoren haben gezeigt, dass die Bildung des [2+2]-Cycloadduktes unabhängig von der Wahl des Lösungsmittels ist. Das bedeutet, dass aus dem angeregten Triplettzustand immer das [2+2]-Cycloaddukt gebildet wird. Demzufolge muß das Pyrrolizinderivat über eine *einfache* Elektronen Transfer (SET)-Desilylierung aus einem angeregten Singulettzustand gebildet werden.

Pyrrrolizidine können auch über eine Abfangreaktion eines Azomethinylides intermolekular hergestellt werden. Diese Azomethinylide können auf drei verschiedenen Wegen aus den angeregten Zuständen eines *N*-(Silylmethyl)-maleimides gebildet werden:

1. Abstraktion der TMS-Gruppe durch ein Sauerstoffradikal z.B. einer angeregten Carbonylgruppe (Weg a)
2. Aufeinanderfolgendem SET vom  $\sigma_{C-Si}$  Orbital zum  $\pi_{C=O}$  Orbital, mit anschließendem TMS Transfer (Weg b)
3. Einer erlaubten suprafacialen sigmatropen Silylwanderung in einen angeregten zwitterionischen Zustand (Weg c).

Danach kann das Pyrrrolizidin, durch Abfangen des Azomethinylides mit einem elektronenarmen Dipolarophil, gebildet werden.

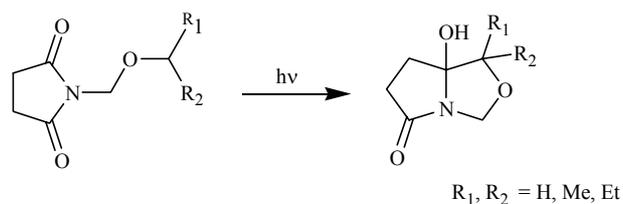


Schema 1.13 : Azomethinylid Photoreaktion von *N*-(Trimethylsilylmethyl)-maleimid.

## 1.6 Inter- und Intramolekulare Photoreaktionen von Succinimiden

### 1.6.1 Photoreaktionen von Succinimiden mit Ethern <sup>[35]</sup>

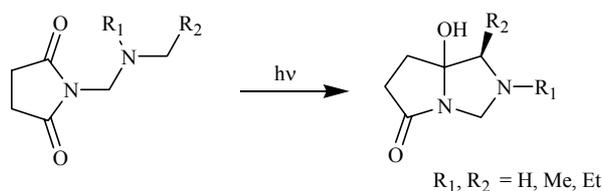
Nach Kanaoka erhält man bei der Photoreaktion von *N*-(Alkoxyethyl)-succinimiden Pyrrolo[1.2-*c*]-oxazole in guten Ausbeuten. Hierbei findet die Wasserstoffübertragung immer aus der aktivierten  $\alpha$ -Position zum Sauerstoff statt.



**Schema 1.14 :** Photoreaktion von *N*-Alkoxysuccinimiden.

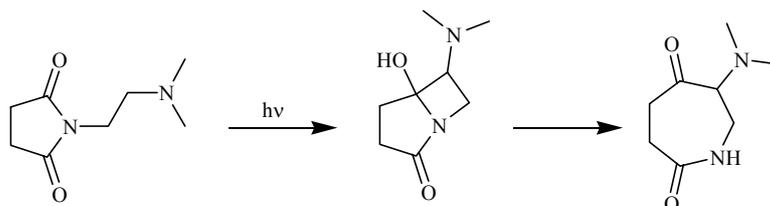
### 1.6.2 Photoreaktionen von Succinimiden mit Aminen <sup>[36]</sup>

Bei der Photoreaktion von *N*-(Dialkylaminomethyl)-succinimiden erhält man zwei diastereomere 1,3-Diazabicyclo[3.3.0]-octane. Hierbei erfolgt ein Photoelektronentransfer (PET) vom Aminstickstoff auf den angeregten Chromophor, gefolgt von einem Protonentransfer aus der aktivierten  $\alpha$ -Position zum Stickstoff.



**Schema 1.15 :** Photoreaktion von *N*-Aminoalkylsuccinimiden.

Besetzt der Stickstoff in der Seitenkette allerdings die  $\delta$ -Position, so beobachtet man Ringerweiterungsprodukte analog zu den alkylsubstituierten Succinimiden ohne Elektronendonator.



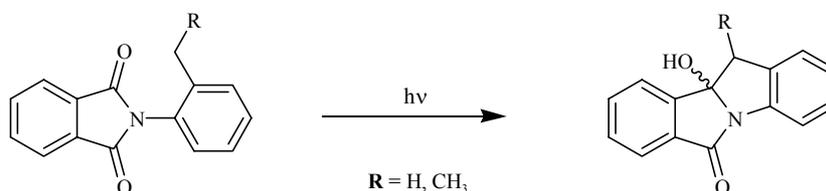
**Schema 1.16 :** Photoreaktion von *N*-Aminoalkylsuccinimiden unter Ringerweiterung.

## 1.7 Inter- und Intramolekulare Photoreaktionen von Phthalimiden

Die Photoreaktionen der N-substituierten Phthalimide lassen sich in zwei Gruppen einteilen. In der Gruppe der intermolekularen Reaktionen findet meist Addition eines Moleküls an einen Carbonylkohlenstoff des Phthalimids statt. Bei den intramolekularen Reaktionen handelt es sich meist um Cyclisierungs- oder Isomerisierungsreaktionen.

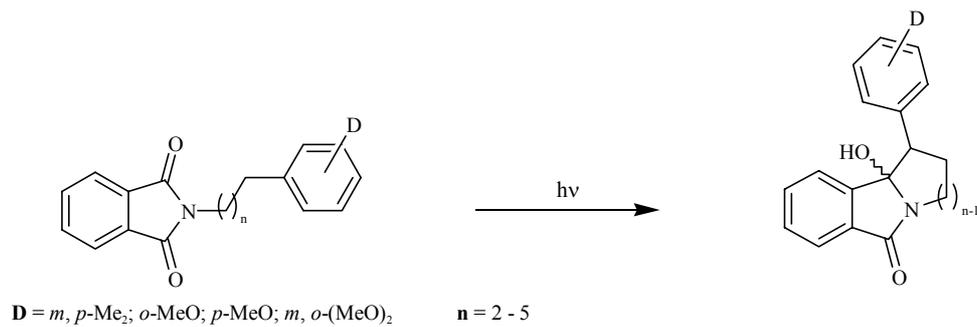
### 1.7.1 Photoreaktionen von Phthalimiden mit Aromaten

Kanaoka und Mitarbeiter beobachteten 1972 eine intramolekulare Cyclisierung von N-Arylphthalimiden<sup>[37]</sup>. Nach photochemischer Anregung erfolgte Wasserstofftransfer aus der benzylicischen Position der Seitenkette des Aromaten. Die Reaktion verlief sogar in Alkoholen als Lösungsmittel (siehe Photoreaktionen von Phthalimiden mit Alkoholen). Bei der Zugabe von Isopren wurde eine Löschung der Reaktion beobachtet, so daß von einer Triplett-Reaktion ausgegangen werden kann.



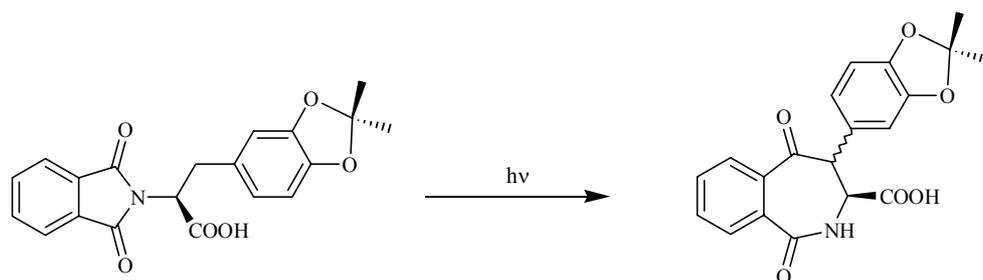
**Schema 1.17** : Photoreaktionen von N-Tolylphthalimiden und analogen Verbindungen.

Später konnte gezeigt werden, daß bei der Anwesenheit mehrerer Substituenten am Aromaten immer der zum Phthalimid ortho-ständige Wasserstoff abstrahiert wird<sup>[38]</sup>. Die Vergrößerung des Abstandes zwischen Phthalimid und Aromat zeigt, daß hierbei die Stabilität des entstehenden Radikals den Ort der H-Abstraktion bestimmt und nicht wie sonst häufig bei Norrish-Reaktionen die Geometrie. In allen Fällen wird das benzylicische Radikal gebildet.



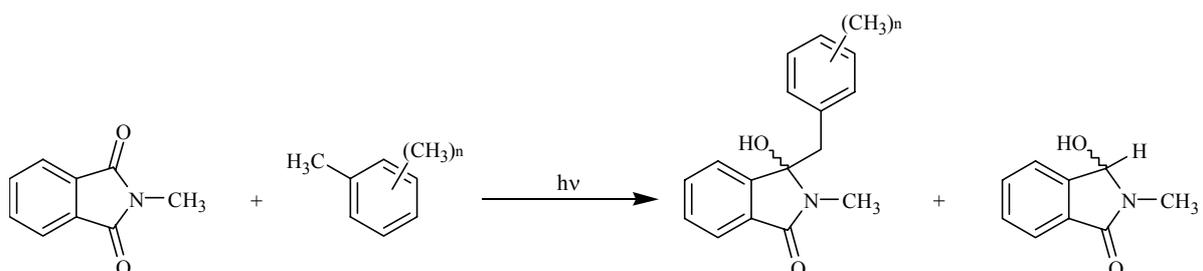
**Schema 1.18 :** Photoreaktion von N-Alkylarylphthalimiden.

Jedoch muß bemerkt werden, daß die Phenoether, die bei dieser Reaktion Verwendung finden, ausgezeichnete Elektronendonatoren sind und man vermutlich keinen Norrish- sondern einen PET-Mechanismus erwarten kann. So wird bei der Belichtung von N-Phthaloyldihydroxyphenylalanin selbst die in allen sonst bekannten Fällen schnellere  $\alpha$ -Decarboxylierung zugunsten der Cyclisierung unterdrückt<sup>[39]</sup>.



**Schema 1.19 :** Photoreaktion von N-Phthaloyldihydroxyphenylalanin.

Bei der intermolekularen Reaktion erhält man auf die gleiche Weise die Additionsprodukte von methylsubstituierten Phenylderivaten an die Carbonylfunktionen des Phthalimides<sup>[40]</sup>. Die Ausbeuten bei der intermolekularen Variante sind jedoch erwartungsgemäß deutlich niedriger. Außerdem erhält man als Nebenprodukt ein Photoreduktionsprodukt.

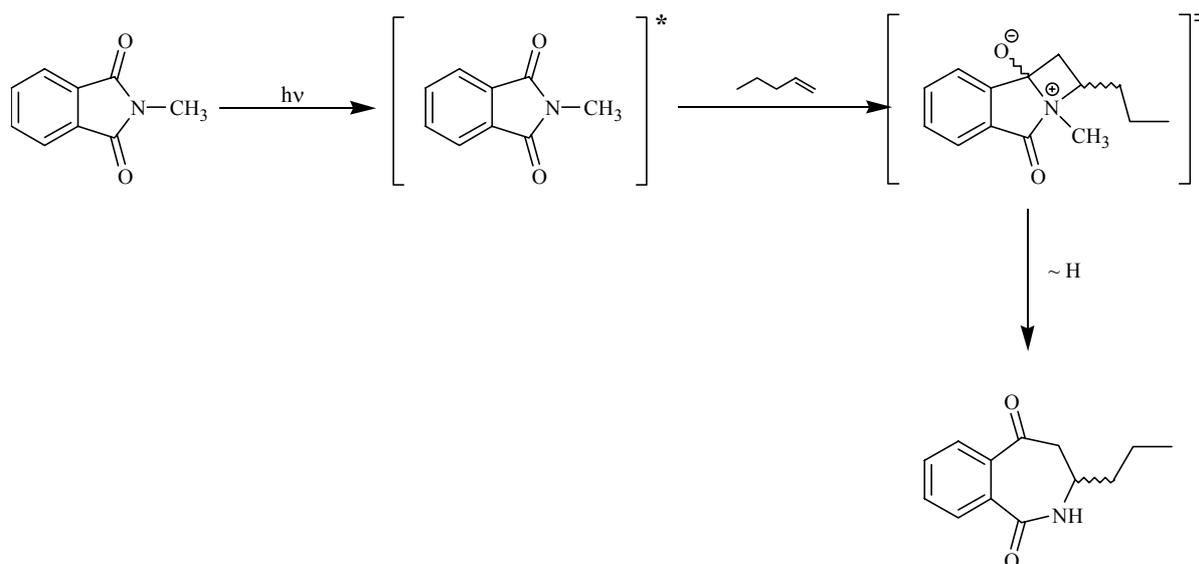


**Schema 1.20 :** Photoreaktion von N-Methylphthalimid mit methylsubstituierten Aromaten.

### 1.7.2 Photoreaktionen von Phthalimiden mit Alkenen

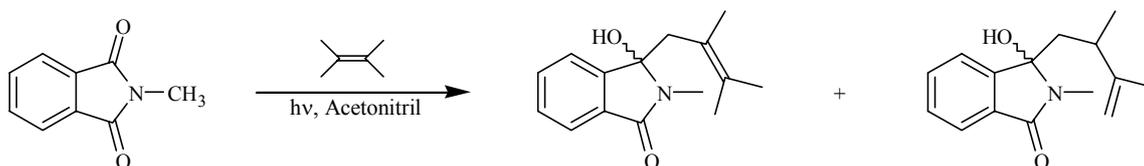
Bei der Reaktion von N-Methylphthalimid mit Alkenen ist der Reaktionspfad stark abhängig von der Freien Reaktionsenthalpie des Elektronentransfers  $\Delta G_{ET}^{[41]}$ .

Bei  $\Delta G_{ET} > 5$  kcal/Mol beobachtet man eine  $(\pi^2 + \sigma^2)$ -Addition, die nach Ringerweiterung zur Bildung von Benzazepindionen führt.



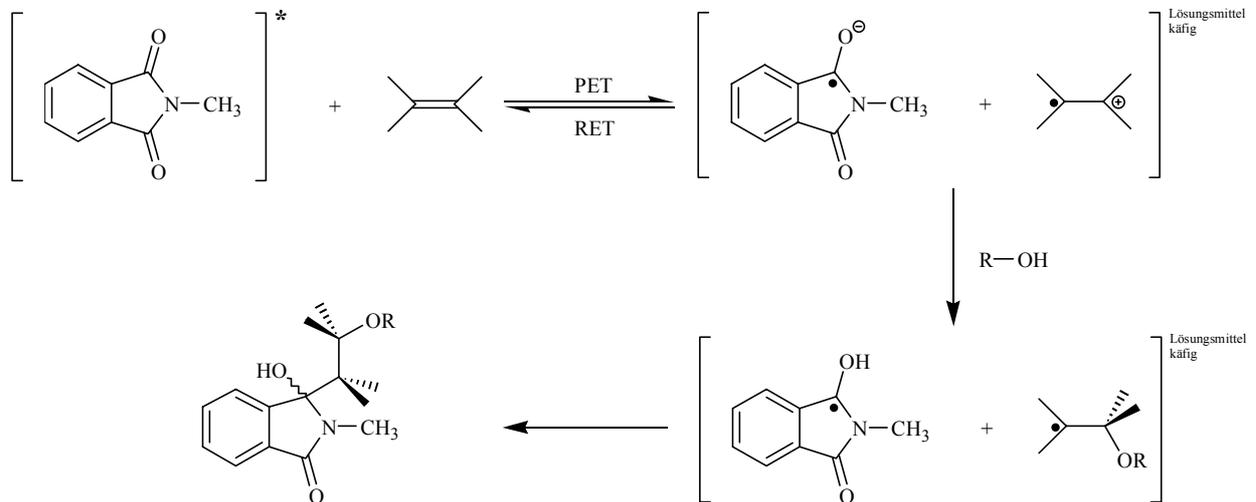
**Schema 1.21 :** Bildung der Benzazepindione bei  $\Delta G_{ET} > 5$  kcal/Mol bei der Photoreaktion von N-Methylphthalimid mit 1-Buten.

Bei stark negativem  $\Delta G_{ET}$  beobachtet man ausschließlich Photoelektronentransferreaktionen. Kanaoka und Mitarbeiter fanden dabei auch einfache Additionsprodukte<sup>[42]</sup>.



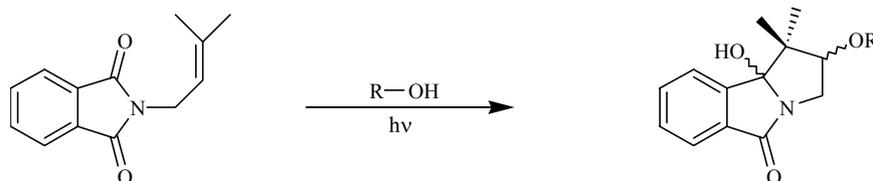
**Schema 1.22 :** Bildung der PET-Produkte bei  $\Delta G_{ET} < 0$  kcal/Mol bei der Photoreaktion von N-Methylphthalimid mit Tetramethylethylen.

Nach Mazzocchi jedoch findet in diesen Lösungsmitteln meist Rückelektronentransfer statt, so daß die Ausgangsverbindung zurückgebildet wird<sup>[43]</sup>. In Gegenwart von Nukleophilen, zum Beispiel bei Belichtung in Alkoholen, kann das Radikalenpaar abgefangen werden, wobei der Alkohol regioselektiv addiert und das *anti*-Markovnikov-Produkt gebildet wird.



**Schema 1.23 :** Bildung der PET-Produkte bei der Photoreaktion von N-Methylphthalimid mit Tetramethylethylen in nukleophilen Lösungsmitteln.

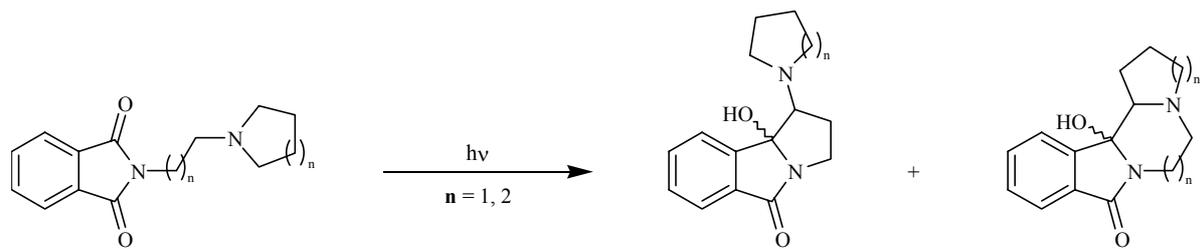
Analoge Produkte erhielt man bei der intramolekularen Variante, die zum Ringschluß unter Addition des Lösungsmittels führte<sup>[44]</sup>.



**Schema 1.24 :** Bildung des intramolekularen PET-Produktes unter Addition des Lösungsmittels

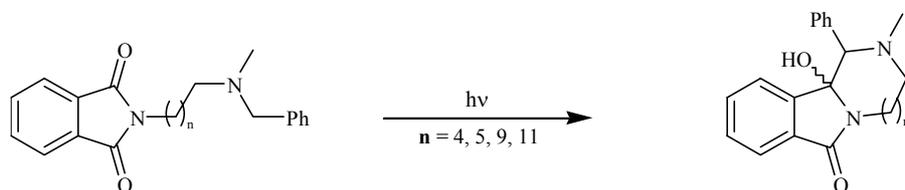
### 1.7.3 Photoreaktionen von Phthalimiden mit Aminen

Ebenfalls von Kanaoka und Mitarbeitern wurden Photocyclisierungen von aminosubstituierten Phthalimiden durchgeführt<sup>[46]</sup>. Der Mechanismus der Reaktion verläuft über einen photoinduzierten Elektronentransfer vom Aminstickstoff auf den angeregten Chromophor, gefolgt von einem H-Transfer aus der  $\alpha$ -Position zum Stickstoff. Es entsteht ein Biradikal, welches, gegebenenfalls nach ISC, kombiniert.



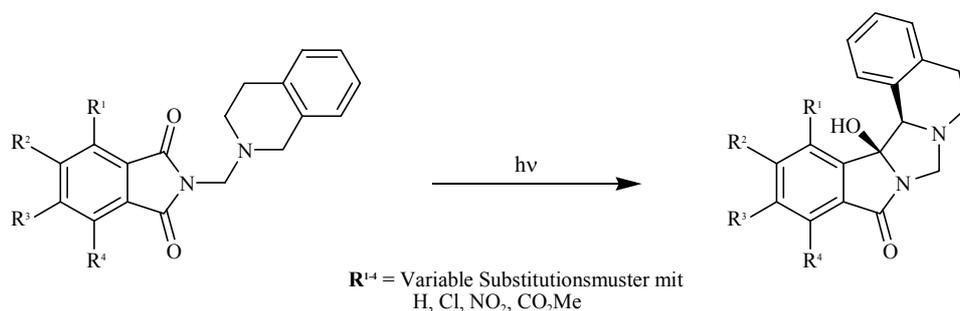
**Schema 1.25 :** Unselektive Cyclisierung von symmetrisch substituierten N-Aminoalkylphthalimiden.

Durch die Verwendung von benzylalkylsubstituierten Aminen, analog den Arbeiten von Hasegawa, der jedoch als Chromophore Benzoylformiate einsetzte<sup>[46]</sup>, wird eine höhere Selektivität als bei den von Kanaoka verwendeten symmetrischen tertiären Aminen (Schema 1.26), erreicht<sup>[47]</sup>.



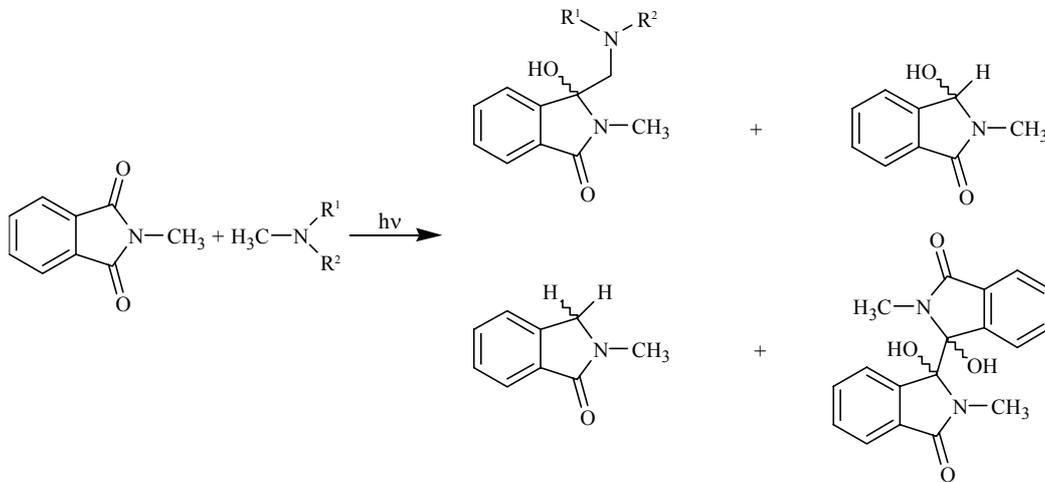
**Schema 1.26 :** Selektive Cyclisierung durch Anwendung von benzylalkylsubstituierten Aminen.

Substituierte Phthalimide wurden erstmals von Coyle et al. eingesetzt. Sie erhielten bei der Verwendung der Chlor-, Dichlor-, Nitro- oder Carboxymethylsubstituierten Phthalimide des in Schema 1.27 aufgeführten Substrates die pentacyclischen Produkte in guten Ausbeuten.. Die Röntgenstrukturen ergaben, daß die Hydroxygruppe und der Phenylring cis-ständig angeordnet sind<sup>[48]</sup>.



**Schema 1.27 :** Verwendung unterschiedlich substituiertes Phthalimide.

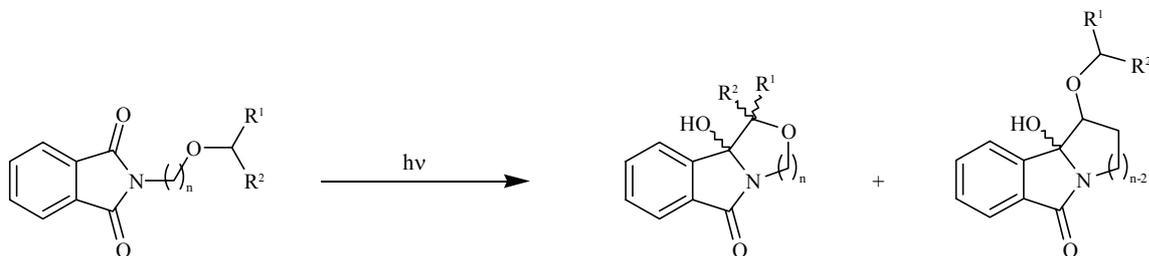
Bei intermolekularen Photoreaktionen des N-Methylphthalimides mit tertiären Aminen dominieren Photoreduktionsprozesse<sup>[49,52]</sup>. Beim Einsatz von N, N-Dimethylcyclohexylamin konnte das zweifach reduzierte Phthalimidin als einziges Produkt nachgewiesen werden.



Schema 1.28 : Photoreaktion von N-Methylphthalimid mit Aminen.

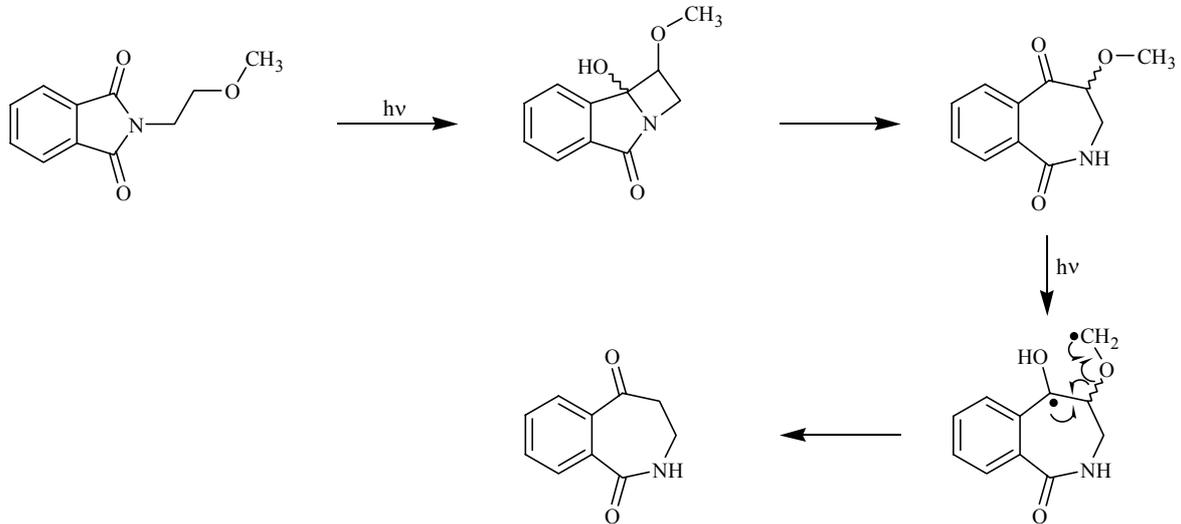
#### 1.7.4 Photoreaktionen von Phthalimiden mit Alkoholen und Ethern

Bei Ethern und Alkoholen kann aufgrund der hohen Oxidationspotentiale ( $> 2.0 \text{ V vs. SCE}^{[51]}$ ) dieser funktionellen Gruppen kein PET-Mechanismus analog den Aminen postuliert werden. Jedoch findet Wasserstoffübertragung immer aus der aktivierten  $\alpha$ -Position zum Sauerstoff statt<sup>[51]</sup>. Es wird hierbei eine hohe Positionselektivität beobachtet. Sowohl für die  $\gamma$ -, als auch für die  $\varepsilon$ -Position des Ethersauerstoff zur Carbonylfunktion, erfolgt die Wasserstoffübertragung ausschließlich aus der  $\delta$ -Position.



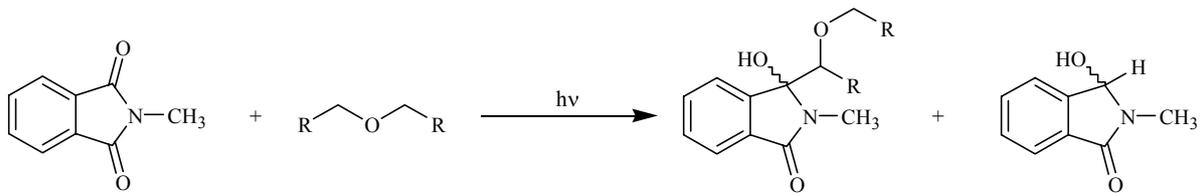
Schema 1.29 : Photoreaktion von N-Alkoxyalkylphthalimiden mit dem Ethersauerstoff in  $\gamma$ - und  $\varepsilon$ -Position.

Mit Ethersauerstoffen in  $\delta$ -Position bilden sich durch Ringerweiterung nach Cyclisierung die substituierten Benzazepindione, die in einer zweiten Photoreaktion unter Eliminierung eines Aldehydes in die unsubstituierten Benzazepindione übergehen.



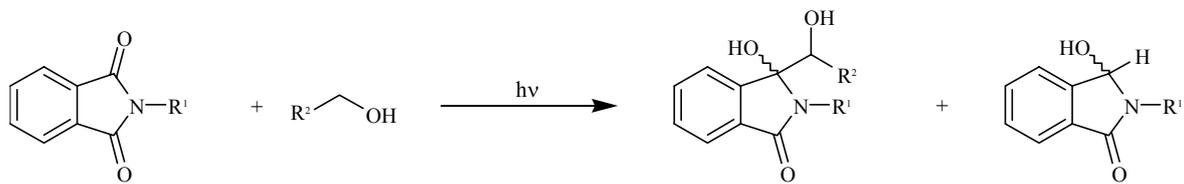
**Schema 1.30 :** Photoreaktion von N-Alkoxyalkylphthalimiden mit dem Ethersauerstoff in  $\delta$ -Position.

Bei der intermolekularen Photoreaktion von N-Alkylphthalimiden mit Alkylethern konnten die analogen Additionsprodukte neben Photoreduktionsprodukten erhalten werden<sup>[53]</sup>. Als Ether wurden Diethylether sowie cyclische Ether wie THF oder 1,4-Dioxan eingesetzt.



**Schema 1.31 :** Photoreaktion von N-Methylphthalimid mit Ethern.

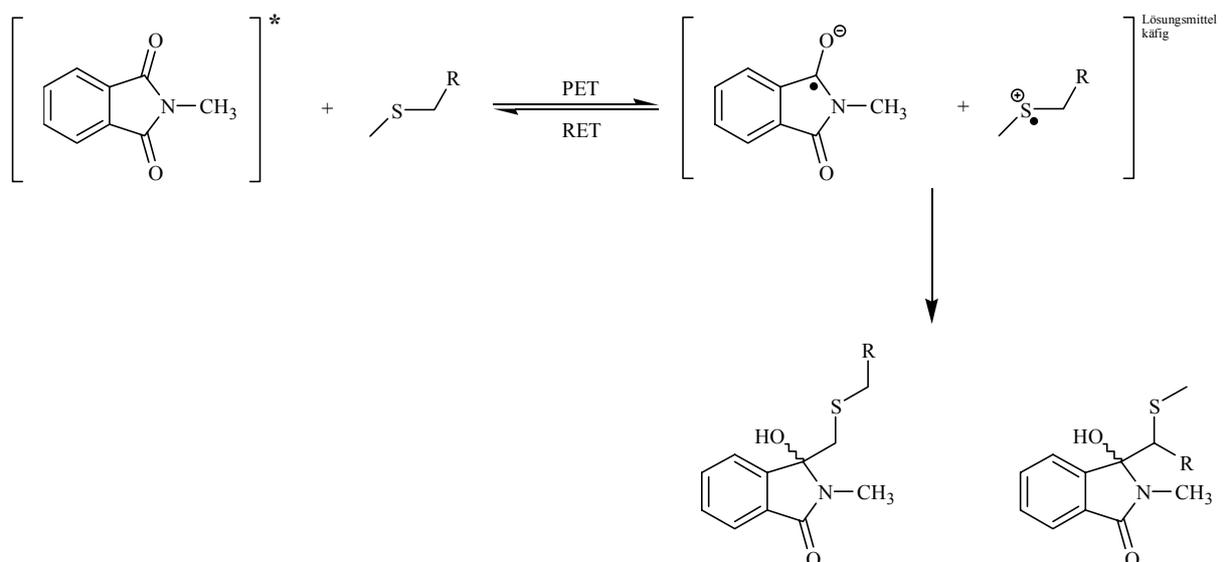
Die Belichtungen in Alkoholen lieferten hauptsächlich Photoreduktionsprodukte. Als Nebenprodukte wurden aber immer auch die Additionsprodukte erhalten<sup>[54]</sup>.



Schema 1.32 : Photoreaktion von N-Methylphthalimid mit Alkoholen.

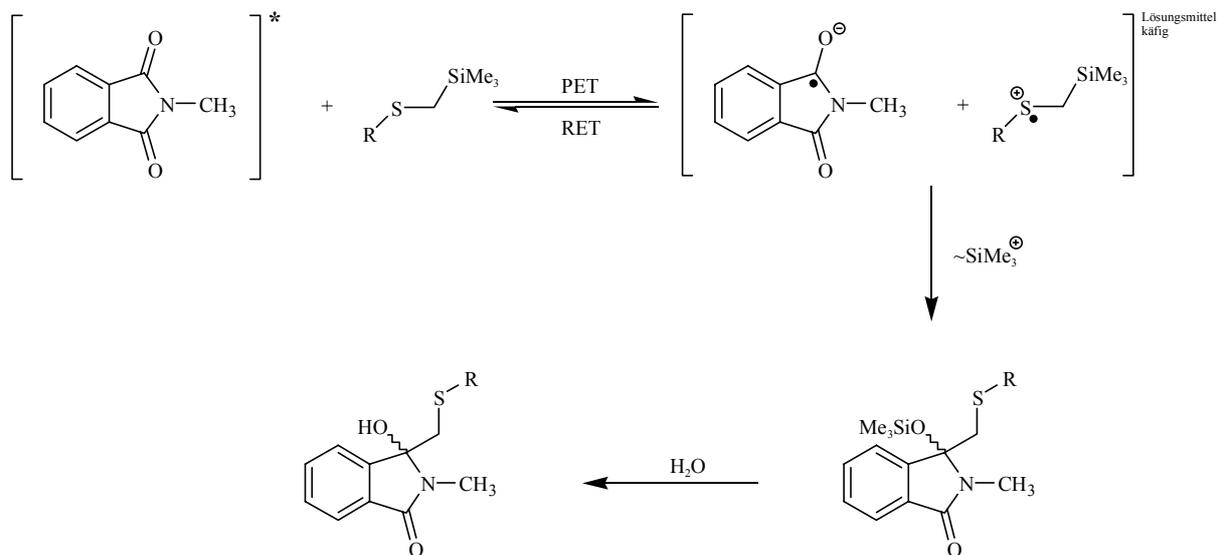
### 1.7.5 Photoreaktionen von Phthalimiden mit Thioethern

Die intermolekulare Reaktion von N-Alkylphthalimiden mit Thioethern wie Dimethylsulfid oder Ethylmethylsulfid wurde von Hatanaka und Mitarbeitern ausführlich untersucht<sup>[55]</sup>. Als Chromophor wurde meist N-Methylphthalimid verwendet, das nach elektronischer Anregung und Elektronentransfer vom Schwefelatom reduziert wurde. Aus der  $\alpha$ -Position zum Schwefel fand nun eine Protonenabspaltung statt und die resultierenden Radikale kombinieren nach ISC zu den Hydroxyphthalimidinen. Die Reaktion ist relativ unselektiv, da zum Beispiel bei der Verwendung von Ethylmethylsulfid beide Regioisomere isoliert werden können.



Schema 1.33 : Photoreaktion von N-Methylphthalimid mit Ethylmethylsulfid.

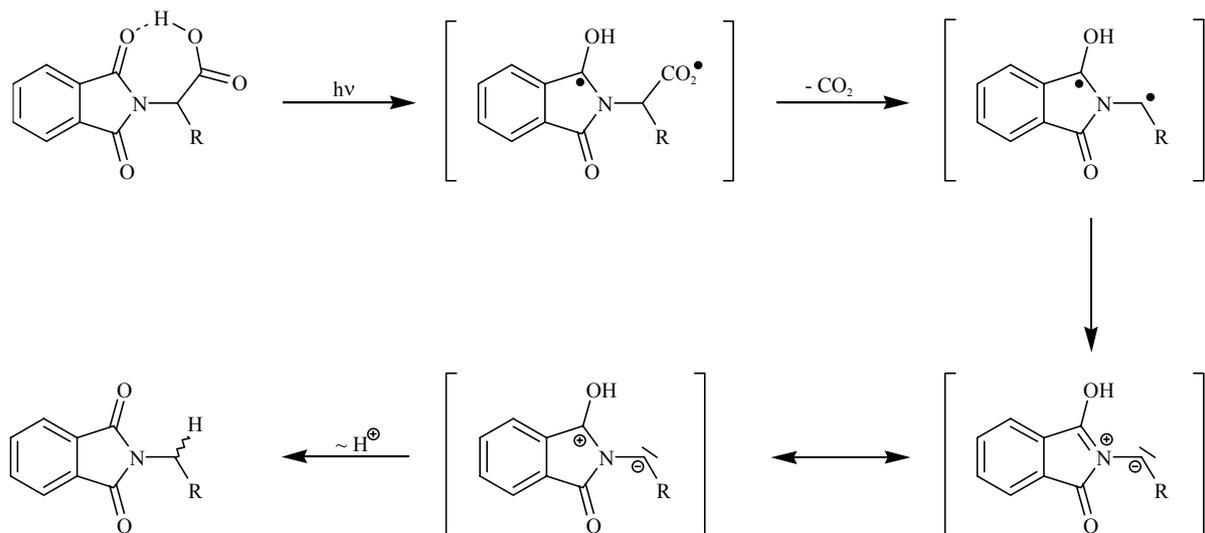
Eine Erhöhung der Selektivität wird durch den Einbau Donor -aktivierender Abgangsgruppen erreicht, wie von Yoon und Mariano anhand der  $\alpha$ -Trimethylsilylgruppe gezeigt wurde<sup>[56,57]</sup>. Die  $\alpha$ -Trimethylsilylgruppe setzt zum einen das Oxidationspotential des Heteroatoms um ca. 0.5 V herab<sup>[57]</sup>, zum anderem fungiert sie als selektive Abgangsgruppe nach Oxidation des Heteroatoms. So wird nach photoinduziertem Elektronentransfer vom jeweiligen Elektronendonator auf den angeregten Phthalimidchromophor selektiv die Trimethylsilylgruppe übertragen. Die entstehenden Radikale kombinieren und abschließend wird die Trimethylsilylgruppe hydrolytisch abgespalten.



**Schema 1.34 :** Intermolekulare Photoreaktion von  $\alpha$ -Trimethylsilylsulfiden mit N-Methylphthalimid.

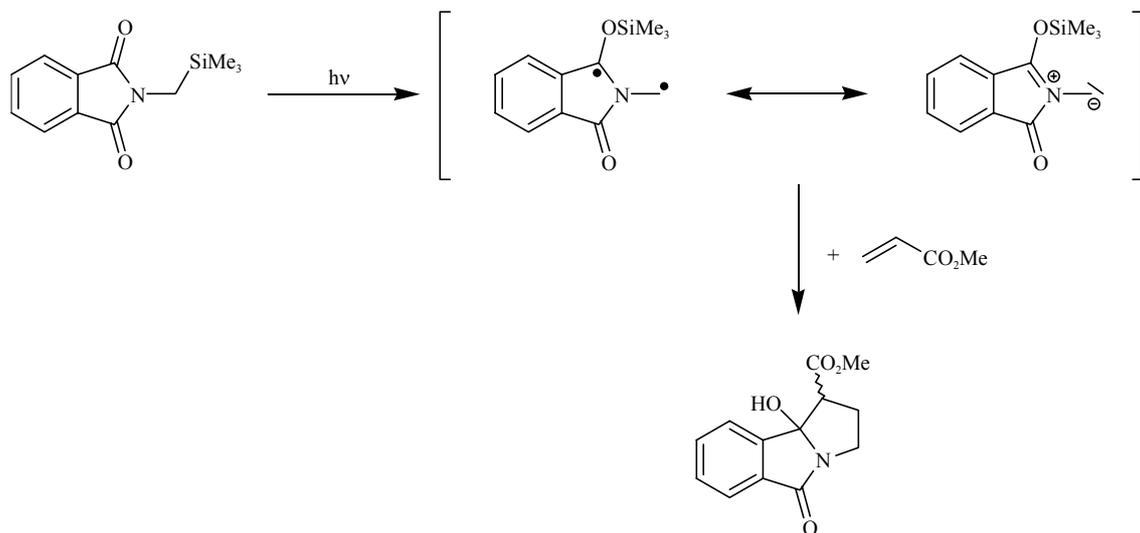
### 1.7.6 Photoreaktionen von Phthalimiden mit Carboxylaten

Bei Belichtung von N-Phthaloyl- $\alpha$ -aminosäuren resultierte ausschließlich  $\alpha$ -Decarboxylierung<sup>[58]</sup>. Die Decarboxylierung tritt dabei positionsspezifisch an der  $\alpha$ -Position auf. Entferntere Carboxylgruppen zeigen auch nach längerer Belichtungszeit keine Photoreaktion. So zeigte N-Phthaloyl- $\beta$ -alanin bei Belichtung keine Reaktion aus der  $\beta$ -Position. Für die hohe Positionsspezifität der Photoreaktion wird eine Wasserstoffbrückenbindung von der  $\alpha$ -Carboxylgruppe der Aminosäure zur Carbonylgruppe des Phthalimides verantwortlich gemacht.



**Schema 1.35 :** Photochemische  $\alpha$ -Decarboxylierung von N-Phthaloyl- $\alpha$ -amino-säuren.

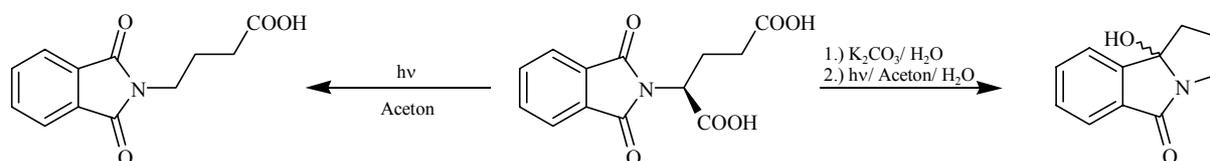
Durch die Belichtung in Aceton unter Zusatz von 1.5 Vol.-%  $\text{D}_2\text{O}$  konnte nach Decarboxylierung selektiv Deuterium eingebaut werden und man erhielt nach Entfernung des Chromophores mit Hydrazinhydrat die monodeuterierten Amine<sup>[58]</sup>. Eine zwitterionischen Spezies konnte von Yoon und Mitarbeitern bei der Belichtung von N-[(Trimethylsilyl)methyl]phthalimid nachgewiesen werden. Sie wurde durch eine Abfangreaktion mit Methylacrylat plausibel gemacht<sup>[59]</sup>.



**Schema 1.36 :** Abfang der zwitterionische Zwischenstufe mit Methylacrylat.

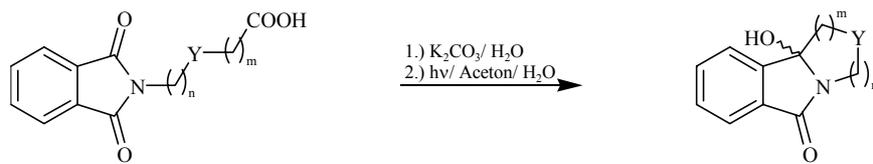
Bei der Belichtung von N-Benzoyl- $\alpha$ -amino-säuren wurde ebenfalls  $\alpha$ -Decarboxylierung beobachtet<sup>[60]</sup>.

Auch die entfernten  $\omega$ -Carboxylgruppen konnten durch Umwandlung der Säurefunktion in entsprechende Carboxylate mittels organischer und anorganischer Basen von Griesbeck und Mitarbeitern als Elektronendonatoren aktivieren werden<sup>[61]</sup>. Als effektivste Base erwies sich hierbei Kaliumcarbonat, mit dem die besten Ausbeuten erzielt werden konnten<sup>[62]</sup>. Am Beispiel der Belichtung von N-Phthaloylglutaminsäure konnte die Aktivierung mit Base eindrucksvoll gezeigt werden. Die Belichtung in Aceton liefert nur das  $\alpha$ -Decarboxylierungsprodukt N-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure in 86%iger Ausbeute, während man durch Zugabe von Kaliumcarbonat das Benzopyrrolizidin in 76%iger Ausbeute erhält. Die Vermutung, daß schon im Grundzustand eine kaliumvermittelte Vororientierung auftritt, konnte bisher nicht nachgewiesen werden.



**Schema 1.37** : Photoreaktion von N-Phthaloylglutaminsäure mit und ohne Kaliumcarbonat.

Trotz der vermuteten Vororientierung durch das Kaliumion wurde immer noch das einfache Decarboxylierungsprodukt erhalten. Durch Generierung der Kaliumsalze und Verwendung von mindestens 20 % Wasser in der Belichtungslösung (reines Wasser als Lösungsmittel hat sich bei den Experimenten mit N-Phthaloylglutaminsäure als ebenfalls praktikabel erwiesen) konnte die Bildung dieses unerwünschten Produktes fast vollständig unterdrückt werden<sup>[62]</sup>. Die Methode der decarboxylativen Cyclisierung stellt eine ausgezeichnete Möglichkeit zur Synthese von Heterocyclen dar. Die Reaktion ließ sich auf eine Vielzahl von Phthalimido- $\omega$ -carbonsäuren übertragen, wobei zahlreich funktionelle Gruppen innerhalb der Spacerkette toleriert wurden<sup>[39, 61a-e, 62]</sup>. Selbst hoch diastereoselektive Synthesen ließen sich durchführen, wobei die entsprechenden Verbindungen entweder in hoher Diastereoselektivität während der Belichtung anfielen oder *via* Acyliminiumkationenchemie gebildet wurden<sup>[63]</sup>.

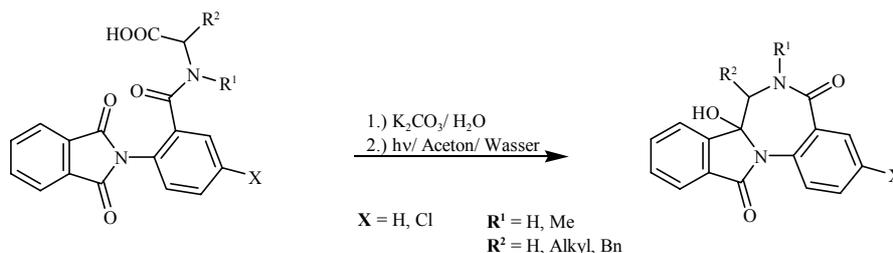


n	Y	m	n	Y	m
1	CH <sub>2</sub>	1	1	S	1
1	CH <sub>2</sub>	2	2	S	1
1	CH <sub>2</sub>	3	3	S	1
1	CH <sub>2</sub>	8	2	CO <sub>2</sub>	2
1	CH <sub>2</sub>	9	2	CO <sub>2</sub>	3
2	O	1	1	O <sub>2</sub> C	5

**Schema 1.38 :** Decarboxylative Cyclisierung von N-Phthaloyl- $\omega$ -Aminosäuren mit verschiedenen funktionellen Gruppen.

### 1.7.7 Photoreaktionen von Phthalimiden mit Anthranilsäurederivaten <sup>[64,65,66]</sup>

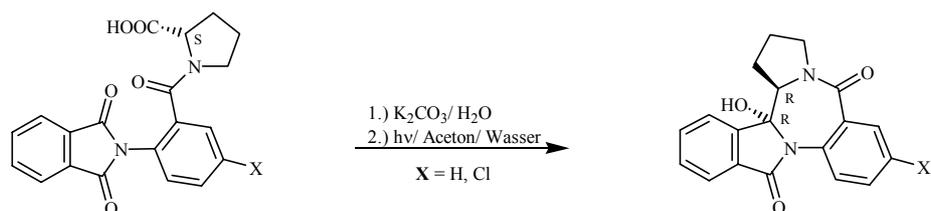
Das Konzept der decarboxilierenden Photocyclisierung konnte von Griesbeck und Mitarbeitern zur Synthese von [1.4]-Benzodiazepinen über Aminosäure-verknüpfte N-Phthaloyl-anthranilsäurederivate verwendet werden.



**Schema 1.39 :** Photoreaktion von N-Phthaloylanthranilsäurederivaten.

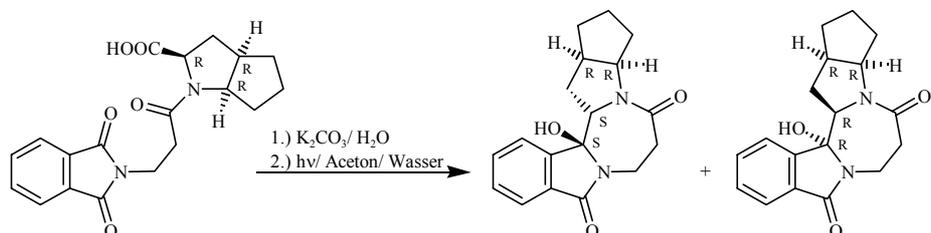
Die Cyclisierungsreaktion verläuft mit einer hohen Diastereoselektivität. Es wurde nur ein Diastereoisomer erhalten, welchem durch Röntgenstrukturanalyse die *trans*-Konfiguration (bezüglich OH-Gruppe und Rest R) zugeordnet werden konnte.

Bei den entsprechenden cyclischen Aminosäuren konnte beim Einsatz von enantiomerenreinem Ausgangsmaterial ein hoher Grad an *Chiralitätserinnerung* (Inversion am  $\alpha$ -Kohlenstoff) bei der Cyclisierung erhalten werden (e.e. 86 %).



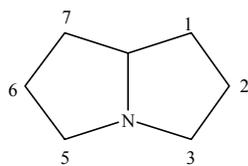
**Schema 1.40 :** Chiralitätserinnerung von N-Phthaloylanthranilsäurederivaten.

Wird die Anthranilsäure durch das flexiblere  $\beta$ -Alanin ersetzt, so bricht die Enantioselektivität zusammen und man erhält ein 1:1-Gemisch der beiden *trans*-Diastereoisomere mit den Konfigurationen *SS* und *RR* an den involvierten stereogenen Zentren.



**Schema 1.41 :** Selektivitätsverlust durch Kettenverlängerung.

## 1.8 Pyrrolizidine<sup>[67]</sup>



**Abbildung 1.7 :** Grundgerüst der Pyrrolizidinalkaloide (Hexahydro-1*H*-pyrrolizidin)

Pyrrolizidine treten in der Natur meist in der Form der Pyrrolizidinalkaloide auf. Diese Verbindungen sind ubiquitär in höheren Pflanzen verbreitet. Die Pyrrolizidinalkaloide und ihre N-Oxide findet man vor allem in den artenreichen Gattungen *Senecio* (*Asteraceae*, *Compositae*; Kreuzkräuter) und *Crotalaria* (*Fabaceae*; Kanarienstrauch). Weiterhin wurden sie z.B. in *Apocynaceae* (kleines Immergrün), *Boraginaceae* (Beinwell), *Orchidaceae* und *Poaceae* (Süßgräser) nachgewiesen. Pyrrolizidinalkaloide kommen in großer Strukturvielfalt auch in Insekten und Kleintieren vor.

Die meisten Pyrrolizidinalkaloide sind Esteralkaloide aus dem bicyclischen Aminoalkohol 1-Hydroxymethyl-pyrrolizidin (Necin) und aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren, den sogenannten Necinsäuren. Die Hydroxymethylpyrrolizidine sind gesättigt oder 1,2-ungesättigt.

Häufig weisen sie in 7-Stellung, seltener in 2- oder 6-Stellung, eine zusätzliche Hydroxy-Gruppe auf. Durch Kombination der Necine und Necinsäuren lässt sich theoretisch eine sehr große Zahl von Alkaloiden herleiten, bis heute wurden ca. 390 entdeckt und in ihrer Struktur aufgeklärt.

### 1.8.1 Verwendung und Wirkung der Pyrrolizidine<sup>[68]</sup>

Viele Pyrrolizidinalkaloide zeichnen sich durch erhebliche hepatotoxische, carcinogene und mutagene, aber auch cytostatische Eigenschaften aus. Die Toxizität ist wahrscheinlich an bestimmte Strukturgruppen gebunden. Von den 390 bekannten Pyrrolizidinalkaloide sind 120 toxisch, vor allem jene, die folgende Strukturmerkmale aufweisen:

Doppelbindung in der 1,2-Stellung des Pyrrolizidin-Ringes;

Veresterung mindestens der primären Hydroxymethyl-Gruppe mit einer C5 od. C6-Carbonsäure;

Verzweigung der Alkylseiten-Kette mindestens einer der Necinsäuren.

Die höchste Toxizität und Cancerogenität besitzen die cyclischen Diester. Die Pyrrolizidinalkaloide werden nach peroraler Aufnahme rasch resorbiert, ihre N-Oxide erst nach Reduktion durch die Darmflora. Bei der Metabolisierung in der Leber werden die Pyrrolizidinalkaloide durch mischfunktionelle Oxidasen in sehr toxische Pyrrol-Derivate umgewandelt.

Sie sind sehr reaktiv und alkylieren unter physiologischen Bedingungen nukleophile Gruppen

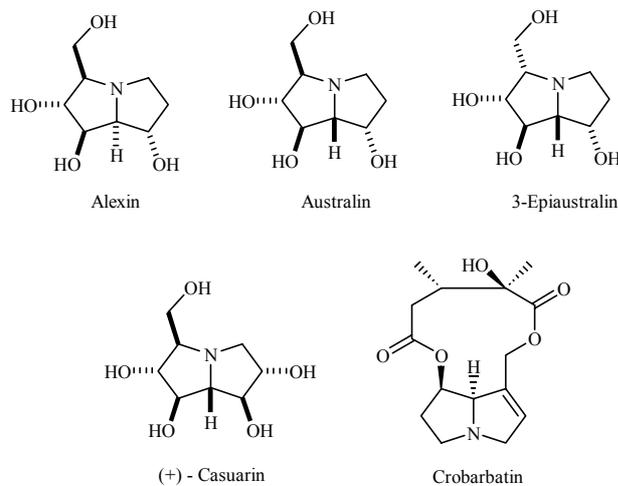
der DNA (Amino-, Thiol- u. Hydroxy-

Gruppen). Durch Abspaltung der Seitenketten kommt es zu Quervernetzungen der Nucleotid-Ketten. Für die toxischen und carcinogenen Effekte ist eine bifunktionelle

Gruppe im Pyrrolizidinalkaloid-Molekül notwendig. Akute Vergiftungen mit Pyrrolizidinalkaloid-haltigen Pflanzen sind vor

allem bei Weidetieren bekannt. Bei akuten Vergiftungen werden Koliken, Durchfälle,

Krämpfe bis zum Tod, bei chronischen



**Abbildung 1.8** : Strukturen einiger Pyrrolizidine und Pyrrolizidinalkalide.

Vergiftungen Leberzirrhosen, Nekrosen und Leberkrebs beobachtet. Pyrrolizidinalkaloide wirken bei der Ratte embryotoxisch. Auch beim Menschen wurden Lebererkrankungen mit tödlichem Verlauf beobachtet, die auf die Einnahme von Pyrrolizidinalkaloiden mit durch *Heliotropium* (Sonnenwende) / *Crotalaria*-Samen verunreinigtem Mehl oder auf *Senecio*-haltige Teeaufgüsse zurückzuführen waren.

In der Phytotherapie wurden Pyrrolizidinalkaloid-haltige Arzneipflanzen seit langem als Naturheilmittel verwendet. Da das BGA alle Arzneipflanzen und ihre Präparate, die toxische Pyrrolizidinalkaloide enthalten, als gesundheitlich bedenklich und potentiell krebsauslösend einstuft, wurden Pyrrolizidinalkaloid-haltige Präparate 1988 dem freien Verkauf entzogen; jedoch ist die Nutzen / Risiko-Abwägung nach wie vor Gegenstand intensiver Diskussionen.

### 1.8.2 Indolizidine<sup>[69]</sup>

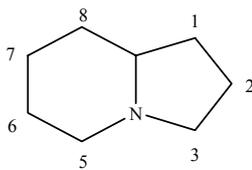


Abbildung 1.9 : Grundgerüst der Indolizidinalkaloide.

Eng verwandt mit den Pyrrolizidinen sind die Indolizidine. Auch sie kommen in der Natur in Form von Indolizidinalkaloide vor. Zu ihnen gehören die Pumiliotoxine, das Castanospermin und das Swainsonin.

#### 1.8.2.1 Pumiliotoxine<sup>[70]</sup>

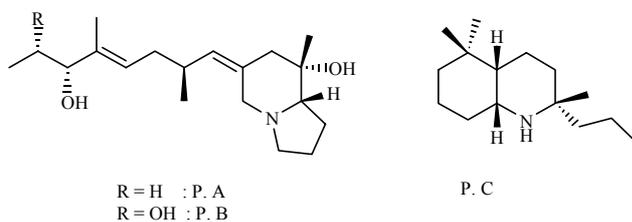


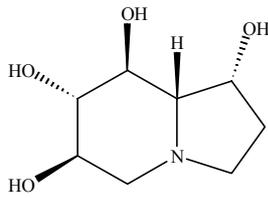
Abbildung 1.10: Strukturen der Pumiliotoxine A, B, C.

Pumiliotoxine sind aus mittelamerikanischen Farbfroschen (v.a. aus dem Hautsekret von *Dendrobates pumilio*; Erdbeerfröschen) isolierbare Indolizidin- und Perhydrochinolin-Alkaloide. Hauptalkaloide sind die Pumiliotoxine A, B und C.

Pumiliotoxine wurden auch in südamerikanischen Kröten (*Melanophryniscus moreirae*; Schwarzkrötchen: Pumiliotoxin 267C), in madagaskanischen Fröschen (*Mantella aurantiaca*, *Mantella madagascariensis*) sowie in australischen Südfroschen (*Pseudophryne semimarmorata*) gefunden. Diese Froschgifte (Krötengifte) wirken bei subcutaner Injektion auf die Io-

nenkanäle von Nerven- und Muskelzellen. Pumiliotoxin A beeinflusst den Calcium-Transport durch Plasma-Membranen, Pumiliotoxin B wirkt ebenso auf die Calcium-Ausschüttung und der Nicotin-Antagonist Pumiliotoxin C auf den Natrium-Kalium-Austausch. Die natürlichen Pumiliotoxine sind alle optisch aktiv und enthalten vier bis sechs Asymmetriezentren. Aufgrund ihrer kardiotonischen Wirkung sind sie von pharmakologischem Interesse.

### 1.8.2.2 Castanospermin<sup>[71]</sup>

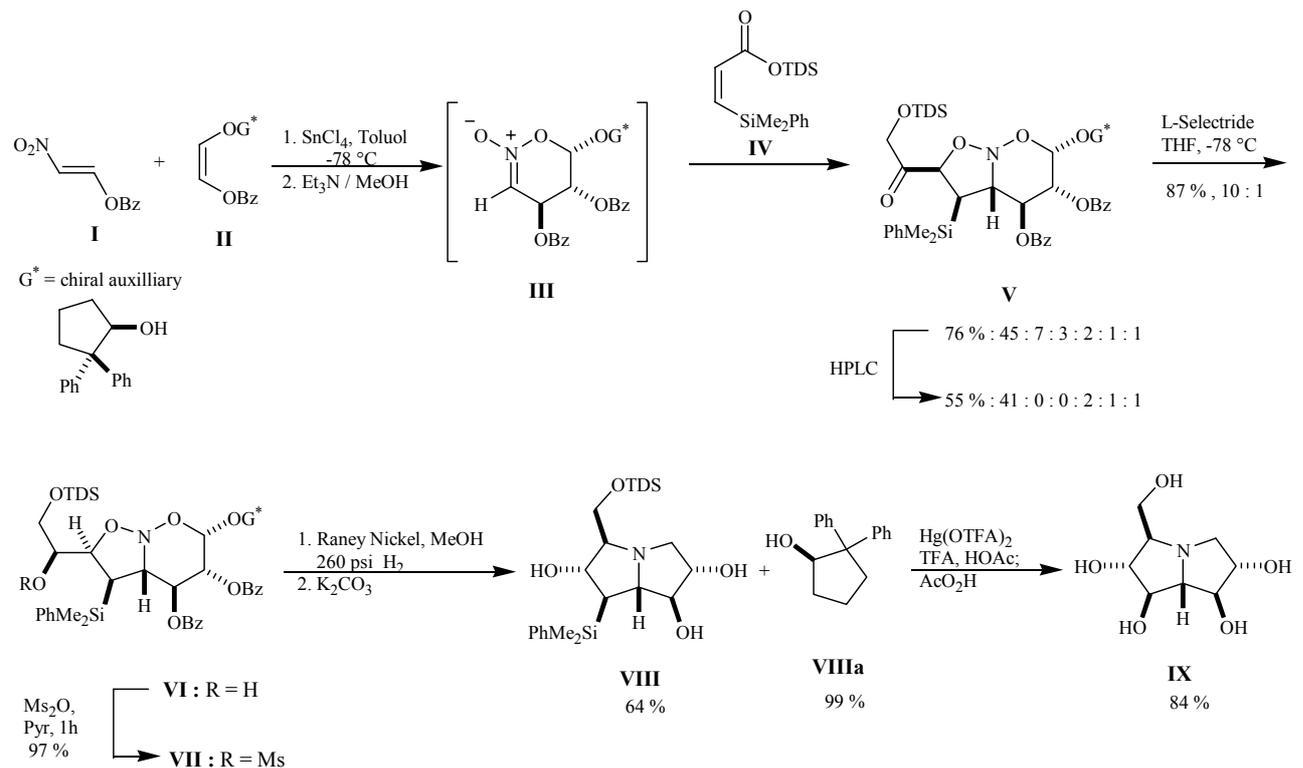


**Abbildung 1.11** : Struktur des Castanospermin

Das Castanospermin ist ein optisch aktives giftiges Indolizidinalkaloid aus dem australischen Kastanienbaum (*Castanospermum australe*). Es wurde als wirksam gegen AIDS-Viren beschrieben. Es verändert die Oberflächen-Glykoproteine des HIV, so daß das Virus sich nicht mehr an Wirtszellen (T4-Lymphozyten) anlagern und reproduzieren kann. Castanospermin besitzt ebenfalls Aktivität gegen Krebszellen und Herpes-Viren.

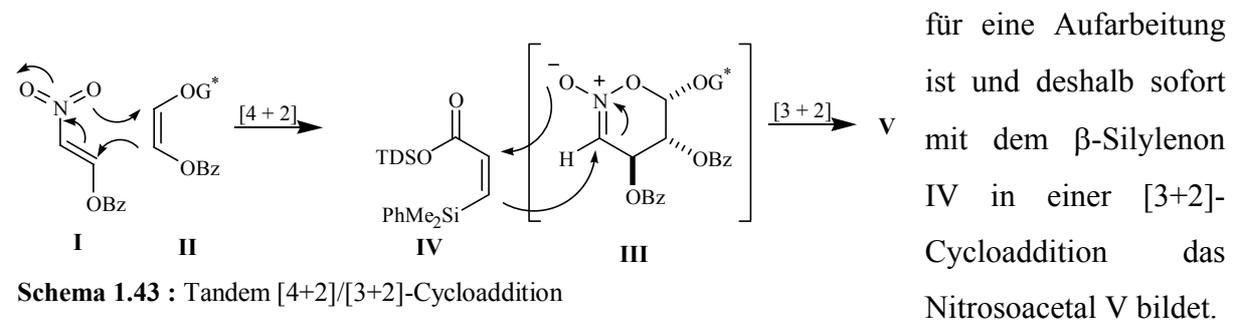
### 1.8.3 Synthese der Pyrrolizidine<sup>[72]</sup>

In der Literatur sind zahlreiche diastereo- und enantioselective Synthesen der Pyrrolizidine und Indolizidine beschrieben; exemplarisch soll hier nur eine sehr elegante Synthese des (+)-Casuarin von Denmark und Mitarbeitern vorgestellt werden.



**Schema 1.42** : Synthese von (+)-Casuarin ( 8 Stufen, 20 % o.a.).

Die Kernreaktion dieser Synthese ist eine Tandem-[4+2]/[3+2]-Cycloaddition, bei der fünf von sechs Stereozentren gebildet werden. Dabei wird das Nitroalken I mit einem Benzoyloxyvinylether II in einer [4+2]-Cycloaddition zum Nitronat III umgesetzt, welches zu instabil für eine Aufarbeitung ist und deshalb sofort



Nitrosoacetal V bildet. Das sechste Stereozentrum wird nun über eine selektive Reduktion des Ketons mit *L*-Selektrid

eingeführt. Man erhält eine 10 / 1 Mischung der beiden epimeren Alkohole VI. Die drei Nebendiastereomere aus V lassen sich chromatographisch entfernen und werden als nicht umgesetzte Ketone isoliert. Die freie Hydroxy-Gruppe wird als Mesylat aktiviert und anschließend in Anwesenheit von Raney Nickel reduziert bzw. die Benzylester hydriert. Am Ende der Reaktion wird  $K_2CO_3$  hinzugegeben um eine vollständige Abspaltung der Schutzgruppen zu erzielen. Man erhält das Pyrrolizidin VIII in 64 % Ausbeute und gewinnt das chirale Auxiliar VIIIa zu 99 % zurück. Im letzten Syntheseschritt werden die Silylgruppen durch eine Tamao-Flemming-Oxidation entfernt und man erhält (+) – Casuarin IX in 84 % Ausbeute. Die Gesamtausbeute dieser 8-stufigen Synthese beträgt 20 %.

## 2 Aufgabenstellung

Die in diesem Arbeitskreis entwickelte decarboxylierende Photocyclisierung<sup>[62]</sup> von  $\omega$ -Phthalimidocarbonsäuren sollte auf die entsprechenden Maleimidderivate transferiert werden. Basierend auf den von Henz<sup>[62b]</sup> entwickelten und von Nerowski<sup>[62a]</sup> verbesserten Aktivierungsverfahren mit Kaliumcarbonat sollte ausgehend von Maleimidocarbonsäuren eine Synthese für die Stoffklasse der Pyrrolizidine gefunden werden.

Dabei sollten verschiedene Reaktionsparameter systematisch untersucht werden:

- Die *Synthese* der Maleimidocarbonsäuren sollte optimiert werden;
- Die Belichtungsbedingungen (Lösungsmittelzusammensetzung, Stöchiometrie der Reaktionspartner etc.) sollten in Bezug auf *Effektivität* und *Selektivität* der Photolyse bzw. *Reinheit* der Produkte optimiert werden;
- Intermolekulare *Konkurrenzreaktionen* sollten durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen verhindert werden;
- Durch den Einsatz von *Sensibilatoren* sollten Informationen über den angeregten Zustand der Photoreaktionen erhalten werden.

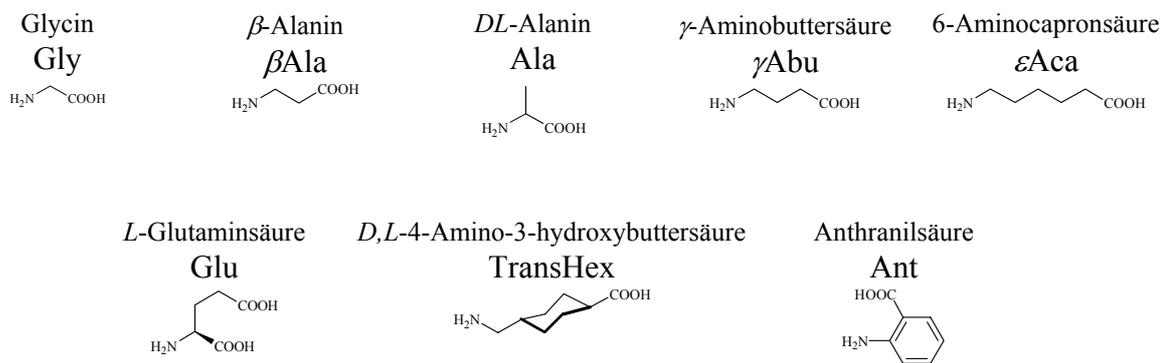
Eine weitere Aufgabe bestand in der Untersuchung der Photochemie von Succinimiden, die sich in den Untersuchungen von Nerowski<sup>[62b]</sup> als photostabil erwiesen hatten.

Schließlich sollte die Photochemie von Festkörpersalzen der Phthalimide untersucht werden. Durch den Einsatz von chiralen Ausgangsverbindungen sollte die Möglichkeit der asymmetrischen Induktion getestet werden.

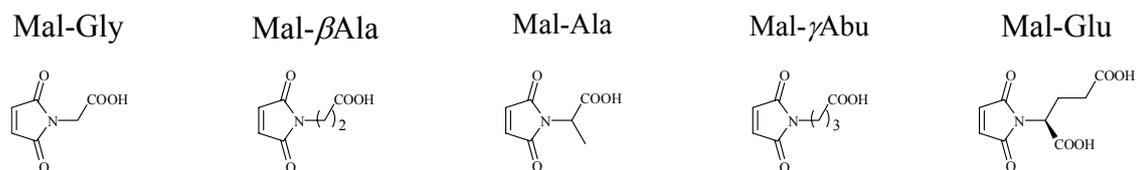
## 3 Ergebnisteil

## 3.1 Erläuterungen zur verwendeten Kurzschreibweise

Die verwendete Kurzform der maleoylierten Aminosäuren folgt der üblichen Aminosäureterminologie. Dabei wurden folgende Aminosäuren eingesetzt und die aufgeführten Abkürzungen verwendet:



Diese Aminosäuren wurden mit Maleinsäureanhydrid am N-Terminus maleoyliert. Damit ergibt sich folgende Kurzschreibweise:

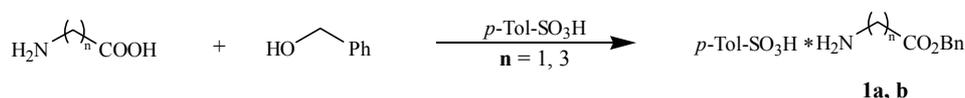


Bei den Produkten der photochemischen Reaktionen wird im Falle der Cyclisierung die Endung -Cycl, im Falle der einfachen Decarboxylierung die Endung -Decarb abgehängt.

## 3.2 Synthese der Ausgangsverbindungen

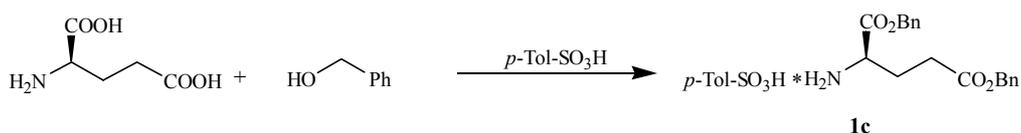
### 3.2.1 Synthese der Aminosäureester 1-3<sup>[73,74]</sup>

Die Aminosäurebenzylester-*p*-toluolsulfonate des Glycins und der  $\gamma$ -Aminobuttersäure wurden durch Erhitzen in Toluol zum Rückfluß am Wasserabscheider in Anwesenheit von Benzylalkohol und äquimolaren Mengen *p*-Toluolsulfonsäure dargestellt. Nach Beendigung der Reaktion und nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Benzylestersalz durch Zugabe von Diethylether gefällt. Die *p*-Toluolsulfonate fielen dabei als farblose Feststoffe mit Ausbeuten über 90 % an.



**Schema 3.1:** Versuche 1 und 3.

Nach diesem Verfahren konnte ebenfalls das Dibenzylestertoluolsulfonat der *L*-Glutaminsäure erhalten werden. Allerdings konnte hier nur eine Ausbeute von 27 % erreicht werden.

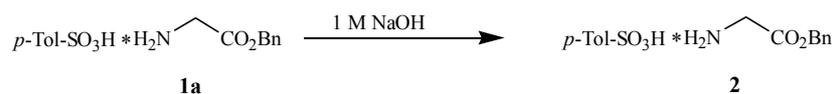


**Schema 3.2:** Versuch 6.

Nr.	n	Aminosäure	Smp [°C]	Ausbeute [%]
<b>1a</b>	1	Glycin	130 - 131	94
<b>1b</b>	3	$\gamma$ -Aminobuttersäure	82 - 85	92
<b>1c</b>	3	<i>L</i> -Glutaminsäure	137 - 139	27

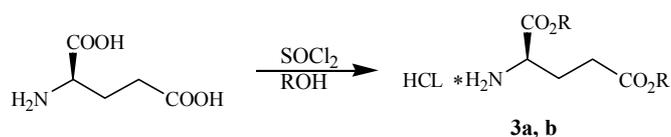
**Tabelle 3.1**

Die Verbindungen **1a** und **1b** sollten durch Umsetzung mit 1 M Natronlauge in ihre freien Amine überführt werden. Dies gelang jedoch nur für das Glycinderivat. Bei Verbindung **1b** erhielt man das Toluolsulfonat mit freier Säurefunktion.



Schema 3.3: Versuch 2.

Durch Umsetzung von *L*-Glutaminsäure mit Thionylchlorid in Methanol bzw. Ethanol konnten die entsprechenden Dialkylester-Hydrochloride nahezu quantitativ synthetisiert werden<sup>[75]</sup>.



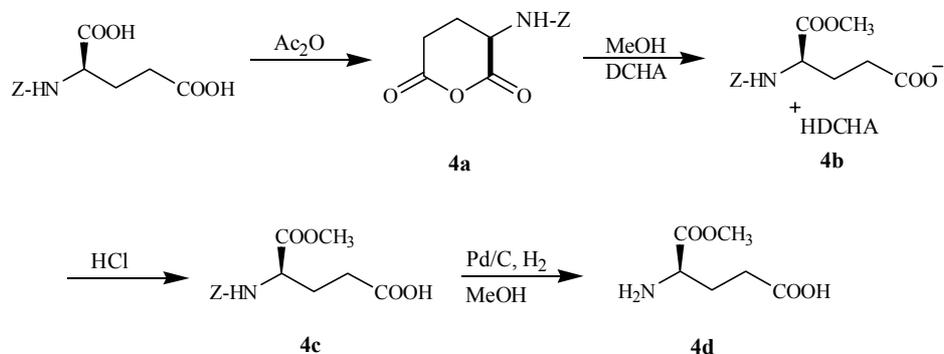
Schema 3.4: Versuch 4 und 5.

Nr.	R	Aminosäure	Smp [°C]	Ausbeute [%]
3a	Me	<i>L</i> -Glutaminsäure	139 - 140	99
3b	Et	<i>L</i> -Glutaminsäure	110 - 112	98

Tabelle 3.2

### 3.2.1.1 Darstellung von *L*-Glutaminsäure- $\alpha$ -methylester<sup>[76]</sup>

In einer 4-Stufen Synthese konnte der  $\alpha$ -Methylester von *L*-Glutaminsäure ausgehend von *Z*-*L*-Glutaminsäure in 23 %iger Ausbeute(o.a.) erhalten werden.

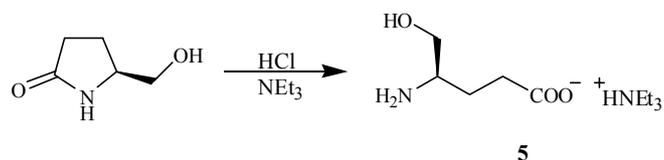


Schema 3.5: Darstellung von *L*-Glutaminsäure- $\alpha$ -methylester (Versuche 7 – 10).

Ausgehend von *Z-L*-Glutaminsäure erhielt man durch Erwärmen auf 55 °C *Z-L*-Glutaminsäureanhydrid **4a** in 65 %iger Ausbeute mit einem Schmelzpunkt von 99 – 100 °C und einem Drehwert von  $-14.2^\circ$  (Methanol,  $c=1$ ) als farblosen Feststoff. Durch Umsetzung des Anhydrides **4a** mit Dicyclohexylamin in abs.Ether/ abs. Methanol (3:1) konnte das *Z-L*-Glutaminsäure- $\alpha$ -methylester-DCDA-Salz **4b** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 39 % mit einem Schmelzpunkt von 170 – 172 °C und einem Drehwert von  $-11.4^\circ$  (Methanol,  $c=1$ ) erhalten werden. Das DCHA-Salz wird durch Behandeln mit Salzsäure quantitativ in den freien *Z-L*-Glutaminsäure- $\alpha$ -methylester **4c** überführt ( $[\alpha]_D^{20}$  :  $-25.9^\circ$  (Methanol,  $c=1$ )). Abschließend wird die *Z*-Schutzgruppe mit Pd/C in Methanol hydrogenolytisch abgespalten. Man erhielt *L*-Glutaminsäure- $\alpha$ -methylester **4d** in einer Ausbeute von 89 % (Smp.: 147 – 149 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  :  $-25.7^\circ$  (Methanol,  $c=1$ )). Die Gesamtausbeute dieser Synthese beträgt 23 %.

#### 3.2.1.2 Umsetzung von *S*-5-Hydroxymethyl-2-pyrrolidinon

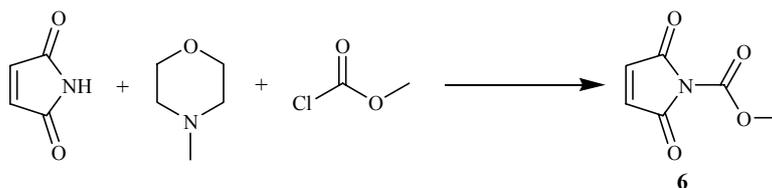
Als weiteres Glutaminsäurederivat konnte das Triethylammoniumsalz von 4-Amino-5-hydroxypentansäure **5** durch Ringöffnung von *S*-5-Hydroxymethyl-2-pyrrolidinon, als farbloser Feststoff in 73 %iger Ausbeute mit einem Schmelzpunkt von 155 – 156 °C erhalten werden.



**Schema 3.6:** Versuch 11.

#### 3.2.1.3 Synthese eines Nefkens-analogen Reagenz für Maleimide<sup>[73]</sup>

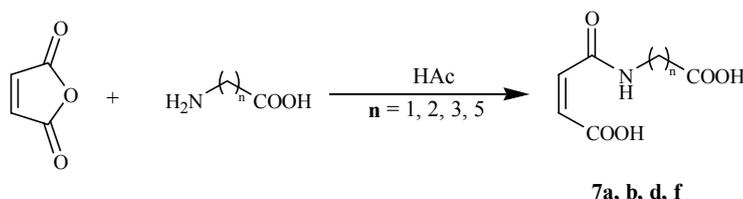
Bei der Umsetzung von Maleimid, *N*-Methylmorpholin und Chlorameisensäuremethylester unter Eiskühlung erhielt man das Nefkens-analoge Reagenz *N*-Methoxycarbonylmaleimid **6** als farblosen Feststoff (34 %; Smp.: 62 °C).



Schema 3.7: Versuch 12.

### 3.2.2 Synthese der Maleinsäuremonoamide 7a-l<sup>[77]</sup>

Die Maleinsäuremonoamide **7a-k** konnten durch Kondensation von Maleinsäureanhydrid mit der entsprechenden Aminosäure in Essigsäure bei 60 °C erhalten werden. Die Amide fielen dabei meist als farblose Feststoffe in Ausbeuten von 35 – 99 % an.



Schema 3.8: Synthese von Maleinsäuremonoamiden aus unverzweigten  $\omega$ -Aminosäuren (Versuche 13, 14, 16 und 18).

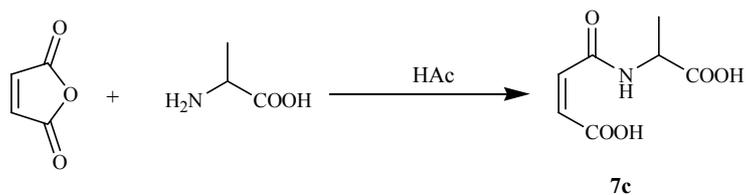
Nr.	n	Aminosäure	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>a)</sup>	Smp [°C]	Ausbeute [%]
<b>7a</b>	1	Glycin	3.91 (d)	185 - 187	98
<b>7b</b>	2	$\beta$ -Alanin	3.42 (dt)	159 - 160	76
<b>7d</b>	3	$\gamma$ -Aminobuttersäure	3.18 (dt)	157 - 160	84
<b>7f</b>	5	6-Aminocapronsäure	3.17 (dt)	158 - 159	89

a) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der  $\alpha$ -Imid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>

Tabelle 3.3

Von *D,L* Alanin konnte nach diesem Verfahren ebenfalls das Maleinsäuremonoamid erhalten werden.

### 3 Ergebnisteil /Kapitel I



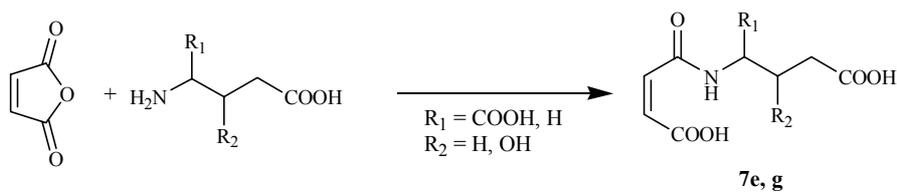
**Schema 3.9:** Versuch 15.

Nr.	Aminosäure	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>a)</sup>	Smp [°C]	Ausbeute [%]
<b>7c</b>	<i>D,L</i> -Alanin	4.29 (q)	159 –160	69

a) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der  $\alpha$ -Imid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in DMSO-d<sub>6</sub>

**Tabelle 3.4**

Die verzweigten Maleinsäuremonoamide *N*-(1,3-Dicarboxypropyl)-maleinsäureamid **7e** und *N*-(2-Hydroxy-3-carboxypropyl)-maleinsäureamid **7g** konnten in 35 %iger bzw. in 80 %iger Ausbeute erhalten werden.



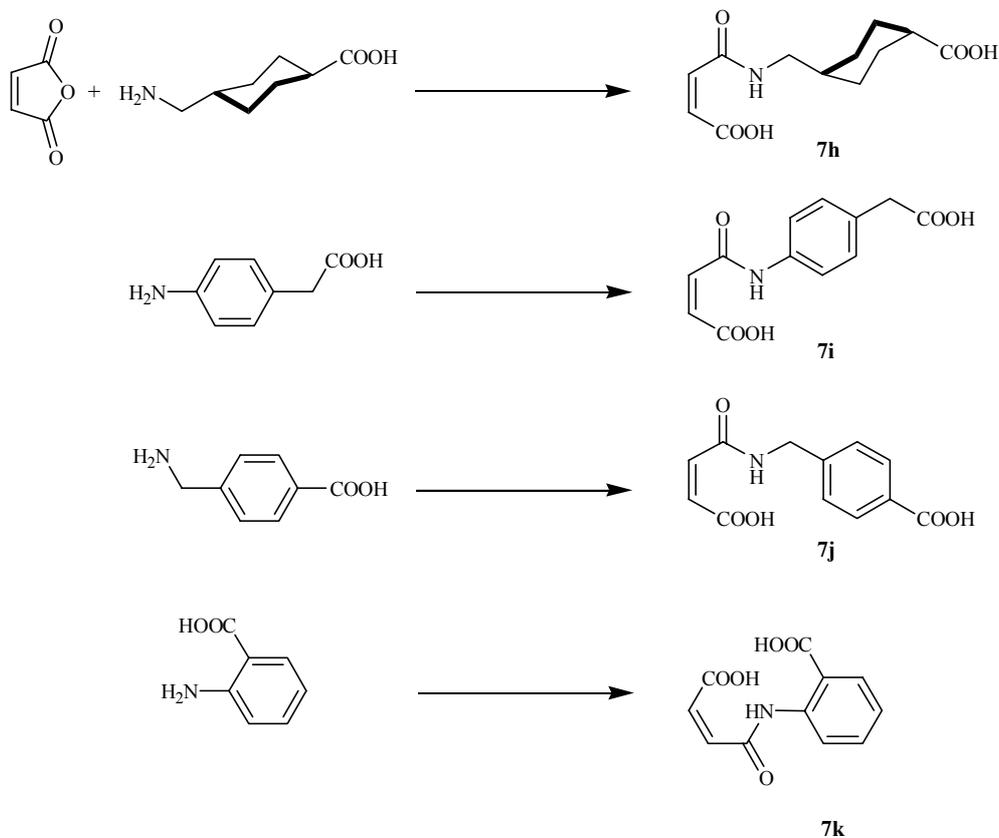
**Schema 3.10:** Versuche 17 und 19.

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Aminosäure	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>a)</sup>	Smp [°C]	Ausbeute [%]
<b>7e</b>	COOH	H	<i>L</i> -Glutaminsäure	4.44 (dt)	175 - 176	35
<b>7g</b>	H	OH	Gabob	4.03 (dt)	149 - 151	80

a) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der  $\alpha$ -Imid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>

**Tabelle 3.5**

Nach dieser Methode wurden auch Derivate mit cyclischen bzw. aromatischen Aminosäuren hergestellt.



**Schema 3.11:** Maleinsäuremonoamide mit cyclischen und aromatischen Aminosäuren (Versuche 20 – 23).

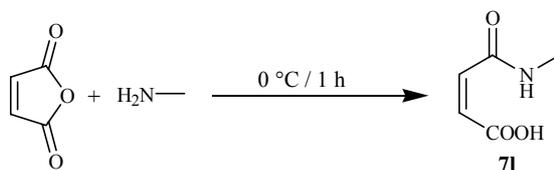
Nr.	Aminosäure	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>a)</sup>	Smp [°C]	Ausbeute [%]
7h	<i>trans</i> -4-Methylcyclohexan-1-carbonsäure	3.03 (t)	200 - 203	67
7i	4-Aminophenylelessigsäure	- <sup>b)</sup>	184 - 185	65
7j	4-Aminomethylbenzoessäure	4.45 (d) <sup>b)</sup>	200 - 201	99
7k	Anthranilsäure	-	193 - 194	94

a) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der  $\alpha$ -Imid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in DMSO-d<sub>6</sub> b) in DMSO-d<sub>6</sub>/Aceton-d<sub>6</sub>

**Tabelle 3.6**

Die Umsetzung des Triethylammoniumsalz von 4-Amino-5-hydroxypentansäure **5**, und der Diester **1c**, **3a** und **3b** der Glutaminsäure nach dieser Methode zum entsprechenden Maleoyl-carbonsäureamid gelang nicht.

N-Methylmaleinsäureamid **71** wurde abweichend von dieser Methode durch Umsetzung von Maleinsäureanhydrid mit N-Methylamin bei 0 °C als farbloser Feststoff in 96 %iger Ausbeute erhalten.



Schema 3.12: Versuch 24.

### 3.2.3 Synthese der Maleimidoalkylcarbonsäuren **8a-m**<sup>[77,78]</sup>

Die Synthese der Maleimidoalkylcarbonsäuren erfolgte nach vier verschiedenen Methoden:

1. Toluol/NEt<sub>3</sub>-Methode:

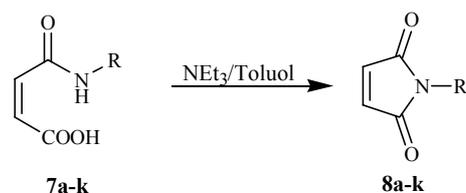
Nach dieser Methode wurden die Maleinsäuremonoamide mit der doppelten molaren Menge Triethylamin 5 h am Wasserabscheider in Toluol zum Rückfluß erhitzt. Danach entfernt man das Lösungsmittel, nimmt den Rückstand in Wasser auf, säuert mit konz. HCl auf pH 1 an und extrahiert mit Essigester.

2. Toluol/H<sup>+</sup>-Methode:

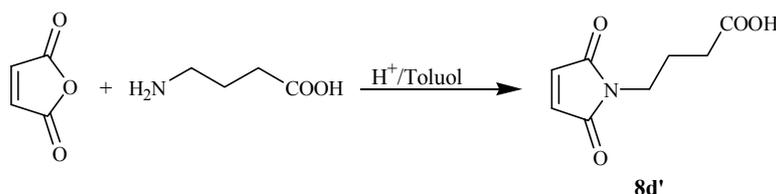
Nach dieser Arbeitsvorschrift wurden äquimolare Mengen Maleinsäureanhydrid und der Aminosäure in Toluol suspendiert/gelöst und 0.5 h zum Rückfluß erhitzt. Nun wird eine katalytische Menge konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hinzugegeben und 5 h am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Danach wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg. extrahiert, mit HCl angesäuert und mit Essigester extrahiert.

3. Mikrowellen-Methode:

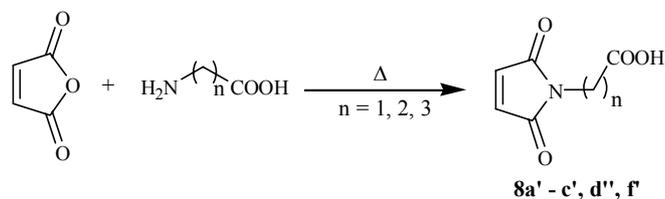
Bei dieser Methode wurden äquimolare Mengen Maleinsäureanhydrid und der Aminosäure in einem Erlenmeyerkolben unter gelegentlichem Umschwenken in der Mikrowelle erhitzt, bis die Reaktionsmischung orange bis rot wird. Danach wird mit Chloroform extrahiert.



**Schema 3.13:** Kondensation der Maleinsäuremonoamide **7a-l** nach Methode 1 (Versuche 25, 27, 29, 31, 34, 35, 37 - 41).



**Schema 3.14:** Kondensation von  $\gamma$ -Aminobuttersäure nach Methode 2 (Versuch 32).



**Schema 3.15:** Umsetzung der Aminosäuren Gly,  $\beta$ Ala, *D,L*-Ala,  $\gamma$ Abu und *L*-Glu nach Methode 3 (Versuche 26, 28, 30, 33 und 36).

In Tabelle 3.7 sind die dargestellten Maleimide und die entsprechend durchgeführte Herstellungsmethode aufgeführt.

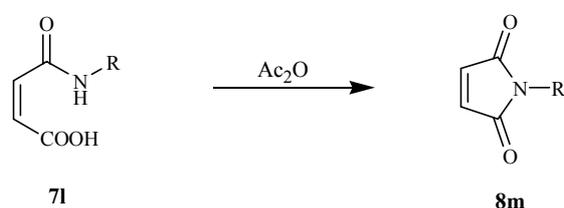
Nr.	eingesetzte Aminosäure	Methode	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>a)</sup>	Ausbeute [%]
<b>8a</b>	Gly	Toluol/NEt <sub>3</sub>	4.13 (s)	55
<b>8a'</b>	Gly	Mikrowellensynth.	4.13 (s)	60
<b>8b</b>	$\beta$ Ala	Toluol/NEt <sub>3</sub>	3.59 (t)	31
<b>8b'</b>	$\beta$ Ala	Mikrowellensynth.	3.59 (t)	47
<b>8c</b>	<i>D,L</i> -Ala	Toluol/NEt <sub>3</sub>	4.64 (q)	42
<b>8c'</b>	<i>D,L</i> -Ala	Mikrowellensynth.	4.64 (q)	43
<b>8d</b>	$\gamma$ Abu	Toluol/NEt <sub>3</sub>	3.55 (t) <sup>b)</sup>	41
<b>8d'</b>	$\gamma$ Abu	Toluol/H <sup>+</sup>	3.55 (t) <sup>b)</sup>	42
<b>8d''</b>	$\gamma$ Abu	Mikrowellensynth.	3.55 (t) <sup>b)</sup>	80
<b>8e</b>	$\varepsilon$ Aca	Toluol/NEt <sub>3</sub>	3.54 (t) <sup>c)</sup>	63
<b>8f</b>	<i>L</i> -Glu	Toluol/NEt <sub>3</sub>	4.55 (m)	27
<b>8f'</b>	<i>L</i> -Glu	Mikrowellensynth.	4.55 (m)	45
	Gabob			

<b>8g</b>	TransHex	Toluol/NEt <sub>3</sub>	3.40 – 3.54 (m)	24
<b>8h</b>	4-Aminophenyllessigsäure	Toluol/NEt <sub>3</sub>	3.21 (d)	50
<b>8i</b>	4-Aminomethylbenzoesäure	Toluol/NEt <sub>3</sub>	- <sup>b)</sup>	31
<b>8j</b>	Anthranilsäure	Toluol/NEt <sub>3</sub>	4.65 (s)	40
<b>8k</b>		Toluol/NEt <sub>3</sub>	- <sup>c)</sup>	58

a) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der  $\alpha$ -Imid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in DMSO-d<sub>6</sub>, b) CDCl<sub>3</sub>, c) CDCl<sub>3</sub>/ DMSO-d<sub>6</sub>

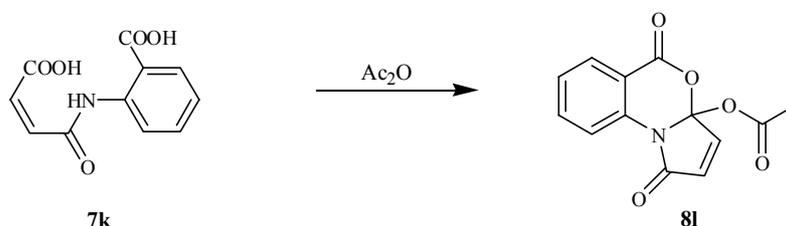
**Tabelle 3.7**

Das *N*-Methylmaleimid **8m** wurde anders als die vorherigen Maleimide durch Umsetzung des *N*-Methylmaleinsäureamides **7l** in Essigsäureanhydrid mit Natriumacetat bei 75 °C mit einer Ausbeute von 60 % hergestellt<sup>[79]</sup>.



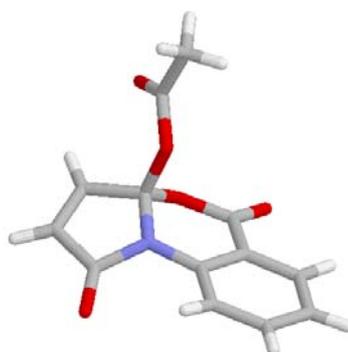
**Schema 3.16:** Kondensation von *N*-Methylmaleinsäureamid (Versuch 43).

Der Versuch, das Amid **7k** der Anthranilsäure nach demselben Verfahren umzusetzen, scheiterte. Man erhielt das acylierte Produkt **8l** in einer Ausbeute von 24 % als farblosen Feststoff.



**Schema 3.17:** Versuch 42.

Die Struktur der literaturbekannten Verbindung<sup>[80]</sup> **8l** konnte Kramer durch eine Röntgenstrukturanalyse absichern.



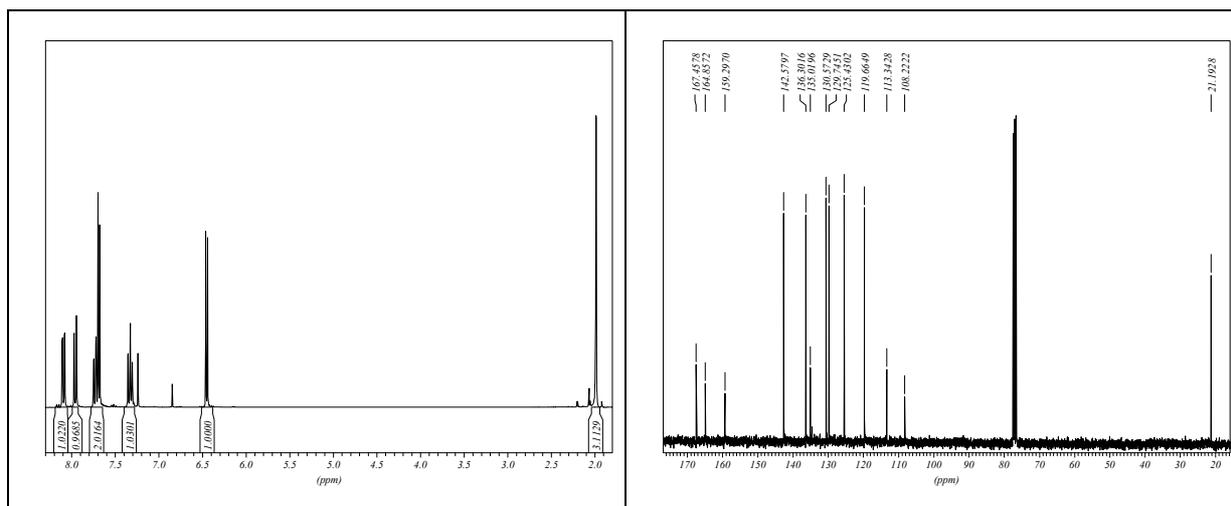


Abbildung 3.1: Struktur im Kristall und NMR-Spektren der Verbindung **8I**.

Von den Maleimiden **8a** und **8b** konnte jeweils durch Kristallisation aus Aceton kristallstrukturanalysetaugliche Kristalle erhalten werden.

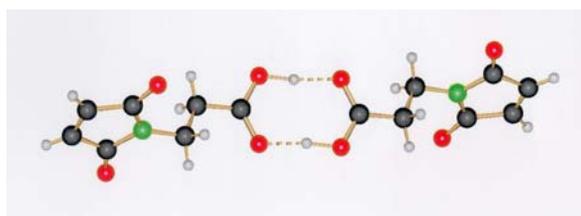
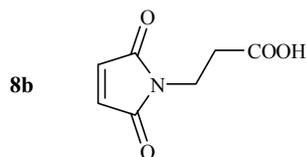
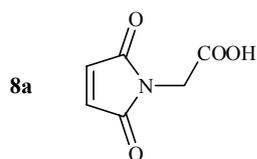


Abbildung 3.2: Strukturen der Verbindungen **8a** und **8b** im Kristall.

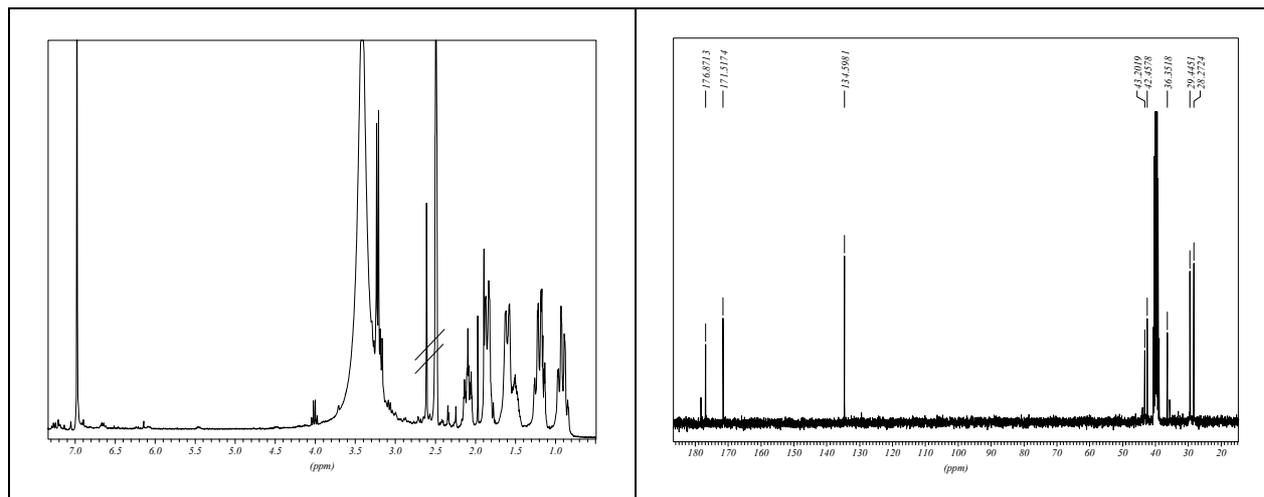


Abbildung 3.3:  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum der Verbindung **8h**.

Die Umsetzung des Triethylammoniumsalz von 4-Amino-5-hydroxypentansäure **5** sowie der Diester **1c**, **3a** und **3b** der Glutaminsäure nach den Methoden 2 bzw. 3 zu den entsprechenden Maleimiden gelang nicht.

Von dem Maleimid **8i** konnten durch Kristallisation aus Aceton kristallstrukturanalysetaugliche Kristalle erhalten werden.

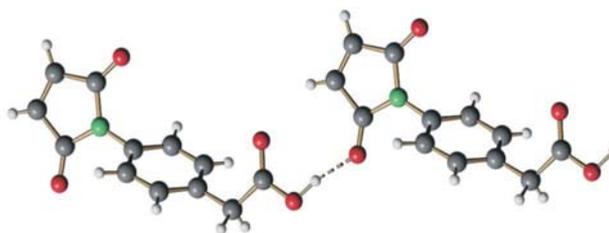
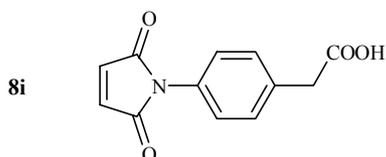
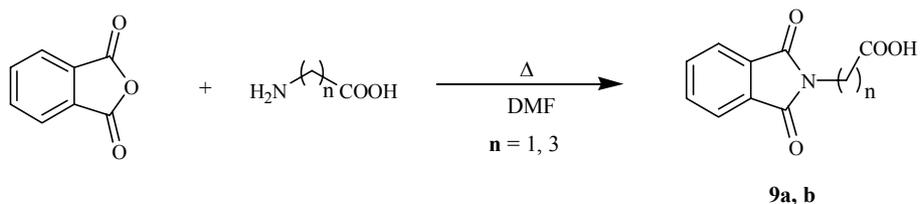


Abbildung 3.4: Struktur der Verbindung **8i**.

### 3.2.4 Synthese der *N*-Phthalimidocarbonsäuren **8-11**<sup>[81]</sup>

Zur Darstellung der *N*-Phthaloylaminosäuren wurden nach der Methode von King und Kidd<sup>[81]</sup> die entsprechenden Aminosäuren mit äquimolaren Mengen Phthalsäureanhydrid unter Zugabe von DMF kondensiert. Die Rohprodukte wurden in wenig Aceton aufgenommen und in der Hitze unter Zugabe von Wasser gefällt.



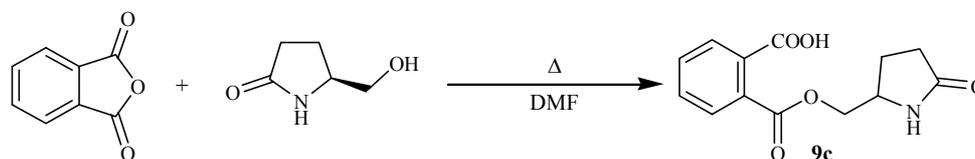
Schema 3.18: Versuche 44 und 45.

Auf diese Weise wurden *N*-Phthaloylglycin **9a** in einer Ausbeute von 96 % und *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **9b** in 95 %iger Ausbeute erhalten.

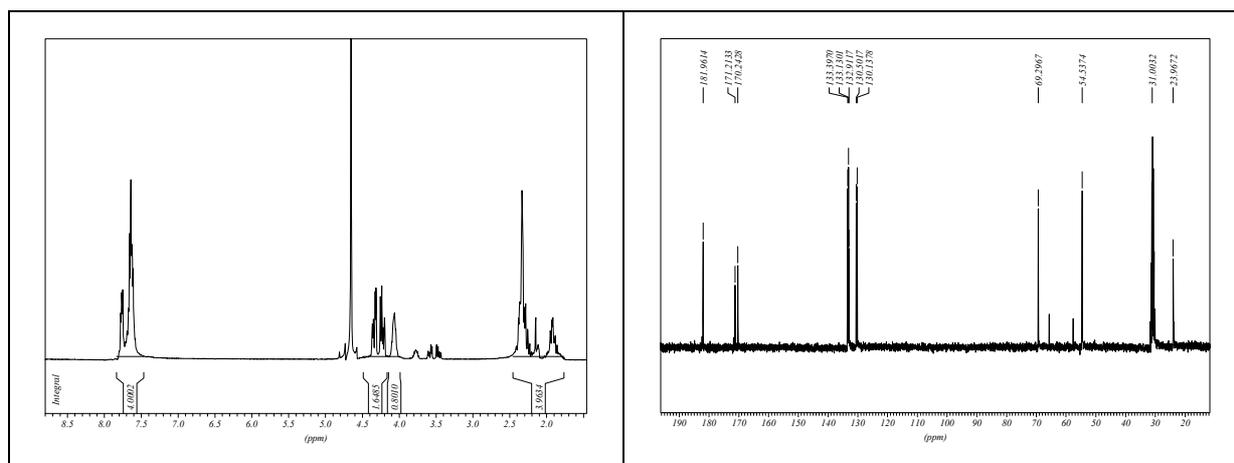
Nr.	n	Smp [°C]	Ausbeute [%]
<b>9a</b>	1	188 - 190	96
<b>9b</b>	3	117 - 118	95

Tabelle 3.8

Bei der Umsetzung des cyclischen Pyrroglutaminsäurederivates *S*-5-(Hydroxymethyl)-2-pyrrolidinon wurde nicht das erwartete Phthalimid erhalten, sondern der Monophthalsäure-(5-oxopyrrolidin-2-ylmethyl)-ester **9c** in 58 % iger Ausbeute mit einem Schmelzpunkt von 92 - 94 °C.

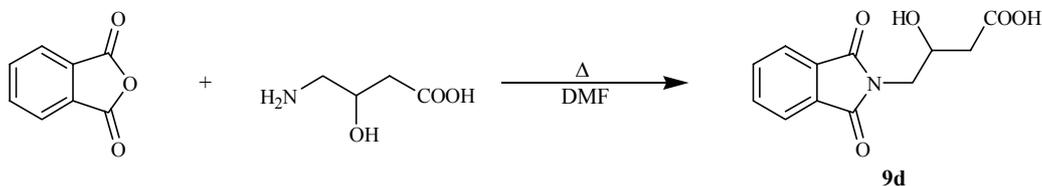


Schema 3.19: Versuch 47.

Abbildung 3.5:  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Verbindung **9c** (in  $\text{D}_2\text{O}/\text{Aceton-d}_6$ ).

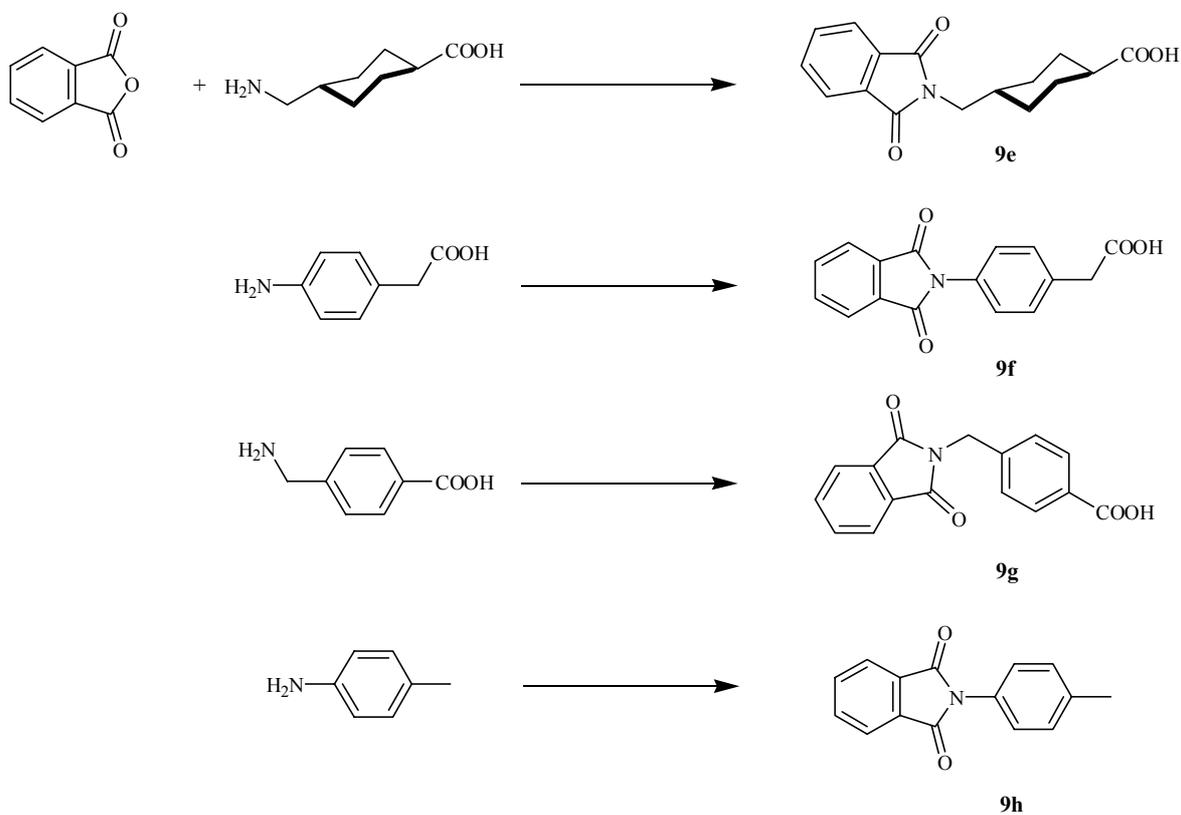
### 3 Ergebnisteil /Kapitel I

Die Phthaloylierung der *D,L*-4-Amino-3-hydroxybuttersäure gelang wieder auf die gleiche Weise mit einer Ausbeute von 68 %. Man erhielt *N*-(2-Hydroxy-3-carboxypropyl)-phthalimid **9d** mit einem Schmelzpunkt von 112 - 115 °C.



Schema 3.20: Versuch 48.

Nach dieser Methode konnten auch Derivate mit cyclischen bzw. aromatischen Aminosäuren erhalten werden.

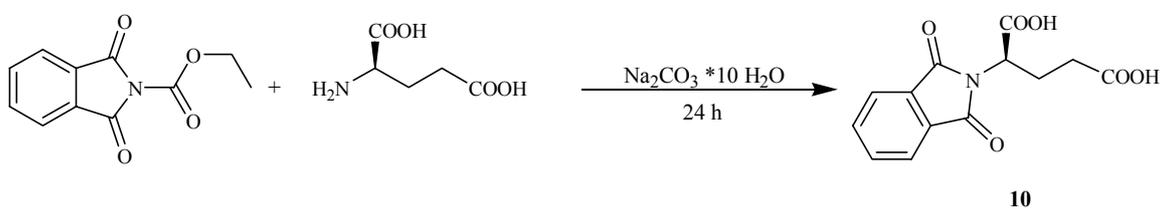


Schema 3.21: Phthalimidocarbonsäuren mit cyclischen und aromatischen Aminosäuren (Versuche 49, 50 – 53).

Nr.	Aminosäure	Smp [°C]	Ausbeute [%]
9e	<i>trans</i> -4-Methylcyclohexan-1-carbonsäure	190 - 191	79
9f	4-Amino- <i>p</i> -phenyllessigsäure	255	81
9g	4-Aminomethylbenzoesäure	210 - 211	81
9h	<i>p</i> -Toluidin	202 - 203	47

Tabelle 3.9

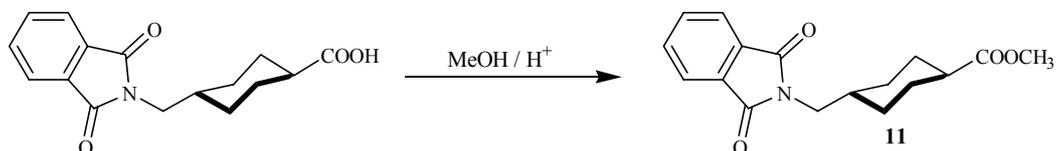
Für die Umsetzung von *L*-Glutaminsäure zur entsprechenden *N*-Phthaloylcarbonsäure wurde die Methode von Nefkens<sup>[82]</sup> verwendet.



Schema 3.22: Versuch 46.

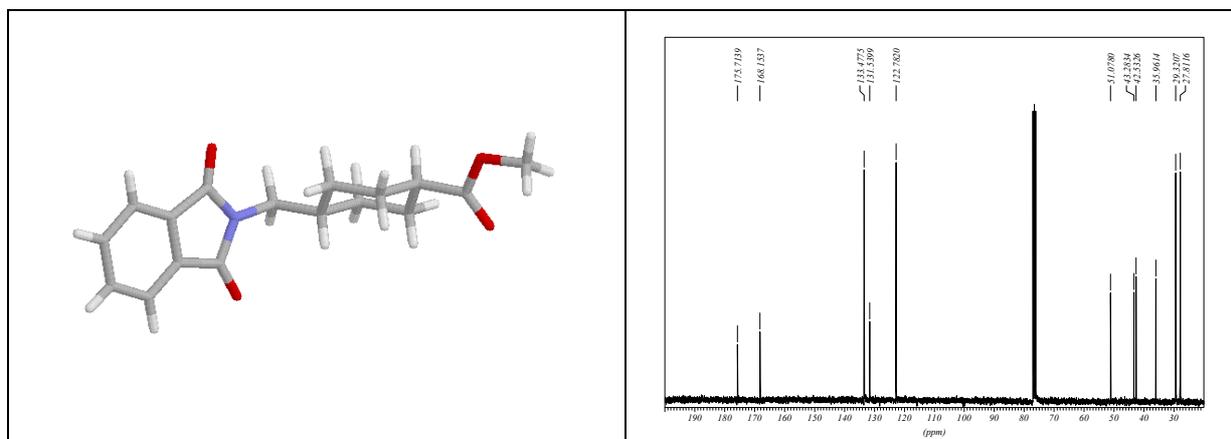
Man erhielt *N*-Phthaloyl-*L*-glutaminsäure **10** in 92 %iger Ausbeute mit einem Schmelzpunkt von 160 - 161 °C und einem Drehwert von -42.6° (Methanol, *c* = 1).

Aus der *trans*-Phthalimidomethylcyclohexan-1-carbonsäure **9e** wurde durch Veresterung in Methanol unter Säurekatalyse der Ester **11** in 97 %iger Ausbeute mit einem Schmelzpunkt von 122 - 123 °C erhalten.



Schema 3.23: Versuch 50.

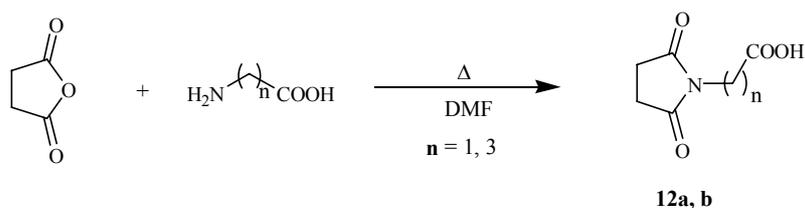
Durch Kristallisation aus Aceton konnten von Pht-TransHexOMe **11** kristallstrukturanalysetaugliche Kristalle erhalten werden.



**Abbildung 3.6:** Struktur der Verbindung Pht-transHexOMe **11** im Kristall und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>.

### 3.2.5 Synthese der Succinimidoalkylcarbonsäuren **12**<sup>[81]</sup>

Die Succinimidoalkylcarbonsäuren wurden ebenfalls nach der Methode von King und Kidd<sup>[81]</sup> durch Umsetzung der entsprechenden Aminosäuren mit äquimolaren Mengen Bernsteinsäureanhydrid unter Zugabe von DMF kondensiert. Die Rohprodukte wurden in wenig Aceton aufgenommen und in der Hitze unter Zugabe von Wasser gefällt.



**Schema 3.24:** Versuche 54 und 55.

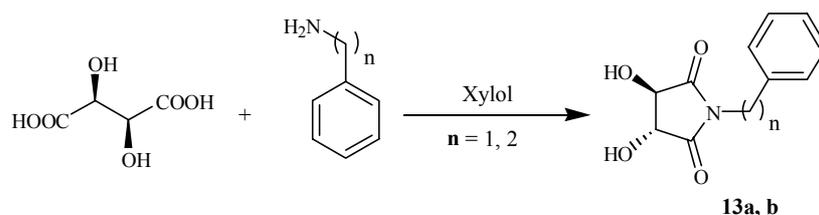
Auf diese Weise wurden *N*-Succinylglycin **12a** in einer Ausbeute von 61 % und *N*-Succinyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **12b** in 82 %iger Ausbeute erhalten.

Nr.	n	Smp [°C]	Ausbeute [%]
<b>12a</b>	1	108	61
<b>12b</b>	3	100 - 102	82

**Tabelle 3.10**

3.2.6 Synthese der Weinsäureimide 13<sup>[83]</sup>

Die *N*-Phenylalkyl-substituierten Weinsäureimide wurden durch Kondensation der entsprechenden Amine mit äquimolaren Mengen L-(+)-Weinsäure in Xylol am Wasserabscheider synthetisiert.



**Schema 3.25:** Versuche 56 und 57.

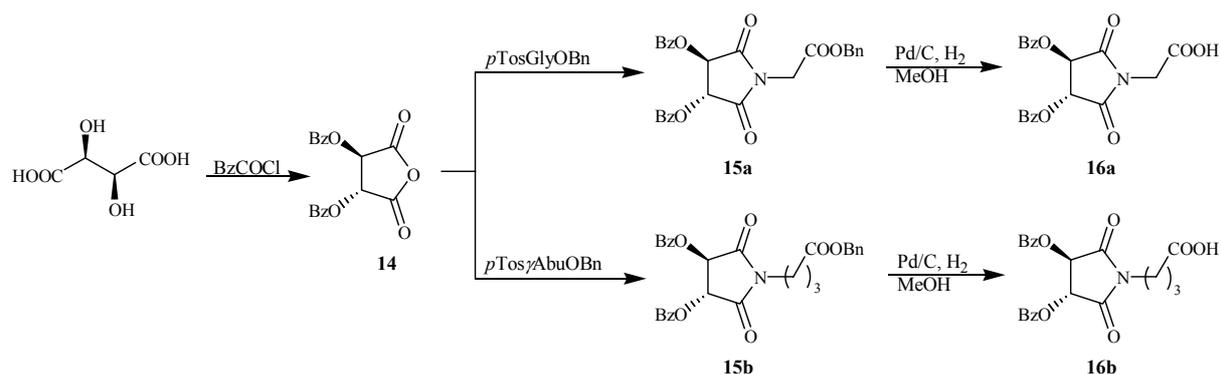
Auf diese Weise wurden (*3R,4R*)-1-Benzyl-3,4,-dihydroxy-2,5-pyrrolidinon 13a in einer Ausbeute von 46 % und (*3R,4R*)-1-(2-Phenylethyl)-3,4,-dihydroxy-2,5-pyrrolidinon 13b in 43 %iger Ausbeute erhalten.

Nr.	n	$[\alpha]_D^{20}$ Methanol, c = 1	Smp [°C]	Ausbeute [%]
13a	1	+ 142.8	197 - 198	46
13b	3	+ 151.1	192 - 193	43

**Tabelle 3.11**

3.2.7 Synthese der Dibenzoyl-*L*-weinsäurederivate 14-16<sup>[84,85]</sup>

In einer 3-Stufen-Synthese konnten die Dibenzoyl-*L*-weinsäurederivate des Glycins **16a** und der  $\gamma$ -Aminobuttersäure **16b** ausgehend von *L*-Weinsäure in 39 %iger und 26 %iger Ausbeute(o.a.) erhalten werden.

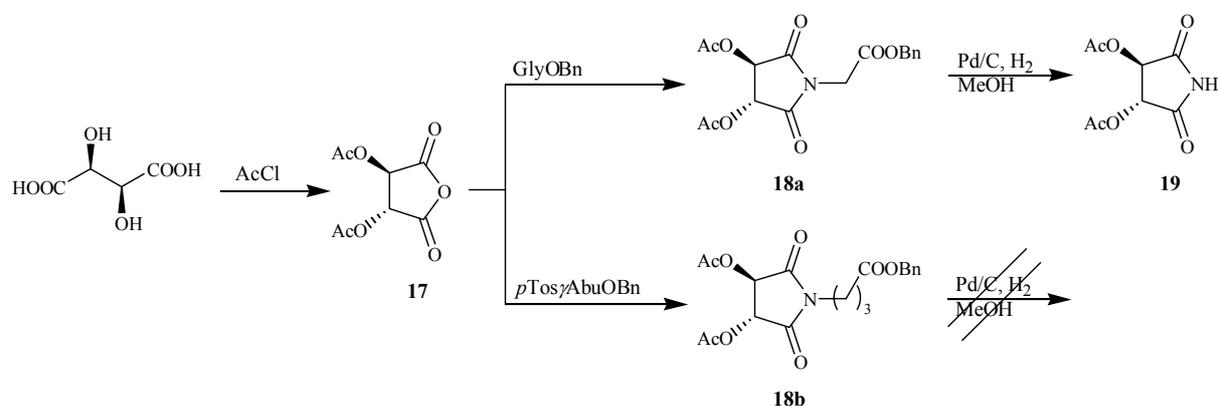


**Schema 3.26:** Synthese der Dibenzoylweinsäurederivate **14-16** (Versuche 58 - 62).

Ausgehend von *L*-Weinsäure wurde das Dibenzoyl-*L*-weinsäureanhydrid **14** durch Erhitzen in Benzoylchlorid erhalten. Äquimolare Mengen dieses Anhydrides, Glycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **1a** und Triethylamin werden bei 0° C mit der doppelten Menge Thionylchlorid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester 5:1) erhielt man ((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäurebenzylester **15a** als beigen Feststoff. Die analoge Synthese mit  $\gamma$ -Aminobuttersäure-*p*-toluolsulfonat **1b** ergab den 4-((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-buttersäurebenzylester **15b** als farblosen Feststoff. Diese beiden Benzylester wurden mit Pd/C in Methanol hydrogenolytisch gespalten. Man erhielt ((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäure **16a** und 4-((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-buttersäure **16b** als farblose Feststoffe.

### 3.2.8 Synthese der Diacetyl-*L*-weinsäurederivate **17-19**<sup>[86,87]</sup>

Die Diacetylweinsäurederivate **17-19** sollten analog zur Synthese der Dibenzoylweinsäurederivate aus 3.2.7 hergestellt werden:

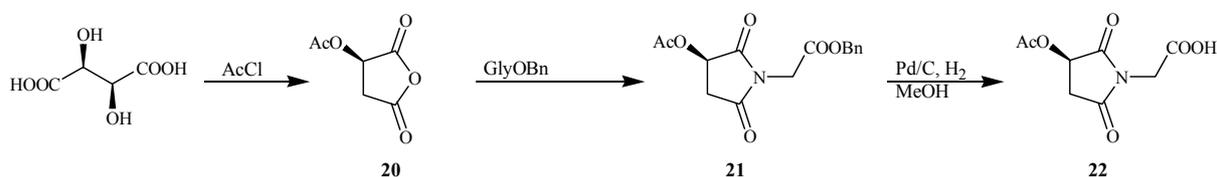


**Schema 3.27:** Synthese der Diacetylweinsäurederivate **17-19** (Versuche 63 - 66).

Ausgehend von *L*-Weinsäure wurde das Diacetyl-*L*-weinsäureanhydrid **17** durch Umsetzung bei R.T. in Acetylchlorid erhalten. Erhitzen von äquimolaren Mengen dieses Anhydrides mit Glycinbenzylester **2** in der zehnfachen Acetylchlorid ergab nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Essigester 5:1) ((*3R,4R*)-Diacetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäurebenzylester **18a** als farblosen Feststoff. Die analoge Synthese mit  $\gamma$ -Aminobuttersäure-*p*-toluolsulfonat **1b** ergab den 4-((*3R,4R*)-Diacetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-buttersäurebenzylester **18b** als braunes Öl. Diese hydrogenolytische Spaltung des Benzylester **18a** mit Pd/C in Methanol ergab jedoch nicht das gewünschte Produkt, sondern das (*3R,4R*)-Diacetoxy-2,5-dioxopyrrolidin **19**. Bei der Umsetzung des Benzylesters **18b** konnten keine identifizierbaren Produkte erhalten werden.

### 3.2.9 Synthese der Acetyl-*L*-äpfelsäurederivate **20-22**<sup>[86,87]</sup>

Analog zu den schon beschriebenen Verfahren für die Weinsäurederivate wurde das Acetyläpfelsäurederivat des Glycins **22** in einer Dreistufensynthese in 37 %iger Ausbeute (o.a.) erhalten.



**Schema 3.28:** Synthese der Acetyläpfelsäurederivate **20-22** (Versuche 67 - 69).

Erhitzen von (*R*)-(+)-Äpfelsäure in Acetylchlorid ergab das Acetyläpfelsäureanhydrid **20** als gelb-grünes Öl. Erhitzen des Anhydrides mit Glycinbenzylester **20** in Acetylchlorid ergab nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol/Essigester 2:1) ((*3R*)-Acetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäurebenzylester **21** als gelbes Öl. Die hydrogenolytische Spaltung ergab ((*3R*)-Acetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäure **22** als oranges Öl.

In den Tabellen **3.12-3.14** sind die Ergebnisse der Versuche 58-69 und die analytischen Daten zusammengefasst:

Nr.	chirales Substrat	Subst. -OR	$[\alpha]_D^{20}$ Methanol <sup>a)</sup> , c = 1	Smp [°C]	Ausbeute [%]
14	<i>L</i> -Weinsäure	Bz	+ 139.6 <sup>a)</sup>	172 - 173	56
17	<i>L</i> -Weinsäure	Ac	- 22.3	117 - 119	50
20	<i>R</i> -(+)-Äpfelsäure	Ac	-4.2	-	57

a) Chloroform

Tabelle 3.12 : Wein- und Äpfelsäureanhydride

Nr.	chirales Substrat	Subst. -OR	Aminosäure-benzylester	$[\alpha]_D^{20}$ Methanol <sup>a)</sup> , c = 1	Smp [°C]	Ausbeute [%]
15a	<i>L</i> -Weinsäure	Bz	Gly	+ 95.7 <sup>a)</sup>	86 - 88	80
15b	<i>L</i> -Weinsäure	Bz	$\gamma$ Abu	+ 108.7 <sup>a)</sup>	97 - 98	56
18a	<i>L</i> -Weinsäure	Ac	Gly	+ 40.1	126 - 127	16
18b	<i>L</i> -Weinsäure	Ac	$\gamma$ Abu	+ 7.7	-	22
21	<i>R</i> -(+)-Äpfelsäure	Ac	Gly	- 10.1	-	80

a) Chloroform

Tabelle 3.13 : Wein- und Äpfelsäureimidbenzylester

Nr.	chirales Substrat	Subst. -OR	Aminosäure	$[\alpha]_D^{20}$ Methanol <sup>a)</sup> , c = 1	Smp [°C]	Ausbeute [%]
16a	<i>L</i> -Weinsäure	Bz	Gly	+ 113.1 <sup>a)</sup>	134 - 135	82
16b	<i>L</i> -Weinsäure	Bz	$\gamma$ Abu	+ 121.6 <sup>a)</sup>	53	83
19	<i>L</i> -Weinsäure	Ac	Gly	+ 71.1	105 - 106	71
21	<i>R</i> -(+)-Äpfelsäure	Ac	Gly	- 14.2	-	82

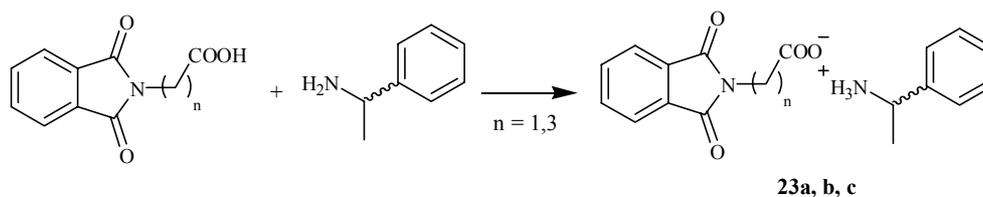
a) Chloroform

Tabelle 3.14 : Wein- und Äpfelsäureimide

### 3.2.10 Synthese der Ausgangsprodukte für die Festkörperbelichtungen 23-24

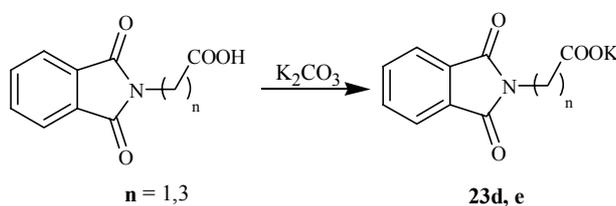
Ausgehend von Phthaloylglycin, Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure bzw. Maleoylglycin konnten die Carbonsäuresalze mit Kalium bzw. Phenylethylammonium als Gegenkation hergestellt werden.

Dazu wurde *N*-Phthaloylglycin **9a** bzw. *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **9b** in Aceton gelöst und eine äquimolare Menge *R*- oder *S*-Phenylethylamin hinzugegeben, wobei die Ammoniumsalze sofort als farblose Feststoffe ausfielen.

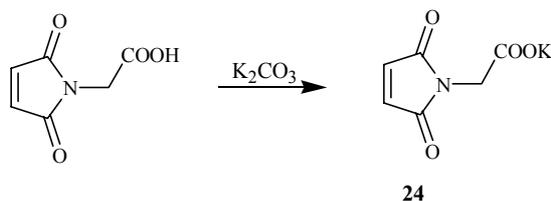


**Schema 3.29:** Synthese des *R*- und *S*-Phenylethylammoniumsalzes von Pht-Gly und Pht- $\gamma$ Abu **23a, b, c** (Versuche 70 - 72).

Die *N*-Phthaloylaminosäuren bzw. die Maleoylaminosäuren wurden in Wasser suspendiert und eine äquimolare Menge Kaliumcarbonat hinzugegeben. Die Phthaloyl-, Maleoylaminosäure geht unter gelindem Erwärmen in Lösung. Nach Zugabe von kleinen Mengen Ethanol fiel das entsprechende Kaliumsalz als farbloser Feststoff aus.



**Schema 3.30:** Synthese der Kaliumsalze von Pht-Gly und Pht- $\gamma$ Abu **23d, e** (Versuche 73 - 74).



**Schema 3.31:** Synthese des Kaliumsalzes von Mal-Gly **24** (Versuch 74).

Nr.	Chromophor	Aminosäure	Kation	Ausbeute [%]
<b>23a</b>	Pht	Gly	<i>S</i> -Phenylethylammonium	88
<b>23b</b>	Pht	$\gamma$ Abu	<i>R</i> -Phenylethylammonium	60
<b>23c</b>	Pht	$\gamma$ Abu	<i>S</i> -Phenylethylammonium	73
<b>23d</b>	Pht	Gly	Kalium	30
<b>23e</b>	Pht	$\gamma$ Abu	Kalium	34
<b>24</b>	Mal	Gly	Kalium	66

**Tabelle 3.15**

Von den erhaltenen Phthalimiden **23b, d, e** und dem Maleimid **24** konnten für Festkörperstrukturanalysen angefertigt werden.

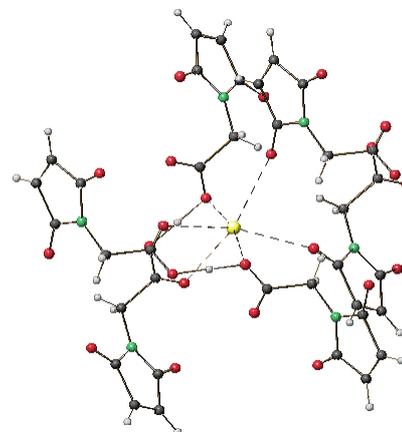
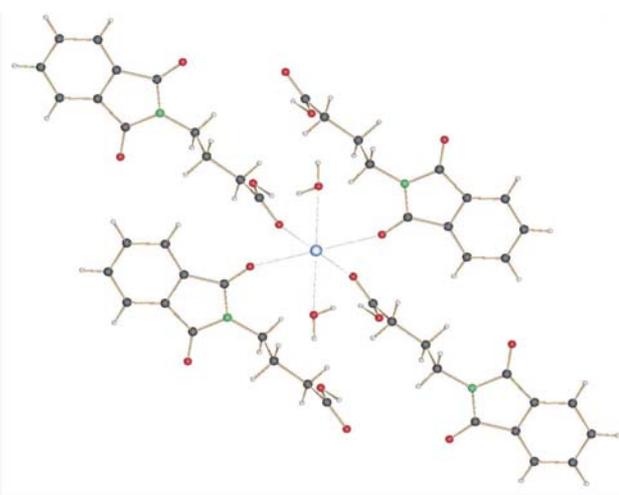
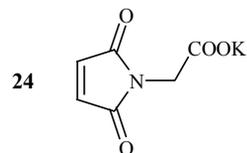
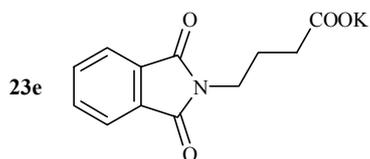
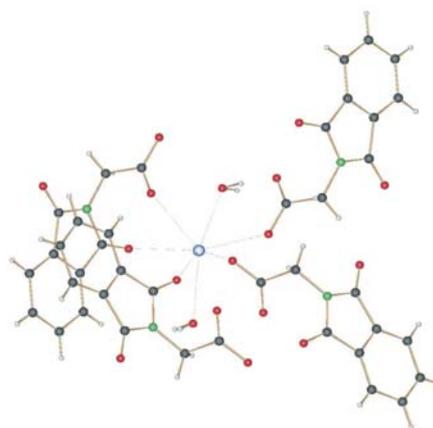
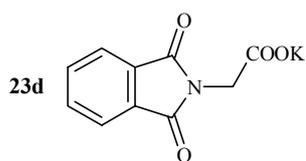
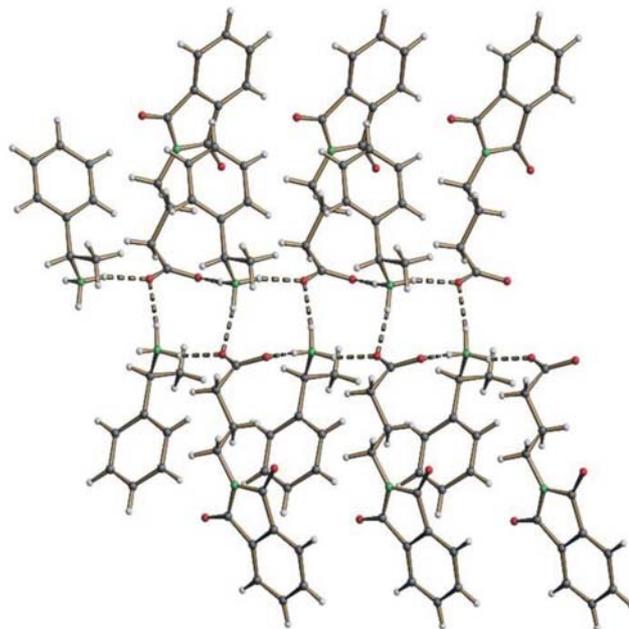
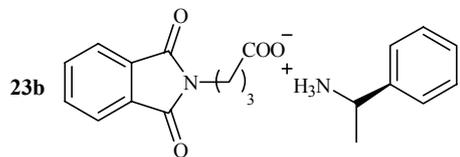


Abbildung 3.7: Strukturen der Verbindungen Pht- $\gamma$ Abu-R-PhEtAmmon. **23b**, Pht-GlyK **23d**, Pht- $\gamma$ AbuK **23e** und Mal-GlyK **24** im Kristall.

In Struktur **23b** liegt der Phenylrest des Amins infolge attraktiver Wechselwirkungen zwischen den beiden Aromaten nahezu parallel in Richtung des Phthalimidchromophores. Die Verbindung kristallisiert in Schichten. Dabei bildet die Aminkomponente je zwei Wasserstoffbrücken zu zwei verschiedenen Carboxylatgruppen der Aminosäure aus.

Die Struktur des Phthaloylglycykaliumsalzes **23d** beinhaltet sowohl intra- als auch intermolekulare Kaliumbrücken zwischen der Carbonylgruppe des Phthalimidchromophores und dem terminalen Carboxylat. Jedes Kalium besitzt eine verzerrte pentagonal-bipyramidale Umgebung und ist von zwei Wassermolekülen, drei Carboxylsauerstoffatomen und zwei Carbonylsauerstoffatomen koordiniert.

Im Gegensatz dazu beobachtet man in Struktur **23e** nur intermolekulare Kaliumbrücken zwischen der Carbonylgruppe des Phthalimidchromophores und dem Carboxylat. Jedes Kalium hat hier eine oktaedrische Umgebung und ist von jeweils zwei Wassermolekülen, Carboxylsauerstoffatomen und Carbonylsauerstoffatomen koordiniert.

In der Struktur des Maleoylglycykaliumsalzes **24** sind analog zu Struktur **23d** wieder intra- und intermolekulare Kaliumbrücken zwischen der Carbonylgruppe des Maleimidchromophores und dem terminalen Carboxylat zu beobachten. Die Umgebung des Kaliums ist hier allerdings oktaedrisch verzerrt und das Kalium ist nicht von Wassermolekülen koordiniert. Es wird von vier Carboxylsauerstoffatomen und zwei Carbonylsauerstoffatomen koordiniert, wobei zwei intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen den terminalen Carboxylatgruppen zu beobachten sind.

### 3.3 Photochemische Reaktionen

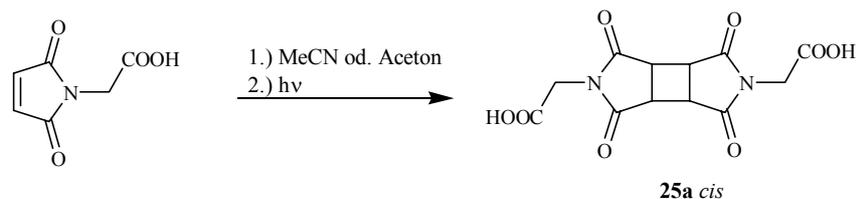
#### 3.3.1 Photoelektronentransferreaktionen

Bei den photochemischen Reaktionen unter basischen Bedingungen wurde je ein halbes Moläquivalent Kaliumcarbonat für jede Carbonsäurefunktion verwendet. Unterschiedlich wurde nur die Lösungsmittelmischung gewählt, welche von Wasser mit etwa einem Zehntel volumenanteil Acetonitril bzw. Aceton bis zu dem umgekehrten Verhältnis variiert wurde. Im letzteren Fall diente das Wasser lediglich zum Lösen der anorganischen Anteile, um somit jeweils eine homogene Belichtungslösung zu erhalten. Die homogene Methode zur Belichtung der Maleoyl- und Phthaloylcarbonsäuresalze hat sich als die selektivste herausgestellt<sup>[62]</sup>. Auf diese Art und Weise wird die Bildung der unerwünschten einfachen Decarboxylierungsprodukte am effektivsten unterdrückt. Die Belichtungen ohne Kaliumcarbonat wurden entweder in Acetonitril oder Aceton ohne Zusatz von Wasser durchgeführt.

#### 3.3.2 Photochemische Reaktionen der Maleimide und Phthalimide

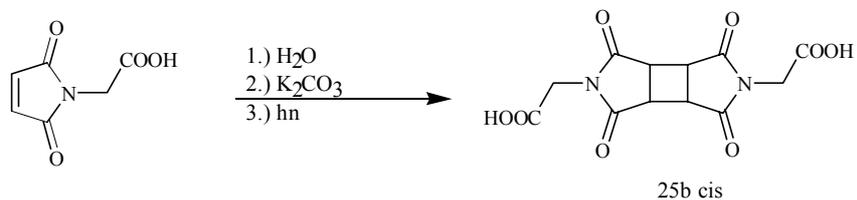
Anhand der Maleimidoalkylcarbonsäuren des Glycins,  $\beta$ -Alanins, *D,L*-Alanins,  $\gamma$ -Aminobuttersäure und  $\varepsilon$ -Aminocapronsäure sollte untersucht werden, ob sich die Ergebnisse der Phthalimide aus früheren Arbeiten von Griesbeck und Mitarbeitern<sup>[61]</sup> auf die Maleimide übertragen ließen.

Yoon und Mitarbeiter berichteten, dass die Belichtung von Maleoylglycin ohne Kaliumcarbonat das [2+2]-Cycloadditionsprodukt ergab<sup>[88]</sup>. Eine Überprüfung lieferte die analogen Ergebnisse allerdings mit leicht veränderten chemischen Verschiebungen der NMR-Signale. Diese lassen sich aber durch die Verwendung von unterschiedlichen deuterierten Lösungsmitteln erklären.



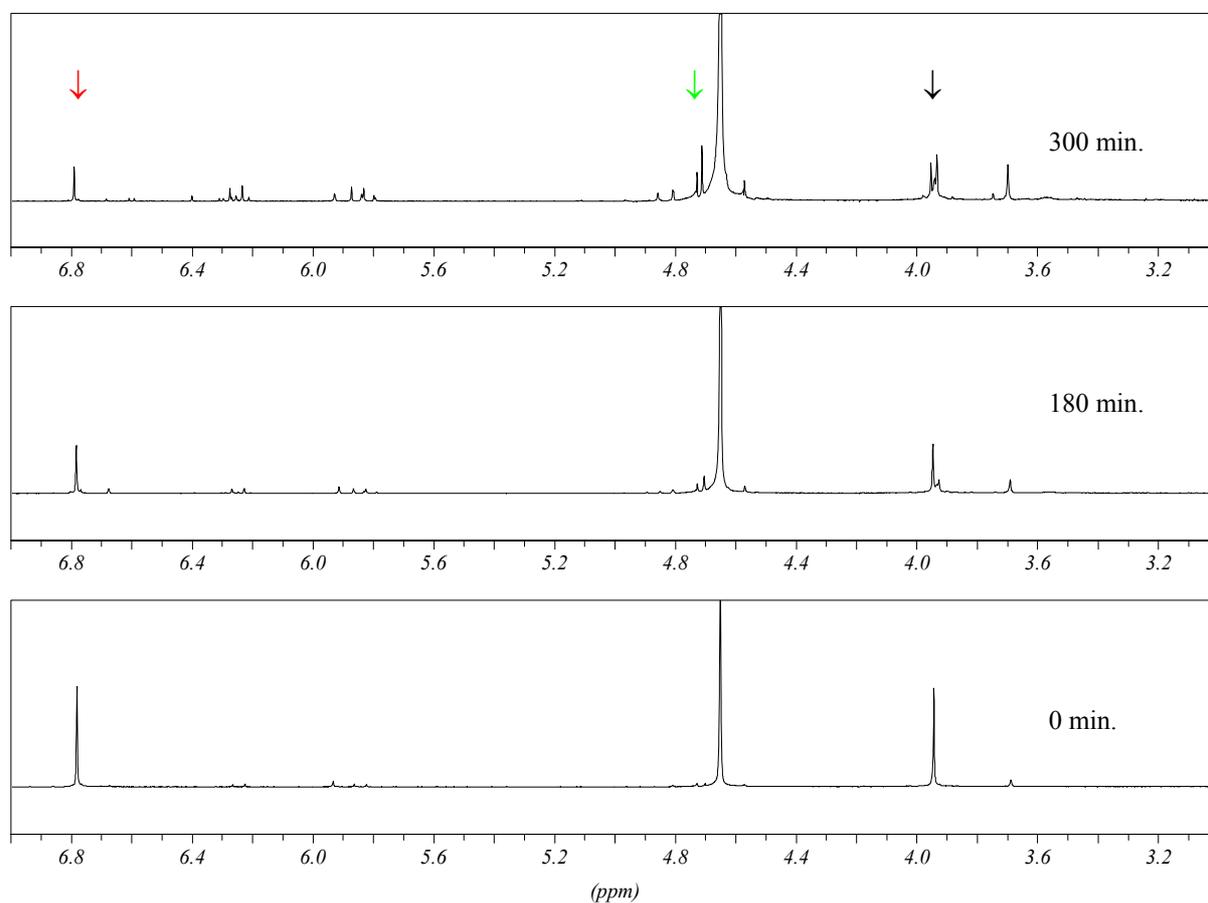
**Schema 3.32:** [2+2]-Cycloadditionsprodukt von Mal-Gly **25a** (Versuch 75 und 76).

Die Übertragung auf die hier verwendeten Belichtungsbedingungen lies, bei der Belichtung in Wasser mit Kaliumcarbonat ebenfalls die Bildung des [2+2]-Cycloadditionsproduktes vermuten.



**Schema 3.33:** Bildung des [2+2]-Cycloadditionsprodukt von Mal-Gly **25b** unter basischen Bedingungen (Versuch 77).

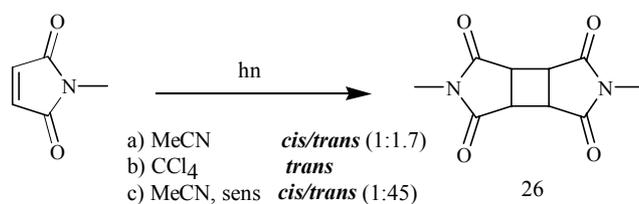
Diese Reaktion wurde mittels einer  $^1\text{H-NMR}$ -Kontrolle in  $\text{D}_2\text{O}$  überprüft.



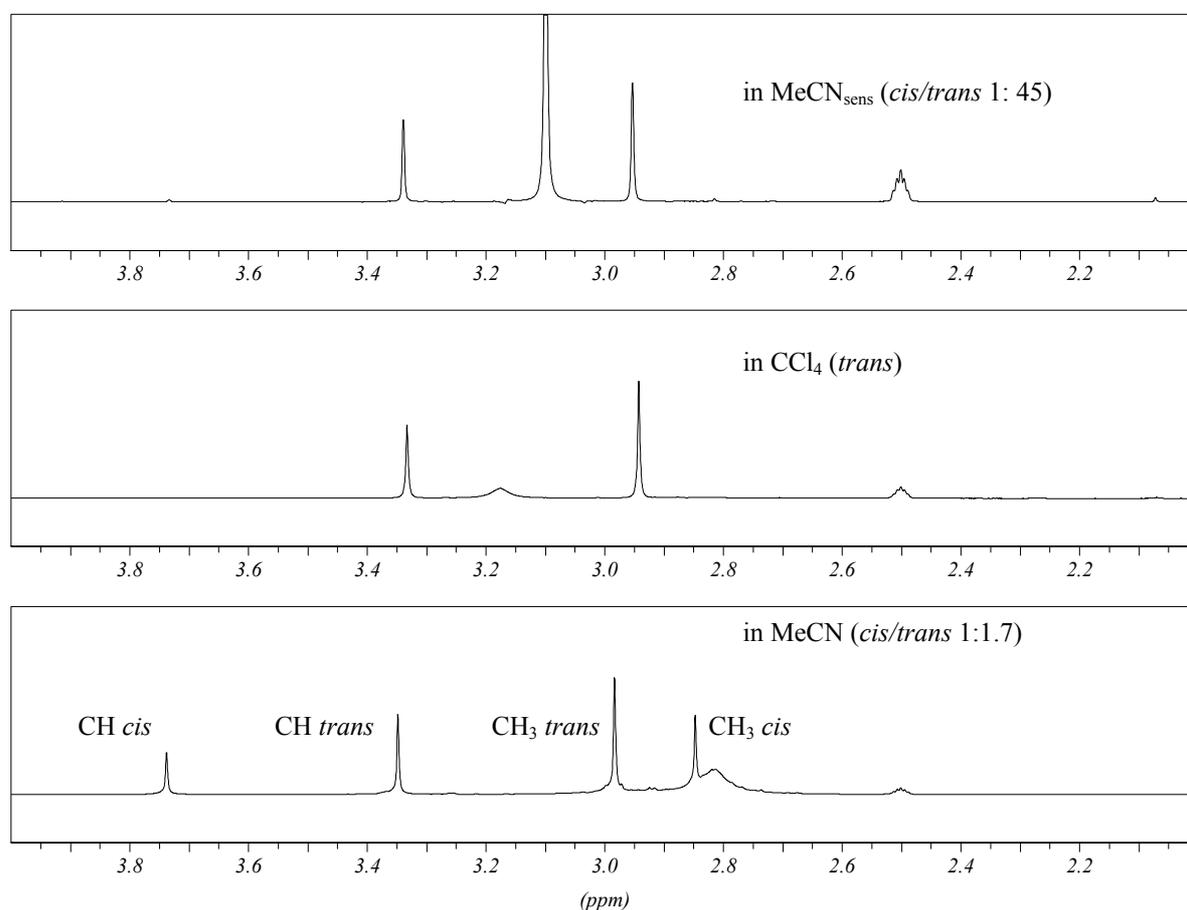
**Abbildung 3.7:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Belichtung von Mal-Gly **8a** in  $\text{D}_2\text{O}$  nach 0, 180 und 300 Minuten.

Man erkennt eine Abnahme des Signals für die Doppelbindung des Maleimides bei 6.8 ppm (roter Pfeil), sowie die Entstehung eines neuen Signales bei 4.7 ppm für die CH-Gruppen des Vieringes (grün) und eine Hochfeldverschiebung des Signales der  $\text{CH}_2$ -Gruppen bei 3.9 ppm (schwarz).

Um zu überprüfen, ob tatsächlich nur das [2+2]-Cycloadditionsprodukt oder auch das decarboxylierte [2+2]-Cycloadditionsprodukt entstanden war, wurde *N*-Methylmaleimid **8m** belichtet. Aus dieser Verbindung sollte nach [2+2]-Cycloaddition das hypothetische decarboxylierte [2+2]-Cycloadditionsprodukt aus Versuch 77 entstehen. Die Belichtungen ergaben *cis/trans* Gemische von 2,5-Dimethyltetrahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-1,3,4,6-tetraon **26**.



**Schema 3.34:** Bildung des [2+2]-Cycloadditionsprodukt von NMM **26** (Versuche 78-80).

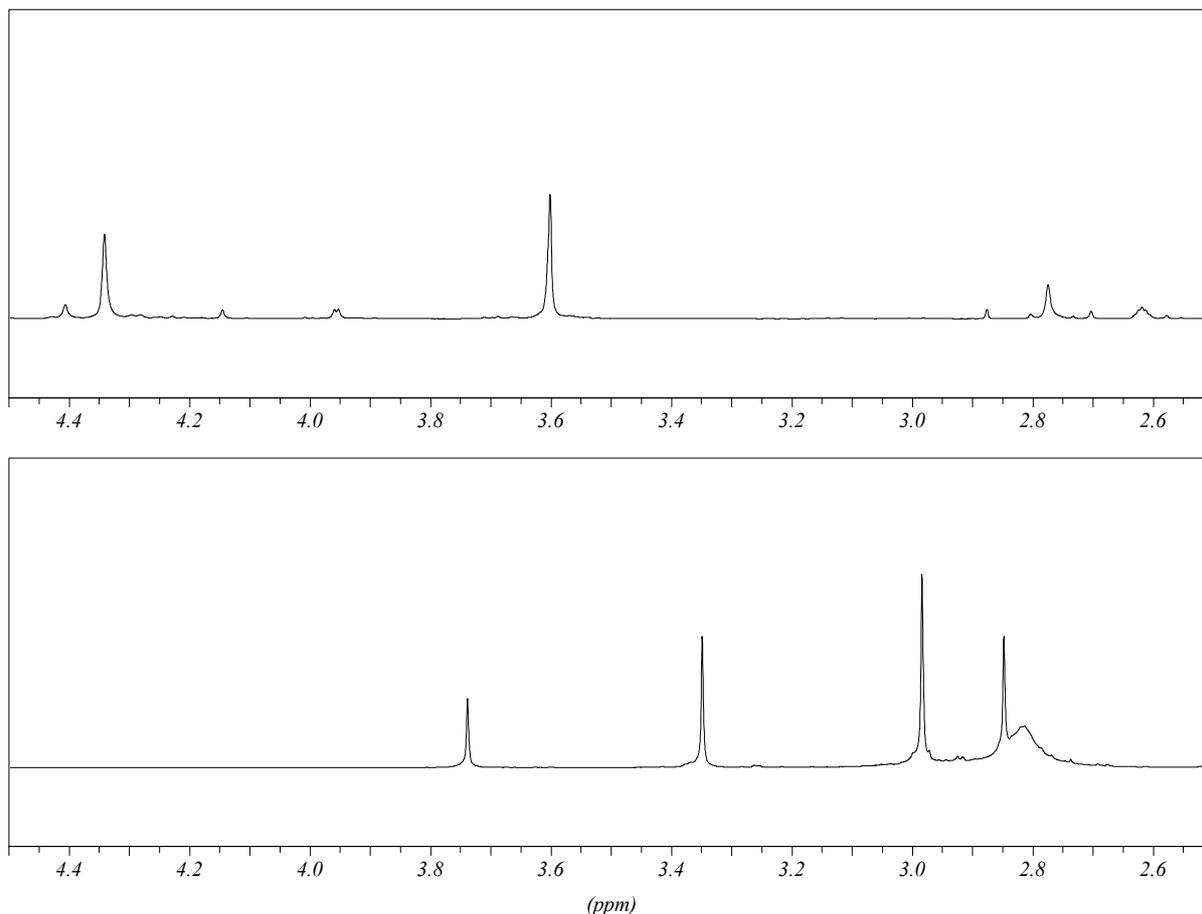


**Abbildung 3.8:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Belichtung von NMM **8m** in MeCN, CCl<sub>4</sub> und MeCN<sub>sens</sub>.

Bei der sensibilisierten Photolyse (Benzophenon als Triplett-Sensibilisator) entstand überwiegend das *trans*-Cyclobutan; die direkte Anregung führte zu einer *cis/trans*-Mischung von 1:1.7.

Durch Vergleichen der Spektren der Belichtungen von Mal-Gly und NMM konnte klar ge-

zeigt werden, das nur [2+2]-Cycloaddition und keine Decarboxylierung stattgefunden hatte.



**Abbildung 3.9:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Belichtung von Mal-Gly (oben) und NMM (unten) in MeCN.

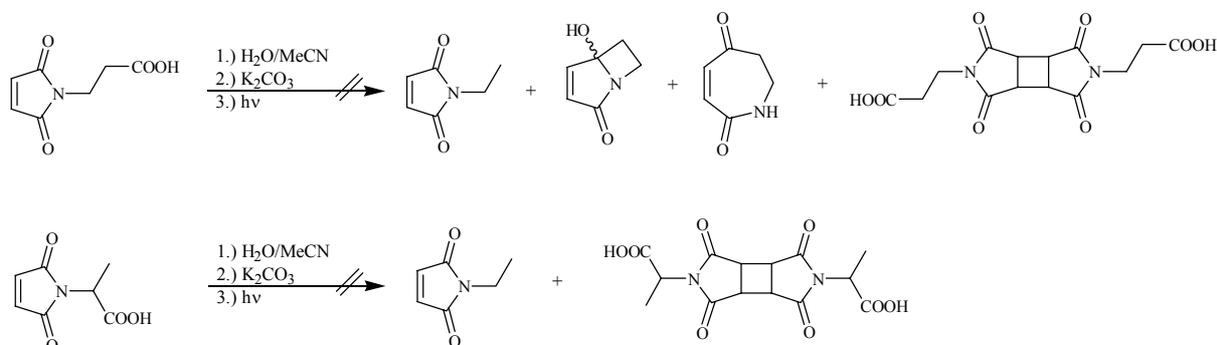
Aus dem Vergleich der Kopplungen der Signale der obigen *trans*-Verbindung konnte außerdem geschlossen werden, das bei den Belichtungen des Maleoylglycins nur das *cis*-Produkt gebildet wurde.

In Tabelle 3.16 sind die Ergebnisse der Versuche 75-80 zusammengefaßt.

Nr.	Edukt	Solvens	Belichtungs- dauer [h]	Produkt	Isomeren- verhältnis	Ausbeute [%]
25a	8a	MeCN	4	2+2	cis	64
25a	8a	Aceton	6	2+2	cis	48
25b	8a	H <sub>2</sub> O	5	2+2	cis	60
26	8m	MeCN	24	2+2 decarb	cis/trans 1:1.7	85
26	8m	CCl <sub>4</sub>	24	2+2 decarb	trans	88
26	8m	MeCN <sub>sens</sub>	24	2+2 decarb	cis/trans 1:45	85

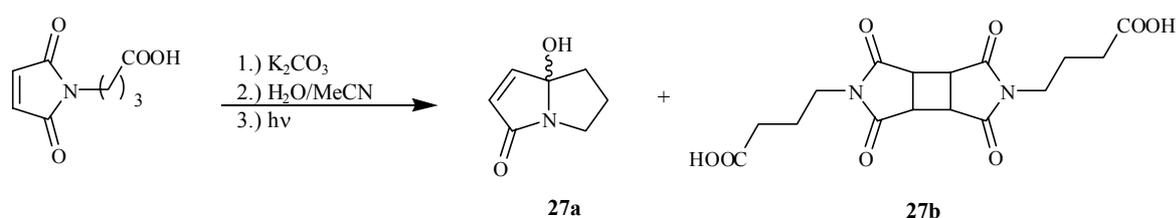
**Tabelle 3.16;** sens = Benzophenon

Bei den Belichtungen des Maleoyl- $\beta$ -alanin **8b** und des Maleoylalanin **8c** nach AAV 11 konnte durch NMR-spektroskopische Analyse weder die Bildung von [2+2]-Cycloadditions-, Decarboxylierungs- oder Cyclisierungsprodukten nachgewiesen werden.



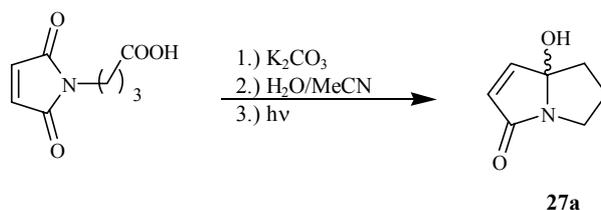
**Schema 3.35:** Belichtung der Verbindungen **8b** und **8c**.

Die Belichtung der Maleoyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **8d** wurde bei zwei verschiedenen Konzentrationen in Wasser/Acetonitril (1:1, 18h) durchgeführt. Bei hoher Konzentration (0.021 mol/l) erhielt man das Cyclisierungsprodukt 7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on **27a** als farblosen Feststoff in 37 %iger Ausbeute mit einem Schmelzpunkt von 93-94 °C und das [2+2]-Cycloadditionsprodukt 4-[5-(3-Carboxy-propyl)-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta-[1,2-*c*:3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl]-buttersäure **27b** als oranges Öl in 29 %iger Ausbeute.



**Schema 3.36:** Belichtung der Verbindung **8d** bei hoher Konzentration (Versuch 81).

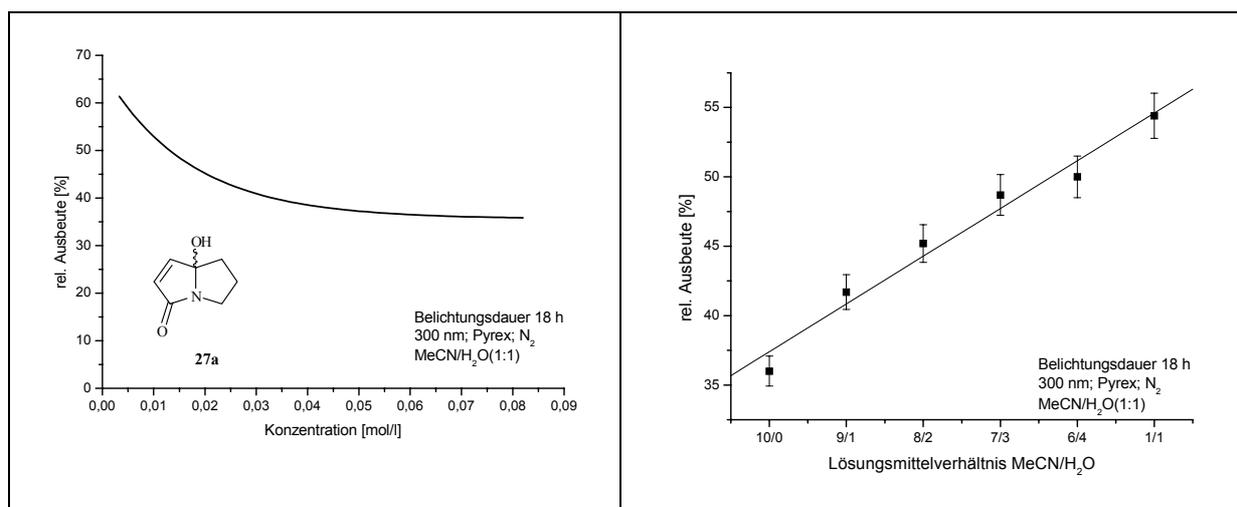
Bei niedrigen Ausgangskonzentrationen (0.0017 mol/l) wurde ausschließlich das Cyclisierungsprodukt **27a** in 61 %iger Ausbeute erhalten.



**Schema 3.37:** Belichtung der Verbindung **8d** bei niedriger Konzentration (Versuch 82).

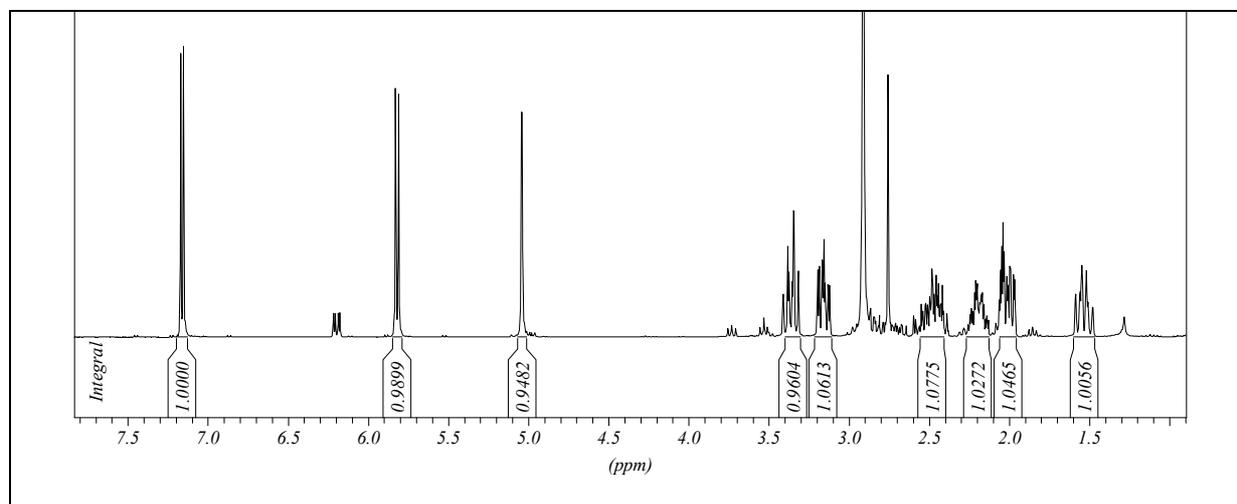
Aufgrund dieser Ergebnisse wurde vermutet, dass bei kleinen Konzentrationen die intramolekulare Cyclisierung bevorzugt abläuft und man durch Belichten bei sehr kleinen Konzentrationen die intermolekulare [2+2]-Cycloaddition unterdrücken und somit die Ausbeute an pyrrolizidin steigern könnte. Dies konnte durch eine Verdünnungsreihe mit Konzentrationen von 0.082 mol/l bis 0.0015 mol/l bestätigt werden.

Durch Variation des Lösungsmittelverhältnisses wurde versucht, eine Optimierung der Ausbeute dieser Reaktion zu erzielen. Man erkennt, dass durch Erhöhung des Wasseranteils eine signifikante Verbesserung der Ausbeute erreicht werden konnte.



**Abbildung 3.10:** Verdünnungsreihe (links) und Variation des Lösungsmittelverhältnisses (rechts) zur Ausbeuteoptimierung für die Belichtung von Mal- $\gamma$ Abu.

Die <sup>1</sup>H-NMR-Kontrolle dieser Reaktion in D<sub>2</sub>O (analytischer Ansatz) zeigte, dass nach 5 h nur noch 15 % des Ausgangsmaterials vorhanden war. Daraufhin wurde die Reaktion in H<sub>2</sub>O bei nur 5 h Belichtungszeit (Konz. 0.021 mol/l) wiederholt, und man erhielt Verbindung **27a** in 80 % iger Ausbeute (Versuch 83).



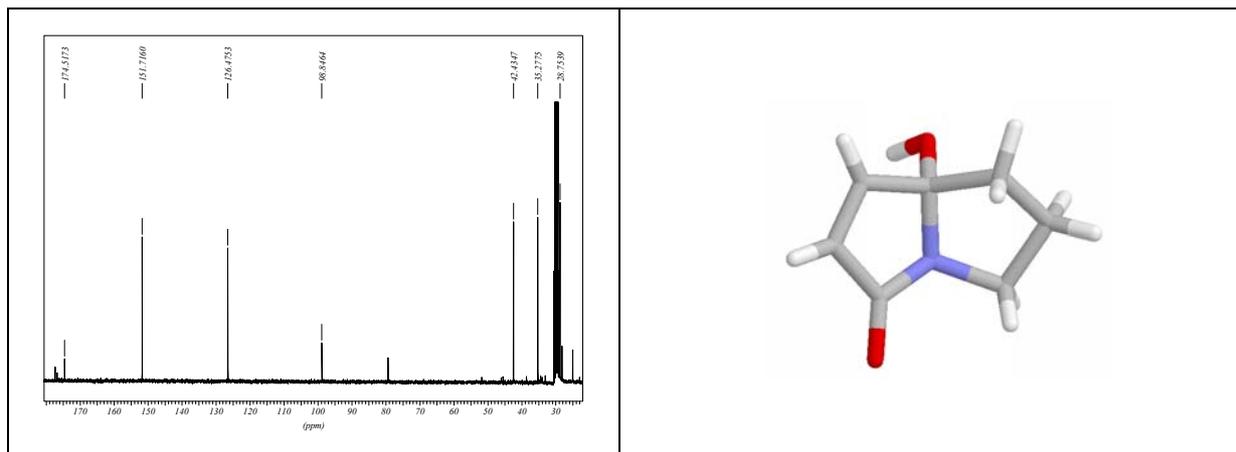
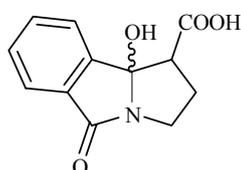


Abbildung 3.11 :  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (in Aceton- $\text{d}_6$ ) und Kristallstruktur der Verbindung 27a.

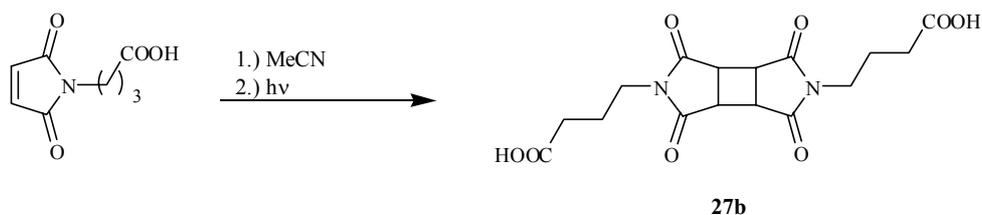
Yoon und Mitarbeiter haben gezeigt, dass die Belichtung des Phthalimiderivates von  $\gamma$ -



Aminobuttersäure in Acetonitril ohne Kaliumcarbonat das in Abbildung 3.12 dargestellte Benzopyrrolizidin in 72 %iger Ausbeute liefert<sup>[89]</sup>.

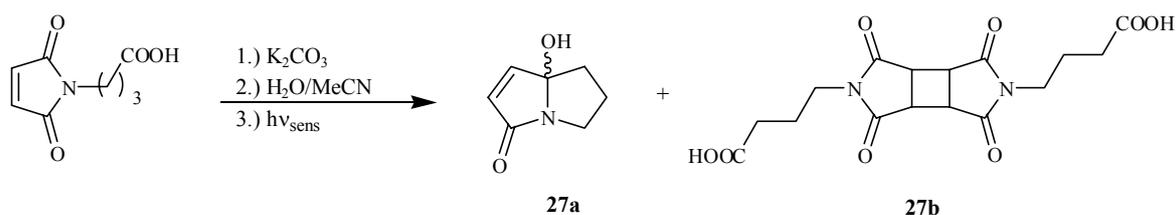
Abbildung 3.12: 9b-Hydroxy-5-oxo-2,3,5,9b-tetrahydro-1H-pyrrolo[2,1-a]isoindol-1-carbonsäure

Die analoge Belichtung des Maleimides **8d** ergab aber nur das [2+2]-Cycloadditionsprodukt **27b**.



Schema 3.38: Belichtung von Mal- $\gamma$ Abu in MeCN (Versuch 84).

Um zu überprüfen, ob das Cyclisierungsprodukt und das [2+2]-Cycloadditionsprodukt aus einem angeregten Singulett- oder Triplettzustand gebildet werden, wurden die Belichtungen mit Benzoylbenzoesäure als Triplettensensibilisator durchgeführt.



**Schema 3.39:** Belichtung der Verbindung **8d** mit Benzoylbenzoesäure als Tripletsensibilisator bei 300 und 350 nm (Versuche 85 und 86).

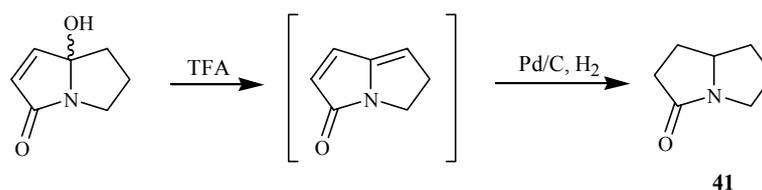
Tabelle 3.17 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Versuche 81-86:

Versuch	Solvens	Belichtungs- dauer [h]	Konzentration [mol/l]	Produkt	Ausbeute [%]
81	H <sub>2</sub> O/MeCN (1:1)	18	0.021	Cycl./2+2	38/29
82	H <sub>2</sub> O/MeCN (1:1)	18	0.0017	Cycl.	61
83	H <sub>2</sub> O	5	0.021	Cycl.	80
84	MeCN	14	0.0043	2+2	82
85	H <sub>2</sub> O/MeCN <sub>sens</sub> (1:1) <sup>b)</sup>	18	0.021	Cycl./2+2	32/60
86	H <sub>2</sub> O/MeCN <sub>sens</sub> (1:1) <sup>c)</sup>	18	0.021	Cycl./2+2	29/78

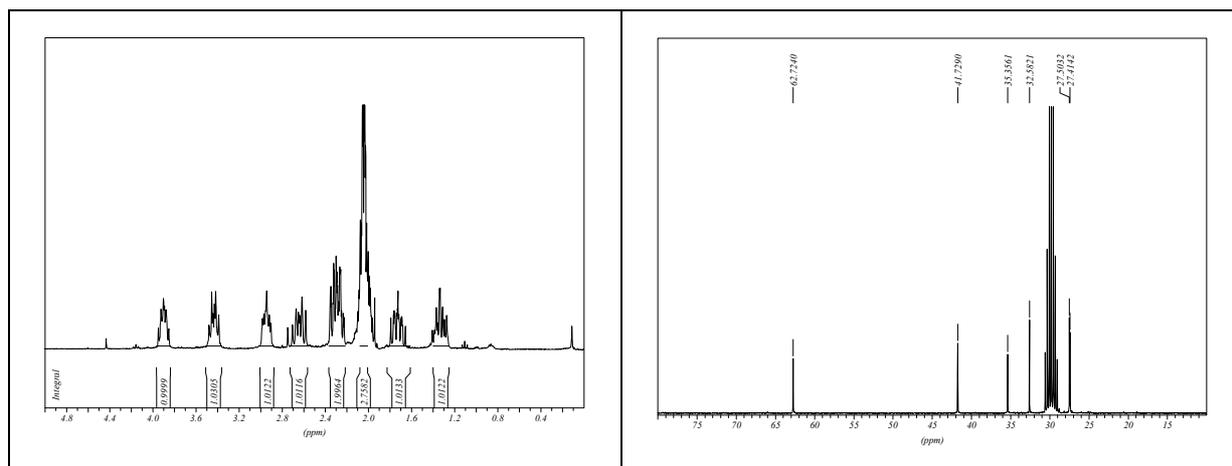
a) sens = 4-Benzoylbenzoesäure b) bei 300 nm c) bei 350 nm

**Tabelle 3.17**

Ausgehend vom Pyrrolizidin **27a** konnte durch Umsetzung mit Trifluoressigsäure und darauffolgender Hydrogenolyse an Pd/C das Hexahydropyrrolizin-3-on **41** in 69 %iger Ausbeute als gelbes Öl erhalten werden.

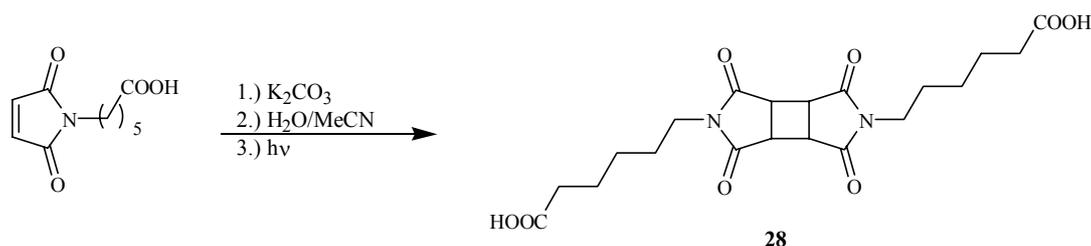


**Schema 3.40:** Synthese von Hexahydropyrrolizin-3-on **41** (Versuch 102).



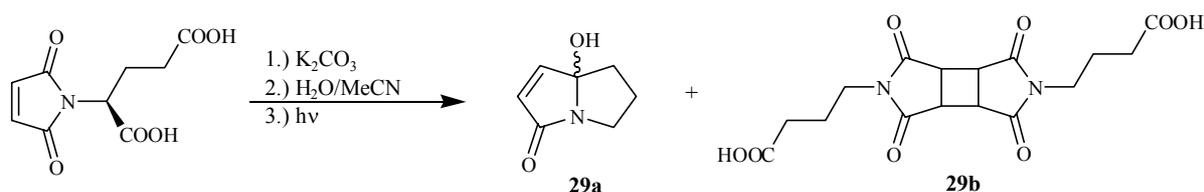
**Abbildung 3.13:**  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Hexahydropyrrolizin-3-on **41** ( $^{13}\text{C}$ -NMR ohne C=O abgebildet).

Bei der Belichtung von Maleoyl-6-aminohexansäure **8e** konnte kein Cyclisierungsprodukt nachgewiesen werden. Man erhielt das [2+2]-Cycloadditionsprodukt **28** als farbloses Öl in 35 %iger Ausbeute.



**Schema 3.41:** Belichtung von Mal- $\epsilon$ Aca in  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  (Versuch 87).

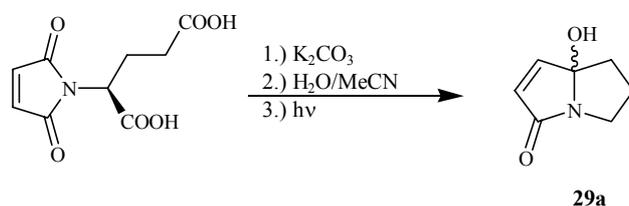
Analog zur Belichtung von Maleoyl- $\gamma$ -aminobuttersäure wurde auch Maleoylglutaminsäure **8f** bei hoher und niedriger Konzentration in Wasser/Acetonitril (1:1, 18h) belichtet. Man erhielt bei hoher Konzentration (0.039 mol/l) das Cyclisierungsprodukt 7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on **29a** ( $\equiv$  **27a**) als farblosen Feststoff in 36 %iger Ausbeute mit einem Schmelzpunkt von 94-95 °C und das [2+2]-Cycloadditionsprodukt 4-[5-(3-Carboxy-propyl)-1,3,4,6-tetraoxo-octahydro-cyclobuta-[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl]-buttersäure **29b** ( $\equiv$  **27b**) als oranges Öl in 29 %iger Ausbeute.



**Schema 3.42:** Belichtung von Mal-Glu in  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  bei hoher Konzentration (Versuch 88).

### 3 Ergebnisteil / Kapitel I

Bei niedriger Konzentration (0.0012 mol/l) wurde wiederum ausschließlich das Cyclisierungsprodukt **29a** ( $\equiv$  **27a**) in 60 %iger Ausbeute erhalten.

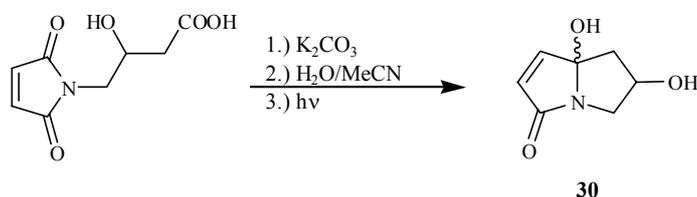


**Schema 3.43:** Belichtung von Mal-Glu bei niedriger Konzentration (Versuch 89).

Versuch	Solvens	Belichtungs- dauer [h]	Konzentration [mol/l]	Produkt	Ausbeute [%]
88	H <sub>2</sub> O/ MeCN (1:1)	18	0.039	Cycl./2+2	36/21
89	H <sub>2</sub> O/ MeCN (1:1)	18	0.0012	Cycl.	60

**Tabelle 3.18**

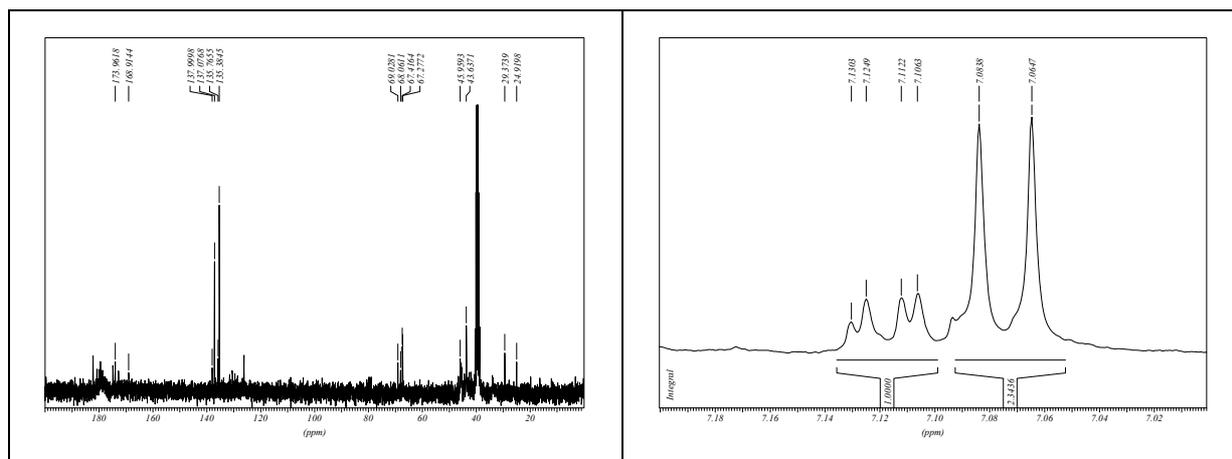
Die Belichtung von *N*-(2-Hydroxy-3-carboxypropyl)-maleimid **8g** ergab das 6,7a-Dihydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on **30** als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 67 %. Hierbei konnte kein [2+2]-Cycloadditionsprodukt nachgewiesen werden.



**Schema 3.44:** Belichtung von Mal-Gabob (Versuch 90).

Versuch	Solvens	Belichtungs- dauer [h]	Konzentration [mol/l]	Produkt	Ausbeute [%]
90	H <sub>2</sub> O/ MeCN (1:1)	18	0.016	Cycl.	67

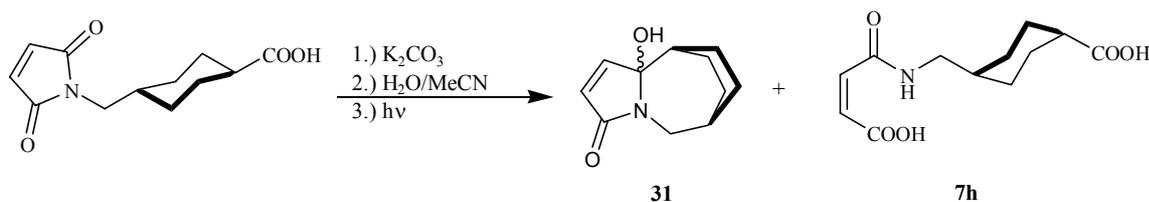
**Tabelle 3.19**



**Abbildung 3.14:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Mal-Gabob-Cycl **30** (links) und Vergößerung der beiden Diastereomerensignale einer CH-Gruppe aus dem <sup>1</sup>H-Spektrum.

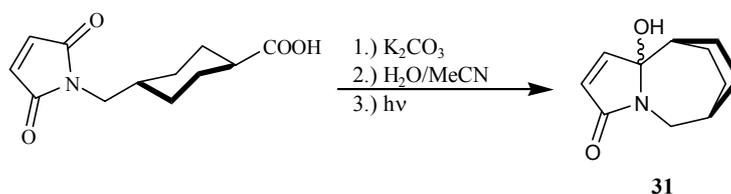
Aus den NMR-Signalen konnte ein Diastereomerenverhältnis von ungefähr 2.3:1 abgeschätzt werden.

Durch den Einsatz von Maleimidderivaten von cyclischen Aminosäuren konnte die Komplexität des entstehenden Ringsystems weiter erhöht werden. Die Umsetzung des *N*-(1-Methyl-4-carboxycyclohexyl)-maleimid **8h** erfolgte ebenfalls bei zwei unterschiedlichen Konzentrationen (0.008 und 0.0013 mol/l). bei hoher Konzentration entstanden 2-Hydroxy-6-azatricyclo[6.2.2.0<sup>2,6</sup>]dodec-3-en-5-on **31** und *N*-(1-Methyl-4-carboxycyclohexyl)-maleinsäuremonoamid **7h** als gelbe Öle in Ausbeuten von 51 und 14 %.



**Schema 3.45:** Belichtung von Mal-TransHex bei hoher Konzentration (Versuch 91).

Bei der Belichtung in größerer Verdünnung erhielt man nur Verbindung **30** in 83 %iger Ausbeute.

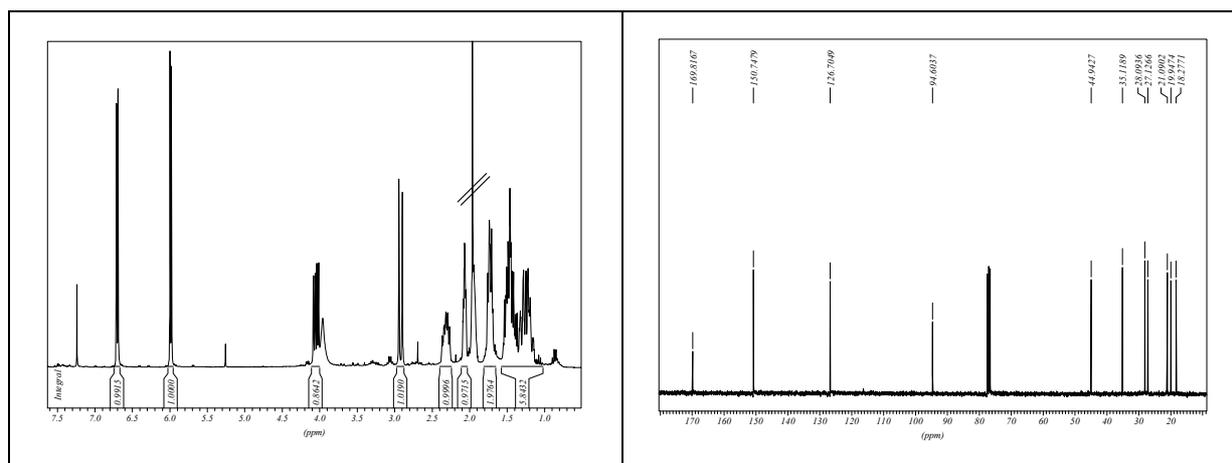


**Schema 3.46:** Belichtung von Mal-TransHex bei niedriger Konzentration (Versuch 92).

Versuch	Solvens	Belichtungs- dauer [h]	Konzentration [mol/l]	Produkt	Ausbeute [%]
91	H <sub>2</sub> O/MeCN (1:1)	18	0.008	Cycl./Amid	51/14
92	H <sub>2</sub> O/MeCN (1:1)	18	0.0013	Cycl.	83

Tabelle 3.20

Abbildung 3.15 zeigt das <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (in CDCl<sub>3</sub>) der Verbindung **31**. Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe der (H, H)- und (C, H)-COSY NMR-Spektren.

Abbildung 3.15 : <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (in CDCl<sub>3</sub>) der Verbindung **31**.

Die Konkurrenz zwischen inter- und intramolekularer Reaktion konnte analog zur Belichtung von Maleoyl- $\gamma$ -aminobuttersäure auch für Maleoyl-*L*-glutaminsäure und *N*-(1-Methyl-4-carboxycyclohexyl)-maleimid anhand einer Verdünnungsreihe gezeigt werden.

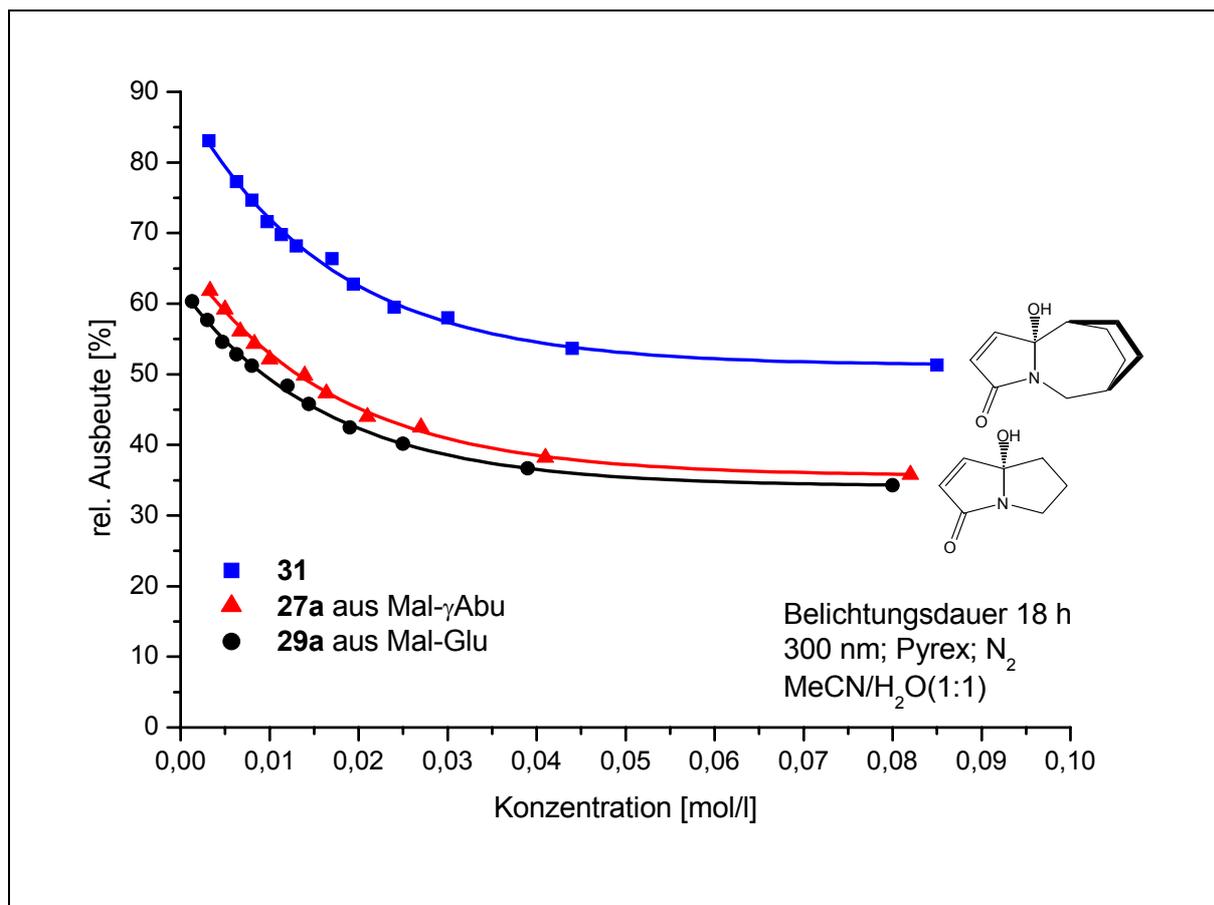
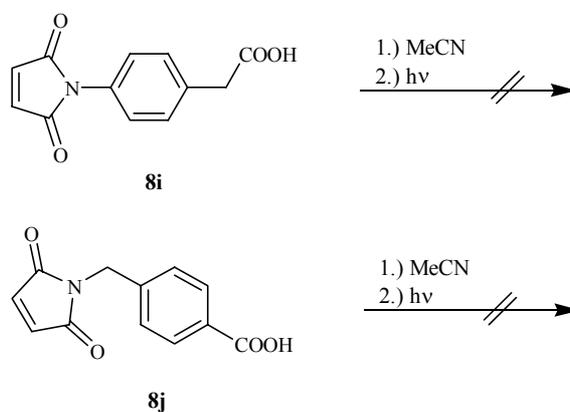


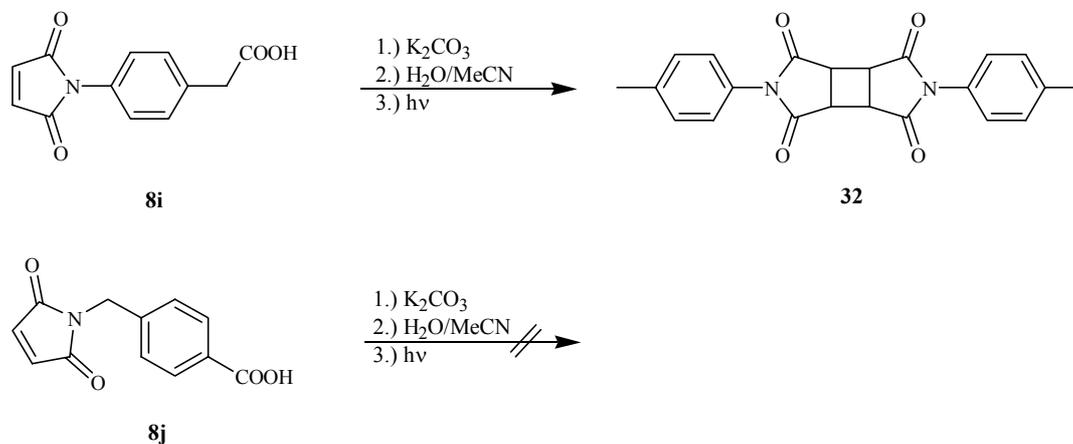
Abbildung 3.16: Verdünnungsreihe zur Ausbeuteoptimierung für die Belichtung von Mal-Glu und Mal-TransHex.

Um weitere Informationen über die Reaktivität von Maleimiden mit konformativ starren Spacern zu erhalten, wurden auch Derivate aromatischer Aminosäuren eingesetzt. *N*-Maleoylamino-*p*-phenylessigsäure **8i** und *N*-Maleoyl-4-aminomethylbenzoesäure **8j** wurden in An- und Abwesenheit von Kaliumcarbonat belichtet. Bei den Belichtungen ohne Kaliumcarbonat konnte keine Photoreaktion beobachtet werden. Man erhielt nur nichtumgesetztes Ausgangsmaterial.



Schema 3.47: Belichtung von Verbindung **8i** und **8j** ohne  $K_2CO_3$ .

Bei der den Photoreaktionen mit Kaliumcarbonat wurde bei der Reaktion von **8i** die Bildung des 2,5-Di-*p*-tolyltetrahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-1,3,4,6-tetraon **32** als braunes Öl in 95 %iger Ausbeute beobachtet. Die Umsetzung der Verbindung **8j** ergab wieder nur nicht umgesetztes Ausgangsmaterial.

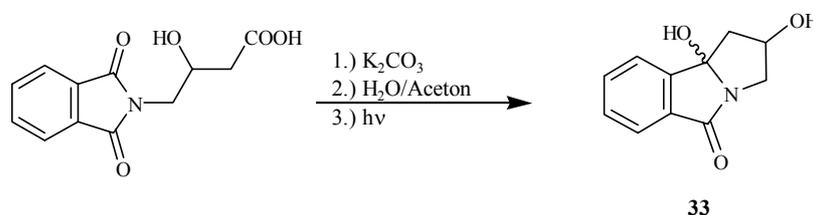


Schema 3.48: Belichtung von Verbindung **8i** und **8j** mit  $K_2CO_3$ .

Versuch	Solvens	Belichtungs- dauer [h]	Konzentration [mol/l]	Produkt	Ausbeute [%]
93a	MeCN	24	0.021	Edukt	85
93b	MeCN	24	0.021	Edukt	92
93c	$H_2O/MeCN$ (1:1)	24	0.021	2+2-decarb	95
93d	$H_2O/MeCN$ (1:1)	24	0.021	Edukt	94

Tabelle 3.21

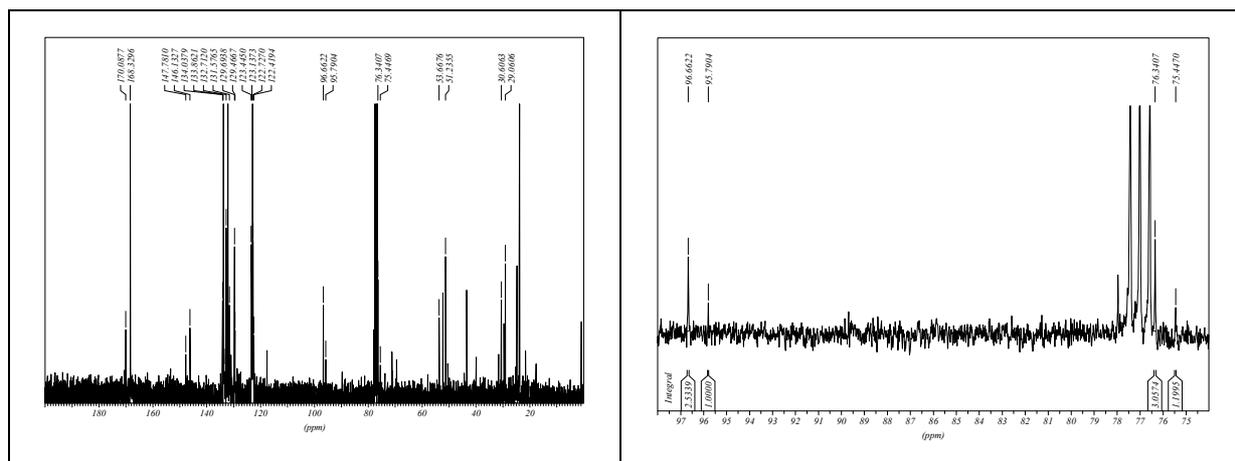
Die Photoreaktion von *N*-(2-Hydroxy-3-carboxypropyl)-phthalimid **9d** lieferte analog zur Belichtung des Maleimidderivates das Cyclisierungsprodukt 2,9b-Dihydroxy-1,2,3,9b-tetrahydro-pyrrolo[2,1-*a*]isoindol-5-on **33** in 42 %iger Ausbeute. Abweichend von der Reaktion des Maleimides wurde diese Reaktion in einem Wasser/Aceton Gemisch (1:1) durchgeführt.



Schema 3.49: Belichtung von Pht-Gabob (Versuch 94).

Versuch	Solvens	Belichtungs- dauer [h]	Konzentration [mol/l]	Produkt	Ausbeute [%]
94	$H_2O/Aceton$ (1:1)	24	0.01	Cycl.	42

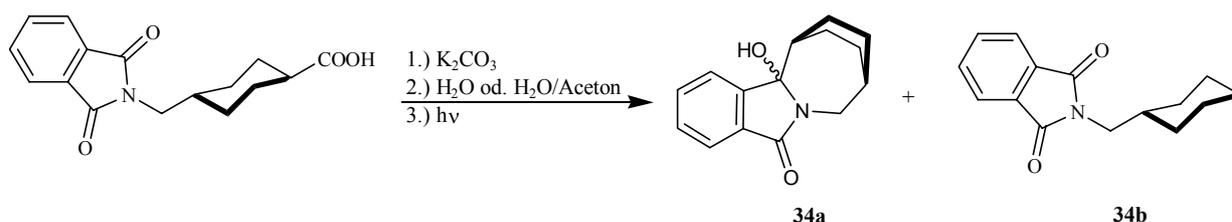
Tabelle 3.22



**Abbildung 3.17:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Pht-Gabob-Cycl **33** (links) und Vergrößerung der beiden Diastereomersignale der COH- und der CHOH-Gruppe(rechts).

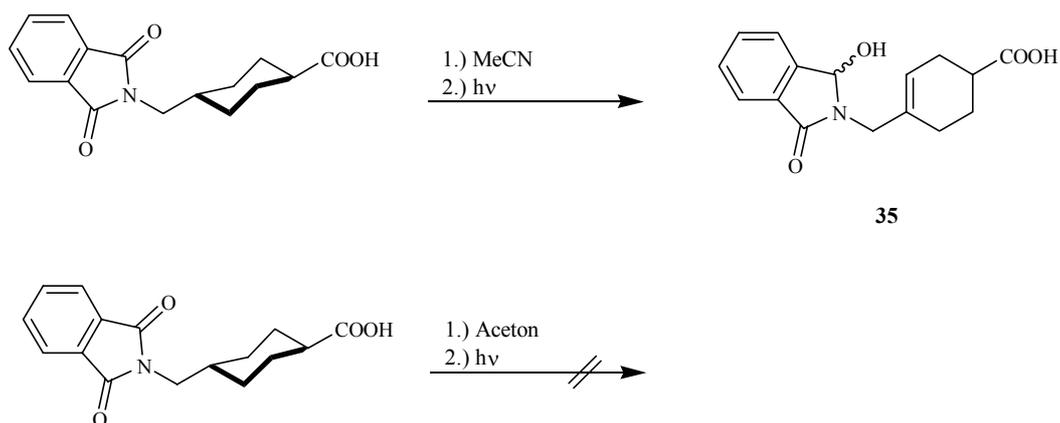
Aus den NMR-Signalen konnte ein Diastereomerenverhältnis von ungefähr 2.5:1 abgeschätzt werden.

Um die intermolekulare [2+2]-Cycloaddition als Konkurrenzreaktion ausschließen zu können, und somit mehr Informationen über den Reaktionsverlauf zu erhalten, wurden die Photoreaktionen der *trans*-4-Phthalimidomethylcyclohexan-1-carbonsäure **9e** untersucht. Belichtungen in Wasser bzw. Wasser/Aceton Gemischen (1:1) ergaben das Cyclisierungsprodukt **34a** und das Decarboxylierungsprodukt **34b** als gelbe Feststoffe.



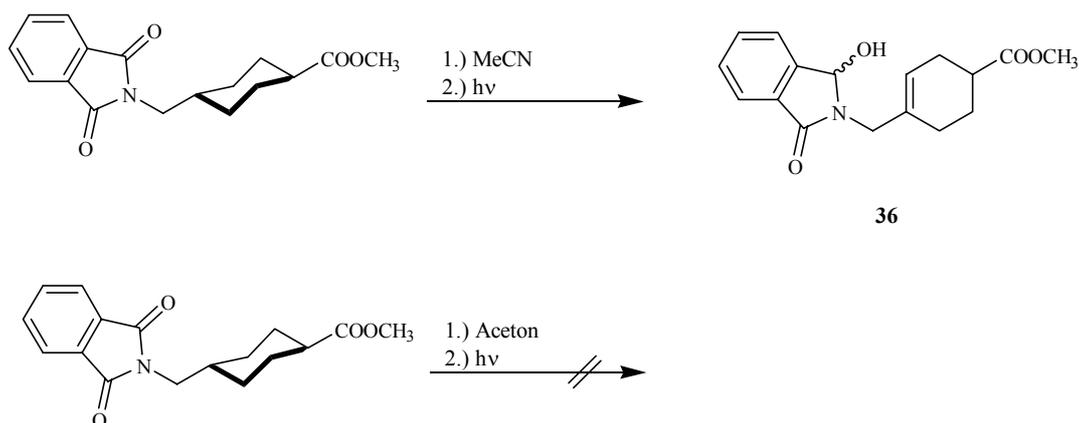
**Schema 3.50:** Belichtung von Pht-TransHex mit Kaliumcarbonat (Versuche 95 und 96).

Die Photoreaktion in Acetonitril ohne Kaliumcarbonat lieferte das Photoreduktionsprodukt 4-(1-Hydroxy-3-oxo-1,3-dihydroisindol-2-ylmethyl)-cyclohex-3-encarbonsäure **35** als gelbes Öl in 32 %iger Ausbeute, wobei nur ein Diastereomer nachgewiesen werden konnte. Die Umsetzung in Aceton ergab auch nach 48 h nur nicht abreagiertes Ausgangsmaterial.



**Schema 3.51:** Belichtung von Pht-TransHex (Versuch 97a, b).

Bei den Belichtungen des *trans*-4-Phthalimidomethylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester **11** in Acetonitril bzw. Aceton erhielt man ein 2:1 Gemisch der beiden Diastereomeren des Photoreduktionsprodukt von 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-cyclohex-3-encarbonsäure **36** und nicht umgesetztes Ausgangsmaterial.



**Schema 3.52:** Belichtung von Pht-TransHexOMe (Versuch 98a, b).

In Tabelle 3.23 sind die Ergebnisse der Versuche 95-98 dargestellt :

Versuch (Verb.)	Edukt	Solvens	Belichtungs-dauer [h]	Produkt	Smp. [°C]	Ausbeute [%]
95(34a, b)	Pht-TransHex	H <sub>2</sub> O	24	Cycl./PDC	197-198/173	44/26
96 (34a, b)	Pht-TransHex	H <sub>2</sub> O/Aceton	24	Cycl./PDC	198/173-175	52/8
97a (35)	Pht-TransHex	MeCN	48	Photo-Red.	-	32
97b (9e)	Pht-TransHex	Aceton	48	Edukt	-	86
98a (36)	Pht-TransHexOMe	MeCN	96	Photo-Red.	-	20
98b (11)	Pht-TransHexOMe	Aceton	96	Edukt	-	89

**Tabelle 3.22**

Die Abbildungen 3.18 und 3.19 zeigen das  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (in  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindungen **34a** und **36**. Die Zuordnung der Signale erfolgte Durch Analyse der (H, H)- und (C, H)-COSY NMR-Spektren.

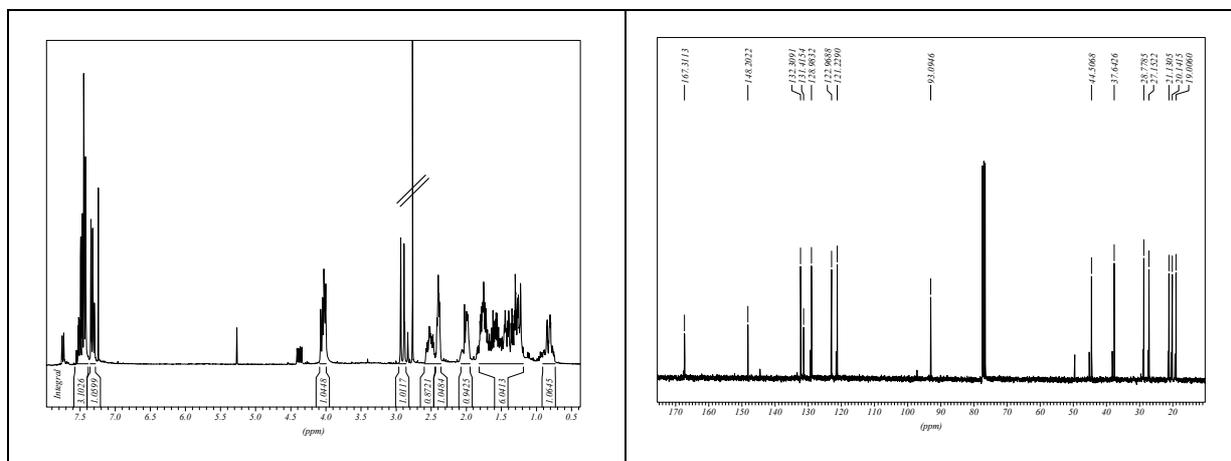


Abbildung 3.18 :  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (in  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **34a**.

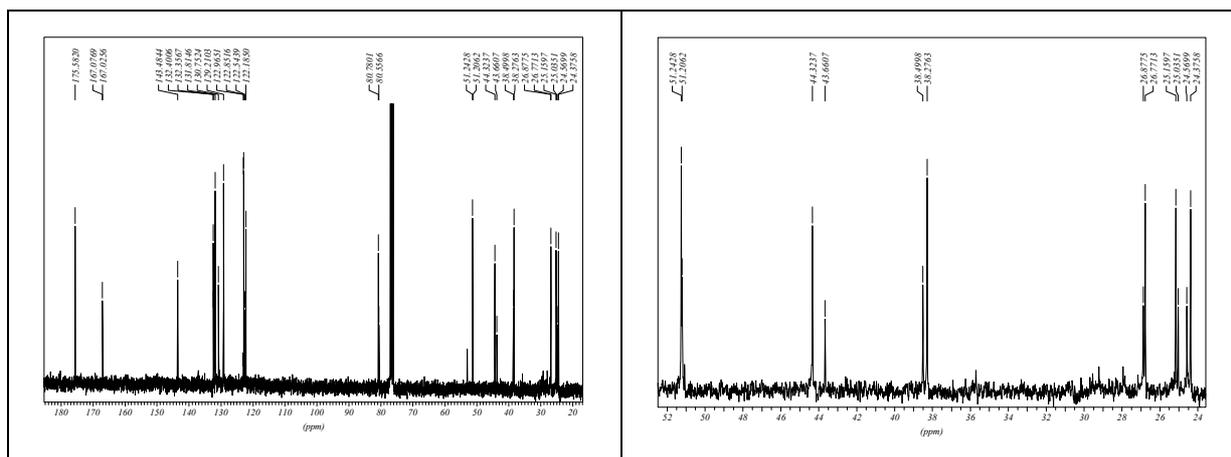
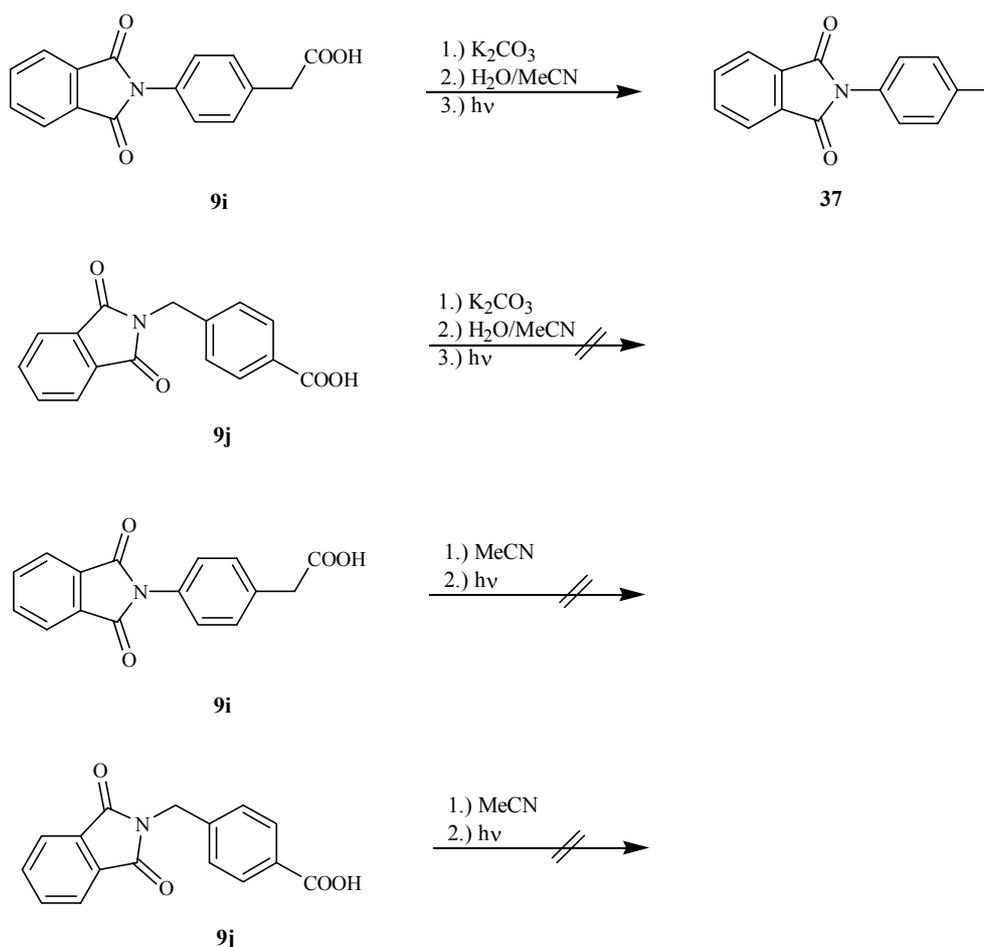


Abbildung 3.19 :  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (in  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **36** (links) und Vergrößerung des Bereiches für den Cyclohexenylring (rechts).

Auch für die Phthalimide wurden Derivate mit aromatischen Aminosäuren untersucht. Die Phthalimide *N*-Phthaloylamino-*p*-phenyllessigsäure **9f** und *N*-Phthaloyl-4-aminomethylbenzoesäure **9g** wurden mit und ohne Kaliumcarbonat belichtet. Die Umsetzung von **9g** in Wasser/Acetonitril (1:1) mit Kaliumcarbonat lieferte das 2-*p*-Tolylisoindol-1,3-dion **37** in 93 %iger Ausbeute mit einem Schmelzpunkt von 203 – 204 °C als beigen Feststoff. Bei allen anderen Belichtungen fand keine Reaktion statt.



**Schema 3.53:** Belichtung der Phthalimidderivate aromatischer Aminosäuren (Versuch 99a-d).

Versuch	Solvens	Belichtungs- dauer [h]	Konzentration [mol/l]	Produkt	Ausbeute [%]
99a	H <sub>2</sub> O/ MeCN (1:1)	24	0.021	PDC	93
99b	H <sub>2</sub> O/ MeCN (1:1)	24	0.021	Edukt	77
99c	MeCN	24	0.021	Edukt	80
99d	MeCN	24	0.021	Edukt	89

**Tabelle 3.23**

Zur Verifizierung, ob auch tatsächlich das Decarboxylierungsprodukt entstanden war, wurde ein Vergleich-NMR-Spektrum des entsprechenden thermisch synthetisierten 2-*p*-Tolyloindol-1,3-dion **9h** aufgenommen.

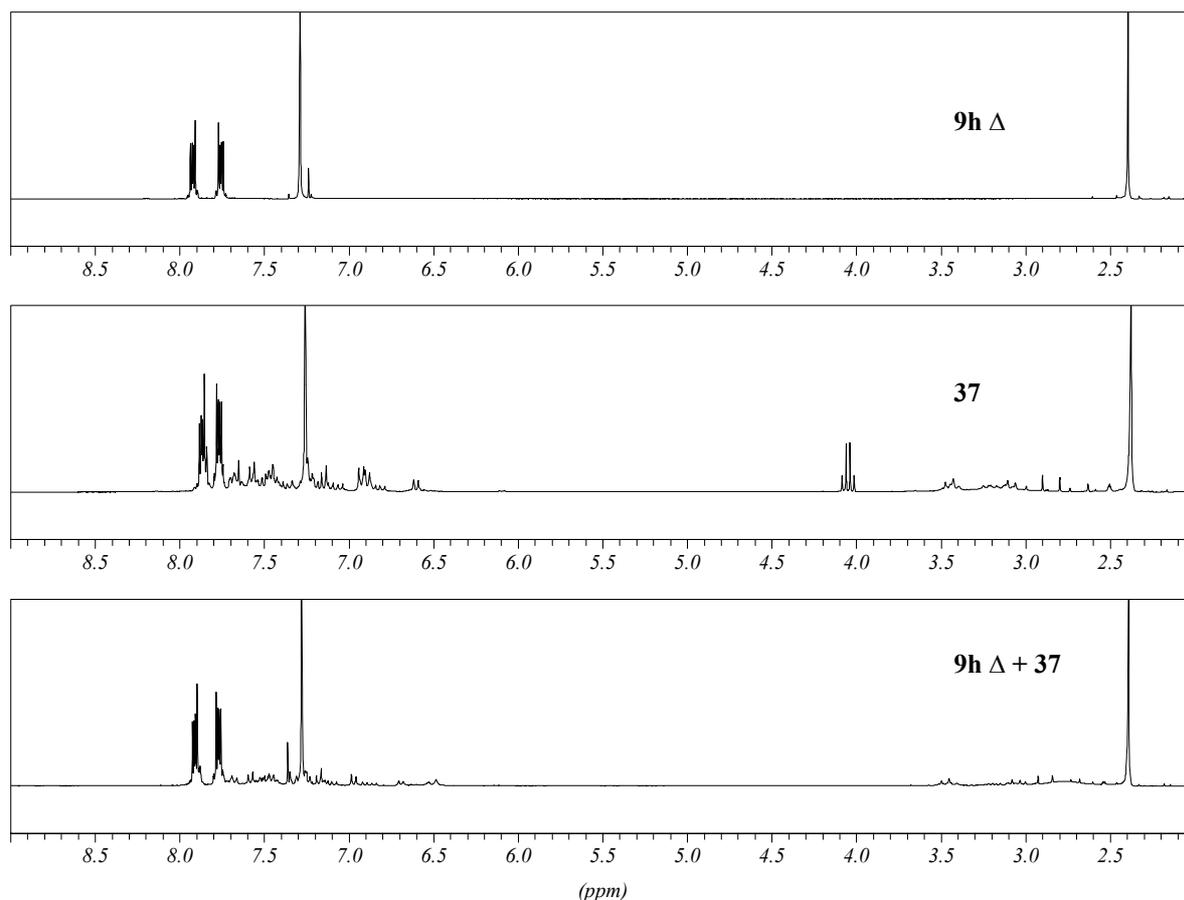
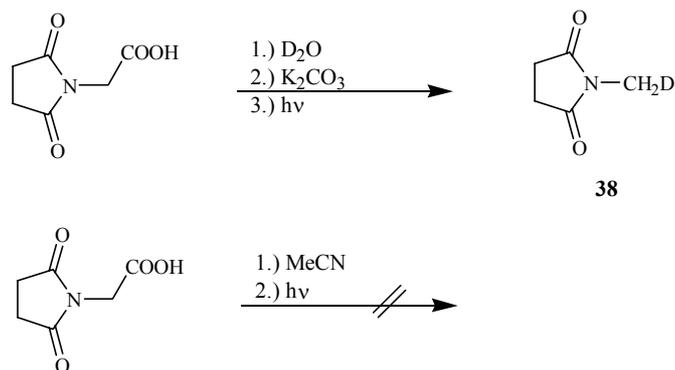


Abbildung 3.20:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Verbindungen **9h** und **37** (Rohspektrum der Photoreaktion), sowie eines Gemisches dieser beiden.

### 3.3.3 Photochemische Reaktionen der Succinimide

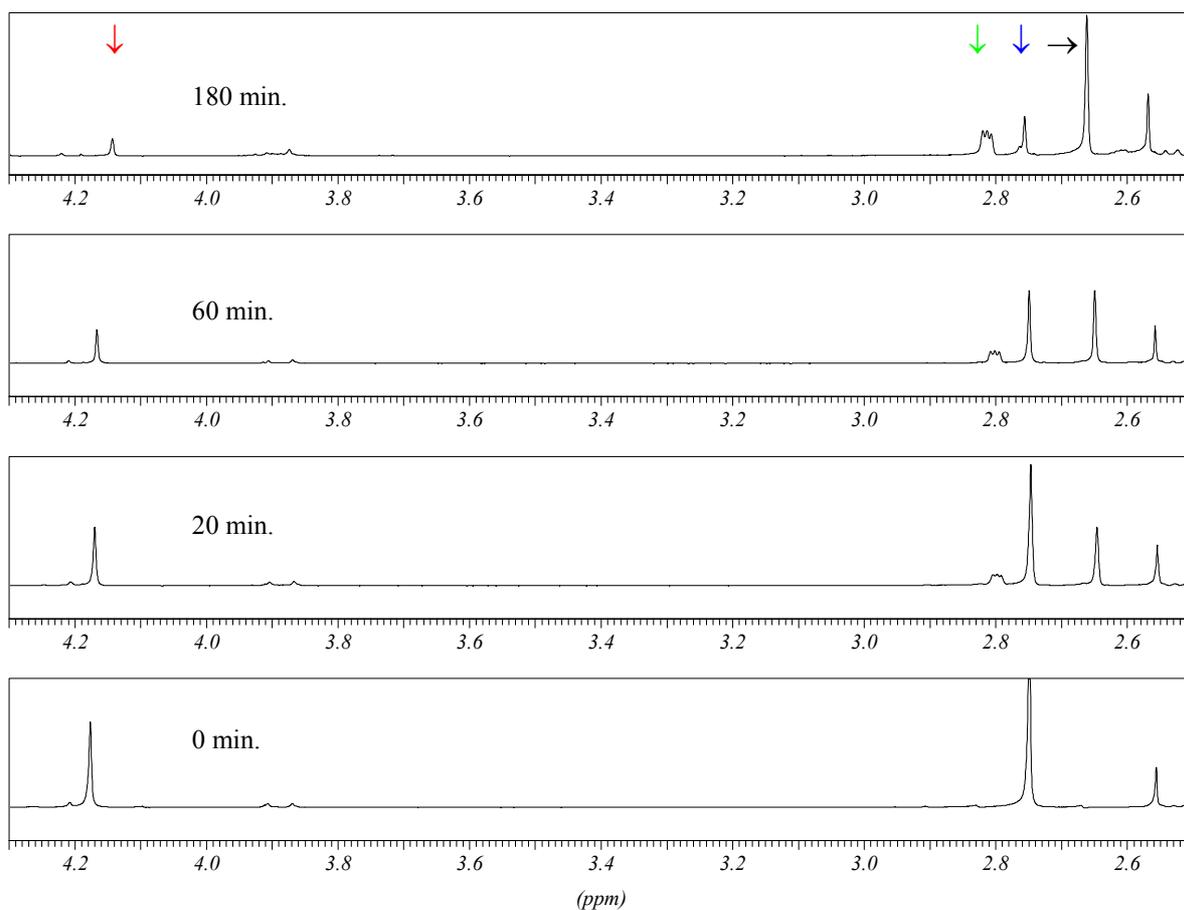
Die Succinimide wurden analog zu den Belichtungsbedingungen für Maleimide und Phthalimide, jedoch in einem weiteren Experiment bei 254 nm nach AAV 12 belichtet.

Succinylglycin **12a** wurde bei 300 und 254 nm unter NMR Kontrolle in  $\text{D}_2\text{O}$  belichtet. Außerdem wurde eine Belichtung ohne Kaliumcarbonat in Acetonitril durchgeführt. Bei der Belichtung mit 300 nm konnten keine Photoprodukte detektiert werden. Die Umsetzung bei 254 nm ergab das deuterierte Decarboxylierungsprodukt (1- $^2\text{H}$ )-Methylpyrrolidine-2,5-dion **38** als farbloses Öl in 80 %iger Ausbeute.



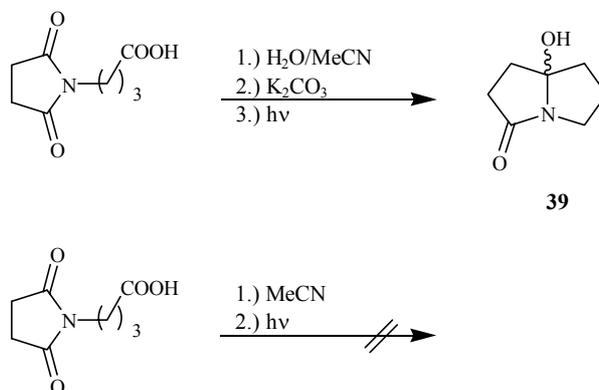
**Schema 3.54:** Belichtung von Suc-Gly (Versuche 100a-c).

Aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Reaktionskontrolle erkennt man das Verschwinden der Signale für die  $\text{NCH}_2$ -Gruppe bei 4.15 ppm (roter Pfeil) und die beiden  $\text{CH}_2$ -Gruppen im Ring bei 2.75 ppm (grüner Pfeil) und die gleichzeitige Neubildung des charakterischen Triplets der  $\text{NCH}_2\text{D}$ -Gruppe bei 2.8 ppm (blauer Pfeil) und des Signales der beiden  $\text{CH}_2$ -Gruppen im Ring bei 2.65 ppm (schwarzer Pfeil).



**Abbildung 3.21:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Belichtung von Suc-Gly **12a** in  $\text{D}_2\text{O}$  nach 0, 20, 60 und 180 Minuten.

Aus der Belichtung von *N*-Succinyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **12b** in Wasser/Acetonitril erhielt man bei 254 nm das *Pyrrolam C* 7 $\alpha$ -Hydroxyhexahydropyrrolizin-3-on **39** nach rotationschromatographischer Reinigung an Methanol/Methylenchlorid (1:10) in 58 %iger Ausbeute als gelbes Öl, wohingegen die Belichtung bei 300 nm wieder nur reisoliertes Ausgangsmaterial lieferte. Belichtung ohne Kaliumcarbonat in Acetonitril lieferte ebenfalls nur Ausgangsmaterial.



Schema 3.55: Synthese von *Pyrrolam C* (Versuche 101a-c).

Versuch	Solvens	Belichtungs- dauer [h]	$\lambda$ [nm]	Produkt	Ausbeute [%]
100a	D <sub>2</sub> O	5	254	PDC	80
100b	D <sub>2</sub> O	5	300	Edukt	95
100c	MeCN	24	254	Edukt	87
101a	H <sub>2</sub> O/MeCN (1:1)	18	254	Cycl.	58
101b	H <sub>2</sub> O/MeCN (1:1)	18	300	Edukt	92
101c	MeCN	24	254	Edukt	75

Tabelle 3.24

Durch den Einfluß noch vorhandener Säurereste aus der Aufarbeitung von Verbindung **39**

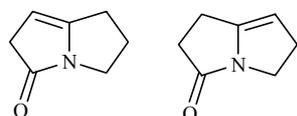
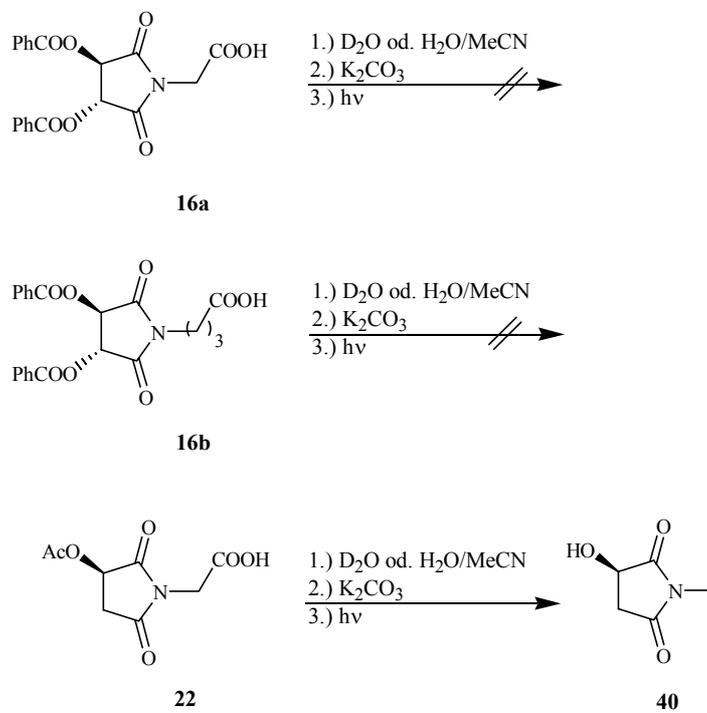


Abbildung 3.22

wurde innerhalb von einigen Tagen die Hydroxygruppe eliminiert, so daß vermutlich die beiden Pyrrolizidine aus Abb. 3.19 entstehen (Signale für zwei Olefine in den NMR-Spektren bei 5.0 (t) und 5.8 ppm (t) sowie bei 116, 130, 135 und 140 ppm). Es gelang allerdings

kein eindeutiger Beweis der Existenz dieser Verbindungen, da sie sich als nicht trennbar erwiesen.

Als weitere Vertreter der Succinimide wurden ((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäure **16a**, 4-((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-buttersäure **16b** und ((3*R*)-Acetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäure **22** jeweils 5 h in D<sub>2</sub>O und 24 h in Wasser/Acetonitril (1:1) bei 254 nm belichtet.



Schema 3.56: Belichtung der Succinimide **16a**, **b** und **22** (Versuch 102a-f).

Die Dibenzoylverbindungen erwiesen sich nach 5 h als photostabil. Nach 24 h konnte allerdings weder Ausgangsmaterial noch identifizierbare Photoprodukte nachgewiesen werden. Man beobachtete lediglich Zerstrahlung der Substanzen zu nicht identifizierbaren Produkten. Bei der Umsetzung der Acetylverbindung konnte nach 5 h 3-Hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2,5-dion **40** als braunes Öl isoliert werden. Nach 24 h beobachtete man jedoch auch hier nur noch Zersetzung.

Versuch	Edukt	Solvens	Belichtungs-dauer [h]	Produkt	Ausbeute [%]
102a	16a	D <sub>2</sub> O	5	Edukt	98
102b	16a	H <sub>2</sub> O/MeCN (1:1)	24	Zersetzung	-
102c	16b	D <sub>2</sub> O	5	Edukt	95
102d	16b	H <sub>2</sub> O/MeCN (1:1)	24	Zersetzung	-
102e	22	D <sub>2</sub> O	5	<b>40</b>	48
102f	22	H <sub>2</sub> O/MeCN (1:1)	24	Zersetzung	-

Tabelle 3.24

### 3.3.4 Photochemische Reaktionen an Festkörpern

Alle Festkörperbelichtungen wurden mit einer Quecksilberdampflampe durchgeführt. Zur Probenvorbereitung wurden ca. 15 mg Substanz zwischen zwei Objektträgern aus Quarzglas verrieben, so daß eine möglichst dünne Schicht entstand. Die Objektträger wurden mit Klebeband fixiert und in eine verschließbare PE-Hülle gegeben. Diese wurde mehrfach evakuiert und mit Stickstoff belüftet. Danach wurde die Probe bis zu 120 h belichtet.<sup>[90]</sup>

Es wurden Festkörperbelichtungen des *S*-Phenylethylammoniumsalzes von *N*-Phthaloylglycin **23a**, *R*-Phenylethylammoniumsalzes von *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **23b**, der Kaliumsalze des *N*-Phthaloylglycins **23d** und der *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **23e** sowie dem Kaliumsalz von *N*-Maleoylglycin **24** durchgeführt. Die Substanzen zeigten auch nach 120 h Belichtung eine erstaunliche Photostabilität.

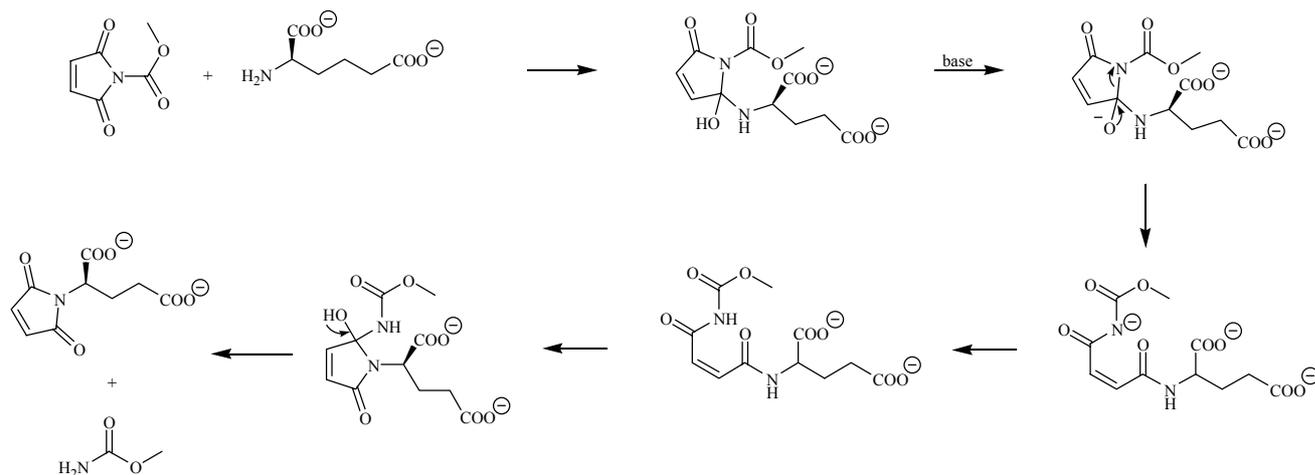
## 4 Diskussion

## 4.1 Synthese der Ausgangsverbindungen

## 4.1.1 Synthese der Imidoalkylcarbonsäuren

## 4.1.1.1 Synthese der Maleimidoalkylcarbonsäuren

Die Synthese der Maleimide erwies sich als problematischer als angenommen. Im Gegensatz zu den in diesem Arbeitskreis untersuchten Phthalimiden konnten die Maleimide nicht in einem einzigen Kondensationschritt aus Maleinsäureanhydrid und der entsprechenden Aminosäure hergestellt werden. Für unsubstituierte  $\omega$ -Aminocarbonsäuren erwies sich die Methode von Rich<sup>[77]</sup> über das Maleinsäureamid als Zwischenstufe, als die Praktikabelste. Bei der Umsetzung von enantiomerenreinen Aminodicarbonsäuren (*L*-Glutaminsäure), führte diese Methode zur Bildung von stark verunreinigten Produkten, so daß für diese Verbindungen nach einer anderen Möglichkeit der Synthese gesucht werden musste. In Analogie zu dem Phthalimiden wurde versucht, diese nach der Methode von Nefkens<sup>[82]</sup> durch Umsetzung der Aminosäure mit *N*-Methoxycarbonylmaleimid, zu erhalten. Das *N*-Methoxycarbonylmaleimid sollte die Ringbildung zum Maleimid durch seine gute Abgangsgruppe aktivieren.



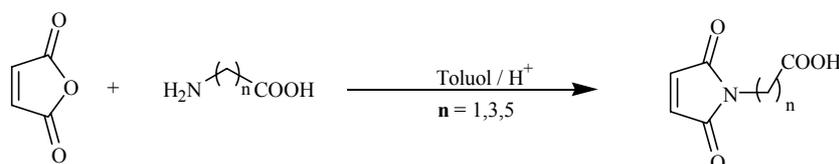
Jedoch konnte hierbei nicht das gewünschte Produkt erhalten werden. Die Säurefunktion in  $\alpha$ -Position deaktiviert vermutlich die Ringbildung aufgrund elektronischer und sterischer Faktoren. Die Umsetzung des  $\alpha$ -Methylesters bzw. verschiedener Diester der Glutaminsäure nach

dieser Methode ergab ebenfalls keine erfolgreiche Umsetzung. Da bei Verwendung der Ester die elektronische Desaktivierung durch die Säurefunktion in  $\alpha$ -Position keinen nennenswerten Einfluss auf die Ringbildung zeigen sollte, müssen sterische Effekte als die Hauptursache für die nicht erfolgreiche Umsetzung angenommen werden.

Eine erfolgreiche Synthese der Maleoyl-*L*-glutaminsäure gelang durch Reaktion von Maleinsäureanhydrid mit *L*-Glutaminsäure in einer handelsüblichen Mikrowelle ohne die Zugabe eines Lösungsmittels. Dieses Ergebnis konnte zunächst nicht erklärt werden, da diese Umsetzung ein modifiziertes Verfahren der thermischen Umsetzung von Aminosäuren mit Phthalsäureanhydrid ist, welches sich für die Maleimide als nicht anwendbar erwies. Vermutlich wird die Racemisierung bzw. Zersetzung durch sehr kurzen Reaktionszeiten (5-10 min.) umgangen.

Diese Reaktion konnte auch auf die Umsetzung der Aminosäuren Glycin,  $\beta$ -Alanin, *D,L*-Alanin und  $\gamma$ -Aminobuttersäure angewendet werden, wobei die Ausbeuten im Vergleich zur Methode von Rich teilweise beachtlich gesteigert werden konnten.

Eine Vereinfachung des Verfahren nach Rich konnte durch die Kondensation der Verbindungen unter Säurekatalyse erzielt werden. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass die Maleinsäureamid-Vorstufe nicht isoliert werden muß, sondern direkt im Reaktionsmedium als Zwischenstufe entsteht. Die Ausbeuten liegen nur geringfügig unter denen des zweistufigen Verfahrens nach Rich.



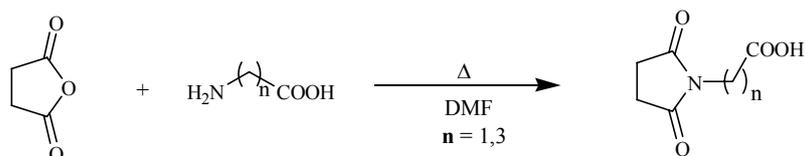
**Schema 4.2:** Darstellung von Maleimiden unter Säurekatalyse.

## 4.1.1.2 Synthese der Phthalimidoalkylcarbonsäuren

Die Phthalimidoalkylcarbonsäuren konnten nach der Methode von King und Kitt<sup>[81]</sup> in exzellenten Ausbeuten erhalten werden. Dabei wurden *N*-alkylierte, cyclische und aromatische Aminosäuren verwendet.

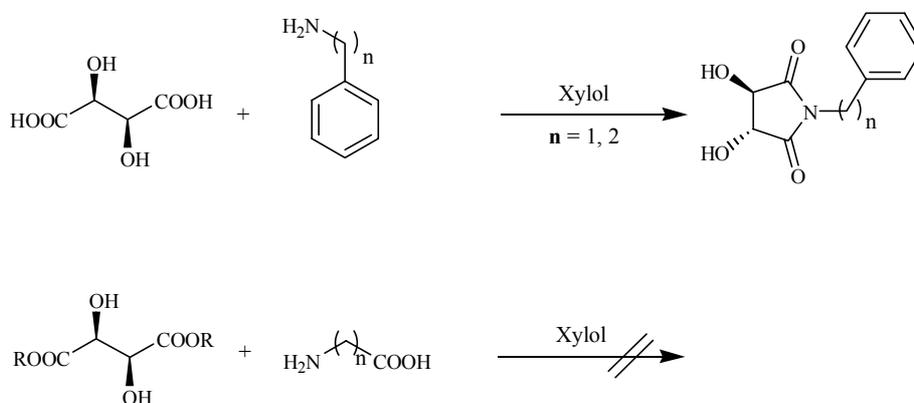
## 4.1.1.3 Synthese der Succinimidoalkylcarbonsäuren

Die Synthese von unsubstituierten *N*-Succinimidoalkylcarbonsäuren gelang ebenfalls nach der Methode von King und Kitt<sup>[81]</sup>. Zur Kristallisation musste in allen Fällen mit schon vorhandenem Substanzmaterial angeimpft werden.



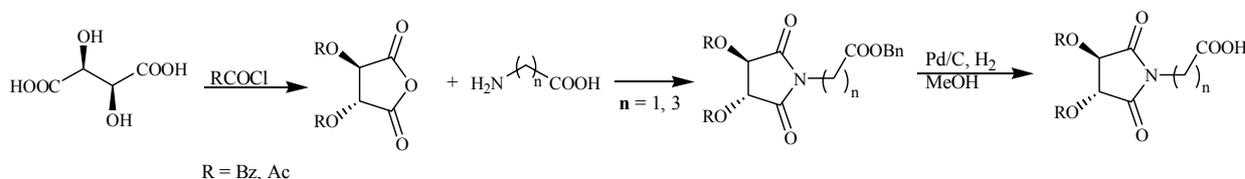
**Schema 4.3:** Darstellung von *N*-Alkylsuccinimidocarbonsäuren.

Der Versuch durch die Kondensation von *L*-Weinsäure oder Weinsäureestern mit Aminosäuren analog der Methode von Murray<sup>[83]</sup> für die Umsetzung von Alkyl- oder Arylaminen, Succinimidocarbonsäuren mit chiralen Substituenten zu erhalten, brachte keinen Erfolg. Wahrscheinlich deaktivieren die eingesetzten  $\omega$ -Aminocarbonsäuren die Kondensation in einer ähnlichen Weise, wie sie schon bei der Darstellung für die enantiomerenreinen Maleimidocarbonsäuren beschrieben wurde.



**Schema 4.4:** Verwendung von Weinsäure und Weinsäureestern.

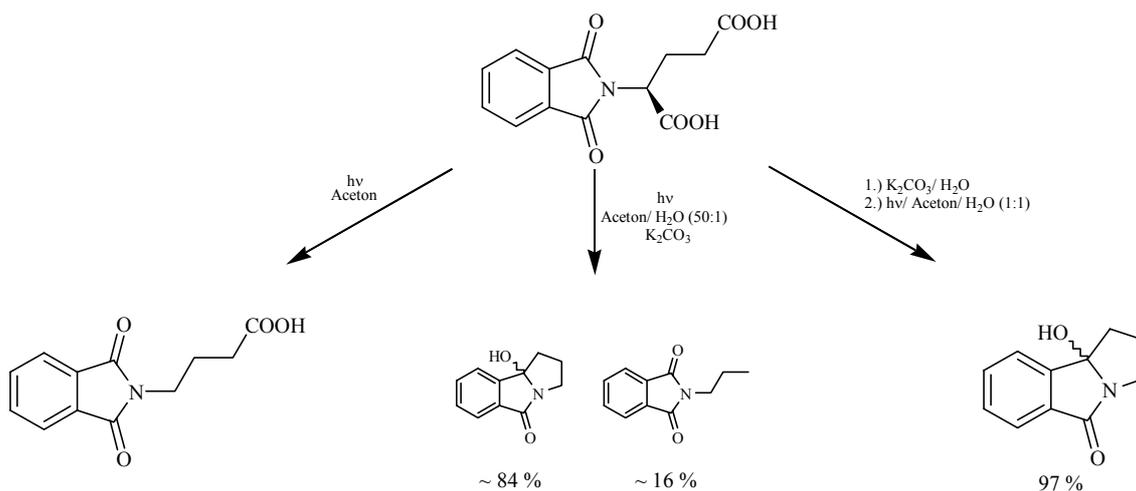
Durch die Verwendung von Aminosäurebenzylestern und dem Einsatz von Benzoyl oder Acetyl geschützten Wein-, bzw. Äpfelsäureanhydriden gelang schließlich die Herstellung von chiralen Succinimidocarbonsäuren. Die deaktivierende Säurefunktion wird durch den Benzylester blockiert und die Reaktivität der Weinsäure wird durch Verwendung des Anhydrides merklich erhöht, so daß nun eine Methode mit einer Vielzahl von Möglichkeiten zur Variation des Substitutionsmuster gefunden werden konnte.



**Schema 4.5:** Synthese von chiralen Succinimidocarbonsäuren am Beispiel der *L*-Weinsäure.

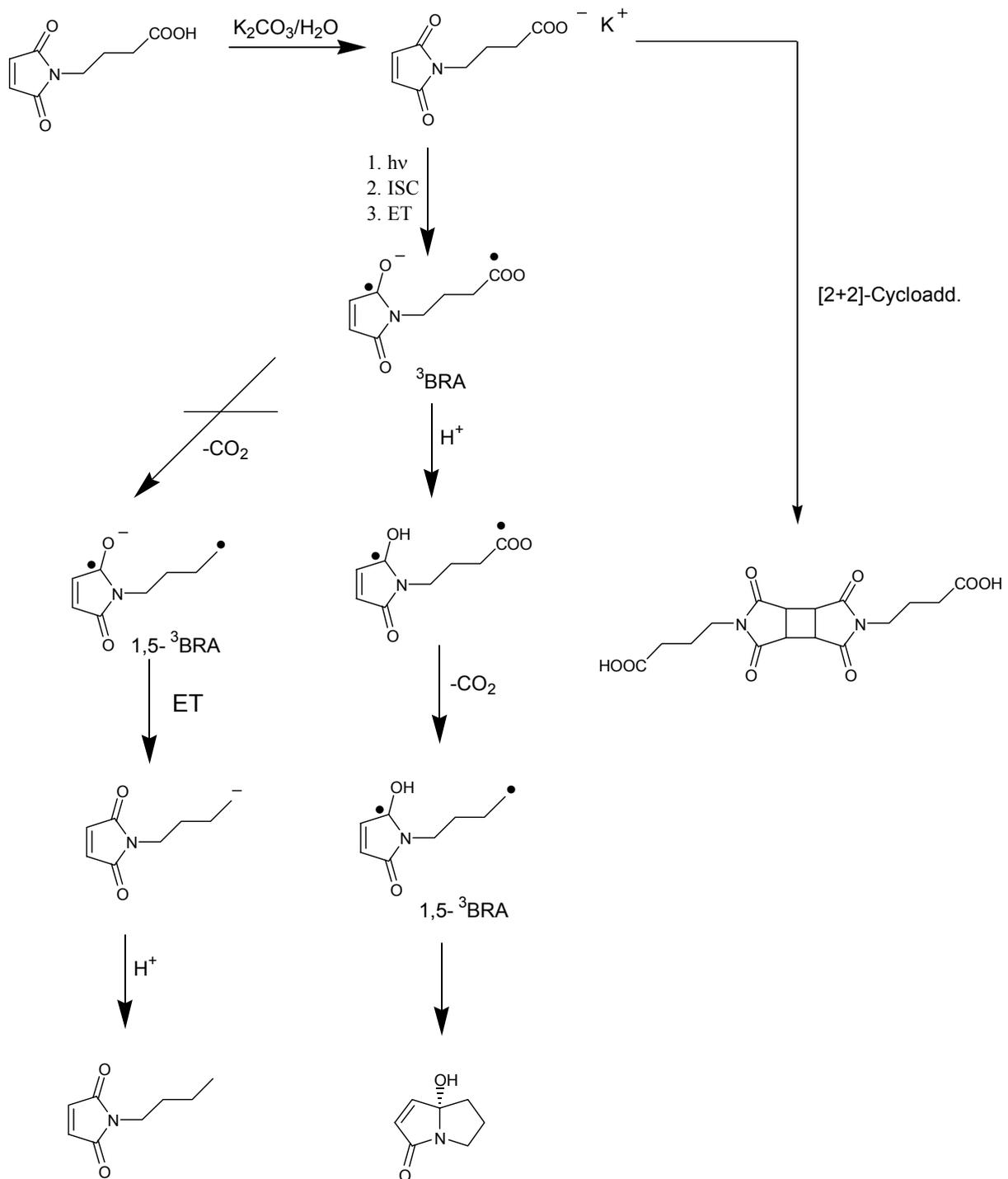
## 4.2 Photochemische Reaktionen

In den bisherigen Arbeiten zur decarboxylativen Cyclisierung von Phthalimiden wurden die Belichtungen in homogener Lösung durchgeführt, da dadurch die Konkurrenz zwischen einfacher Decarboxylierung und Cyclisierung in Richtung der Cyclisierung verschoben werden konnte<sup>[62]</sup>. Bei den hier durchgeführten Untersuchungen an den Maleimiden wurde aus diesem Grund ebenfalls die homogene Variante angewandt.



**Schema 4.6:** Photoprodukte bei unterschiedlichen Belichtungsbedingungen am Beispiel der *N*-Phthaloylglutaminsäure. Links  $\alpha$ -Decarboxylierung ohne Kaliumcarbonat, Mitte „heterogene“ Belichtungsbedingungen und Bildung des Cyclisierungs- und Decarboxylierungsproduktes, rechts „homogene“ Belichtungsbedingungen und alleinige Bildung des Cyclisierungsproduktes.

Der Mechanismus der decarboxylativen Cyclisierung von Phthalimiden wurde von Griesbeck und Mitarbeitern<sup>[62b]</sup> entwickelt und beinhaltet die Aktivierung einer Carbonsäure zur Photo-reaktion durch Deprotonierung mittels Kaliumcarbonat. In Vorversuchen an Maleoyl- $\gamma$ -aminobuttersäure konnte F. Nerowski<sup>[62a]</sup> die Bildung des Pyrrolizidinderivates durch Photocyclisierung nachweisen. Somit sollten auch die Cyclisierungsprodukte der Maleimidoalkyl-carbonsäuren analog zu den Phthalimiden über Photoelektronentransfer (PET) gebildet werden. Es konnte keine Bildung des einfachen Photodecarboxylierungsprodukt nachgewiesen werden. Jedoch besteht bei den Photoreaktionen der Maleimide die Möglichkeit der Bildung eines [2+2]-Cycloadditionsproduktes.



**Schema 4.7:** Mechanismus der decarboxylativen Cyclisierung der Maleimidoalkylcarbonsäuren.

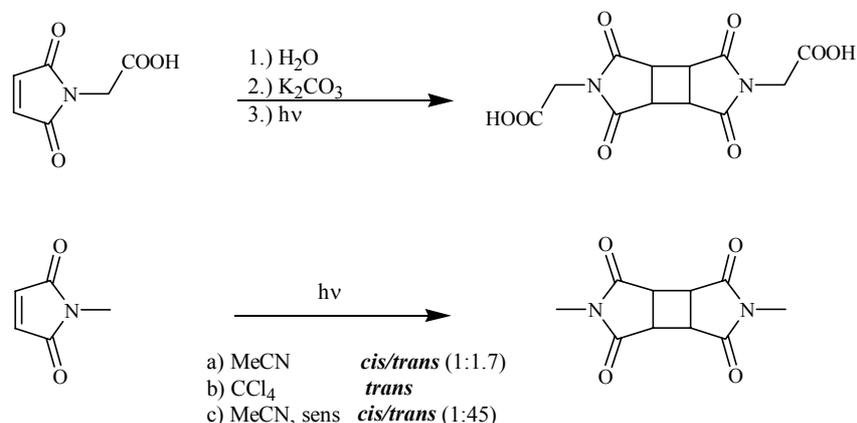
Nach Lichtanregung tritt Elektronentransfer von der Carboxylgruppe als Donor auf den Maleimidchromophor als Akzeptor auf, wodurch ein Triplettbiradikalanion entsteht ( $^3\text{BRA}$ ). Dieses kann nach Abspaltung von Kohlendioxid ein 1,5-Biradikalanion ( $1,5\text{-}^3\text{BRA}$ ) bilden, welches durch einen formalen Rückelektronentransfer vom Maleimidchromophor auf die Kohlenstoffkette und Protonierung des resultierenden Carbanions das „einfache“

Decarboxylierungsprodukt ausbildet. Beim Cyclisierungsprodukt wird erst die Carbonylgruppe des Maleimidchromophors durch Wasser protoniert und danach Kohlendioxid abgespalten. Nun kann nach Spininversion das Cyclisierungsprodukt gebildet werden. Als Konkurrenzreaktion kann in einer intermolekularen Reaktion das [2+2]-Cycloadditionsprodukt gebildet werden.

## 4.2.1 Photoreaktionen der Maleimidoalkylcarbonsäuren

### 4.2.1.1 Konkurrenz zwischen inter- und intramolekularer Reaktion

Untersuchungen von Yoon<sup>[88]</sup> hatten ergeben, dass bei der Belichtung von Maleoylglycin in Aceton oder Acetonitril ausschließlich das [2+2]-Cycloadditionsprodukt ohne Abspaltung der CO<sub>2</sub>-Gruppe gebildet wurde. Durch Vergleich der Belichtung des Maleoylglycins unter homogenen Bedingungen (H<sub>2</sub>O/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) und der Belichtung des *N*-Methylmaleimides konnte gezeigt werden, dass auch unter homogenen Bedingungen nur das Cycloadditionsprodukt gebildet wurde.

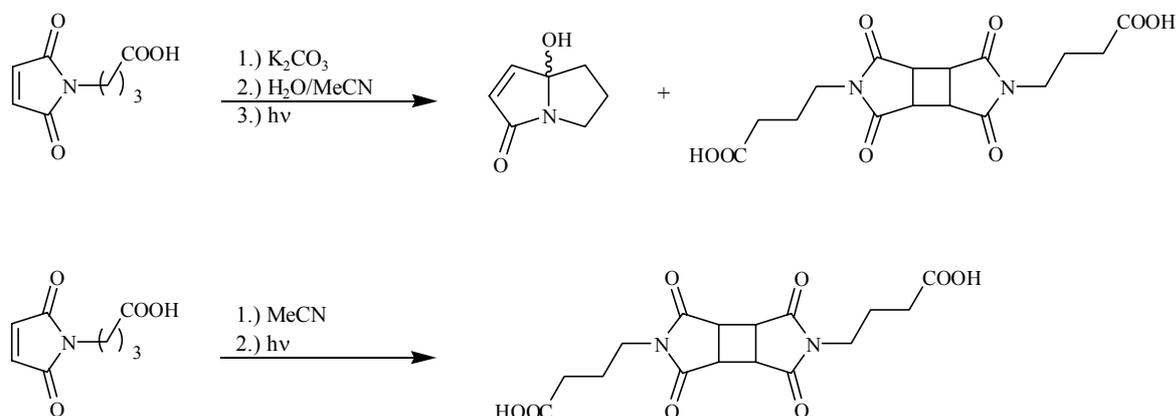


**Schema 4.8:** Vergleich der Photoreaktion von Maleoylglycin und *N*-Methylmaleimid.

Bei dieser Kontrollreaktion wurde die Bildung von *cis/trans* Gemischen in Abhängigkeit vom gewählten Lösungsmittel beobachtet. Durch den Einsatz von Benzophenon als Triplettensensibilisator bzw. Belichtung in Tetrachlorkohlenstoff konnte gezeigt werden, dass das *trans*-Produkt über den Triplett-Zustand (T<sub>1</sub>) gebildet wird. Besteht jedoch die Möglichkeit einer Singulett-Reaktion, so wird, wie bei der Belichtung in Acetonitril/Wasser gezeigt werden

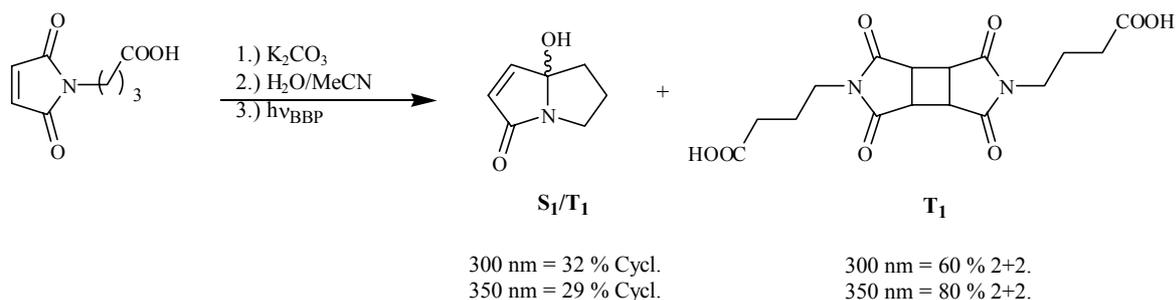
konnte, auch das *cis*-Produkt gebildet. Die Reaktion über den  $S_1$  sollte aufgrund der kleinen Triplet-Quantenausbeuten ( $\phi = 0.03-0.07$ )<sup>[18c]</sup> für den  $S_1 \rightarrow T_1$ -Übergang sehr viel schneller sein. Vergleich der NMR-Signale zeigte, dass bei Belichtung des Phthaloylglycins sowohl unter homogenen Bedingungen als auch bei Belichtung ohne Kaliumcarbonat nur das *cis*-Produkt gebildet wurde. Dieses sollte bevorzugt aus dem  $S_1$ -Zustand entstanden sein.

Bei der Belichtung von Maleoyl- $\gamma$ -aminobuttersäure unter homogenen Bedingungen wurde das Cyclisierungsprodukt und das [2+2]-Cycloadditionsprodukt gebildet, wohingegen bei der Belichtung ohne Kaliumcarbonat ausschließlich das [2+2]-Cycloadditionsprodukt entstand und kein Cyclisierungsprodukt im Sinne einer  $\delta$ -Abstraktion, wie für das entsprechende Phthalimidderivat<sup>[89]</sup>, gebildet wurde.



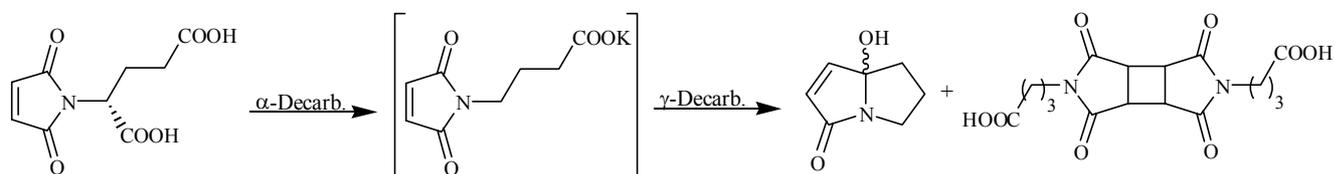
**Schema 4.9:** Belichtung von Mal- $\gamma$ Abu unter homogenen Bedingungen und in MeCN.

Diese Ergebnisse ließen vermuten, dass auch die Konkurrenz zwischen intra- und intermolekularer Reaktion auf der Konkurrenz zwischen Singulett- und Triplet-Zustand, analog der *cis/trans*-Konkurrenz, beruht. Belichtungen von Maleoyl- $\gamma$ -aminobuttersäure bei 300 und 350 nm mit Benzoylbenzoesäure als Triplettsensibilisator konnten zeigen, dass das [2+2]-Cycloadditionsprodukt bevorzugt aus dem  $T_1$ -Zustand gebildet wird, da es bei diesen Belichtungen bevorzugt entsteht. Diese Beobachtungen lassen jedoch nicht die Schlussfolgerung zu, dass das Cyclisierungsprodukt ausschließlich aus dem  $S_1$ -Zustand gebildet wird, da bei der triplettsensibilisierten Photoreaktion die Ausbeute im gleichen Bereich wie bei der Reaktion unter homogenen Bedingungen liegt und nicht wie erwartet abnimmt. Das Cyclisierungsprodukt sollte aus beiden Zuständen gebildet werden, wobei der  $S_1$ -Zustand jedoch leicht bevorzugt sein sollte.



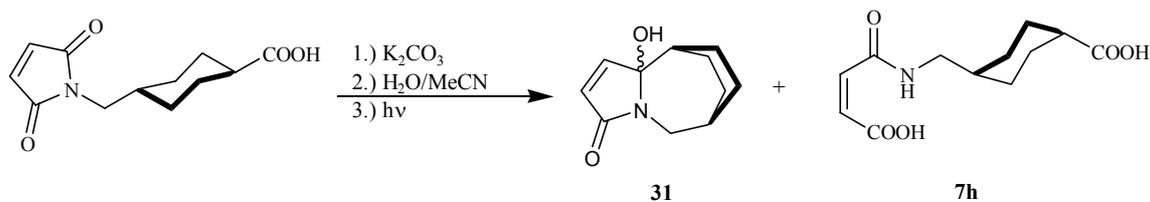
**Schema 4.10:** Belichtung von Mal- $\gamma$ Abu mit Benzoylbenzoesäure (BBP) als Tripletsensibilisator bei 300 und 350 nm.

Bei den Belichtungen der Maleoylglutaminsäure entstehen in Analogie zur Belichtung der Maleoyl- $\gamma$ -aminobuttersäure das identische Cyclisierungs- und [2+2]-Cycloadditionsprodukt. Die Bildung der identischen Produkte lässt sich durch die dominierende  $\alpha$ -Decarboxylierung, die auch schon für das Phthalimidderivat beobachtet wurde<sup>[62a,63]</sup>, wodurch Maleoyl- $\gamma$ -aminobuttersäure als Intermediat gebildet wird, erklären. Die eigentliche Photoreaktion ist also wieder die Reaktion von Maleoyl- $\gamma$ -aminobuttersäure, bei der die schon beschriebenen Effekte beobachtet werden können.



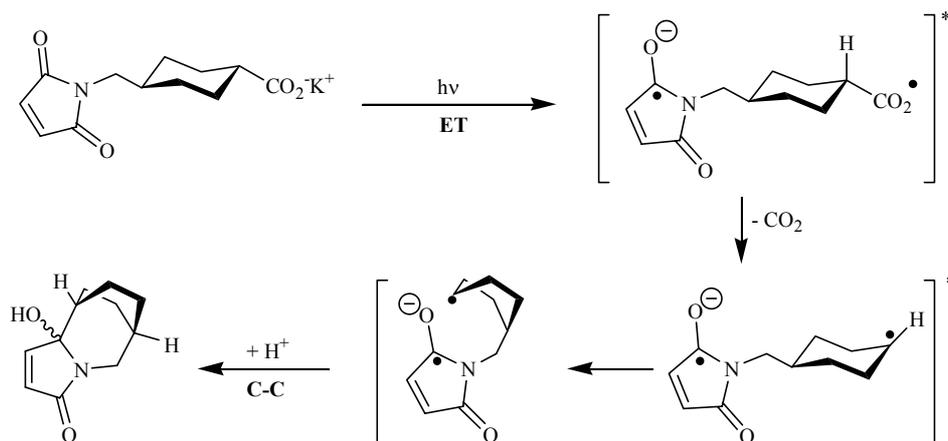
**Schema 4.11:** Belichtung von Mal-*L*-Glu unter homogenen Bedingungen.

Bei der Belichtung von *N*-(1-Methyl-4-carboxycyclohexyl)-maleimid konnte neben dem Cyclisierungsprodukt die Bildung des ringgeöffneten Amids, jedoch kein [2+2]-Cycloadditionsprodukt beobachtet werden. Die Bildung des Amids ist eine Folge der hydrolytischen Ringöffnung des Maleimides durch zu basische Bedingungen.



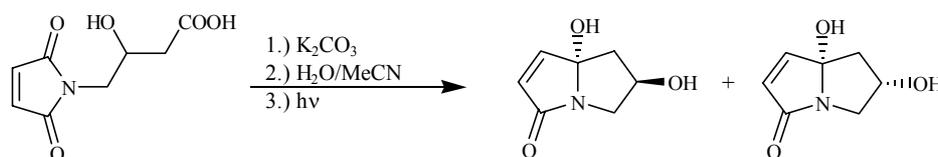
**Schema 4.12:** Belichtung von Mal-TransHex.

Die Tatsache dass hier kein Cycloadditionsprodukt nachgewiesen konnte, liegt vermutlich daran, dass die Cyclisierung aus dem  $S_1$ -Zustand hier sehr viel schneller abläuft. Im Salz der *konformativ* eingeschränkten *N*-Maleoyltranexamsäure ist eine *through-space* Wechselwirkung zwischen Donor und Akzeptor im Grundzustand nicht oder nur bedingt möglich, da vermutlich überwiegend die Sesselkonformation vorliegt. Die Bildung des Cyclisierungsproduktes kann durch einen *through-bond* Elektronentransfer nach Paddon-Row und Verhoeven erklärt werden.<sup>[91-93]</sup> Nach Decarboxylierung und Protonierung bildet sich ein biradikalisches Intermediat, das im Sinne eines „*Harpooning*“ Prozesses<sup>[94]</sup> unter Änderung der Konformation zum Produkt abreagiert.



**Schema 4.13:** Mechanismus der Cyclisierung von *N*-Maleoyltranexamsäure.

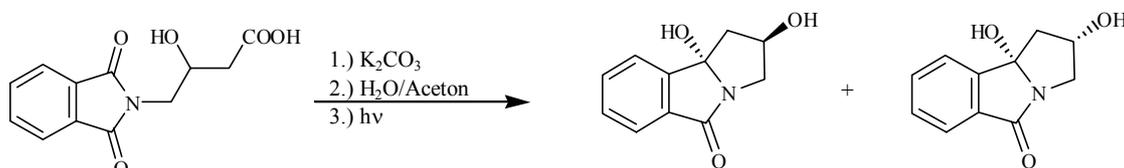
Bei der Reaktion des *N*-(2-Hydroxy-3-carboxypropyl)-maleimid wurde wieder keine Bildung des [2+2]-Cycloadditionsproduktes beobachtet, da vermutlich auch hier die intramolekulare Reaktion über den  $S_1$ -Zustand sehr viel schneller abläuft. Bei der Photocyclisierung bildeten sich zwei diastereomere Produkte.



**Schema 4.14:** Belichtung von Mal-Gabob

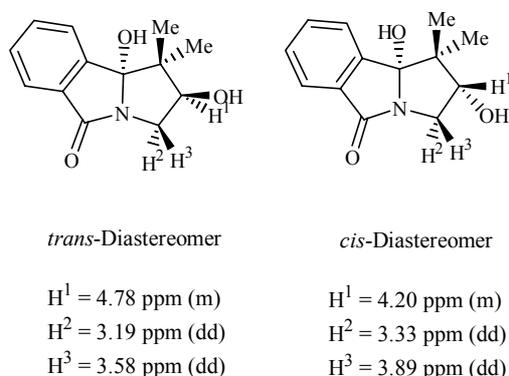
Eine Abschätzung des Diastereomereverhältnis durch Integration der NMR-Signale ergab ein Verhältnis von 2.3:1.

Um unter Umständen doch Informationen über die Diastereoselektivität zu erhalten, wurde das entsprechende Phthalimiderivat belichtet. Man erhielt auch hier ein Diastereomeregemisch mit einem Verhältnis von 2.5:1.



**Schema 4.15:** Belichtung von Pht-Gabob.

Eine Analyse der chemischen Verschiebungen der CH-OH-Gruppe ergaben Signale bei 4.74 ppm und bei 4.20 ppm. Im *trans*-Diastereomer, in dem das Proton der CH-Gruppe und die Hydroxygruppe des quaternären Kohlenstoffatoms *cis*-ständig angeordnet sind, sollte dieses Signal im Vergleich zum *cis*-Diastereomer und zur Verschiebung der Ausgangsverbindung (4.25 ppm) tieffeldverschoben auftreten. Das Signal der CH-Gruppe für das Hauptdiastereomer liegt bei 4.74 ppm (t), die Signale der Protonen der NCH<sub>2</sub>-Gruppe liegen bei 3.83 ppm (dd).

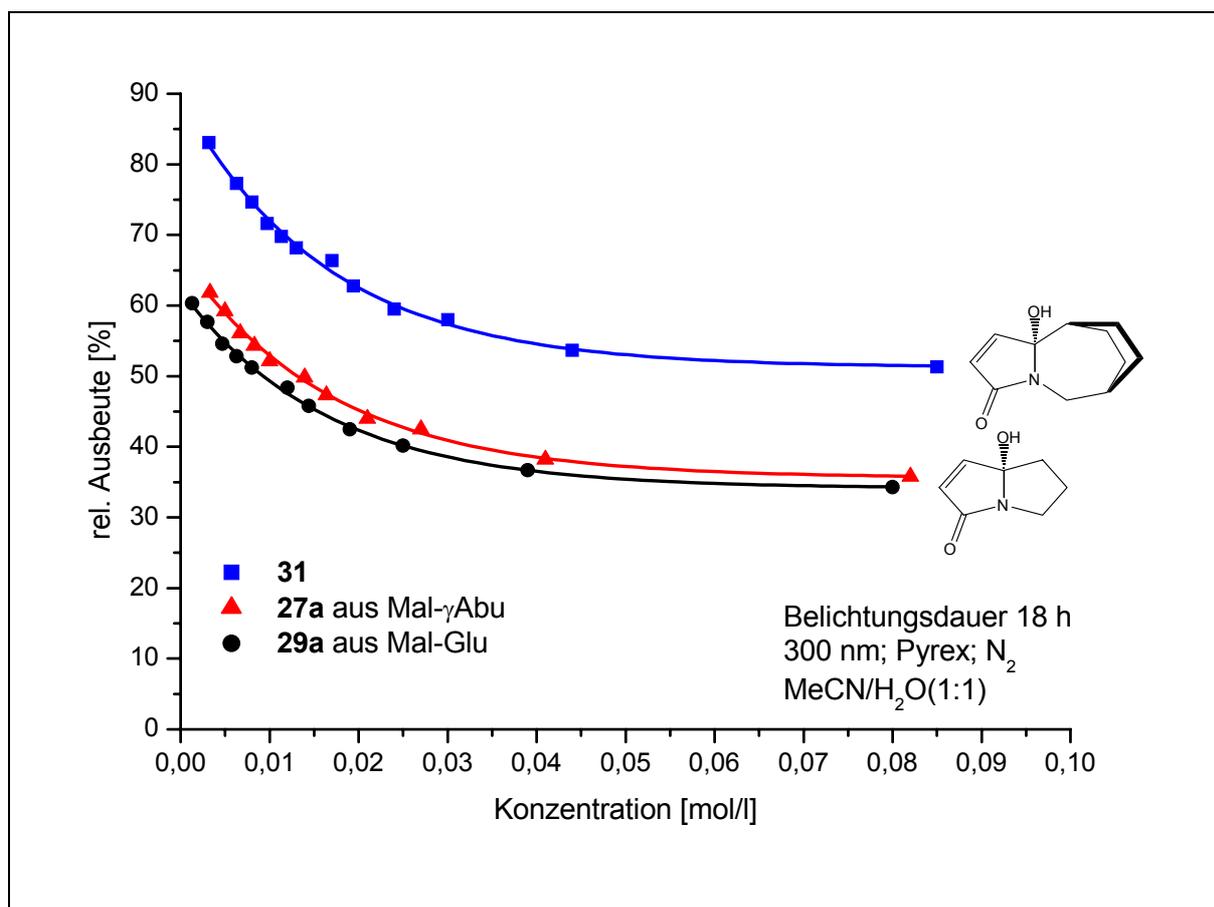


**Abbildung 4.1**

Man erkennt die charakteristische Tieffeldverschiebung des CH-Signales, woraus man auf das *cis*-Diastereomer als Hauptprodukt schließen kann. Diese Annahme wurde durch Vergleich der Signallagen mit dem von Y. Kubo<sup>[44c]</sup> dargestellten *cis*- und *trans*-Cyclisierungsprodukten eines *N*-(2-Alkenyl)-phthalimides bestätigt (Abbildung 4.1). Das Signal der CH-Gruppe des *trans*-Diastereomeren kommt deutlich tieffeldverschoben im Vergleich zum *cis*-Diastereomeren. Diese Überlegungen sollten auch für das entsprechende Maleimiderivat gelten, welches vergleichbare Signallagen für das Hauptdiastereomer (*trans*) bei 4.81 ppm (t, CH) und 3.73 ppm (dd, H<sup>2</sup>/H<sup>3</sup>) und das Nebendiastereomer (*cis*) bei 4.27 ppm (tt, CH) und 3.96 ppm (dd, H<sup>2</sup>/H<sup>3</sup>) zeigt.

## 4.2.1.2 Einfluss der Konzentration

Durch Belichtung in sehr verdünnten Lösungen konnte die intermolekulare [2+2]-Cycloaddition nahezu vollständig unterdrückt werden. Bei den Belichtungen von Mal- $\gamma$ Abu, Mal-Glu und Mal-Transhex konnte die Ausbeuten an Cyclisierungsprodukt auf über 80 % gesteigert werden, so daß die intermolekulare Konkurrenzreaktion vernachlässigbar wird.

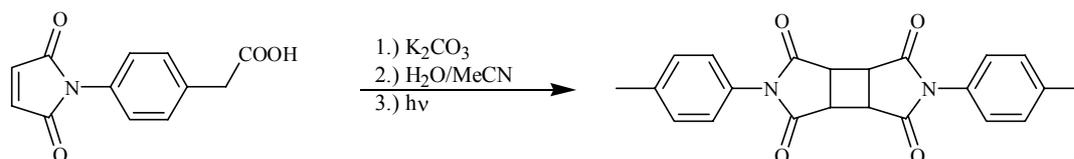


**Abbildung 4.2:** Verdünnungsreihe zur Ausbeuteoptimierung für die Belichtung von Mal- $\gamma$ Abu, Mal-Glu und Mal-TransHex.

## 4.2.1.3 Einfluss von starren Spacern

Bei der Belichtung von *N*-Maleoylamino-*p*-phenyllessigsäure und *N*-Maleoyl-4-aminomethylbenzoesäure in An- und in Abwesenheit von Kaliumcarbonat konnte nur bei der Belichtung

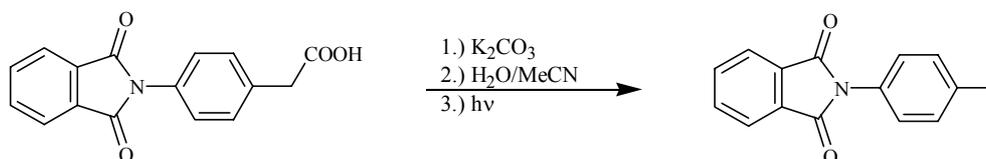
der *N*-Maleoylamino-*p*-phenylelessigsäure die Bildung eines Photoproduktes nachgewiesen werden. Es wurde das decarboxylierte [2+2]-Cycloadditionsprodukt gebildet.



**Schema 4.16:** Photoreaktion von *N*-Maleoylamino-*p*-phenylelessigsäure.

Die Bildung von Cyclisierungsprodukten analog zur Belichtung von Mal-TransHex kann bei diesen Reaktionen aufgrund der Planarität des aromatischen Spacers, welche ein Umklappen der Konformation verhindert, nicht erfolgen. Das entstehende Radikal kann jedoch durch den Phenylring gut stabilisiert werden und somit das Photodecarboxylierungsprodukt ausbilden. Auch hier muß in diesem Fall der formale Rückelektronentransfer, durch einen *through-bond* Elektronentransfer erfolgen. Die [2+2]-Cycloaddition kann allerdings nicht befriedigend erklärt werden. Aryl-substituierte Maleimide zeigen nahezu keinen Übergang von  $S_1$  nach  $T_1$ <sup>[18a]</sup>, so dass die Ausbildung des [2+2]-Cycloadditionsproduktes über den angeregten Triplett-Zustand nicht möglich sein sollte. Bei der Reaktion von *N*-Maleoyl-4-aminomethylbenzoesäure in Anwesenheit von Kaliumcarbonat wird im Gegensatz zur Reaktion von *N*-Maleoylamino-*p*-phenylelessigsäure kein [2+2]-Cycloadditionsprodukt gebildet. Die Beobachtung, dass bei dieser Reaktion kein Photodecarboxylierungsprodukt entsteht, lässt sich durch die geringe Stabilität des hypothetisch entstehenden Phenylradikals erklären. Die Ausbildung des Cycloadditionsproduktes bei der Reaktion von *N*-Maleoylamino-*p*-phenylelessigsäure kann nur damit erklärt werden, dass durch die hohe Stabilität des gebildeten  $S_1$ -Zustandes auch die [2+2]-Cycloaddition für die Reaktion aus diesem aktiviert wird. Da bei den Reaktionen ohne Kaliumcarbonat keine Decarboxylierungs- und [2+2]-Cycloadditionsprodukte gebildet werden, kann man vermuten, dass die [2+2]-Cycloaddition erst nach der Kohlendioxid-Abspaltung möglich wird.

Um die erhaltenen Ergebnisse zu verifizieren, wurden die entsprechenden Phthalimidderivate ebenfalls unter den gleichen Bedingungen belichtet. Wieder zeigte nur die *N*-Phthaloylamino-*p*-phenylelessigsäure bei der Anwesenheit von Kaliumcarbonat Photoaktivität.

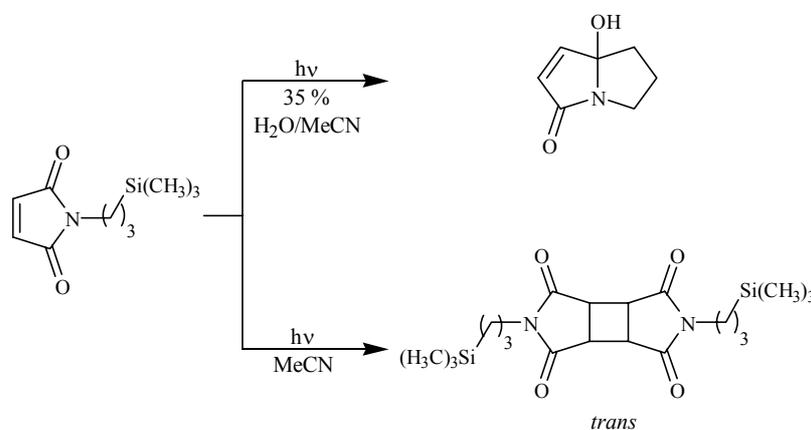


**Schema 4.17:** Photoreaktion von *N*-Phthaloylamino-*p*-phenylelessigsäure.

Auch hier wird das Photodecarboxylierungsprodukt aufgrund der guten Stabilisierung des entstehenden Radikals unter *through bond* Rückelektronentransfer gebildet, während bei der Belichtung von *N*-Phthaloyl-4-aminomethylbenzoesäure aufgrund der nicht vorhandenen Möglichkeit zur Stabilisierung des Radikals und bei den Belichtungen in Abwesenheit von Kaliumcarbonat keine Photoprodukte gebildet werden können. Die Struktur des Photodecarboxylierungsproduktes konnte durch Vergleich mit dem auf thermischem Wege aus Phthalsäureanhydrid und *p*-Toluidin erhaltenen äquivalenten 2-*p*-Tolylisoindol-1,3-dion bewiesen werden.

#### 4.2.1.4 Einfluss des Lösungsmittels

Yoon und Mariano konnten zeigen, dass bei der Photoreaktion von *N*-(Silylalkyl)-substituierten Maleimiden die Konkurrenz zwischen intra- und intermolekularer Reaktion stark lösungsmittelabhängig ist. Belichtung von *N*-Silylpropylmaleimid in einem Wasser/Acetonitril-Gemisch ergab ausschließlich Cyclisierung zum Pyrrolizidin, während bei der Photoreaktion in reinem Acetonitril nur das [2+2]-Cycloadditionsprodukt (*trans*) gebildet wurde<sup>[34b]</sup>.



**Schema 4.18:** Lösungsittelabhängigkeit der Photoreaktion von *N*-Silylpropylmaleimid<sup>[34b]</sup>.

Triplettsensibilisierungsexperimente konnten zeigen, dass analog zu den hier untersuchten Carboxyalkylmaleimiden die Bildung des Cycloadditionsproduktes über den angeregten Triplettszustand unabhängig vom Lösungsmittelgemisch erfolgt. Die Bildung des Pyrrolizidins muß demnach über eine Desilylierung aus dem angeregten Singulettzustand (SET) erfolgen.

Ähnliche Ergebnisse konnten auch für die Reaktion der Maleoyl- $\gamma$ -aminobuttersäure beobachtet werden.

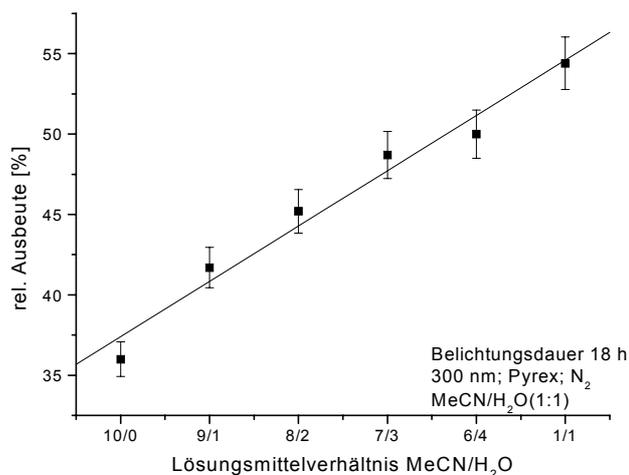
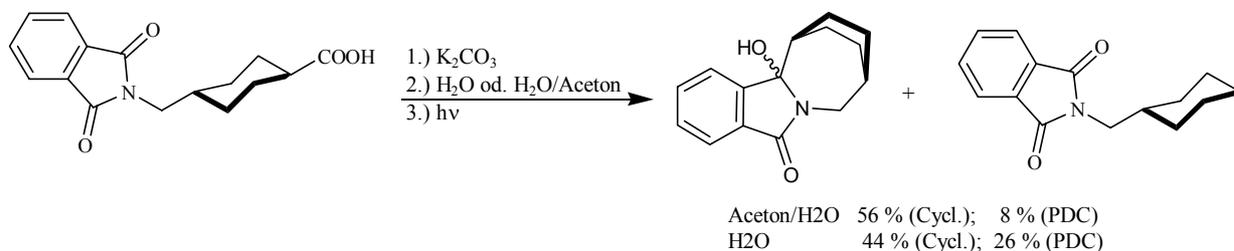


Abbildung 4.3

Bei Belichtungen mit sehr kleinem Wasseranteil konnten nur sehr unbefriedigende Ausbeuten für Bildung des Pyrrolizidin erhalten werden. Es wurde überwiegend das Cycloadditionsprodukt gebildet. Steigerung des Wasseranteils resultierte in einer deutlichen Erhöhung der Ausbeute an Pyrrolizidin.

Vollkommen gegenläufige Ergebnisse wurden bei Untersuchungen zum Lösungsmiteleinfluß auf die Photoreaktion der *N*-Phthaloyltranexamsäure und ihres Methylresters erhalten. Die Cyclisierung der Phthaloyltranexamsäure verläuft über einen angeregten Triplett-Zustand, was durch Belichtung bei 350 nm in Anwesenheit von Benzoylbenzoesäure als Triplettensensibilisator bewiesen werden konnte<sup>[62c]</sup>. In reinem Wasser beobachtet man jedoch auch die Bildung eines größeren Anteils des Photodecarboxylierungsproduktes.



Schema 4.19: Belichtung von Pht-TransHex in Wasser und Wasser/Aceton (1:1).

Untersuchungen von Görner und Griesbeck konnten durch Untersuchungen mit zeitaufgelöster UV/VIS-Spektroskopie zeigen, dass bei Belichtung in reinem Wasser die Bildung des Cyclisierungsproduktes aus dem über dem  $T_1$  liegenden  $T_2$ - ${}^3n\pi^*$ -Zustand erfolgt, wohingegen bei der Belichtung in Aceton/Wasser-Gemischen die Cyclisierung aus dem  $T_1$ , dem  ${}^3\pi\pi^*$ -Zustand erfolgt<sup>[95]</sup>. Dies spricht dafür, dass in Wasser der  ${}^3\pi\pi^*$ -Zustand durch *intersystem crossing* überwiegend deaktiviert wird und das somit die Photodecarboxylierung als Konkurrenzreaktion in größerem Maße bei der Reaktion aus dem  ${}^3n\pi^*$ -Zustand auftritt (Abbildung 4.4).

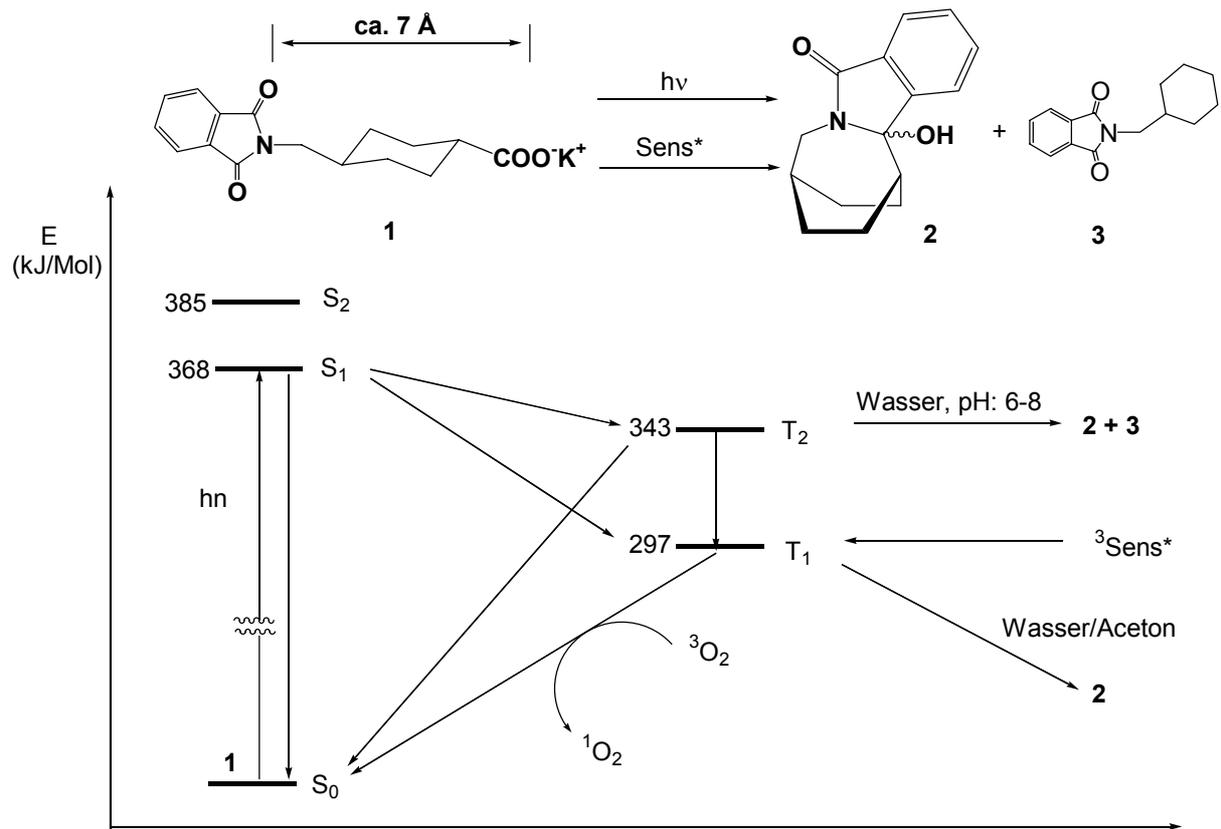
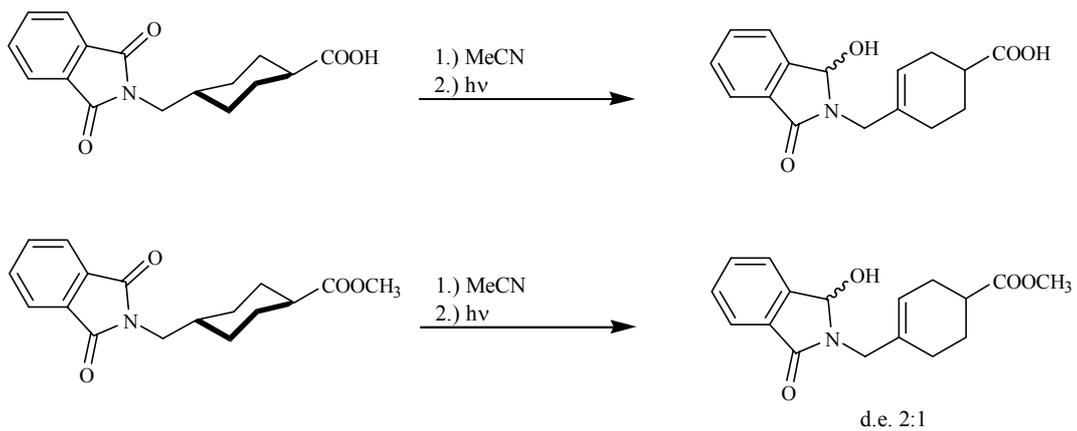


Abbildung 4.4: Jablonski-Thermoschema für die Photodecarboxylierung von Pht-TransHex.

Bei der Belichtung der Phthaloyltranexamsäure bzw. des Methylesters in reinem Acetonitril wurden durch H-Abstraktion, vermutlich über einen angeregten Singulett-Zustand, die Photo-reduktionsprodukte gebildet.



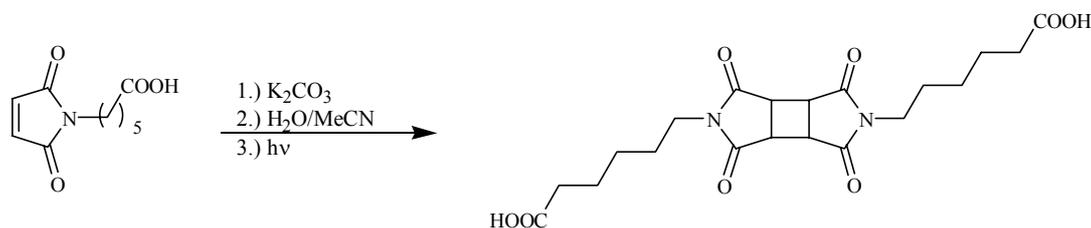
Schema 4.20: Belichtung von Pht-TransHex und Pht-TransHexOMe in Acetonitril.

Bei den analogen Belichtungen dieser Verbindungen in Aceton konnte nur nicht umgesetztes Ausgangsmaterial reisoliert werden. Das Aceton fungiert in diesem Fall nicht nur als Lösungsmittel, sondern auch als Triplettensensibilisator. Da die Bildung der Photoreduktionsprodukte aber über einen angeregten Singulett-Zustand ablaufen sollte, können hier keine Photoprodukte nachgewiesen werden.

Die Tatsache, dass bei der Belichtung der freien Säure in Acetonitril nur ein Diastereomer erhalten werden konnte, liegt vermutlich an der Ausbildung einer intermolekularen Wasserstoffbrückenbindung, durch die eine Vororientierung der Ausgangsverbindung resultiert, die die Ausbildung eines Diastereomers bevorzugt. Betrachtet man die Kristallstruktur von *N*-Maleoylamino-*p*-phenylelessigsäure **8i** (Kapitel 3.2.3, Abbildung 3.5), die in ihrer Struktur der *N*-Maleoyltranexamsäure ähnelt, so erkennt man die Ausbildung einer intermolekularen Wasserstoffbrückenbindung vom Carboxylat auf die Carbonylgruppe des Chromophores, welche für die bevorzugte Bildung nur eines Diastereomers verantwortlich sein könnte.

#### 4.2.1.5 Einfluss der Ringgröße

Wie schon berichtet wurde, entsteht bei der Belichtung der *N*-Maleoyl- $\gamma$ -aminobuttersäure das Photodecarboxylierungsprodukt. In Untersuchungen von H. Dörr<sup>[96]</sup> wurde gezeigt, dass auch bei der Belichtung von *N*-Maleoyl- $\delta$ -aminopentansäure der PET-Kanal durchlaufen wird und das PDC-Produkt gebildet wird. Die Reaktion der hier untersuchten *N*-Maleoyl-6-aminohexansäure ergab allerdings nicht das entsprechende Siebenring-Cyclisierungsprodukt, sondern es konnte nur das [2+2]-Cycloadditionsprodukt nachgewiesen werden.



**Schema 4.21:** Belichtung von Mal- $\epsilon$ Aca.

Die Photodecarboxylierung von Maleimiden findet demnach bevorzugt statt, wenn anschließend die Bildung von Pyrrolizidinen (Fünfring) oder Indolizidinen (Sechsring) erfolgen kann.

## 4.2.1.6 Einfluss des Kaliumions

Bei den Untersuchungen der Photodecarboxylierung von Phthalimiden in diesem Arbeitskreis wurde angenommen, dass die hohe Effizienz und Selektivität für die intramolekulare Cyclisierung durch eine Vororientierung der Ausgangsverbindung im Grund- als auch im Angeregten-Zustand, durch den Einfluss des Kaliums bewirkt wird. Durch eine Art *Templat-Effekt* (Ab-

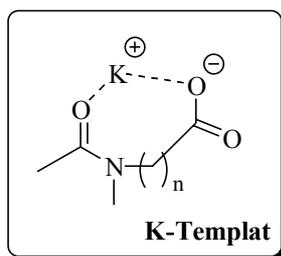


Abbildung 4.5

bildung 4.5) kann das Kaliumkation als „Anker“ fungieren und den Donor und den Akzeptor in der richtigen Position für den Elektronentransfer und die C-C-Bindungsbildung fixieren. Jedoch wird bei der Belichtung der Phthaloyl- und der Maleoyltraneamsäure trotz *trans*-Stellung der Substituenten am Cyclohexanring zu 52 bzw. 83 % Cyclisierungsprodukt erhalten. Zur Cyclisierung muss der Cyclohexanring aus der Sessel- in die Wannenkonformation

den. Es erscheint plausibel, dass diese Annahme plausibel ist, dass Stufe am Übergang zu Biradikale stattfindet. Ein NMR-spektroskopischer Nachweis der kaliumvermittelten Vororientierung scheiterte<sup>[31]</sup>.

Schmittel, Oelgemöller und Griesbeck konnten durch Vergleich der Kristallstrukturanalyse

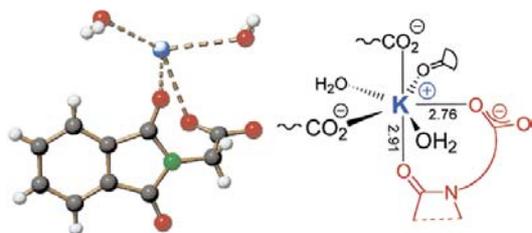


Abbildung 4.6

des Kaliumsalzes von Phthaloylglycin (Abbildung 4.6) mit CV- und IR-spektroskopischen Untersuchungen die Existenz einer solchen Vororientierung nachweisen<sup>[97]</sup>.

Das Cyclovoltammogramm von Pht-Gly-OH in DMF (Abbildung 4.7 links) zeigt eine reversible Reduktionswelle bei -2.10 V. Beim Kaliumsalz

Pht-Gly-OK in DMF dominiert eine reversible Welle bei -1.76 V (Abbildung 4.7 rechts). Das

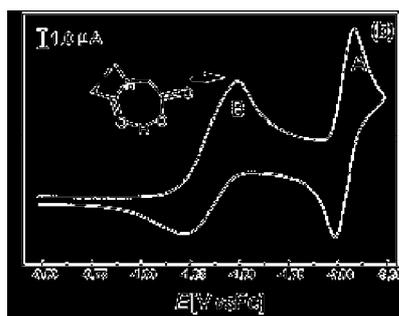
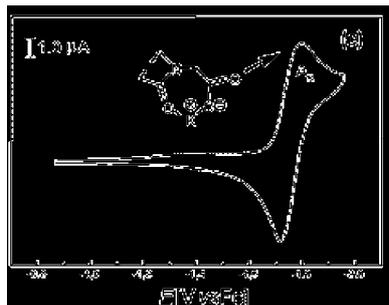


Abbildung 4.7



Potential wird bei dieser Messung im Vergleich zum Pht-Gly-OH, durch den Einfluss

der intramolekularen  $C=O \cdots K^+ \cdots O_2C$  Wechselwirkungen (Abbildungen 3.7 und 4.6), anodisch verschoben. Vergleich der IR-Banden von Pht-Gly-OH und Pht-Gly-OK (Abbildung 4.8) ergab die charakteristischen  $C=O$ -Banden des Phthalimids bei  $1724\text{ cm}^{-1}$  für Pht-Gly-OH und bei  $1712\text{ cm}^{-1}$  für Pht-Gly-OK. Im Pht-Gly-OK tritt außerdem die charakteristische  $C=O$ -Banden des Carboxylates bei  $1616\text{ cm}^{-1}$  auf. Der leichte Rotshift des Kaliumsalzes zeigt deutlich die Beteiligung der Carbonylgruppe an intramolekularen Wechselwirkungen. Da das Kaliumsalz des Maleoylglycins nahezu analog zu dem des Phthaloylglycins kristallisiert (Abbildung 3.7) kann man annehmen, dass auch bei den Maleimiden eine solche Vororientierung durch das Kaliumsalz ausgebildet wird.

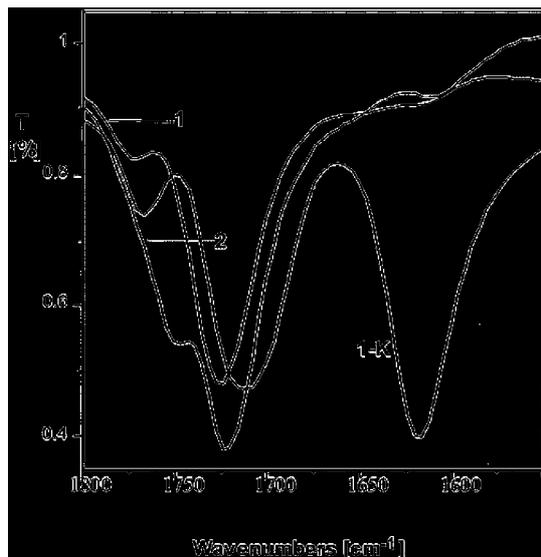
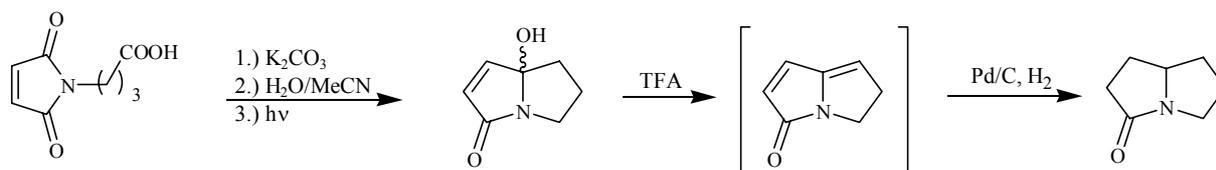


Abbildung 4.8

#### 4.2.1.7 Reaktionen an Pyrrolizidinen: Darstellung von Dihydropyrrolam A

Die photochemische Cyclisierung der *N*-Maleoyl- $\gamma$ -aminobuttersäure zum Pyrrolizidin und die anschließende katalytische Reduktion zu Dihydropyrrolam A ist ein neuer Syntheseweg zur Stoffklasse der Pyrrolame. Diese kurze und unkomplizierte Synthese hat allerdings gegenüber den in der Literatur<sup>[98,99]</sup> beschriebenen Darstellungsverfahren den Nachteil, dass nur racemisches Produkt erhalten werden kann. Durch den Einsatz chiraler Ausgangsverbindungen (siehe Belichtung von Mal-Gabob oder chirale Succin- und Weinsäureimide) sollte man jedoch in der Lage sein, enantiomeren- bzw. diastereomerenreine Produkte zu erhalten.

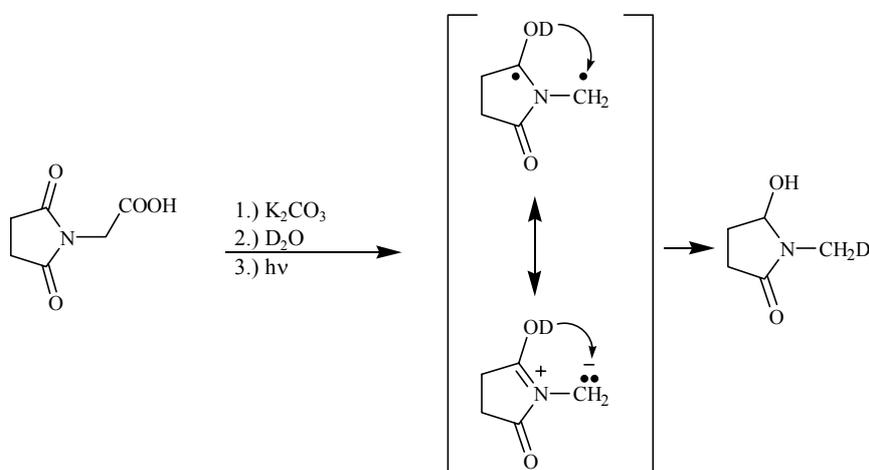


Schema 4.23: Synthese von Hexahydropyrrolizin-3-on.

## 4.2.2 Photoreaktionen der Succinimidoalkylcarbonsäuren

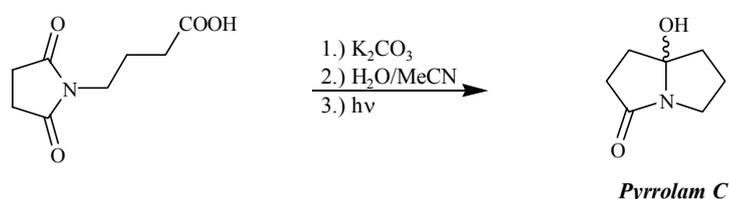
Die Succinimidderivate wurden alle bei 254 nm belichtet, da ihre Absorptionsmaxima bei 204 nm für den  $\pi\pi^*$ -Übergang und 240 nm für den  $n\pi^*$ -Übergang liegen. Infolgedessen wurden bei den Belichtungen des Succinylglycins und der *N*-Succinyl- $\gamma$ -aminobuttersäure bei 300 nm nur nicht umgesetztes Ausgangsmaterial reisoliert.

Die Bildung des (1- $^2\text{H}$ )-Methylpyrrolidin-2,5-dion bei der Belichtung des Succinylglycins in  $\text{D}_2\text{O}$  kann analog den von Yoon und Mariano beschriebenen Photoreaktionen von *N*-(Silylmethyl)-phthalimiden bzw. Maleimiden über ein sich intermediär bildendes Azomethinylid erklärt werden<sup>[34c]</sup>.



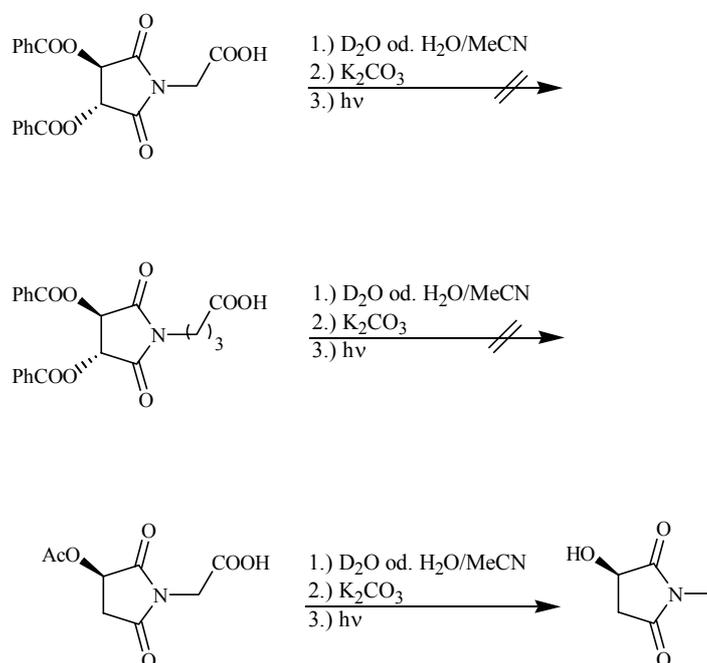
**Schema 4.24** Deuteriumeinbau während der Cyclisierung über ein Azomethinylid.

Die Bildung des Naturstoffes *Pyrrolam C* aus der Belichtung von *N*-Succinyl- $\gamma$ -aminobuttersäure sollte wieder analog zu den Phthalimiden und Maleimiden über einen Photoelektronentransfer aus den Singulett- oder Triplett-Zustand erfolgen.



**Schema 4.25:** Bildung des *Pyrrolam C* über Photocyclisierung.

Bei den Belichtungen der benzoylgeschützten Weinsäureimide bzw. acetylgeschützten Äpfelsäureimide konnten nach 5 h keine bzw. nur „entschützte“ Photoprodukte nachgewiesen werden. Nach 24 h erhielt man allerdings nur noch nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte.



**Schema 4.26:** Belichtung der Imidderivate der Wein- und Äpfelsäure.

Vermutlich ist die gewählte Wellenlänge von 254 nm zu energiereich, um eine definierte Reaktion möglich zu machen. Zukünftige Belichtungen sollten darum wiederum bei 300 nm vorgenommen werden, da die hier eingesetzten Verbindungen durch ihre Substituenten im Vergleich zu den unsubstituierten Succinimiden bathochrom verschoben werden können und deshalb näher an dem für die Maleimide benutzten Bereich von 300 nm liegen sollten.

### 4.2.3 Photoreaktionen an Festkörpern

Bei den Belichtungen von enantiomerenreinen Festkörpersubstraten in chiralen Raumgruppen sollte die Photoreaktion enantioselektiv ablaufen. Der Tatsache, dass keine Bildung von Photoprodukten beobachtet werden konnte, kann darauf zurückgeführt werden, dass der Abstand der sich bildenden Radikalzentren für eine Rekombination im Festkörper zu groß ist. Vergleich man Untersuchungen von Scheffer<sup>[90]</sup> so sind bei diesen Festkörperbelichtungen meist Wasserstoffabstraktionen die initiiierenden Schritte. Die Abstände für solche H-Abstraktionen liegen im Bereich von 2-3 Å. Bei den hier betrachteten Ausgangsverbindungen muß, wenn sie

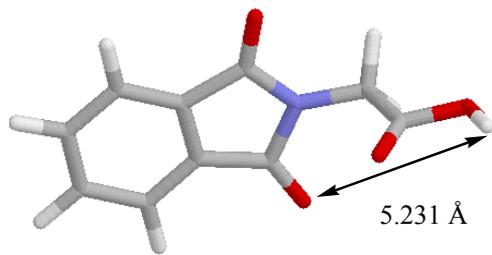


Abbildung 4.9: Symaps-Darstellung des AM1 optimierten Pht-Gly-OH

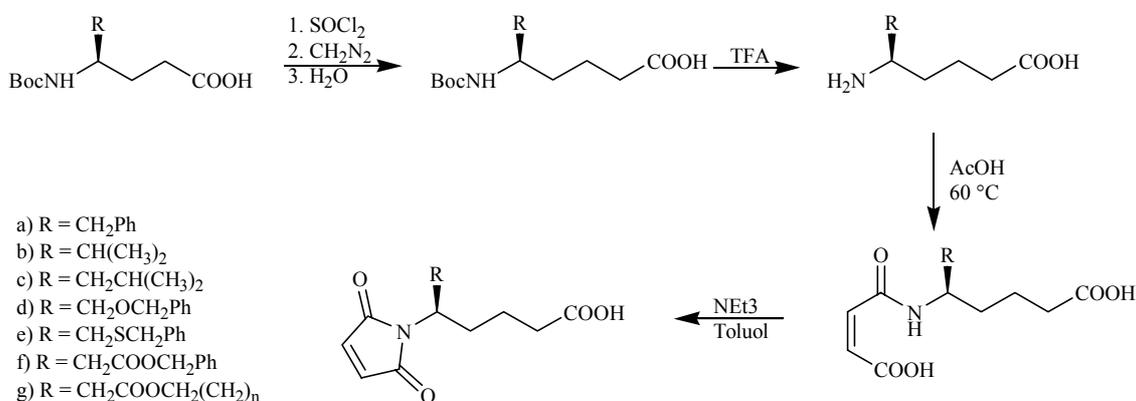
über einen Photoelektronentransfer ablaufen, erst Kohlendioxid abgespalten werden bevor die C-C-Bindungsknüpfung bzw. der Rückelektro- nentransfer erfolgen kann. Diese Reaktionsbe- dingungen sind wahrscheinlich für eine Reaktion im Festkörper nicht geeignet, da ihr Bewegungsanspruch einfach zu groß ist. Selbst bei einer hypothetischen Reaktion des Phthaloylglycins durch H-Abstraktion von der Carbo- xylgruppe des Phthaloylglycins auf die Carbonylgruppe des Phthalimidchromophores könnte diese Reaktion nicht ablaufen, da der Abstand des Wasserstoffatoms zur Carbonylgruppe über 5 Å beträgt, wie AM1 Rechnungen zeigen konnten, und damit für eine H-Abstraktion viel zu groß wäre.

über einen Photoelektronentransfer ablaufen, erst Kohlendioxid abgespalten werden bevor die C-C-Bindungsknüpfung bzw. der Rückelektro- nentransfer erfolgen kann. Diese Reaktionsbe- dingungen sind wahrscheinlich für eine Reaktion im Festkörper nicht geeignet, da ihr Bewegungsanspruch einfach zu groß ist. Selbst

## 5 Ausblick

In Zukunft sollten der PET-induzierten PDC von Derivaten der *N*-Maleoyl- $\delta$ -aminopentansäure besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Diese Reaktionen würden einen photochemischen Zugang zur Stoffklasse der Indolizidine ermöglichen. Als Edukte sollten in diesen Reaktionen Maleimide enantiomerenreiner 5-Aminopentansäuren, die in  $\alpha$ -Position zur Aminogruppe unterschiedliche Substituenten tragen, eingesetzt werden.

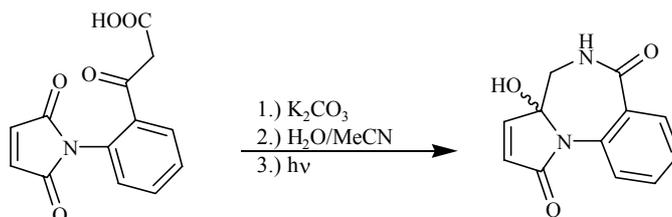
Die entsprechenden Aminopentansäuren lassen sich aus den Aminobutansäuren durch eine Arndt-Eistert-Synthese mit anschließender Wolff-Umlagerung darstellen<sup>[111]</sup>.



Schema 5.1

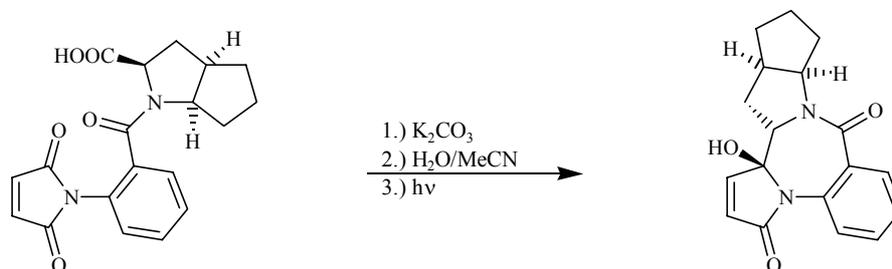
Die entscheidenden Schritte bei den oben dargestellten Reaktionen sind die Imiddarstellungen, da diese bisher mit den oben beschriebenen Aminosäuren nicht in der Literatur beschrieben wurden.

Eine weitere interessante Anwendung wäre der Einsatz der Maleoylantranilsäure zur Synthese von Pyrrolo-[1,4]benzodiazepinen, die für Phthaloylantranilsäure von Kramer bereits untersucht wurde<sup>[112]</sup>.



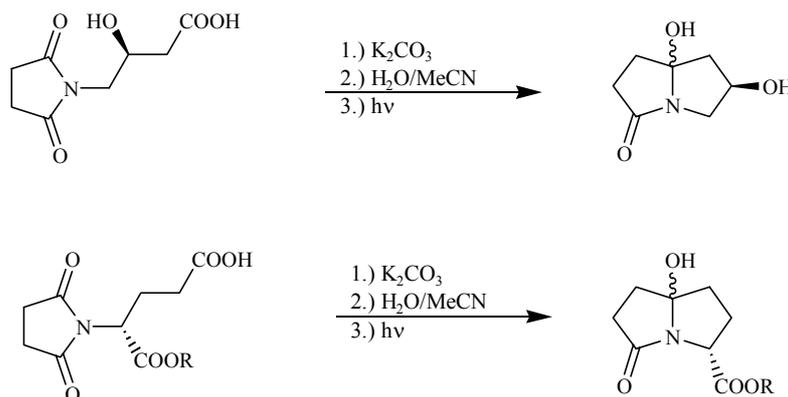
Schema 5.2

Durch den Einsatz dieser Verbindung sollte auf der Stufe der Cyclisierungsprodukte eine reaktive Doppelbindung eingeführt werden können, die eine Vielzahl von Derivatisierungsmöglichkeiten bietet. In diesem Falle sollte die axiale Chiralität der Anthranilsäure intakt bleiben, wodurch ein hoher Enantiomerenüberschuß bei der Cyclisierung zu erwarten wäre.



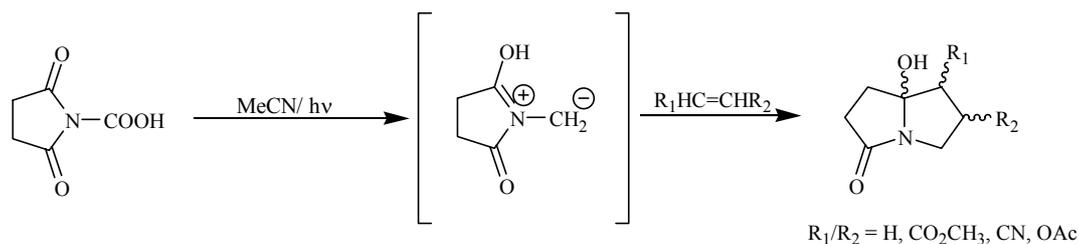
Schema 5.3

Große Anstrengungen sollten zur Synthese von enantiomerenreinen Succinylcarbonsäuren unternommen werden, da bei den Photoreaktionen dieser Verbindungen keine intermolekularen Konkurrenzreaktionen auftreten können.



Schema 5.4

Außerdem sollte geprüft werden, ob das bei der Photoreaktion von Succinylglycin intermediär entstehende Azomethinylid durch Dipolarophile (z. B. Methylacrylat, Acetonitril oder Acrylonitril) in einer dipolaren Cycloaddition abgefangen werden kann. Dadurch würden Pyrrolizidine mit mehreren Chiralitätszentren gebildet werden.



Schema 5.5

## 6 Experimenteller Teil

„Das Talent arbeitet, das Genie schafft“ (R. Schumann)

### 6.1 Allgemeine Methoden

#### Spektroskopische Methoden

**<sup>1</sup>H-NMR:** Die <sup>1</sup>H-NMR Spektren wurden an einem Bruker DPX 300 (300 MHz) oder an einem Bruker AC 300 F (300 MHz) Spektrometer aufgenommen. Als interner Standard diente TMS ( $\delta = 0.0$  ppm) oder das Lösungsmittelrestsignal. Als Lösungsmittel wurden CDCl<sub>3</sub> (über Ag gelagert;  $\delta = 7.24$  ppm), DMSO-d<sub>6</sub> ( $\delta = 2.49$  ppm), D<sub>2</sub>O ( $\delta = 4.65$  ppm), Methanol-d<sub>4</sub> ( $\delta = 3.35, 4.78$  ppm) und Aceton-d<sub>6</sub> ( $\delta = 2.04$  ppm) verwendet. Zum Teil wurden auch Gemische aus CDCl<sub>3</sub> bzw. Aceton-d<sub>6</sub> mit 10% DMSO-d<sub>6</sub> oder Gemische aus CDCl<sub>3</sub> mit 10% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H bzw. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D eingesetzt.

**<sup>13</sup>C-NMR:** Die <sup>13</sup>C-NMR Spektren wurden an einem Bruker DPX 300 (75.5 MHz) oder an einem Bruker AC 300 F (75.5 MHz) Spektrometer mit Protonenbreitbandentkopplungs- oder DEPT-Technik aufgenommen. Als interner Standard wurde TMS ( $\delta = 0.0$  ppm) oder das Lösungsmittelsignal verwendet. Als Lösungsmittel dienten CDCl<sub>3</sub> (über Ag gelagert;  $\delta = 77.0$  ppm), DMSO-d<sub>6</sub> ( $\delta = 39.7$  ppm), Methanol-d<sub>4</sub> ( $\delta = 49.3$  ppm) und Aceton-d<sub>6</sub> ( $\delta = 29.8, 206.3$  ppm). Teilweise wurden auch Gemische aus CDCl<sub>3</sub> bzw. Aceton-d<sub>6</sub> mit 10% DMSO-d<sub>6</sub> oder Gemische aus CDCl<sub>3</sub> mit 10% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H bzw. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D verwendet. Für Messungen in D<sub>2</sub>O wurden ca. 5 Vol.-% 1,4-Dioxan ( $\delta = 67.6$  ppm) als Standard zugesetzt.

**IR-Spektroskopie:** Die IR-Spektren wurden als KBr- oder CsI-Preßling an einem Perkin-Elmer FT-IR-S 1600 Fourier-Transform IR-Spektrometer aufgenommen.

**Massenspektrometrie:** Die Direkteinlaß-Massenspektren [Elektronenstoß- (70 eV) oder Chemische Ionisation (CH<sub>4</sub>)] wurden am Finnigan Incos 500 Massenspektrome-

ter aufgenommen. Die FAB–Massenspektren wurden am Finnigan MAT H–SQ 30 der Firma Finnigan MAT mit BEqQ–Geometrie und FAB–Kanone Modell NF11 der Firma Ion Tech Ltd. aufgenommen. Als FAB–Gas wurde Xenon eingesetzt; das FAB–Potential betrug 8 kV. Alle Messungen wurden als Positiv–FAB im Peak–Matching Modus mit einer Auflösung >4500 (10% Valley) gefahren. Als Matrix wurden Glycerin und 3–Nitrobenzylalkohol (3–NBA) verwendet.

**GC–MS–Kopplung:** Die GC/MS–Kopplungen [Elektronenstoß– (70 eV) oder Chemische Ionisation (CH<sub>4</sub>)] wurden am Finnigan Incos 500 Massenspektrometer in Verbindung mit einem Varian 3400 Gaschromatographen mit Split/Splitless Injektor und Elektronen–Vervielfältiger mit einer angelegten Spannung von 1200 V (EI) durchgeführt. Die GC/MS–Daten wurden mit einem Data General DG–20 erhalten. Als Kapillarsäule wurde eine SE–54–Säule (25 m Länge, 0.25 mm Innendurchmesser, 0.25 µm Filmdicke), als Trägergas He (55 kPa) verwendet. Alternativ wurden die GC/MS–Kopplungen [Elektronenstoß– (70 eV)] am Hewlett–Packard 5973 Mass Selective Detector in Verbindung mit einem Hewlett–Packard 6890 Series GC System Gaschromatographen aufgenommen. Als Kapillarsäule wurde eine HP–5 MS (30 m Länge, 0.25 mm Innendurchmesser, 0.25 µm Filmdicke), als Trägergas He (72 kPa) verwendet. Um die GC–Gängigkeit zu steigern, wurden bei einigen Substanzen die Hydroxy– und Carboxyfunktionen mit *N*–Methyl–*N*–trimethylsilyltrifluoracetamid (MSTFA) in die entsprechenden TMS–Ether bzw. –Ester überführt.

**HR–MS:** Die hochaufgelösten Massenspektren wurden als FAB–Massenspektren am Finnigan MAT H–SQ 30 der Firma Finnigan MAT aufgenommen. Als Referenzsubstanzen wurden Gly–Ala–Ala, *N*–CBz–Phe, *N*–Boc–Thr, Gly–Leu–Ala und Leu–Gly–Phe verwendet.

**UV/VIS–Spektroskopie:** Die UV/VIS–Spektren wurden am Perkin–Elmer Lambda 7 UV/VIS–Spektrophotometer aufgenommen. Als Lösungsmittel diente Acetonitril (Merck, puriss. p.a.).

**Drehwerte:** Die Drehwerte wurden am Polarimeter 343 Plus der Firma Perkin Elmer gemessen. Als Lösungsmittel wurden Methanol ( $c = 1$ ) und Chloroform ( $c = 1$ ) verwendet.

### **Chromatographische Methoden**

**Säulenchromatographie<sup>[100]</sup>:** Als stationäre Phase wurde Merck Kieselgel 60 der Korngröße 0.063–0.200 mm (70–230 mesh ASTM) oder Macherey & Nagel Kieselgel 60 0.040–0.063 mm (230–240 mesh ASTM) eingesetzt. Als mobile Phase wurden *n*-Hexan/Essigester- oder Methanol/Dichlormethan Lösungsmittelgemische verwendet. Blitzsäulenchromatographische Trennungen wurden mit Preßluft an einem LKB Radi Rac<sup>®</sup> mit LKB Uvicord Type 4701 A (Optical und Control Unit) UV-Detektor und LKB Fraction Collector Type 3403 B durchgeführt.

**Dünnschichtchromatographie:** Als stationäre Phase dienten Merck DC-Alufohlen, Kieselgel 60 F<sub>254</sub> oder Macherey & Nagel Polygram<sup>®</sup> Fertigfohlen SIL G/UV<sub>254</sub>. Als mobile Phasen wurden *n*-Hexan/Essigester- oder Methanol/Dichlormethan Lösungsmittelgemische eingesetzt. Die Detektion erfolgte mit einer UV-Lampe (254 bzw. 366 nm).

**Rotationschromatographie:** Es wurde ein Gerät der Firma Harrison Research (Chromatron) eingesetzt. Als stationäre Phase diente Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (gipshaltig) mit einer Schichtdicke von 2 oder 4 mm. Als mobile Phasen wurden *n*-Hexan/Essigester- oder Methanol/Dichlormethan Lösungsmittelgemische eingesetzt. Die Detektion erfolgte mit einer UV-Lampe (254 bzw. 366 nm).

**Präparative Dünnschichtchromatographie:** Die präparativen dünn-schichtchromatographischen Trennungen wurden auf Merck PSC-Fertigplatten, Aluminiumoxid F<sub>254</sub> (1.5 mm Schichtdicke; Typ T) oder auf Merck DC-Fertigplatten Kieselgel F<sub>254</sub> (0.25 mm Schichtdicke) durchgeführt.

### Analytische Methoden

**Röntgenstrukturanalysen:** Die Röntgenstrukturanalysen wurden am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln auf einem Enraf–Nonius CAD4–Diffraktometer oder am Max–Planck Institut für Festkörperforschung in Stuttgart auf einem Siemens R3m/V Diffraktometer durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit den Programmen Siemens SHELXTL–93 und SHELX–92, die Visualisierung mit dem CS Chem3D Pro<sup>TM</sup>[101] und Symapps 5.1<sup>[102]</sup>.

**Elementaranalysen:** Die Elementaranalysen wurden mit einem Elementar Vario EL Gerät durchgeführt.

**Schmelzpunkte:** Die Schmelzpunkte wurden mit der Büchi B–535 Schmelzpunktapparatur in einem offenen Kapillarröhrchen gemessen. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

### Photolysen

**Glasapparaturen:** In den Bestrahlungsversuchen wurden Quarzglas– oder Pyrex<sup>®</sup>–Belichtungsapparaturen eingesetzt. Durch die Verwendung von Pyrex<sup>®</sup>–Glas wird der Wellenlängenbereich unterhalb ca. 300 nm nahezu vollständig absorbiert.

**Reaktoren:** Die Belichtungen wurden in einem Rayonet Photochemical Reactor RPR 208/110V (RPR–3000Å Lampen: 8·3000 Å, ca. 800 W,  $\lambda$  300±10 nm) oder RPR–100 (RPR–3500Å Lampen: 16·3500 Å, ca. 400 W,  $\lambda$  350±25 nm) der Firma Southern New England UV Company durchgeführt.

**Lösungsmittel und Reagenzien:** Als Lösungsmittel fanden Aceton (Fluka, puriss. p.a.) oder Acetonitril (Fluka, puriss. p.a.) Verwendung. In den Belichtungsversuchen unter

basischen Bedingungen wurde wasserfreies Kaliumcarbonat (Fluka, puriss. p.a.) eingesetzt.

### **Gase**

Als Gase fanden Chlorwasserstoff (Messer–Griesheim, 2.8), Wasserstoff (Linde, 5.0) und Stickstoff (Linde, 4.6 und 5.0) Verwendung.

### **Lösungsmittel und Reagenzien**

Die außerhalb der Belichtungen verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Verfahren gereinigt und absolutiert<sup>[103]</sup>. Die kommerziell erhältlichen Reagenzien sind, wenn nicht anders erwähnt, ohne weitere Reinigung eingesetzt worden. Verbindungen, deren Synthesen nicht beschrieben sind, wurden analog den angegebenen Literaturvorschriften hergestellt oder freundlicherweise von Mitarbeitern des Arbeitskreises zur Verfügung gestellt.

### **Umsatz, Rohausbeute, Ausbeute und Fehlergrenzen**

Der Umsatz und die Rohausbeute wurden <sup>1</sup>H–NMR–spektroskopisch aus den Peakflächen charakteristischer, basisliniengetrennter Signale ermittelt. Der Fehler bei diesen Angaben sollte  $\pm 5\%$  nicht überschreiten. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf NMR–spektroskopisch reine Produkte, die nach entsprechender Aufarbeitung bzw. Umkristallisation erhalten worden sind.

### **Nomenklatur**

Die Benennung der dargestellten Verbindungen erfolgte mit dem Programm Autonom 1.0<sup>[104]</sup>.

## 6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung vom Aminosäurebenzylester-*p*-toluolsulfonaten (AAV-1)<sup>[73,74]</sup>

Eine Lösung von äquimolaren Mengen Aminosäure und *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat in trockenem Toluol (etwa 50 ml je 150 mmol Aminosäure) wird mit einem gelinden Überschuß Benzylalkohol versetzt und am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch auf R.T. abgekühlt und das Aminosäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat durch Zugabe von Diethylether gefällt. Nach dem Abfiltrieren wird der Rückstand mit Diethylether gewaschen und das Salz im Vakuum getrocknet. In den meisten Fällen wird das Produkt ohne weitere Reinigung oder Charakterisierung weiter eingesetzt.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-Maleoylcarbonsäureamiden (AAV-2)<sup>[77]</sup>

Äquimolare Mengen Maleinsäureanhydrid und Aminosäure werden unter Erwärmen in Eisessig gelöst (70 ml pro 100 mmol Anhydrid und 160 ml pro 100 mmol Aminosäure). Die beiden heißen Lösungen (ca. 60 °C) werden vereinigt und über Nacht ohne weitere Wärmezufuhr gerührt. Der farblose Niederschlag wird abfiltriert und mit 50 ml Eiswasser gewaschen. Danach wird im Ölpumpenvakuum getrocknet.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-Maleimidocarbonsäuren (AAV-3)<sup>[77]</sup>

#### Methode a)

Das Maleinsäureamid wird in 500 ml Toluol suspendiert und mit der doppelten molaren Menge Triethylamin versetzt. Diese Lösung wird 5 h am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Dabei setzt sich ein oranges Öl ab, welches verworfen wird. Die überstehende Lösung wird abdekantiert und vom Lösungsmittel befreit. Der dabei zurückbleibende Feststoff wird in Wasser aufgenommen und die so erhaltene Lösung durch Zugabe von HCl<sub>conc</sub> auf einen pH-Wert von 1 eingestellt. Das Produkt wird mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erhält man das Rohprodukt, welches aus Essigester/Hexan umkristallisiert wird.

### Methode b)

Äquimolare Mengen Maleinsäureanhydrid und Aminosäure werden unter Erwärmen in 500 ml Toluol (abs.) gelöst und 30 min. zum Rückfluß erhitzt. Nun werden katalytische Mengen konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt und 5 h am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Dabei setzt sich ein oranges Öl ab, welches verworfen wird. Die überstehende Lösung wird abdekantiert, mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert und mit  $\text{HCl}_{\text{conc.}}$  angesäuert. Nun wird mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erhält man das Rohprodukt, welches aus Essigester/Hexan umkristallisiert wird.

### Methode c)<sup>[78]</sup>

Äquimolare Mengen Maleinsäureanhydrid und Aminosäure werden in einem Erlenmeyerkolben unter gelegentlichem Umschwenken in der Mikrowelle erhitzt. Sobald die Reaktionsmischung orange bis rot wird beendet man die Reaktion, läßt abkühlen (nicht fest werden lassen) und extrahiert mit Chloroform, wäscht mit kaltem Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach entfernen des Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erhält man das Maleimid.

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-Phthalimidocarbonsäuren (AAV-4)**<sup>[81]</sup>

In einem offenen Rundkolben werden äquimolare Mengen des Phthalsäureanhydrids und der Aminosäure in wenig DMF (etwa 10 ml je 100 mmol) unter gelindem Rühren auf ca. 140 – 145 °C erhitzt. Die maximale Reaktionstemperatur richtet sich dabei nach der thermischen Labilität der jeweiligen Ausgangsverbindungen. Die Reaktion verläuft im allgemeinen jedoch quantitativ in einem Temperaturbereich von 140 – 150°C. Die Reaktionsmischung wird etwas 1 – 3 h bei der jeweiligen Temperatur gehalten und anschließend auf etwa 50°C abgekühlt. Nun wird gerade so viel Aceton zugegeben, um die viskose Schmelze vollständig in Lösung zu überführen. Zur Fällung wird die Lösung im Becherglas zum Sieden erhitzt und in der Hitze solange mit Wasser versetzt, bis sich der Niederschlag vollständig abgeschieden hat. Dieser wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von enantiomerenreinen *N*-Phthalimidocarbonsäuren (AAV-5)<sup>[82]</sup>**Methode a)

Äquimolare Mengen der Aminosäure und  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$  werden in 50 ml Wasser (pro 20 mmol Aminosäure) gelöst. Zu dieser Lösung gibt man eine äquimolare Menge *N*-Ethoxycarbonylphthalimid. Nach dem Rühren über Nacht bei R.T. wird vom unlöslichen Rückstand abfiltriert und mit konz. HCl angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird unter Erwärmen gelöst und durch langsames Abkühlen kristallisiert. Gegebenenfalls wird die *N*-Phthaloylaminosäure mit Essigester ausgeschüttelt und die organische Phase mit 10%-iger HCl- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die gewünschte *N*-Phthaloylaminosäure, die gegebenenfalls, wie oben beschrieben, durch Umkristallisation gereinigt wird.

Methode b)

Äquimolare Mengen der Aminosäure und  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$  werden in 25 ml Wasser (pro 20 mmol Aminosäure) gelöst. Zu dieser Lösung gibt man eine äquimolare Menge *N*-Ethoxycarbonylphthalimid in 25ml Wasser. Man rührt solange bei R.T. bis fast alles in Lösung gegangen ist, filtert vom unlöslichen Rückstand ab und säuert sofort mit konz. HCl an. Das ausgefallene Produkt wird unter Erwärmen gelöst und durch langsames Abkühlen kristallisiert. Gegebenenfalls wird die *N*-Phthalaminosäure mit Essigester ausgeschüttelt und die organische Phase mit 10%-iger HCl- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die gewünschte *N*-Phthaloylaminosäure, die gegebenenfalls, wie oben beschrieben, durch Umkristallisation gereinigt wird.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von *N*-Succinimidocarbonsäuren (AAV-6)<sup>[81]</sup>**

In einem offenen Rundkolben werden äquimolare Mengen des Bernsteinsäureanhydrids und der Aminosäure in wenig DMF (etwa 10 ml je 100 mmol) unter gelindem Rühren auf 140 – 145 °C erhitzt. Die maximale Reaktionstemperatur richtet sich dabei nach der thermischen

Labilität der jeweiligen Ausgangsverbindungen. Die Reaktion verläuft im allgemeinen jedoch quantitativ in einem Temperaturbereich von 140 – 150°C. Die Reaktionsmischung wird etwas 1 – 3 h bei der jeweiligen Temperatur gehalten und anschließend auf etwa 50°C abgekühlt. Nun wird gerade so viel Aceton zugegeben, um die viskose Schmelze vollständig in Lösung zu überführen. Zur Fällung wird die Lösung im Becherglas zum Sieden erhitzt und in der Hitze solange mit Wasser versetzt, bis der Niederschlag vollständig abgeschieden hat. Dieser wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Sollte sich kein Niederschlag abscheiden, wird die wässrige Lösung einrotiert in wenig heißem Aceton oder Methanol aufgenommen und im Eisschrank zur Kristallisation gebracht.

#### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Weinsäureimiden (AAV-7)<sup>[83]</sup>**

Zu L-(+)-Weinsäure in abs. Xylol (200 ml pro 100 mmol Weinsäure) tropft man eine äquimolare Menge Amin und erhitzt 3h am Wasserabscheider. Nach abkühlen der Reaktionslösung wird der Niederschlag abfiltriert und aus Wasser und Ethanol umkristallisiert.

#### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von DiBzOWsAsOBn (AAV-8)<sup>[84,85]</sup>**

Aminosäurebenzylester-p-toluolsulfonat werden in 100 ml Chloroform suspendiert und auf 0°C gekühlt. Unter Rühren wird eine äquimolare Menge Triethylamin hinzugefügt, wobei der Benzylester in Lösung geht. Die Kühlung wird entfernt und die äquimolare Menge Dibenzoyl-L-weinsäureanhydrid bei R.T. hinzugefügt. Nach 30 min. wird die Reaktionsmischung wieder auf 0°C abgekühlt und langsam mit einem doppelten Äquivalent Thionylchlorid versetzt. Man rührt 30 min. bei R.T. und entfernt das Chloroform am Rotationsverdampfer. Das verbleibende Öl wird in Ethylacetat aufgenommen und mit 1 N HCl, H<sub>2</sub>O, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und Brine gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Ethylacetat am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Öl säulenchromatographisch gereinigt.

#### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von DiAcOWsAsOBn (AAV-9)<sup>[86,87]</sup>**

Der freie Aminosäurebenzylester wird in Diethylether gelöst und auf 5°C abgekühlt. Eine Lösung der äquimolaren Menge Diacetyl-L-weinsäureanhydrid in Dichlormethan wird unter

Rühren tropfenweise zugefügt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in der zehnfachen Menge Acetylchlorid gelöst und anschließend 20h lang im Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Acetylchlorid wird daraufhin am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Chloroform aufgenommen. Diese Lösung wird einmal mit Wasser und zweimal mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Etylacetat am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Öl säulenchromatographisch gereinigt.

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift Hydrierung von Aminosäurebenzylesterderivaten, der Wein- und Äpfelsäure (AAV-10)<sup>1741</sup>**

Eine Lösung des Aminosäurebenzylesters in 200 ml Methanol (Fluka, puriss. p.a.) wird ca. 5 min mit Stickstoff entgast und vorsichtig im Stickstoffgegenstrom in kleinen Portionen mit 0.5 g Palladium/Aktivkohle (5–10% Pd) versetzt. Der Kolben wird mit einem Vakuumvorstoß mit aufgesetztem Wasserstoffballon verschlossen und anschließend 16 h\* gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird über Celite<sup>®</sup> filtriert, der Filtrerrückstand mit Methanol gewaschen und das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt, wobei die Temperatur des Wasserbades nicht über 30°C betragen sollte\*. Falls zur Reinigung erforderlich, wird der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mit 5%–iger  $\text{NaHCO}_3$  extrahiert. Beim Ansäuern der wäßrigen Phase mit konz. HCl fällt die freie Säure aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

\* Bei längeren Reaktionszeiten bzw. bei höheren Wasserbadtemperaturen beobachtet man die Bildung der Methyl ester.

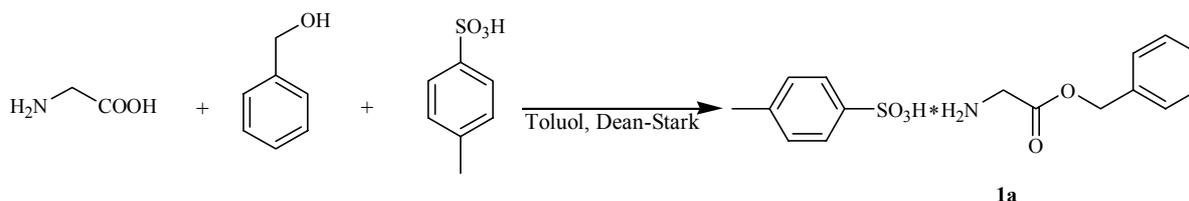
### 6.3 Darstellung der Ausgangsverbindungen

#### 6.3.1 Synthese der Aminosäureester

##### Versuch 1

##### Glycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat (**1a**)

(P6-V7-heinP611, P3-1OBn)



Nach AAV 1 erhielt man aus 15.0 g (200 mmol) Glycin, 38.6 g (200 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 106 ml Benzylalkohol in 80 ml abs. Toluol 63.5 g (188 mmol, 94 %) Glycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **1a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 130 - 131° C (Lit.: 132-134 °C<sup>[74a]</sup>).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 2.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.14 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.04 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.27 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.62 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>).

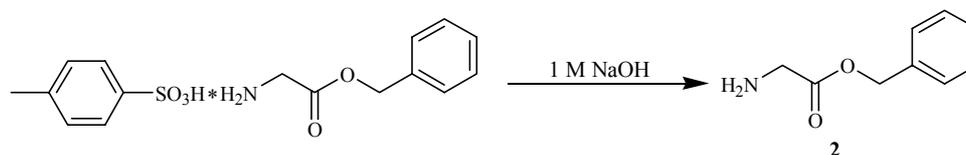
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 20.0 (q, 1 C, ArCH<sub>3</sub>), 40.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 66.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 124.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 125.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 126.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 127.2 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.4 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 133.6 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 137.7 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 142.7 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 166.0 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

##### Versuch 2

##### Glycinbenzylester (**2**)<sup>[105]</sup>

(P6-V7.1-heinP617)



10.1 g (30.0 mmol) Glycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **1a** werden in 300 ml 1 M NaOH gelöst. Diese Lösung wird viermal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 4.00 g (23.0 mmol, 81 %) Glycinbenzylester **2** als braunes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 3.22 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.13 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.32 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>).

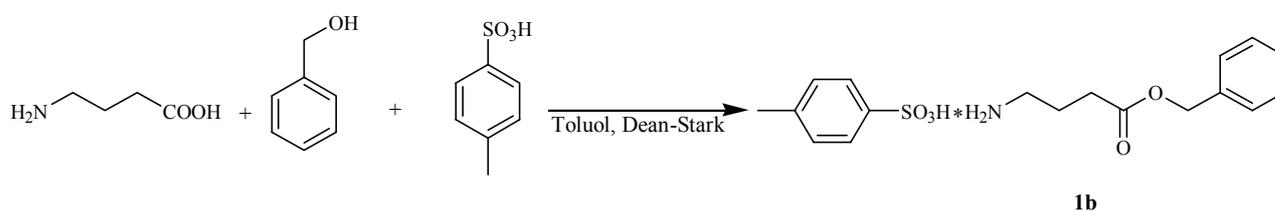
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 42.9 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 66.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 126.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 141.0 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 173.3 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 3

#### γ-Aminobuttersäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat (**1b**)

(P6-V1-heinP628)



Nach AAV 1 erhielt man aus 15.1 g (146 mmol) γ-Aminobuttersäure, 27.7 g (146 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 80 ml Benzylalkohol in 60 ml abs. Toluol 49.2 g (135 mmol, 92 %) γ-Aminobuttersäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **1b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 82 – 85 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.86 (quin., <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.33 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.87 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.02 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.07 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.26 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.75 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>).

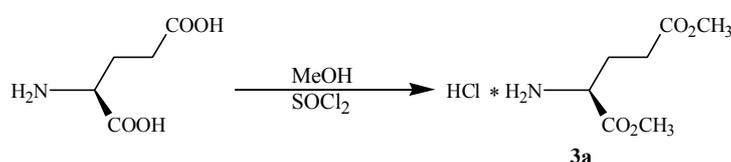
$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 21.3 (q, 1 C,  $\text{CH}_3$ ), 22.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 30.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 39.2 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 66.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 125.9 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.0 (d, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.1 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.2 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.5 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.0 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 135.7 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 141.1 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 172.4 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

#### Versuch 4

#### *L*-Glutaminsäuredimethylesterhydrochlorid (**3a**)

(V24-hein0094)



Zu 140 ml abs. Methanol werden bei 0 °C unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre innerhalb 30 min. 50.0 ml (690 mmol) frisch destilliertes Thionylchlorid hinzuge tropft. Man gibt 20.0 g (136 mmol) *L*-Glutaminsäure hinzu und rührt über Nacht bei R.T.. Die nun klare Lösung wird im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Wenn das Öl nicht sofort kristallisiert, wird es in Ether gelöst und im Gefrierschrank ausgefroren. Man erhält 29.0 g (135 mmol, quantitativ) *L*-Glutaminsäuredimethylesterhydrochlorid **3a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 139 - 140 °C (Lit.: 132-134 °C<sup>[75]</sup>).

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 2.37 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.65 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.64 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.30 (br. m, 1 H,  $\text{CH}_{\text{asym}}$ ).

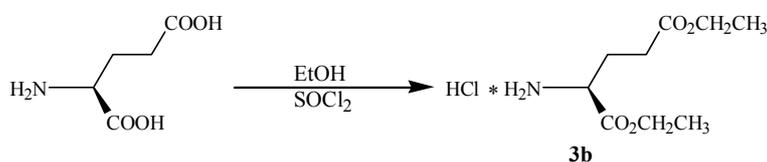
$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 25.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 30.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 52.3 (q, 1 C,  $\text{OCH}_3$ ), 53.0 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{asym}}$ ), 53.7 (q, 1 C,  $\text{OCH}_3$ ), 170.1 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ), 173.2 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

## Versuch 5

**L-Glutaminsäurediethylesterhydrochlorid (3b)**

(V23-hein0091)



Zu einer gut gerührten Suspension von 38.5 g (261 mmol) L-Glutaminsäure in 375 ml abs. Ethanol werden bei 0 °C unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre 45.0 ml (620 mmol) mol frisch destilliertes Thionylchlorid hinzugegeben. Man läßt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht bei RT. Die nun klare Lösung wird im Vakuum bis zur Trockene eingedunstet. Wenn das Öl nicht sofort kristallisiert, wird es in Ether gelöst und im Gefrierschrank ausgefroren. Man erhält 61.6 g (258 mmol, 98 %) L-Glutaminsäurediethylesterhydrochlorid **3b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 110 - 112 °C (Lit.: 113-115°C<sup>[75]</sup>).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.15 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.31 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.59 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.02 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.17 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.17 (verd. m, 1 H, CH<sub>asym.</sub>).

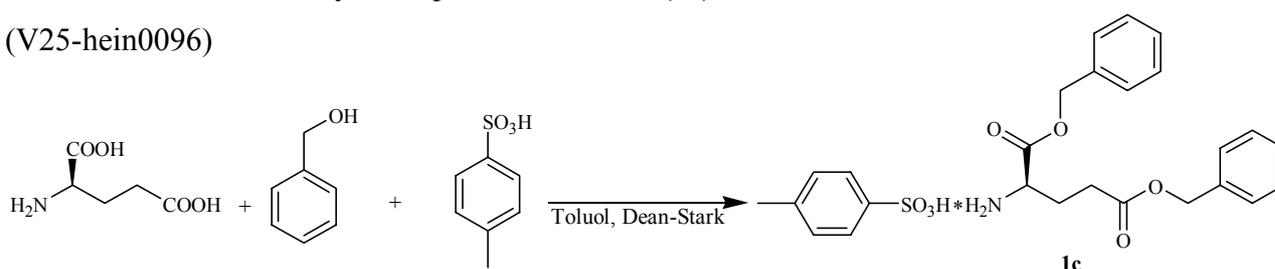
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 13.5 (q, 2 C, CH<sub>3</sub>), 24.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 52.0 (d, 1 C, CH<sub>asym.</sub>), 60.1 (t, 1 C, OCH<sub>2</sub>), 62.1 (t, 1 C, OCH<sub>2</sub>), 168.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>), 171.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 6

**L-Glutaminsäuredibenzylester-p-toluolsulfonat (1c)**

(V25-hein0096)



Nach AAV 1 erhielt man aus 29.5 g (200 mmol) *L*-Glutaminsäure, 38.6 g (200 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 96 ml Benzylalkohol in 200 ml abs. Toluol 28.2 g (54.5 mmol, 27 %) *L*-Glutaminsäuredibenzylester-*p*-toluolsulfonat **1c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 137 - 139 °C (Lit.: 141-143 °C<sup>[73]</sup>).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.09-2.55 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 2.23 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.16 (br. m, 1 H, CH<sub>asym.</sub>), 4.90-5.15 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>Ph), 6.97 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 2 H, H<sub>arom.</sub>), 7.26 (br. m, 10 H, H<sub>arom.</sub>), 7.69 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2 H, H<sub>arom.</sub>).

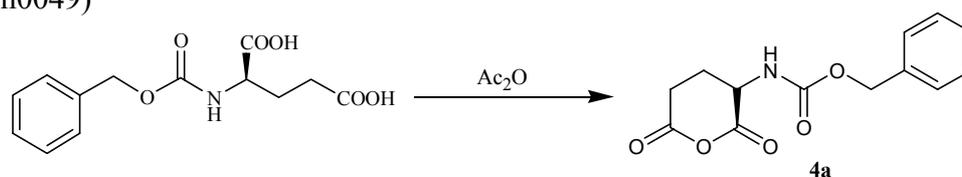
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 21.7 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 25.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 52.9 (d, 1 C, CH<sub>asym.</sub>), 66.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 68.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 126.4 (d, 2 C, CH<sub>arom.</sub>), 128.5 (d, 2 H, CH<sub>arom.</sub>), 128.5 (d, 2 H, CH<sub>arom.</sub>), 128.7 (d, 1 C, CH<sub>arom.</sub>), 128.8 (d, 1 C, CH<sub>arom.</sub>), 128.9 (d, 2 C, CH<sub>arom.</sub>), 128.9 (d, 2 C, CH<sub>arom.</sub>), 129.4 (s, 2 C, CH<sub>arom.</sub>), 135.0 (s, 1 C, C<sub>qarom.</sub>), 136.1 (s, 1 C, C<sub>qarom.</sub>), 141.1 (s, 2 C, C<sub>qarom.</sub>), 169.2 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>), 172.5 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 7

#### *Z*-*L*-Glutaminsäureanhydrid (**4a**)

(V19-hein0049)



20.8 g (74.0 mmol) *Z*-*L*-Glutaminsäure, werden unter Rühren in 150 ml Essigsäureanhydrid langsam auf 55°C erwärmt, wobei nach 10 min. eine klare Lösung entsteht. Nach entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und trocknen des Rückstandes im Ölpumpenvakuum erhält man 12.6 g (48.0 mmol, 65 %) *Z*-*L*-Glutaminsäureanhydrid **4a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 99 - 100 °C (Lit.: 93-94 °C<sup>[76]</sup>)

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : -14.2° (Methanol, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 2.07-2.16 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.79-3.02 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.52-4.61 (m, 1 H, CH<sub>asym.</sub>), 4.96 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.84 (br. d, 1 H, NH), 7.22 (br. m, 5 H, H<sub>arom.</sub>).

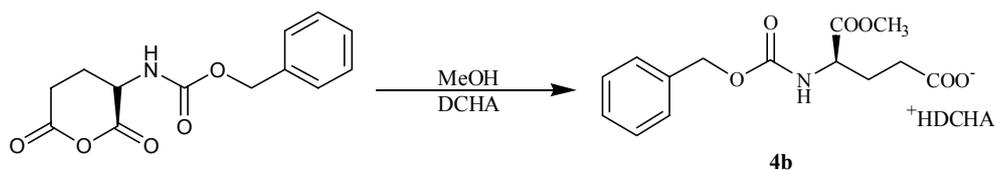
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 23.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 30.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 51.4 (d, 1 C, CH<sub>asym.</sub>), 67.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 128.7 (d, 2 C, CH<sub>arom.</sub>), 128.7 (d, 1 C, CH<sub>arom.</sub>), 129.2 (d, 2 C, CH<sub>arom.</sub>), 137.8 (s, 1 C, C<sub>q</sub>arom), 156.9 (s, 1 C, NHCO), 167.1 (s, 1 C, CO), 167.4 (s, 1 C, CO).

### Versuch 8

#### **Z-L-Glutaminsäure-α-methylester-DCHA-Salz (4b)**

(V20-hein0085)



Zu einer Suspension von 9.20 g (35.0 mmol) *Z-L*-Glutaminsäureanhydrid **4a** in 140 ml abs. Ether und 50 ml abs. Methanol werden unter Rühren 8.2 ml (42.0 mmol) Dicyclohexylamin (DCHA) in 15 ml abs. Ether zugetropft. Nach 18 h Rühren bei R.T. wird das DCHA-Salz abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Nach Umkristallisation aus Methanol erhielt man 6.50 g (13.7 mmol, 39 %) *Z-L*-Glutaminsäure-α-methylester-DCDA-Salz **4b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 170 - 171 °C (Lit.: 171-173 °C<sup>[76]</sup>)

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : -11.4° (Methanol, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.05-1.94 (m, 20 H, 10 CH<sub>2</sub>), 1.99 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.23 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.85 (m, 2 H, 2 NCH), 3.69 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.23 (m, 1 H, CH<sub>asym.</sub>), 5.00 (d, <sup>2</sup>J = 12.4 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.09 (d, <sup>2</sup>J = 12.4 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 6.84 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1 H, NH), 7.26 (br. m, 5 H, H<sub>arom.</sub>).

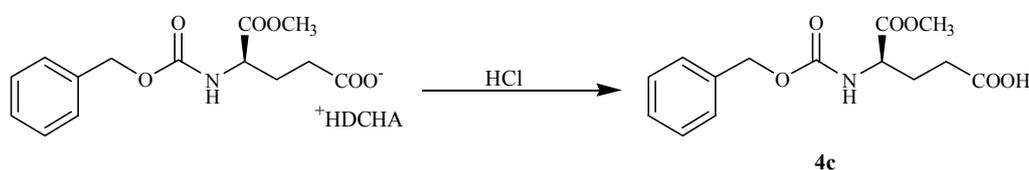
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 24.3 (t, 4 C, 4  $\text{CH}_2$ ), 24.7 (t, 2 C, 2  $\text{CH}_2$ ), 27.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.9 (t, 4 C, 4  $\text{CH}_2$ ), 33.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 51.6 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{asym.}}$ ), 52.1 (d, 2 C, 2  $\text{NHCH}$ ), 54.3 (q, 1 C,  $\text{OCH}_3$ ), 66.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.5 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.9 (d, 3 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.2 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 155.9 (s, 1 C,  $\text{NHCO}$ ), 172.6 (s, 1 C,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 177.9 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

### Versuch 9

#### *Z*-L-Glutaminsäure- $\alpha$ -methylester (**4c**)

(V21-hein0087)



6.00 g (12.6 mmol) *Z*-L-Glutaminsäure- $\alpha$ -methylester-DCHA-Salz **4b** werden in 40 ml abs. Ethylacetat mit 5 ml 5 M Salzsäure versetzt und 3 h bei R.T. gerührt. Danach wird der Niederschlag mit Ethylacetat gewaschen, Filtrat und Waschflüssigkeit mehrere Male mit Wasser extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingedunstet und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Man erhielt 3.70 g (12.5 mmol, quantitativ) *Z*-L-Glutaminsäure- $\alpha$ -methylester **4c** als farbloses Öl.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  :  $-25.9^\circ$  (Methanol,  $c=1$ )

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 1.88-2.22 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.35-2.49 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.72 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.40 (q,  $^2\text{J} = 5.3$  Hz,  $^3\text{J} = 8.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_{\text{asym.}}$ ), 5.08 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.47 (d,  $^3\text{J} = 8.0$  Hz, 1 H,  $\text{NH}$ ), 7.28 (br. m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

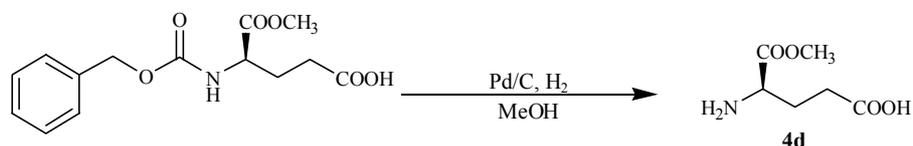
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 27.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 30.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 53.0 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{asym.}}$ ), 53.6 (q, 1 C,  $\text{OCH}_3$ ), 67.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 128.5 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.6 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.9 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.5 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 156.5 (s, 1 C,  $\text{NHCO}$ ), 172.7 (s, 1 C,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 178.2 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

## Versuch 10

**L-Glutaminsäure- $\alpha$ -methylester (4d)**

(V22-hein0090)



Nach AAV 10 erhielt man aus 3.70 g (12.5 mmol) *Z*-L-Glutaminsäure- $\alpha$ -methylester **4c** 1.80 g (11.2 mmol, 89 %) *L*-Glutaminsäure- $\alpha$ -methylester **4d** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 147 - 149 °C (Lit.: 149-150 °C<sup>[76]</sup>)

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : -25.7° (Methanol, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, D<sub>2</sub>O)

$\delta$  (ppm) = 1.99-2.11 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.26 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.03 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1 H, CH<sub>asym</sub>).

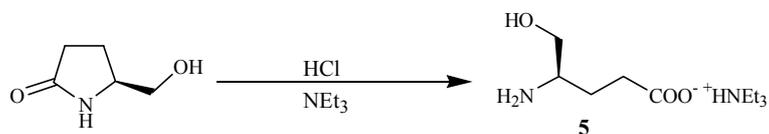
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O)

$\delta$  (ppm) = 26.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 53.0 (d, 1 C, CH<sub>asym</sub>), 53.9 (q, 1 C, OCH<sub>3</sub>), 171.0 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 180.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 11

**Triethylammoniumsalz von 4-Amino-5-hydroxypentansäure (5)**

(V76-hein0423)



1.00 g (8.70 mmol) S-5-Hydroxymethyl-2-pyrrolidinon werden 8 h mit 25 ml 6 N Salzsäure zum Rückfluß erhitzt. Danach wird am Rotationsverdampfer die Flüssigkeit entfernt, der zurückbleibende Feststoff in 10 ml Wasser gelöst und mit Triethylamin auf einen pH-Wert von 7 eingestellt. Man rührt 30 min. bei R.T., extrahiert mit Essigester, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach Umkristallisation aus Wasser/Ethanol (1:6) und trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man 842 mg (6.30 mmol,

73 %) des Triethylammoniumsalz von 4-Amino-5-hydroxypentansäure **5** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 155 - 156 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, D<sub>2</sub>O, Aceton-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.14 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 9 H, 3 CH<sub>3</sub>), 1.77 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.25 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.06 (q, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 3.21 (m, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.50 (m, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, CH<sub>asym.</sub>), 3.67 (m, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>).

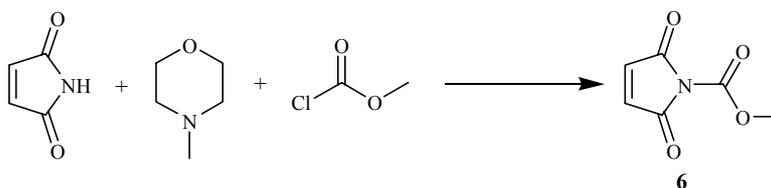
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O, Aceton-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 8.0 (t, 3 C, 3 CH<sub>3</sub>), 24.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 34.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 46.4 (q, 3 C, 3 CH<sub>2</sub>), 52.6 (d, 1 C, CH<sub>asym.</sub>), 60.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>OH), 174.3 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 12

#### *N*-Methoxycarbonylmaleimid (**6**)<sup>[73]</sup>

(V3-hein0026)



4.85 g (50.0 mmol) Maleimid und 5.05 g (50.0 mmol) *N*-Methylmorpholin werden in 250 ml Ethylacetat gelöst und unter Eiskühlung gerührt. Es werden 3.9 ml (50.0) mmol Chlorameisensäuremethylester hinzugegeben. Nach 30 min. wird der entstehende Niederschlag (*N*-methylmorpholinhydrochlorid) abgesaugt und mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden drei mal mit je 250 ml Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether (1:1) und trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man 2.60 g (17.0 mmol, 34 %) *N*-Methoxycarbonylmaleimid **6** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 62 °C (Lit.: 61-63 °C).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 3.92 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.82 (s, 2 H, 2 CH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 54.2 (q, 1 C, OCH<sub>3</sub>), 135.2 (d, 2 C, 2 CH), 165.6 (s, 2 C, CO).

## 6.3.2 Synthese der Maleinsäuremonoamide

## Versuch 13

***N*-(Carboxymethyl)-maleinsäuremonoamid (7a)**

(P2-V1a-hein0875)



Nach AAV 2 wurden 11.1 g (113 mmol) Maleinsäureanhydrid und 9.03 g (120 mmol) Glycin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 19.2 g (111 mmol, 98 %) *N*-(Carboxymethyl)-maleinsäuremonoamid **7a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 185 - 187 °C (Lit.: 187 - 188 °C [77])

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 3.91 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.18 (d, <sup>3</sup>J = 12.6 Hz, 1 H, CH), 6.53 (d, <sup>3</sup>J = 12.7 Hz, 1 H, CH), 9.42 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1 H, NH).

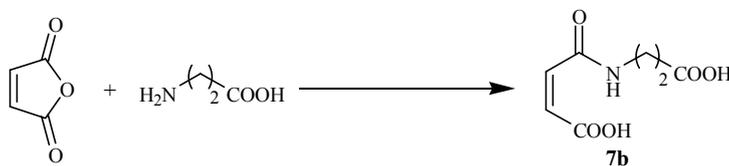
**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 41.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 130.9 (d, 1 C, CH), 133.9 (d, 1 C, CH), 164.9 (s, 1 C, CONH), 165.7 (s, 1 C, CHCO<sub>2</sub>), 169.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 14

***N*-(2-Carboxyethyl)-maleinsäuremonoamid (7b)**

(P2-V2a-hein0314)



Nach AAV 2 wurden 11.8 g (119 mmol) Maleinsäureanhydrid und 10.7 g (120 mmol)  $\beta$ -Alanin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 17.0 g (91.0 mmol, 76 %) *N*-(2-Carboxyethyl)-maleinsäuremonoamid **7b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 159 - 160 °C (Lit.: 159 - 160 °C [77])

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Aceton-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 2.50 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.42 (dt, <sup>3</sup>J = 4.0, 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.18 (d, <sup>3</sup>J = 12.7 Hz, 1 H, CH), 6.53 (d, <sup>3</sup>J = 12.8 Hz, 1 H, CH), 9.31 (br. s, 1 H, NH).

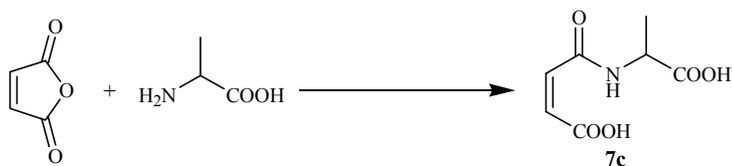
**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Aceton-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 33.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 132.0 (d, 1 C, CH), 134.1 (d, 1 C, CH), 165.0 (s, 1 C, CONH), 166.2 (s, 1 C, CHCO<sub>2</sub>), 172.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 15

#### *N*-(1-Carboxyethyl)-maleinsäuremonoamid (**7c**)

(P2-V7a-hein0328)



Nach AAV 2 wurden 11.9 g (121 mmol) Maleinsäureanhydrid und 9.01 g (101 mmol) *D,L*-Alanin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 13.2 g (70.0 mmol, 69 %) *N*-(1-Carboxyethyl)-maleinsäuremonoamid **7c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 159 - 160 °C (Lit.: 159 - 160 °C [77])

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.29 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.29 (quin., <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1 H, CH), 6.25 (d, <sup>3</sup>J = 12.4 Hz, 1 H, CH), 6.41 (d, <sup>3</sup>J = 12.5 Hz, 1 H, CH), 9.18 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 17.2 (d, 1 C, CH<sub>3</sub>), 48.4 (q, 1 C, CH), 130.6 (d, 1 C, CH), 133.4 (d, 1 C, CH), 165.0 (s, 1 C, CONH), 166.3 (s, 1 C, CHCO<sub>2</sub>), 173.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 16

***N*-(3-Carboxypropyl)-maleinsäuremonoamid (7d)**

(V1n-hein0456)



Nach AAV 2 wurden 11.8 g (119 mmol) Maleinsäureanhydrid und 12.4 g (120 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäure umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 20.3 g (101 mmol, 84 %) *N*-(3-Carboxypropyl)-maleinsäuremonoamid **7d** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 157 - 160 °C (Lit.: 161.5 - 162.5 °C <sup>[77]</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.69 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.26 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.18 (dt, <sup>3</sup>J = 5.9, 6.8 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 6.20 (d, <sup>3</sup>J = 12.5 Hz, 1 H, CH), 6.41 (d, <sup>3</sup>J = 12.7 Hz, 1 H, CH), 9.07 (t, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 1 H, NH).

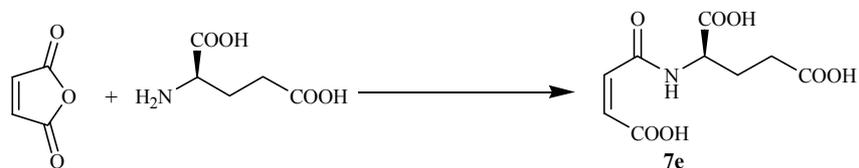
**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 24.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 31.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 38.7 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 132.1 (d, 1 C, CH), 132.7 (d, 1 C, CH), 165.6 (s, 1 C, CONH), 165.6 (s, 1 C, CHCO<sub>2</sub>), 174.2 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 17

***N*-(1,3-Dicarboxypropyl)-maleinsäuremonoamid (7e)**

(TH-hein1362)



Nach AAV 2 wurden 11.8 g (119 mmol) Maleinsäureanhydrid und 17.6 g (120 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäure umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 10.3 g (42.0 mmol, 35 %) *N*-(1,3-Dicarboxypropyl)-maleinsäuremonoamid **7e** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 175 - 176 °C

**Drehwert**:  $[\alpha]_D^{20}$  : -6.5° (Methanol, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.85-1.95 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.03-2.15 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.28 (t, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4.37-4.44 (dt, <sup>3</sup>J = 5.2, 8.4 Hz, 1 H, CH), 6.15 (d, <sup>3</sup>J = 12.6 Hz, 1 H, CH), 6.52 (d, <sup>3</sup>J = 12.8 Hz, 1 H, CH), 9.39 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1 H, NH).

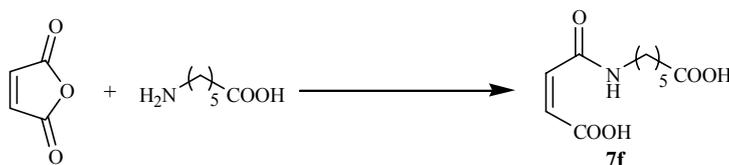
**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 26.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 51.8 (d, 1 C, NHCH), 131.3 (d, 1 C, CH), 134.0 (d, 1 C, CH), 164.8 (s, 1 C, CONH), 165.6 (s, 1 C, CHCO<sub>2</sub>), 171.8 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>), 173.4 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 18

#### *N*-(5-Carboxypentyl)-maleinsäuremonoamid (**7f**)

(TH-hein1361)



Nach AAV 2 wurden 11.8 g (119 mmol) Maleinsäureanhydrid und 15.7 g (120 mmol) 6-Aminohexansäure umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 24.4 g (107 mmol, 89 %) *N*-(5-Carboxypentyl)-maleinsäuremonoamid **7f** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 158 - 159 °C (Lit.: 159 - 161 °C [77])

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.24-1.34 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.43-1.57 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.16 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.17 (dt, <sup>3</sup>J = 5.9, 6.9 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 6.11 (d, <sup>3</sup>J = 12.8 Hz, 1 H, CH), 6.42 (d, <sup>3</sup>J = 12.8 Hz, 1 H, CH), 9.14 (br. t, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 23.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 39.3 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 131.7 (d, 1 C, CH), 134.1 (d, 1 C, CH), 164.7 (s, 1 C, CONH), 165.6 (s, 1 C, CHCO<sub>2</sub>), 174.5 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 19

***N*-(2-Hydroxy-3-carboxypropyl)-maleinsäuremonoamid (7g)**

(V155-hein1262)



Nach AAV 2 wurden 2.45 g (25.0 mmol) Maleinsäureanhydrid und 3.00 g (25.0 mmol) *D,L*-4-Amino-3-hydroxybutersäure umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 4.32 g (20.0 mmol, 80 %) *N*-(2-Hydroxy-3-carboxypropyl)-maleinsäuremonoamid **7g** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 149 - 151 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 2.33 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.32 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 4.03 (m, 1 H, CH), 6.11 (d, <sup>3</sup>J = 12.8 Hz, 1 H, CH), 6.51 (d, <sup>3</sup>J = 12.8 Hz, 1 H, CH), 9.22 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 39.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 45.1 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 65.7 (d, 1 C, CH), 132.0 (d, 1 C, CH), 133.9 (d, 1 C, CH), 164.9 (s, 1 C, CONH), 166.1 (s, 1 C, CHCO<sub>2</sub>), 172.5 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 20

***N*-(1-Methyl-4-carboxycyclohexyl)-maleinsäuremonoamid (7h)**

(P2-V6a-hein0355)



Nach AAV 2 wurden 610 mg (6.00 mmol) Maleinsäureanhydrid und 952 mg (6.00 mmol) *trans*-4-Methylcyclohexan-1-carbonsäure umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man

1.08 g (4.00 mmol, 67 %) *N*-(1-Methyl-4-carboxycyclohexyl)-maleinsäuremonoamid **7h** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 200 - 203 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 0.87-1.00 (dt, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.18-1.32 (dt, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.38-1.43 (m, 1 H, CHCO<sub>2</sub>), 1.75 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.90 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.06-2.16 (tt, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1 H, CH), 3.03 (t, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 6.20 (d, <sup>3</sup>J = 12.6 Hz, 1 H, CH), 6.44 (d, <sup>3</sup>J = 12.6 Hz, 1 H, CH), 9.09 (t, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 28.4 (t, 2 C, 2 CH<sub>2</sub>), 29.5 (t, 2 C, 2 CH<sub>2</sub>), 36.7 (d, 1 C, CH), 42.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 45.4 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 132.0 (d, 1 C, CH), 133.1 (d, 1 C, CH), 165.6 (s, 1 C, CONH), 165.7 (s, 1 C, CHCO<sub>2</sub>), 176.9 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>, M = 255.27 g mol<sup>-1</sup>

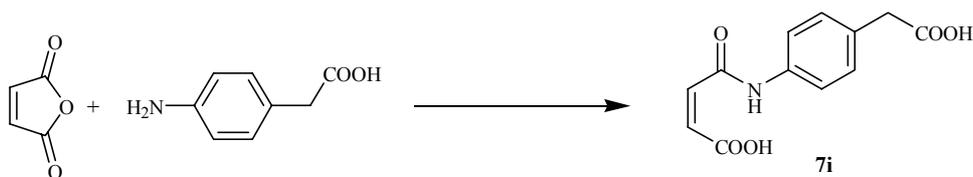
ber.: C 56.46 % H 6.71 % N 5.49 %

gef.: C 56.34 % H 6.63 % N 5.56 %

### Versuch 21

#### *N*-4-Carboxymethylphenylmaleinsäuremonoamid (**7i**)

(P2-V4a-hein0315)



Nach AAV 2 wurden 6.03 g (62.0 mmol) Maleinsäureanhydrid und 9.10 g (60.0 mmol) 4-Aminophenylacetic acid umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 9.76 g (39.0 mmol, 65 %) *N*-4-Carboxymethylphenylmaleinsäuremonoamid **7i** als gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 184 - 185 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Aceton-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 3.54 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 6.29 (d, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, 1 H, CH), 6.61 (d, <sup>3</sup>J = 12.5 Hz, 1 H, CH), 7.25 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.66 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 10.70 (br. s, 1 H, NH).

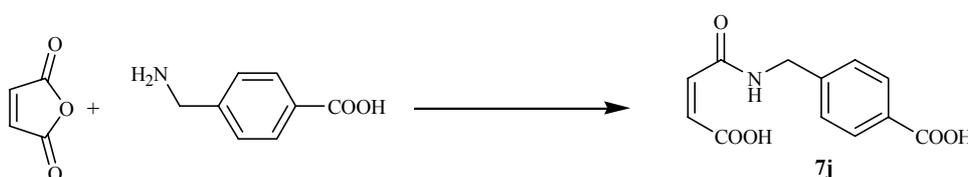
$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz, DMSO- $d_6$ , Aceton- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 40.6 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2$ ), 120.3 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.1 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.8 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 132.5 (d, 1 C, CH), 132.6 (d, 1 C, CH), 137.3 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 164.1 (s, 1 C, CONH), 166.3 (s, 1 C,  $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{O}_2$ ), 172.9 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

### Versuch 22

#### *N*-(1-Methyl-4-carboxyphenyl)-maleinsäuremonoamid (7j)

(P2-V5a-hein0316)



Nach AAV 2 wurden 5.90 g (60.0 mmol) Maleinsäureanhydrid und 9.08 g (60.0 mmol) 4-Aminomethylbenzoesäure umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 11.2 g (60.0 mmol, quantitativ) *N*-(1-Methyl-4-carboxyphenyl)-maleinsäuremonoamid **7j** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 200 - 201 °C

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz, DMSO- $d_6$ , Aceton- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 4.45 (d,  $^3\text{J} = 3.7$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.21 (d,  $^3\text{J} = 12.5$  Hz, 1 H, CH), 6.47 (d,  $^3\text{J} = 12.5$  Hz, 1 H, CH), 7.39 (d,  $^3\text{J} = 8.5$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.91 (d,  $^3\text{J} = 8.3$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 9.46 (t,  $^3\text{J} = 5.5$  Hz 1 H, NH).

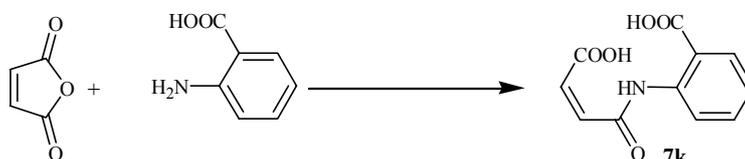
$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz, DMSO- $d_6$ , Aceton- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 42.2 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 127.3 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.2 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.5 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 131.5 (d, 1 C, CH), 132.1 (d, 1 C, CH), 142.9 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 165.3 (s, 1 C, CONH), 165.3 (s, 1 C,  $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{O}_2$ ), 166.9 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

### Versuch 23

#### 2-(3-Carboxyacryloylamino)-benzoesäure (7k)

(P5-V1-heinP515)



Nach AAV 2 wurden 11.8 g (120 mmol) Maleinsäureanhydrid und 16.5 g (120 mmol) 2-Aminobenzoessäure umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 26.5 g (112 mmol, 94 %) 2-(3-Carboxyacryloylamino)-benzoessäure **7k** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 193 -194 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 6.28 (d, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, 1 H, CH), 6.62 (d, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, 1 H, CH), 7.17-7.22 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.59 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.98 (dd, <sup>3</sup>J = 6.4, 7.9 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 8.45 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 11.31 (br. s, 1 H, NH).

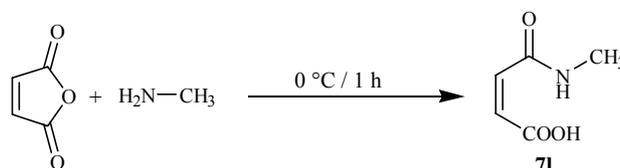
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 42.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 123.3 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.3 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 130.4 (s, 1 C, C<sub>q</sub>arom), 131.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 133.4 (d, 1 C, CH), 133.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 134.1 (d, 1 C, CH), 140.2 (s, 1 C, C<sub>q</sub>arom), 163.7 (s, 1 C, CONH), 166.5 (s, 1 C, CHCO<sub>2</sub>), 169.4 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

#### Versuch 24

#### **N-Methylmaleinsäuremonoamid (7l)**

(hein1356a)



9.83 g (100 mmol) Maleinsäureanhydrid und 14.4 ml *N*-Methylamin (100 mmol, 41 % Lsg. in Wasser) wurden 1 h bei 0 °C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet und man erhielt 12.4 g (95.8 mmol, 96 %) *N*-Methylmaleinsäuremonoamid **7l** als farblosen Feststoff, der ohne weitere Analytik für die Synthese von *N*-Methylmaleimid eingesetzt wurde.

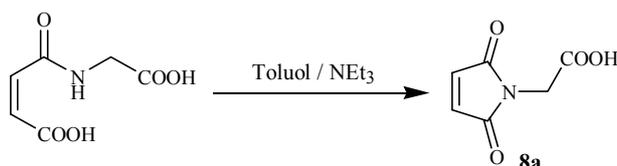
## 6.3.3 Synthese der Maleimidoalkylcarbonsäuren

Versuch 25

***N*-Maleoylglycin (8a)**

Mal-Gly

(P2-V1b-hein0358)



Nach AAV 3a wurden 18.9 g (109 mmol) *N*-(Carboxymethyl)-maleinsäuremonoamid **7a** und 31 ml (224 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 9.42 g (59.5 mmol, 55 %) **8a** als farblosen Feststoff.

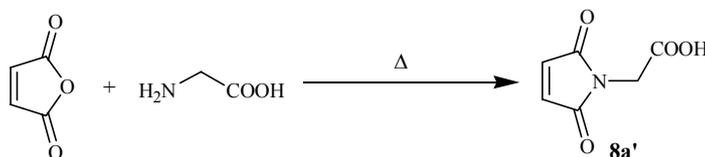
**Schmelzpunkt** : 112 °C (Lit.: 113 °C <sup>[77]</sup>)**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ (ppm) = 4.13 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.11 (s, 2 H, 2 CH).**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ (ppm) = 38.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 135.1 (d, 2 C, 2 CH), 169.1 (s, 2 C, NCO), 170.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

Versuch 26

***N*-Maleoylglycin (8a')**

Mal-Gly

(V65-hein0257)



Nach AAV 3c wurden 1.96 g (20.0 mmol) Maleinsäureanhydrid und 1.50 g Glycin (20.0 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 1.90 g (12.0 mmol, 60 %) *N*-Maleoylglycin **8a'** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 110 °C (Lit.: 113 °C [77])

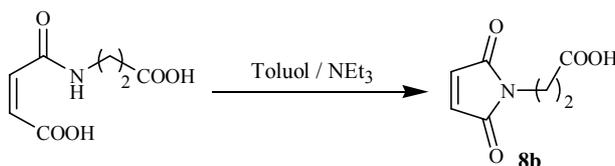
Die  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus Versuch 25 überein.

Versuch 27

***N*-Maleoyl- $\beta$ -alanin (8b)**

**Mal- $\beta$ Ala**

(P2-V2b-hein0323)



Nach AAV 3a wurden 15.0 g (80.0 mmol) *N*-(2-Carboxyethyl)-maleinsäuremonoamid **7b** und 22 ml (159 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 4.26 g (24.7 mmol, 31 %) *N*-Maleoyl- $\beta$ -alanin **8b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 103- 104 °C (Lit.: 105 °C [77])

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 2.47 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.59 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6.96 (s, 2 H, 2 CH).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz, DMSO- $d_6$ )

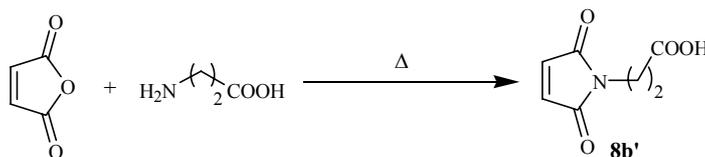
$\delta$  (ppm) = 32.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 134.9 (d, 2 C, 2 CH), 171.1 (s, 2 C, NCO), 172.4 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

Versuch 28

***N*-Maleoyl- $\beta$ -alanin (8b')**

**Mal- $\beta$ Ala**

(V66-hein0257)



Nach AAV 3c wurden 1.96 g (20.0 mmol) Maleinsäureanhydrid und 1.78 g  $\beta$ -Alanin (20.0 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 1.55 g (9.40 mmol, 47 %) *N*-Maleoyl- $\beta$ -alanin **8b'** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 102- 105 °C (Lit.: 105 °C [77])

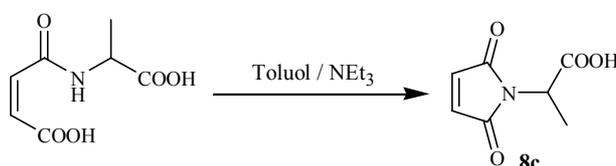
Die  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus Versuch 27 überein.

Versuch 29

***N*-Maleoylalanin (8c)**

**Mal-Ala**

(P2-V7b-hein0344)



Nach AAV 3a wurden 11.0 g (53.0 mmol) *N*-(1-Carboxyethyl)-maleinsäuremonoamid **7c** und 30 ml (216 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 3.69 g (22.0 mmol, 42 %) *N*-Maleoylalanin **8c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 99 - 101 °C (Lit.: 97 - 98 °C [77])

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.43 (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.64 (q,  $^3J = 7.4$  Hz, 1 H, CH), 7.04 (s, 2 H, 2 CH).

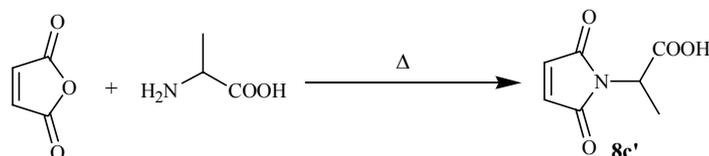
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 15.1 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 47.1 (d, 1 C, CH), 135.1 (d, 2 C, 2 CH), 170.7 (s, 2 C, NCO), 171.4 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 30

***N*-Maleoylalanin (8c')****Mal-Ala**

(V69-hein0257)



Nach AAV 3c wurden 1.96 g (20.0 mmol) Maleinsäureanhydrid und 1.78 g *D,L*-Alanin (20.0 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 1.40 g (8.49 mmol, 42.5 %) *N*-Maleoylalanin **8c'** als farblosen Feststoff.

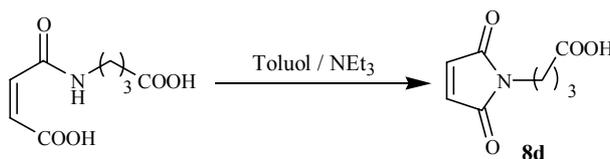
**Schmelzpunkt** : 100 - 102 °C (Lit.: 97 - 98 °C [77])

Die <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C-NMR spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus Versuch 29 überein.

## Versuch 31

***N*-(3-Carboxypropyl)-maleimid (8d)****Mal-γAbu**

(V2-hein0011)



Nach AAV 3a wurden 5.00 g (27.0 mmol) *N*-(3-Carboxypropyl)-maleinsäuremonoamid **7d** und 9.00 ml (54.0 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 2.00 g (11.0 mmol, 40.5 %) *N*-(3-Carboxypropyl)-maleimid **8d** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 90 - 91 °C (Lit.: 90 - 92 °C [77])

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.88 (quin, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.33 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.55 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 6.20 (s, 2H, 2 CH).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

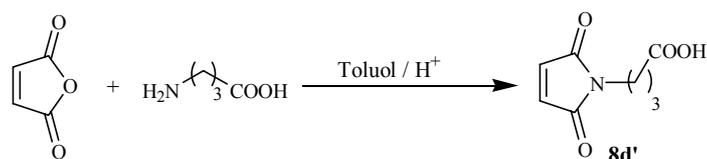
$\delta$  (ppm) = 23.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 31.5 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2$ ), 37.3 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 134.5 (d, 2 C, 2 CH), 171.2 (s, 2 C, NCO), 178.5 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

Versuch 32

***N*-(3-Carboxypropyl)-maleinsäuremonoamid (8d')**

**Mal- $\gamma$ Abu**

(V10-hein0046)



Nach AAV 3b wurden 11.8 g (119 mmol) Maleinsäureanhydrid und 12.4 g (120 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäure umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 9.22 g (50.3 mmol, 42 %) *N*-(3-Carboxypropyl)-maleimid **8d'** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 90 - 91 °C (Lit.: 90 - 92 °C <sup>[77]</sup>)

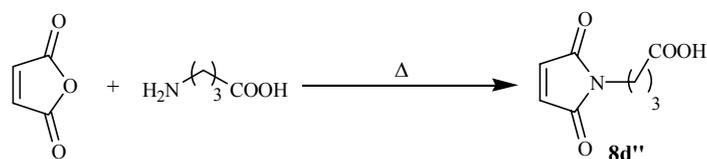
Die  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus Versuch 31 überein.

Versuch 33

***N*-(3-Carboxypropyl)-maleimid (8d'')**

**Mal- $\gamma$ Abu**

(V72-hein0266)



Nach AAV 3c wurden 1.96 g (20.0 mmol) Maleinsäureanhydrid und 2.06 g (20.0 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäure umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 2.90 g (16.0 mmol, 80 %) *N*-(3-Carboxypropyl)-maleimid **8d''** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 89 - 90 °C (Lit.: 90 - 92 °C <sup>[77]</sup>)

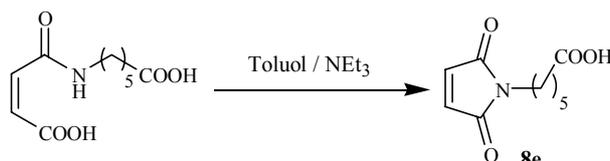
Die  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus Versuch 31 überein.

Versuch 34

***N*-Maleoyl-6-aminohexansäure (8e)**

**Mal- $\epsilon$ Aca**

(TH-hein1361a)



Nach AAV 3a wurden 13.7 g (60 mmol) *N*-(5-Carboxypentyl)-maleinsäuremonoamid **7f** und 16.7 ml (120 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 7.89 g (37.9 mmol, 63 %) **8e** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 78 - 80 °C (Lit.: 79 - 80 °C [77])

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.32-1.40 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.52-1.70 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.46 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.54 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 6.92 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

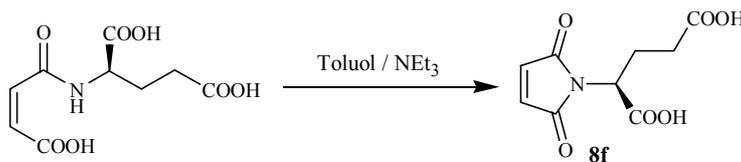
$\delta$  (ppm) = 23.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 38.6 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 134.7 (d, 1 C, CH), 170.6 (s, 2 C, NCO), 173.2 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

Versuch 35

***N*-(1,3-Dicarboxypropyl)-maleimid (8f)**

**Mal-Glu**

(V173-hein1379)



Nach AAV 3a wurden 1.00 g (4.08 mmol) *N*-(1,3-Dicarboxypropyl)-maleinsäuremonoamid **7e** und 2.30 ml (16.2 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 252 mg (1.11 mmol, 27 %) *N*-(1,3-Dicarboxypropyl)-maleimid **8f** als braunes Öl.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : -9.8° (Methanol, c=1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.15-2.33 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4.55 (m, 1 H, CH), 6.66 (s, 2 H, 2 CH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

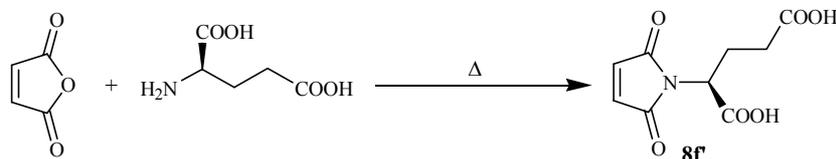
$\delta$  (ppm) = 21.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 30.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 51.2 (d, 1 C, CH), 134.4 (d, 2 C, CH), 170.2 (s, 1 C, NCO), 170.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>), 174.2 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 36

#### *N*-(1,3-Dicarboxypropyl)-maleimid (**8f'**)

#### Mal-Glu

(V67-hein0247)



Nach AAV 3c wurden 1.96 g (20.0 mmol) Maleinsäureanhydrid und 2.94 g (20.0 mmol) *L*-Glutaminsäure umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 2.05 g (9.00 mmol, 45 %) *N*-(1,3-Dicarboxypropyl)-maleimid **8f'** als braunes Öl.

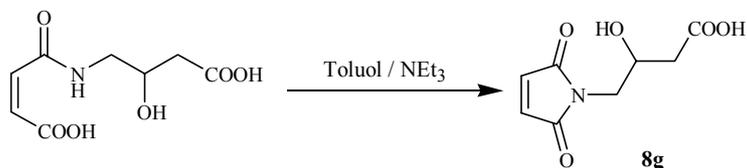
**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : -9.7° (Methanol, c=1).

Die <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C-NMR spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus Versuch 31 überein.

## Versuch 37

***N*-(2-Hydroxy-3-carboxypropyl)-maleimid (8g)****Mal-Gabob**

(V156-hein1280)



Nach AAV 3a wurden 4.32 g (20.0 mmol) *N*-(2-Hydroxy-3-carboxypropyl)-maleinsäuremonoamid **7g** und 9.00 ml (43.0 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 950 mg (4.77 mmol, 24 %) *N*-(2-Hydroxy-3-carboxypropyl)-maleimid **8g** als gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 152 - 155 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, D<sub>2</sub>O, Aceton-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 2.31-2.49 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.40-3.54 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 4.08-4.16 (m, 1 H, CH), 6.78 (s, 2 H, 2 CH).

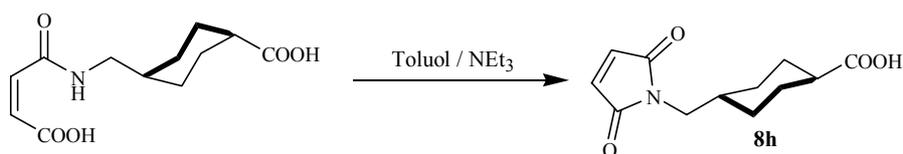
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O, Aceton-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 39.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 43.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 66.0 (d, 1 C, CH), 134.8 (d, 2 C, CH), 172.7 (s, 1 C, NCO), 174.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 38

***N*-(1-Methyl-4-carboxycyclohexyl)-maleinsäuremonoamid (8h)**

(P2-V6b-hein0343)



Nach AAV 3a wurden 1.00 g (4.00 mmol) *N*-(1-Methyl-4-carboxycyclohexyl)-maleinsäuremonoamid **7h** und 2.00 ml (14.0 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 590 mg (2.00 mmol, 50 %) *N*-(1-Methyl-4-carboxycyclohexyl)-maleimid **8h** als gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 146 - 148 °C (Lit.: 144 - 146 °C [106])

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 0.85-0.97 (dt, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.13-1.26 (dt, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.50 (m, 1 H, CHCO<sub>2</sub>), 1.62 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.87 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.05-2.14 (tt, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, 1 H, CH), 3.21 (d, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 6.98 (s, 2 H, 2 CH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 28.3 (t, 2 C, 2 CH<sub>2</sub>), 29.4 (t, 2 C, 2 CH<sub>2</sub>), 36.4 (d, 1 C, CH), 42.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 43.2 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 134.6 (d, 2 C, CH), 171.5 (s, 2 C, NCO), 176.9 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>, M = 237.26 g mol<sup>-1</sup>

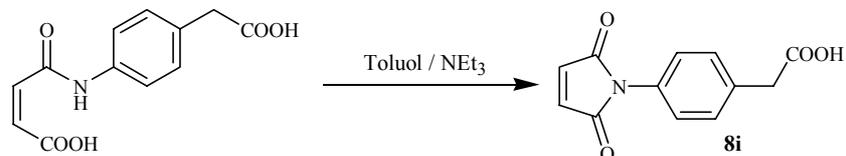
ber.: C 60.75 % H 6.37 % N 5.90 %

gef.: C 60.00 % H 6.47 % N 5.75 %

### Versuch 39

#### *N*-Maleoylamino-*p*-phenylessigsäure (**8i**)

(P2-V4b-hein0324)



Nach AAV 3a wurden 9.00 g (36.0 mmol) *N*-4-Carboxymethylphenylmaleinsäuremonoamid **7i** und 10.0 ml (72.0 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 2.46 g (11.0 mmol, 31 %) *N*-Maleoylamino-*p*-phenylessigsäure **8i** als gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 152 - 155 °C (Lit.: 158 °C [107])

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 3.61 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 7.15 (s, 2 H, 2 CH), 7.23 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.36 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>).

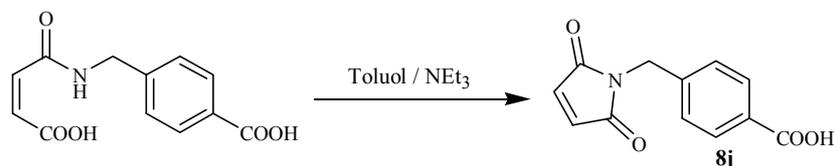
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 40.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 126.9 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 130.2 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 130.3 (s, 1 C, C<sub>q</sub>arom), 134.9 (d, 2 C, CH), 135.0 (s, 1 C, C<sub>q</sub>arom), 170.3 (s, 2 C, NCO), 172.8 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

#### Versuch 40

#### *N*-Maleoyl-4-aminomethylbenzoesäure (**8j**)

(P2-V5b-hein0325)



Nach AAV 3a wurden 12.0 g (48.0 mmol) *N*-(1-Methyl-4-carboxyphenyl)-maleinsäuremonoamid **7j** und 18.0 ml (130 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 4.35 g (19.0 mmol, 40 %) *N*-Maleoyl-4-aminomethylbenzoesäure **8j** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 178 - 180 °C (Lit.: 181 - 182 °C [108])

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 4.65 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.06 (s, 2 H, 2 CH), 7.34 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>).

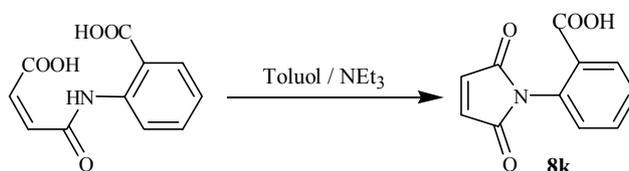
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 40.5 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 127.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 129.9 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 130.2 (s, 1 C, C<sub>q</sub>arom), 135.0 (d, 1 C, CH), 141.7 (s, 1 C, C<sub>q</sub>arom), 167.3 (s, 2 C, NCO), 171.0 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 41

**N-Maleoylanthranilsäure (8k)****Mal-Ant**

(P5-V2-heinP503)



Nach AAV 3a wurden 10.0 g (43.0 mmol) 2-(3-Carboxyacryloylamino)-benzoesäure **7k** und 11.9 ml (86.0 mmol) Triethylamin umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 5.39 g (25.0 mmol, 58 %) *N*-Maleoylanthranilsäure **8k** als gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 169 - 170 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 7.07 (s, 2 H, 2 CH), 7.22 (d, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.59 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.98 (dt, <sup>3</sup>J = 1.5, 7.5 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 8.45 (dd, <sup>3</sup>J = 1.5, 7.7 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 127.1 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 127.4 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.7 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.4 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 131. (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.1 (d, 2 C, CH), 164. (s, 2 C, NCO), 168.0 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub> , M = 217.18 gmol<sup>-1</sup>

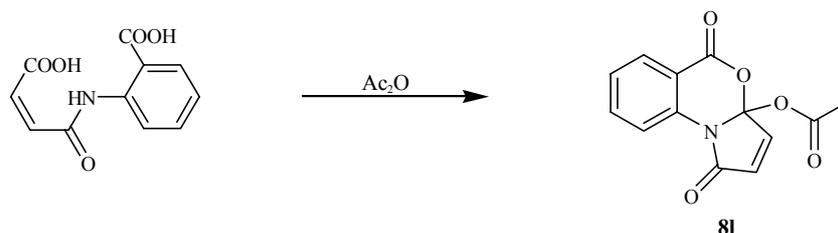
ber.: C 60.83 % H 3.25 % N 6.45 %

gef.: C 59.07 % H 3.71 % N 6.33 %

## Versuch 42

**Essigsäure-1,5-dioxo-1H, 5H-4-oxa-9b-aza-cyclopenta[a]naphthalen-3a-yl ester (8l)**

(P3-hein0409)



10.9 g (50.0 mmol) 2-(3-Carboxyacryloylamino)-benzoesäure **7k** und 50.0 g (61.3 mmol) Natriumacetat wurden in 210 ml Essigsäureanhydrid 2 h bei 75 °C gerührt. Man lies auf R.T. abkühlen und gab 250 ml Wasser hinzu: Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 3.1 g (12.0 mmol, 24 %) Essigsäure-1,5-dioxo-1H, 5H-4-oxa-9b-aza-cyclopenta[a]naphtalen-3a-yl ester **8l** als farblosen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.99 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.44 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1 H, CH), 7.33 (dt, <sup>3</sup>J = 1.0, 7.8 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.70 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1 H, CH), 7.72 (dt, <sup>3</sup>J = 1.6, 7.5 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.95 (dd, <sup>3</sup>J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 8.08 (dd, <sup>3</sup>J = 1.3, 7.9 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>).

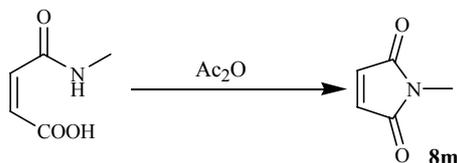
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 21.2 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 108.2 (s, 1 C, C<sub>q</sub>), 113.3 (s, 1 C, C<sub>q,arom</sub>), 119.7 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 125.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.7 (d, 1 C, CH), 130.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 135.0 (s, 1 C, C<sub>q,arom</sub>), 136.3 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 142.6 (d, 1 C, CH), 159.3 (s, 1 C, NCO), 164.9 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>), 167.5 (s, 1 C, CH<sub>3</sub>CO).

### Versuch 43

#### *N*-Methylmaleimid (**8m**)

(hein1356)



5.00 g (38.6 mmol) *N*-Methylmaleinsäuremonoamid **7l** und 31.5 g (38.6 mmol) Natriumacetat wurden in 200 ml Essigsäureanhydrid 2 h bei 75 °C gerührt. Man lies auf R.T. abkühlen und gab 250 ml Wasser hinzu: Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 2.57 g (23.2 mmol, 60 %) *N*-Methylmaleimid **8m** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 95 - 96 °C (Lit.: 96 °C [79])

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

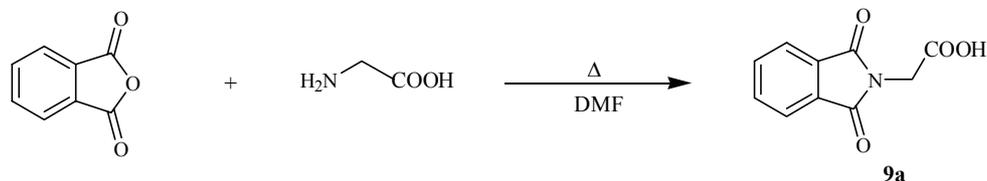
δ (ppm) = 3.00 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 6.68 (s, 2 H, 2 CH).

## 6.3.4 Synthese der Phthalimidoalkylcarbonsäuren

Versuch 44

***N*-Phthaloylglycin (9a)**

(hein0993)



Nach AAV 1 erhielt man aus 22.5 g (300 mmol) Glycin und 44.4 g (300 mmol) Phthalsäureanhydrid 60.1 g (287 mmol, 96%) *N*-Phthaloylglycin **9a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 188- 190 °C (Lit.: 191 °C [82a])

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 4.27 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.71 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.79 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

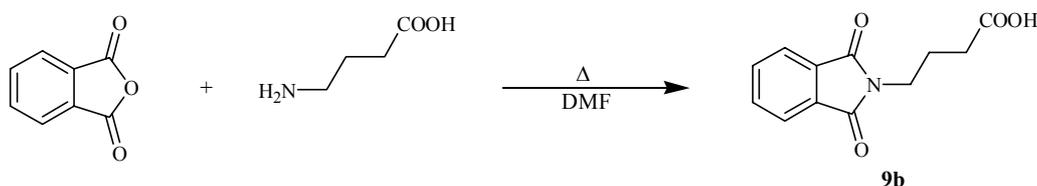
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 38.6 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 123.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (s, 2 C, C<sub>q</sub>arom), 134.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 167.1 (s, 2 C, CON), 168.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

Versuch 45

***N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure (9b)**

(P3-3)



Nach AAV 4 erhielt man aus 10.2 g (100 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäure und 14.8 g (100 mmol) Phthalsäureanhydrid 21.8 g (95.0 mmol, 95%) *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **9b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 117- 118 °C (Lit.: 117-118 °C [82a])

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

δ (ppm) = 2.03 (m, <sup>3</sup>J = 7.3, 6.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.50 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.79 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.72 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.86 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

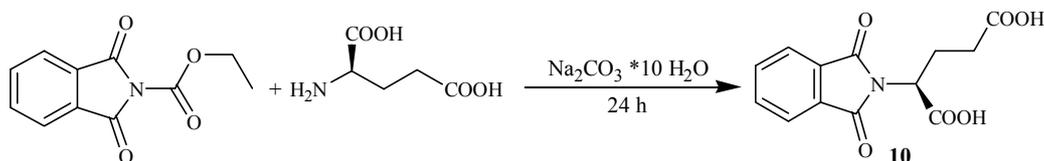
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

δ (ppm) = 23.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 31.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 37.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 123.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.4 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 168.4 (s, 2 C, CON), 178.3 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 46

#### *N*-Phthaloyl-*L*-glutaminsäure (10)

(P3-Glu)



Nach AAV 5 erhielt man aus 2.90 g (19.7 mmol) *L*-Glutaminsäure, 11.5 g (40.2 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> · 10 H<sub>2</sub>O und 4.50 g (20.5 mmol) *N*-Ethoxycarbonylphthalimid in 50 ml Wasser 5.05 g (18.2 mmol, 92%) *N*-Phthaloyl-*L*-glutaminsäure **10** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 160 - 161 °C (Lit.: 160 °C [82a])

**Drehwert:** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -42.6° (Methanol, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

δ (ppm) = 2.44-2.66 (m, 4 H, 2 · CH<sub>2</sub>), 5.05 (m, 1 H, NCH), 7.77 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.88 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

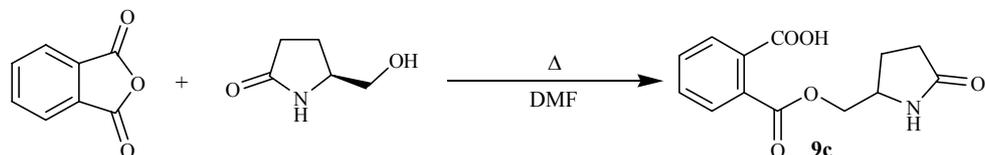
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

δ (ppm) = 23.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 30.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 51.2 (d, 1 C, NCH), 124.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.4 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 135.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 168.9 (s, 2 C, CON), 175.3 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>), 179.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 47

**Phthalsäure-mono-(5-oxopyrrolidin-2-ylmethyl)-ester (9c)**

(TH-V84-hein0444)



Nach AAV 4 erhielt man aus 1.29 g (8.70 mmol) Phthalsäureanhydrid und 1.00 g (8.70 mmol) S-5-(Hydroxymethyl)-2-pyrrolidinon 1.33 g (5.07 mmol, 58%) Phthalsäure-mono-(5-oxopyrrolidin-2-ylmethyl)-ester **9c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 92 - 94 °C **$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Aceton- $\text{d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 2.15-2.38 (m, 4 H, 2· $\text{CH}_2$ ), 4.06 (m, 1 H, CH), 4.20-4.36 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.61-7.78 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

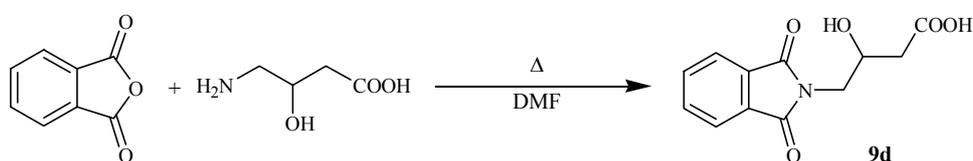
 **$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Aceton- $\text{d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 24.0 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 31.0 (t, 1 C,  $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$ ), 54.5 (d, 1 C, CH), 69.3 (t, 1 C,  $\text{OCH}_2$ ), 130.1 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.5 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.9 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.1 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 133.4 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 170.2 (s, 1 C,  $\underline{\text{CO}_2\text{CH}_2}$ ), 171.2 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ), 182.0 (s, 1 C,  $\text{NHCO}$ ).

## Versuch 48

**N-(2-Hydroxy-3-carboxypropyl)-Phthalimid (9d)**

(V154-hein1340)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.03 g (17.0 mmol) *D,L*-4-Amino-3-hydroxybuttersäure und 2.52 g (17.0 mmol) Phthalsäureanhydrid 2.88 g (11.6 mmol, 68 %) *N*-(2-Hydroxy-3-carboxypropyl)-phthalimid **9d** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 112 - 115 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 2.38 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.56-3.74 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 4.20-4.25 (m, 1 H, CH), 7.66 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.75 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 39.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 43.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 65.1 (d, 1 C, CH), 122.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 167.8 (s, 1 C, NCO), 172.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> \* 1 H<sub>2</sub>O<sup>[\*]</sup>, M = 267.24 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 55.60 % H 5.05 % N 5.40 %

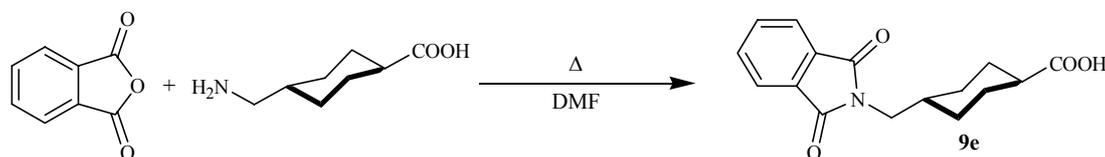
gef.: C 56.00 % H 4.48 % N 5.43 %

\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 1 Äquivalente Kristallwasser enthält.

*Versuch 49*

***trans*-4-Phthalimidomethylcyclohexan-1-carbonsäure (9e)**

(V37-hein0112)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.36 g (15.0 mmol) *trans*-4-Aminomethylcyclohexan-1-carbonsäure und 2.22 g (15.0 mmol) Phthalsäureanhydrid 3.41 g (12.0 mmol, 79 %) *trans*-4-Phthalimidomethylcyclohexan-1-carbonsäure **9e** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 190 - 191 °C (Lit.: 191 - 192 °C <sup>[62]</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.00-1.12 (dt, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.31-1.44 (dt, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.77 (verd. m, 1 H, CHCO<sub>2</sub>), 1.79 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.02 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.19-2.30 (tt, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1 H, CH), 3.51 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.69 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.83 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

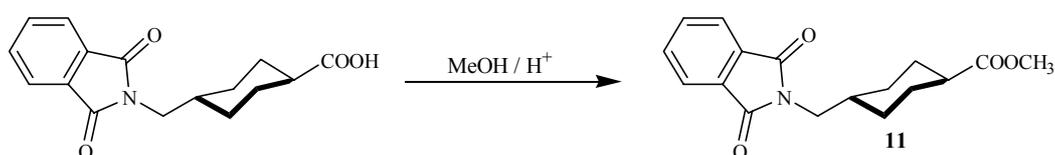
$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 28.5 (t, 2 C, 2  $\text{CH}_2$ ), 30.1 (t, 2 C, 2  $\text{CH}_2$ ), 36.8 (d, 1 C, CH), 43.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 44.1 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 123.7 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.4 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 134.4 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 169.1 (s, 2 C,  $\text{NCO}$ ), 181.5 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

Versuch 50

***trans*-4-Phthalimidomethylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester (11)**

(V38-hein0113)



1.50 g (5.22 mmol) *trans*-4-Phthalimidomethylcyclohexan-1-carbonsäure wurden in 150 ml abs. MeOH gelöst. Danach gab man 1 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  hinzu, erhitze 5 h zum Rückfluß, lies auf R.T. abkühlen und rührte über Nacht. Nach Zugabe von Wasser wurde das Methanol weitgehend am Rotationsverdampfer entfernt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5 %-iger  $\text{NaHCO}_3$  und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel entfernt, der verbleibende Rückstand in Aceton aufgenommen und im Eisschrank zur Kristallisation gebracht. Man erhielt 1.52 g (5.06 mmol, 97 %) *trans*-4-Phthalimidomethylcyclohexan-1-carbonsäuremethylester **11** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 122 - 123 °C

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 0.97-1.11 (dt,  $^3\text{J} = 3.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.29-1.43 (dt,  $^3\text{J} = 3.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.74 (verd. m, 1 H,  $\text{CHCO}_2$ ), 1.76 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.98 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.16-2.27 (tt,  $^3\text{J} = 3.5$  Hz, 1 H, CH), 3.50 (d,  $^3\text{J} = 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.62 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 7.68 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.82 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

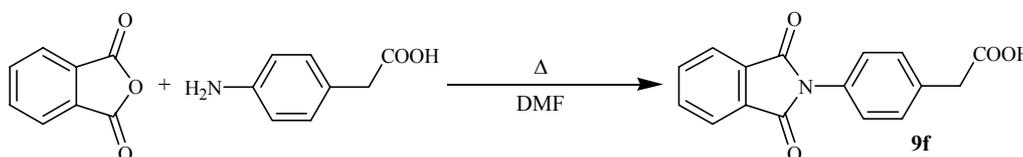
$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 27.8 (t, 2 C, 2  $\text{CH}_2$ ), 29.3 (t, 2 C, 2  $\text{CH}_2$ ), 36.0 (d, 1 C, CH), 42.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 43.3 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 51.1 (q, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 122.9 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.5 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.5 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 168.2 (s, 2 C, NCO), 175.7 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

### Versuch 51

#### *N*-Phthaloylamino-*p*-phenylelessigsäure (9f)

(V103-hein0806)



Nach AAV 4 erhielt man aus 4.54 g (30.0 mmol) 4-Aminophenylelessigsäure und 4.44 g (30.0 mmol) Phthalsäureanhydrid 6.84 g (24.0 mmol, 81 %) *N*-Phthaloylamino-*p*-phenylelessigsäure **9f** als gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 255 °C

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 3.59 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 7.33 (q,  $^3J = 7.5, 8.5$  Hz, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.80 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.88 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

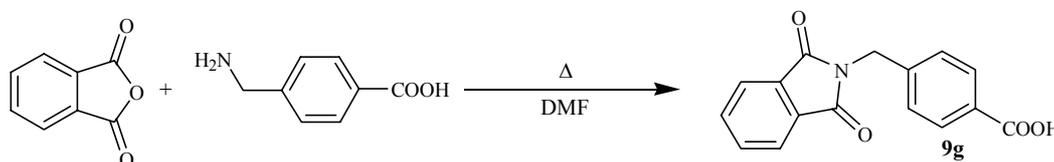
$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 40.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 123.2 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{PhI}}$ ), 126.4 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.6 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.1 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 131.2 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qPhI}}$ ), 134.2 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{PhI}}$ ), 134.5 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 166.6 (s, 2 C, NCO), 172.3 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

### Versuch 52

#### *N*-Phthaloyl-4-aminomethylbenzoesäure (9g)

(V105-hein0807)



Nach AAV 4 erhielt man aus 4.54 g (30.0 mmol) 4-Aminomethylbenzoesäure und 4.44 g (30.0 mmol) Phthalsäureanhydrid 6.86 g (24.0 mmol, 81 %) *N*-Phthaloylaminomethylbenzoesäure **9g** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 210 - 211 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 4.80 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.71 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.79 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.88 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>).

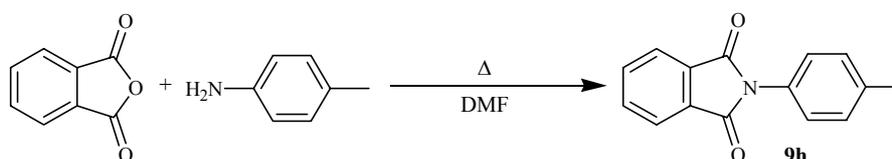
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 40.6 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 122.9 (d, 2 C, CH<sub>PhT</sub>), 127.3 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 129.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 130.0 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 131.4 (s, 2 C, C<sub>qPhT</sub>), 133.9 (d, 2 C, CH<sub>PhT</sub>), 140.7 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 167.1 (s, 2 C, NCO), 167.2 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 53

#### 2-*p*-Tolyloindol-1,3-dion(**9h**)

(V125-hein0976)



Nach AAV 4 erhielt man aus 7.41 g (50.0 mmol) *p*-Toluidin und 5.36 g (50.0 mmol) Phthalsäureanhydrid 5.54 g (23.0 mmol, 47 %) *N*-Methylphthalimid **9h** als beigen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 202 - 203 °C (Lit.: 204 °C <sup>[109]</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 2.39 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.29 (s, 4 H, H<sub>arom</sub>), 7.75 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.93 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

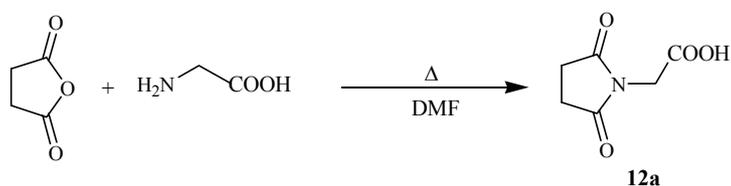
δ (ppm) = 21.2 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 123.6 (d, 2 C, CH<sub>PhT</sub>), 126.4 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.9 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 129.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.8 (s, 2 C, C<sub>qPhT</sub>), 134.3 (d, 2 C, CH<sub>PhT</sub>), 138.1 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 167.4 (s, 2 C, NCO).

## 6.3.5 Synthese der Succinimidoalkylcarbonsäuren

Versuch 54

***N*-Succinylglycin (12a)**

(P6-V8-heinP621)



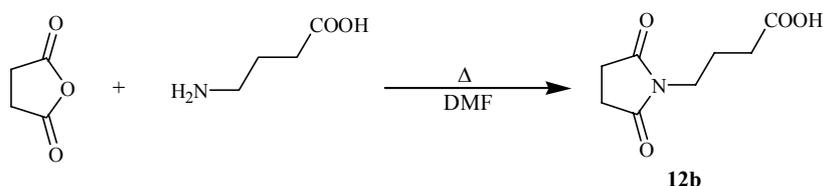
Nach AAV 6 erhielt man aus 3.80 g (49.0 mmol) Glycin und 5.00 g (49.0 mmol) Bernsteinsäureanhydrid 4.70 g (29.9 mmol, 61%) *N*-Succinylglycin **12a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 108 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)δ (ppm) = 2.70 (s, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 4.05 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>).**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)δ (ppm) = 26.6 (t, 2 C, 2 CH<sub>2</sub>), 40.0 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 166.7 (s, 2 C, CON), 174.9 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

Versuch 55

***N*-Succinyl- $\gamma$ -aminobuttersäure (12b)**

(P6-V3-hein0942)



Nach AAV 6 erhielt man aus 5.10 g (46.0 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäure und 4.60 g (46.0 mmol) Bernsteinsäureanhydrid 7.00 g (37.9 mmol, 82%) *N*-Succinyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **12b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 100 - 102 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.74 (quin, <sup>3</sup>J = 7.2, Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.16 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.59 (s, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3.42 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

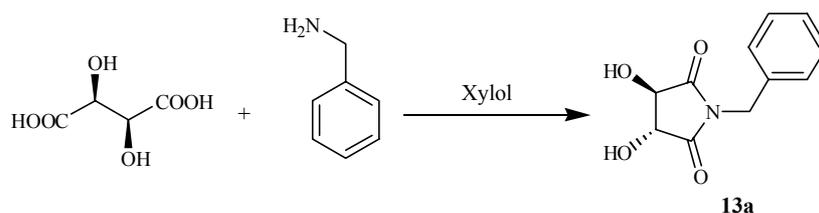
δ (ppm) = 22.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.8 (t, 2 C, 2 CH<sub>2</sub>), 31.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 37.6 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 171.7 (s, 2 C, CON), 174.0 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### 6.3.6 Synthese der Weinsäureimide

Versuch 56

**(3*R*,4*R*)-1-Benzyl-3,4,-dihydroxy-2,5-pyrrolidinon (13a)**

(V4-hein0006)



Nach AAV 7 erhielt man aus 30.0 g (200 mmol) *L*-Weinsäure und 22.0 ml (200 mmol) Benzylamin 21.0 g (95.0 mmol, 46%) (3*R*,4*R*)-1-Benzyl-3,4,-dihydroxy-2,5-pyrrolidinon **13a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 197 - 198 °C (Lit.: 196 - 198 °C [83])

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : +142.8° (Methanol, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 4.36 (dd, <sup>3</sup>J = 1.6, 6.7 Hz, 2 H, 2 CH), 4.48 (d, <sup>3</sup>J = 15.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.60 (d, <sup>3</sup>J = 15.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.29 (dd, <sup>3</sup>J = 1.8, 6.9, Hz, 2 H, 2 OH), 7.29 (m, 5 H, H<sub>arom</sub>).

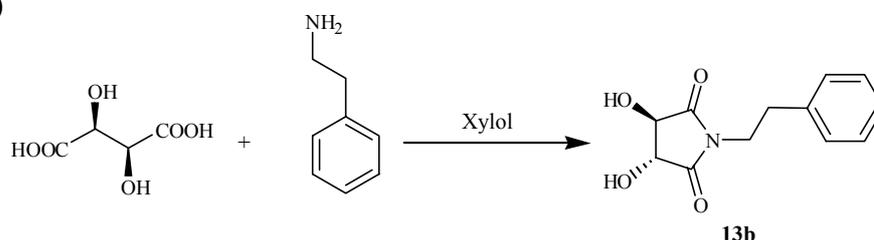
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 41.4 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 74.7 (d, 2 C, 2 CH), 127.7 (d, 3 C, CH<sub>arom</sub>), 128.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 136.2 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 174.8 (s, 2 C, NCO).

## Versuch 57

**(3*R*,4*R*)-1-(2-Phenylethyl)-3,4,-dihydroxy-2,5-pyrrolidinon (13b)**

(V5-hein0008)



Nach AAV 7 erhielt man aus 10.0 g (70.0 mmol) *L*-Weinsäure und 9.50 ml (70.0 mmol) Phenylethylamin 7.00 g (30.0 mmol, 43%) (3*R*,4*R*)-1-(2-Phenylethyl)-3,4,-dihydroxy-2,5-pyrrolidinon **13b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 192 – 193 °C (Lit.: 190 - 192 °C [83])

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : +151.1° (Methanol, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.78 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.50-3.64 (dt, <sup>3</sup>J = 3.4, 7.4 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 4.22 (d, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 2 H, 2 CH), 6.26 (s, 2 H, 2 OH), 7.19 (m, 5 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

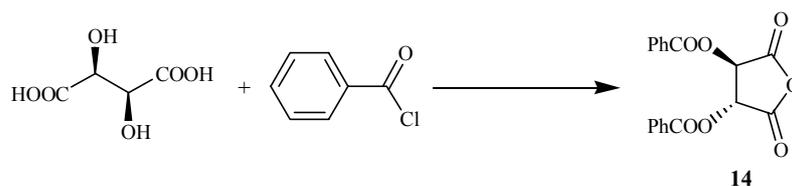
$\delta$  (ppm) = 33.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 39.2 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 74.5 (d, 2 C, 2 CH), 126.7 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 128.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.9 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 138.3 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 174.7 (s, 2 C, NCO).

### 6.3.7 Synthese der Dibenzoyl-*L*-weinsäureaminosäuren

## Versuch 58

**Dibenzoyl-*L*-weinsäureanhydrid (14)**<sup>[84a]</sup>

(P6-V2-heinP604)



75.1 g (500 mmol) *L*-Weinsäure und 186 ml (1.6 mol) Benzoylchlorid wurden 3h bei 150 °C gerührt, wobei sich ein Feststoff ausfiel. Nach Abkühlen wurde der Rückstand zweimal in 200 ml Benzol aufgenommen und 30 min. lang im Rückfluß gekocht. Das farblose Produkt wurde anschließend abgesaugt und mehrmals mit kaltem Benzol gewaschen. Nach umkristallisieren aus Xylol erhielt man 95.0 g (280 mmol, 56 %), Dibenzoyl-*L*-weinsäureanhydrid **14** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 172 - 173 °C (Lit.: 173 °C [84a])

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : +139.6° (Chloroform, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 6.25 (s, 2 H, 2 CH), 7.38-7.46 (m, 4 H, H<sub>arom</sub>), 7.52-7.62 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.99-8.04 (m, 4 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 70.8 (d, 1 C, CH), 71.9 (d, 1 C, CH), 126.7 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 127.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.9 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.2 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 129.0 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 129.3 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 133.6 (s, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 163.5 (s, 2 C, CO), 166.9 (s, 2 C, OCO).

**Elementaranalyse:** C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>, M = 340.29 g mol<sup>-1</sup>

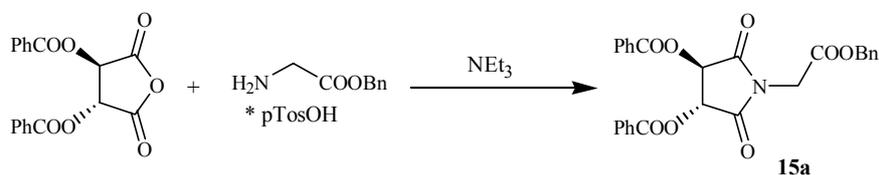
ber.: C 63.53 % H 3.55 %

gef.: C 63.55 % H 3.63 %

### Versuch 59

#### ((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäurebenzylester (**15a**)

(P6-V2aa-heinP622)



Nach AAV 8 wurden 10.1 g (30.0 mmol) Glycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat, 4.20 ml (30.0 mmol) Triethylamin, 10.3 g (30.0 mmol) Dibenzoyl-*L*-weinsäureanhydrid **14** und 4.50 ml (60.0 mmol) Thionylchlorid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit Hexan / Essigester (5:1) erhielt man 12.4 g (24.1 mmol, 80 %) ((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäurebenzylester **15a** als beigen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 86 - 88 °C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : +95.7° (Chloroform, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 4.46 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.18 (d, <sup>3</sup>J = 12.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.26 (d, <sup>3</sup>J = 12.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.01 (s, 2 H, 2 CH), 7.35 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.47 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 4 H, H<sub>arom</sub>), 7.60 (tt, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.08 (dd, <sup>3</sup>J = 1.4, 7.0 Hz, 4 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 40.0 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 67.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 73.2 (d, 2 C, 2 CH), 127.9 (s, 2 C, C<sub>q</sub><sub>arom</sub>), 128.4 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>OBn), 128.5 (d, 4 C, CH<sub>arom</sub>), 128.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>OBn), 128.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>OBn), 130.2 (d, 4 C, CH<sub>arom</sub>), 134.0 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 134.7 (s, 1 C, C<sub>q</sub><sub>arom</sub>OBn), 165.4 (s, 2 C, NCO), 165.7 (s, 2 C, OCO), 168.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>, M = 487.47 g mol<sup>-1</sup>

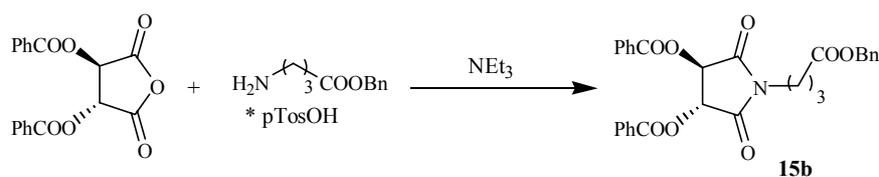
ber.: C 66.53 % H 4.34 % N 2.87 %

gef.: C 66.07 % H 4.50 % N 2.68 %

### Versuch 60

#### 4-((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-buttersäurebenzylester (**15b**)

(P6-V2a-heinP609)



Nach AAV 8 wurden 11.0 g (30.0 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat, 4.20 ml (30.0 mmol) Triethylamin, 10.3 g (30.0 mmol) Dibenzoyl-*L*-weinsäureanhydrid **14** und 4.50 ml (60.0 mmol) Thionylchlorid umgesetzt. Nach Zugabe von Methanol zum Rohprodukt erhielt man 8.5 g (16.0 mmol, 56 %) 4-((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-buttersäurebenzylester **15b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 97 - 98 °C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : +108.7° (Chloroform, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.04 (quin., <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.49 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.75 (dt, <sup>3</sup>J = 4.1, 6.6 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.13 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.82 (s, 2 H, 2 CH), 7.31 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.45 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 4 H, H<sub>arom</sub>), 7.60 (tt, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.05 (dd, <sup>3</sup>J = 1.3, 7.2 Hz, 4 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 22.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 31.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 38.9 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 66.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 73.5 (d, 2 C, 2 CH), 128.1 (s, 2 C, C<sub>q</sub>arom), 128.2 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>OBn), 128.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>OBn), 128.6 (d, 4 C, CH<sub>arom</sub>), 130.2 (d, 4 C, CH<sub>arom</sub>), 134.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>OBn), 138.5 (s, 1 C, C<sub>q</sub>aromOBn), 165.6 (s, 2 C, NCO), 169.5 (s, 2 C, OCO), 172.0 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>, M = 515.52 gmol<sup>-1</sup>

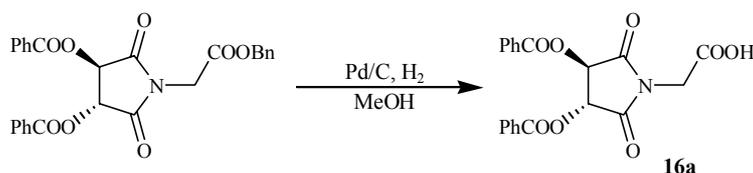
ber.: C 67.57 % H 4.89 % N 2.72 %

gef.: C 67.35 % H 4.99 % N 2.73 %

### Versuch 61

#### ((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäure (16a)

(TH-V168-hein1365)



Nach AAV 10 erhielt man aus 3.47 g (7.12 mmol) ((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäurebenzylester **15a** 2.31 g (5.81 mmol, 82 %) ((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäure **16a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 134 - 135 °C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : +113.1° (Chloroform, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 4.42 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 6.00 (s, 2 H, 2 CH), 7.45 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 4 H, H<sub>arom</sub>), 7.60 (tt, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.08 (d, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 4 H, H<sub>arom</sub>).

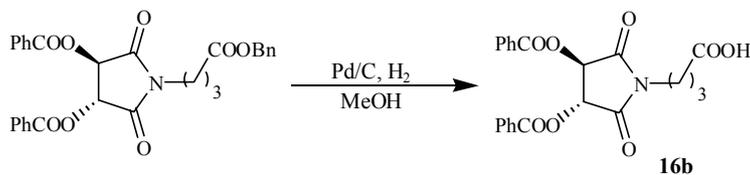
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 39.9 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 73.3 (d, 2 C, 2 CH), 128.0 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 128.6 (d, 4 C, CH<sub>arom</sub>), 130.2 (d, 4 C, CH<sub>arom</sub>), 134.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 165.5 (s, 2 C, NCO), 166.4 (s, 2 C, OCO), 168.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 62

#### 4-((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-buttersäure (**16b**)

(TH-V169-hein1366)



Nach AAV 10 erhielt man aus 3.00 g (5.82 mmol) 4-((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-buttersäurebenzylester **15b** 2.05 g (4.82 mmol, 83 %) 4-((3*R*,4*R*)-Dibenzoyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-buttersäure **16b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 53 °C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : +121.6° (Methanol, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 2.04 (quin., <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.44 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.75 (dt, <sup>3</sup>J = 5.4, 6.6 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.83 (s, 2 H, 2 CH), 7.45 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 4 H, H<sub>arom</sub>), 7.60 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.05 (dd, <sup>3</sup>J = 1.3, 7.2 Hz, 4 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

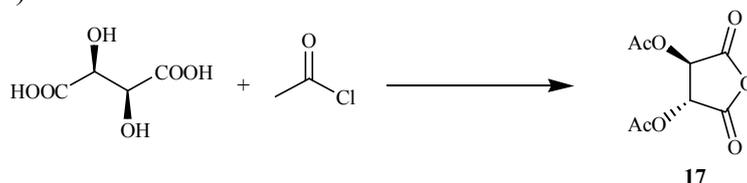
δ (ppm) = 23.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 31.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 39.3 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 73.9 (d, 2 C, 2 CH), 128.5 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 129.0 (d, 4 C, CH<sub>arom</sub>), 130.6 (d, 4 C, CH<sub>arom</sub>), 134.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 166.0 (s, 2 C, NCO), 170.0 (s, 2 C, OCO), 173.5 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

6.3.8 Synthese der Diacetyl-*L*-weinsäureaminosäuren

Versuch 63

Diacetyl-*L*-weinsäureanhydrid(17)<sup>[86]</sup>

(P6-V4-heinP601a)



22.7 g (150 mmol) *L*-Weinsäure wurden in 20 ml Eisessig gelöst und mit 67.5 ml (950 mmol) Acetylchlorid versetzt. Man rührt über Nacht und engt anschließend zur Trockene ein wobei man 16.4 g (75.9 mmol, 50 %) Diacetyl-*L*-weinsäureanhydrid **17** als farblosen Feststoff erhält.

**Schmelzpunkt:** 117 - 119 °C**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : -22.3° (Methanol, c=1)**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)
$$\delta \text{ (ppm)} = 2.21 \text{ (s, 6 H, 2 CH}_3\text{)}, 5.66 \text{ (s, 2 H, 2 CH)}.$$
**Elementaranalyse:** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>, M = 216.15 g mol<sup>-1</sup>

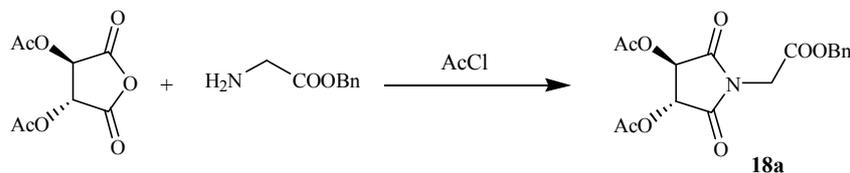
ber.: C 44.45 % H 3.73 %

gef.: C 43.74 % H 3.99 %

Versuch 64

**((3*R*,4*R*)-Diacetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäurebenzylester (18a)**

(P6-V7.2-heinP633)



Nach AAV 9 wurden 4.00 g (24.0 mmol) Glycinbenzylester, 5.00 g (23.0 mmol) Diacetyl-*L*-weinsäureanhydrid **17** und 17.0 ml ( 220 mmol) Acetylchlorid umgesetzt. Nach säulenchro-

matographischem Reinigung mit Hexan / Essigester (5:1) erhielt man 1.30 g (3.70 mmol, 16 %) ((3*R*,4*R*)-Diacetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäurebenzylester **18a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 126 - 127 °C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : +40.1° (Methanol, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.19 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 4.36 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.63 (s, 2 H, 2 CH), 7.34 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>).

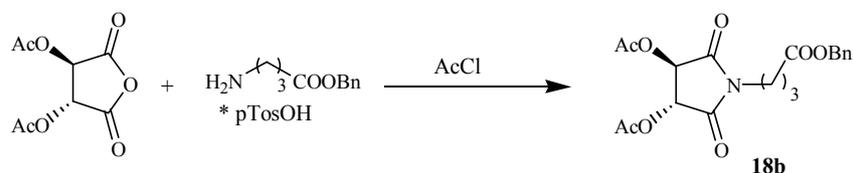
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 20.3 (q, 2 C, CH<sub>3</sub>), 39.9 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 68.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 72.6 (d, 2 C, 2 CH), 128.2 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.0 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 134.6 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 165.6 (s, 2 C, NCO), 168.5 (s, 2 C, OCO), 169.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

#### Versuch 65

#### 4-((3*R*,4*R*)-Diacetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-buttersäurebenzylester (**18b**)

(P6-V4a-heinP612)



Nach AAV 9 wurden 10.4 g (29.0 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat, 6.40 g (29.0 mmol) Diacetyl-*L*-weinsäureanhydrid **17** und 60.0 ml (840 mmol) Acetylchlorid umgesetzt. Nach säulenchromatographischem Reinigung mit Hexan / Essigester (1:10) erhielt man 12.6 g (32.2 mmol, 22 %) 4-((3*R*,4*R*)-Diacetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-buttersäurebenzylester **18b** als braunes Öl.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : +7.7° (Methanol, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.80 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.99 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.36 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.21 (dt, <sup>3</sup>J = 5.9, 6.9 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.06 (s, 2 H, 2 CH), 5.63 (s, 2 H, 2 CH), 7.29 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>).

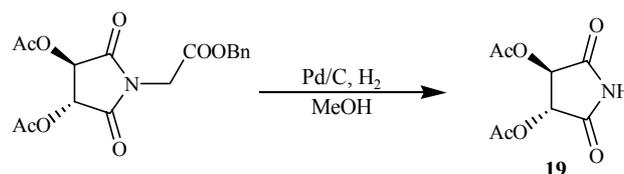
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 20.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 24.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31.6 (q, 2 C, 2 CH<sub>3</sub>), 39.0 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 60.3 (d, 2 C, 2 CH), 66.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 128.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 128.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.7 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 171.1 (s, 2 C, NCO), 173.2 (s, 2 C, OCO), 175.2 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 66

#### (3*R*,4*R*)-Diacetoxy-2,5-dioxopyrrolidin (19)

(TH-V170-hein1367)



Nach AAV 10 erhielt man aus 300 mg (0.83 mmol) ((3*R*,4*R*)-Diacetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäurebenzylester **18a** 126 mg (0.59 mmol, 71 %) (3*R*,4*R*)-Diacetoxy-2,5-dioxopyrrolidin **19** als grauen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 105 - 106 °C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : +71.1° (Methanol, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Aceton-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 2.11 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 5.64 (s, 2 H, 2 CH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Aceton-d<sub>6</sub>)

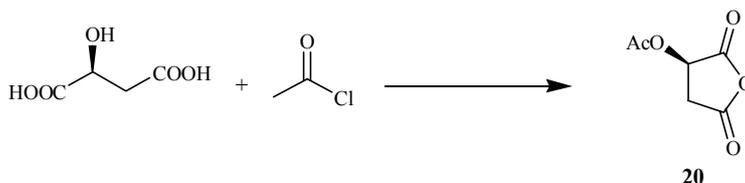
δ (ppm) = 20.1 (q, 2 C, CH<sub>3</sub>), 72.6 (d, 2 C, 2 CH), 168.9 (s, 2 C, NCO), 169.8 (s, 2 C, OCO).

## 6.3.9 Synthese der Acetyläpfelsäureaminosäuren

Versuch 67

Acetyläpfelsäureanhydrid (**20**)<sup>[87]</sup>

(P6-V5-heinP608)



Eine Lösung aus 20.0 g (150 mmol) *R*-(+)-Äpfelsäure in 155 ml Acetylchlorid wurde 4h lang im Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde auf R.T. abgekühlt und überschüssiges Acetylchlorid im Vakuum entfernt. Man erhielt 13.6 g (88.7 mmol, 57 %) Acetyläpfelsäureanhydrid **20** als gelb-grünes Öl.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  :  $-4.2^\circ$  (Methanol,  $c=1$ )

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.00 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.82 (dd, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.21 (dd, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 5.35 (dd, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz 1 H, CH).

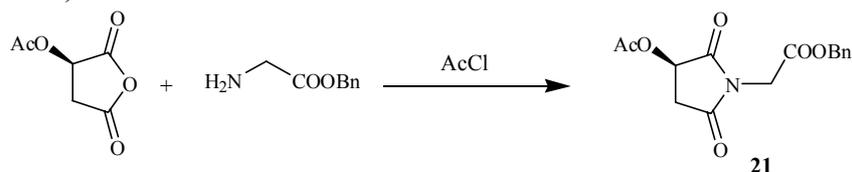
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 19.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 34.3 (d, 1 C, CH), 67.6 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 167.2 (s, 1 C, NCO), 168.4 (s, 1 C, NCO), 169.7 (s, 2 C, OCO).

Versuch 68

((*3R*)-Acetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäurebenzylester (**21**)<sup>[87]</sup>

(P6-V5a-heinP642)



3.00 g (19.0 mmol) Acetyläpfelsäureanhydrid **20** wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 3.60 g (23.0 mmol) Glycinbenzylester gelöst in 4 ml Dichlormethan hinzugegeben. Die Mischung wurde anschließend 3h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf R.T. wurde überschüssiges Lösungsmittel abrotiert und der ölige Rückstand in 40 ml Acetylchlorid gelöst. Nach 2.5h unter Rückfluß wurde überschüssiges Acetylchlorid abrotiert und nach säulenchromatographischer Reinigung mit Toluol / Essigester (2:1) erhielt man 4.60 g (15.2 mmol, 80 %) ((3*R*)-Acetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäurebenzylester **21** als gelbes Öl.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : -10.1° (Methanol, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.14 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.69 (dd, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.20 (dd, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.32 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.52 (dd, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1 H, CH), 7.32 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>).

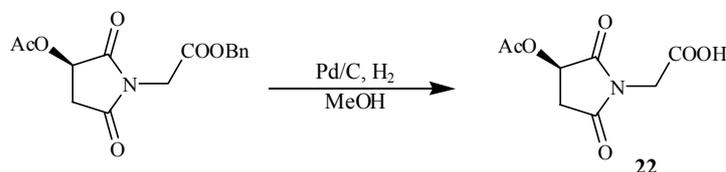
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 20.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.7 (d, 1 C, CH), 39.6 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 67.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 67.7 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 128.3 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 128.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 134.7 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 166.0 (s, 1 C, NCO), 169.7 (s, 1 C, NCO), 172.2 (s, 1 C, OCO), 172.5 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 69

#### ((3*R*)-Acetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäure (**22**)

(TH-V172-hein1369)



Nach AAV 10 erhielt man aus 1.56 g (5.11 mmol) ((3*R*)-Acetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäurebenzylester **21** 0.90 g (4.18 mmol, 82 %) ((3*R*)-Acetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäure **22** als oranges Öl.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : -14.2° (Methanol, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Aceton-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.07 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.68 (dd, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.19 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.19 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.56 (dd, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1 H, CH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Aceton-d<sub>6</sub>)

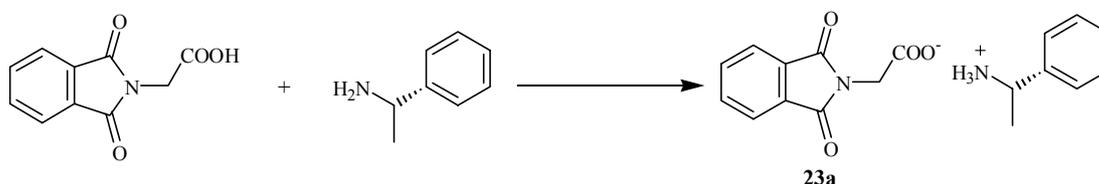
$\delta$  (ppm) = 20.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.7 (d, 1 C, CH), 39.6 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 67.9 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 168.1 (s, 1 C, NCO), 170.0 (s, 1 C, NCO), 173.2 (s, 1 C, OCO), 173.4 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## 6.3.10 Synthese der Ausgangsbedingungen für die Festkörperbelichtungen

Versuch 70

**S-Phenylethylammoniumsalz von N-Phthaloylglycin (23a)**

(TH-hein1445)



2.06 g (10.0 mmol) *N*-Phthaloylglycin **9a** wurden in 20 ml Aceton gelöst und 1.30 ml (10.0 mmol) *S*-Phenylethylamin hinzugegeben, wonach das Ammoniumsalz sofort ausfiel. Man kristallisierte aus Aceton um und erhielt 2.88 g (8.82 mmol, 88 %) des *R*-Phenylethylammoniumsalzes von *N*-Phthaloylglycin **23a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 123 °C**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : +22.5° (Methanol,  $c=1$ )**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, D<sub>2</sub>O/Aceton-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.55 (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 4.45 (q,  $^3J = 6.9$  Hz, 1 H, CH), 7.29-7.41 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.60-7.76 (m, 4 H, H<sub>arom</sub>).

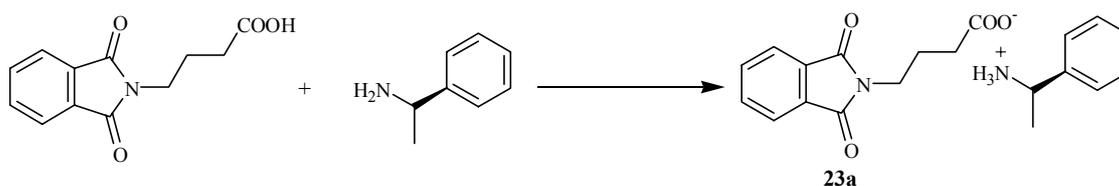
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, D<sub>2</sub>O/Aceton-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 20.2 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 41.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 51.3 (d, 1 C, CH), 123.7 (d, 2 C, CH<sub>aromPhT</sub>), 127.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 129.3 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.3 (s, 2 C, C<sub>qaromPhT</sub>), 135.0 (d, 2 C, CH<sub>aromPhT</sub>), 138.8 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 169.6 (s, 2 C, NCO), 172.9 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

Versuch 71

**R-Phenylethylammoniumsalz von N-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure (23b)**

(V53-hein0211)



2.34 g (10.0 mmol) *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **9b** wurden in 20 ml Aceton gelöst und 1.30 ml (10.0 mmol) *R*-Phenylethylamin hinzugegeben, wonach das Ammoniumsalz sofort ausfiel. Man kristallisierte aus Aceton um und erhielt 2.10 g (6.00 mmol, 60 %) des *R*-Phenylethylammoniumsalzes von *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **23b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 145 °C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : +3.5° (Methanol, c=1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.42 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.66 (quin, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.91 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.50 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 4.15 (q, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1 H, CH), 7.13-7.31 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.37 (br. s, 3 H, NH), 7.60 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.73 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

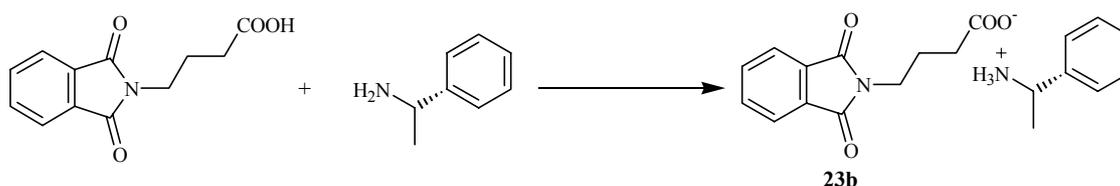
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 22.4 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 24.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 37.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 50.9 (d, 1 C, CH), 123.1 (d, 2 C, CH<sub>aromPht</sub>), 126.3 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 128.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.1 (s, 2 C, C<sub>qaromPht</sub>), 133.8 (d, 2 C, CH<sub>aromPht</sub>), 141.6 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 168.3 (s, 2 C, NCO), 178.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 72

#### ***S*-Phenylethylammoniumsalz von *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure (**23c**)**

(V54-hein0214)



2.34 g (10.0 mmol) *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **9b** wurden in 20 ml Aceton gelöst und 1.30 ml (10.0 mmol) *S*-Phenylethylamin hinzugegeben, wonach das Ammoniumsalz sofort ausfiel. Man kristallisierte aus Aceton um und erhielt 2.60 g (7.30 mmol, 73 %) des *S*-Phenylethylammoniumsalzes von *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **23c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 148 °C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} : -3.5^\circ$  (Methanol,  $c=1$ )

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 1.51 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.77 (quin,  $^3J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.06 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.60 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.24 (q,  $^3J = 6.6$  Hz, 1 H, CH), 6.90 (br. s, 3 H, NH), 7.22-7.37 (br. m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.68 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.80 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

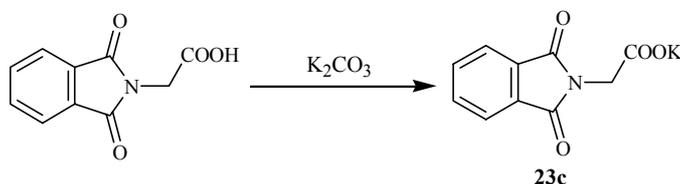
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 22.4 (q, 1 C,  $\text{CH}_3$ ), 24.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 33.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 37.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 51.1 (d, 1 C, CH), 123.1 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{aromPhT}}$ ), 126.3 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.0 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.8 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.1 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qaromPhT}}$ ), 133.8 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{aromPhT}}$ ), 141.6 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 168.3 (s, 2 C, NCO), 178.7 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

### Versuch 73

#### Kaliumsalz von *N*-Phthaloylglycin (**23d**)

(P2-hein1357)



2.05 g (10.0 mmol) *N*-Phthaloylglycin **9a** wurden in 5 ml Wasser suspendiert und leicht erwärmt. Nun wurden 621 mg (10.0 mmol) Kaliumcarbonat hinzugegeben, wonach die Phthaloylaminosäure in Lösung ging. Man gab nun vorsichtig kleine Portionen Ethanol hinzu wobei das Kaliumsalz ausfiel. Man erhielt 729 mg (3.00 mmol, 30 %) des Kaliumsalzes von *N*-Phthaloylglycin **23d** als farblosen Feststoff.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 4.24 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 7.68 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.73 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

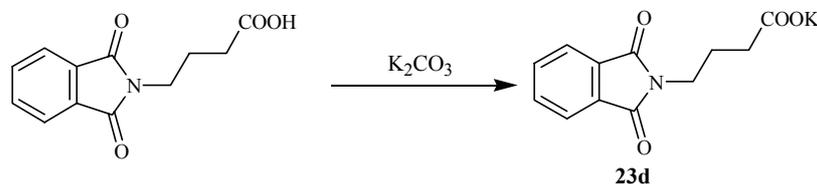
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 42.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 125.1 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 133.0 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 136.4 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 171.6 (s, 2 C, NCO), 175.9 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

## Versuch 74

**Kaliumsalz von *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure (23e)**

(P2-hein1358)



2.33 g (10.0 mmol) *N*-Phthaloylglycin **9b** wurden in 5 ml Wasser suspendiert und leicht erwärmt. Nun wurden 621 mg (10.0 mmol) Kaliumcarbonat hinzugegeben, wonach die Phthaloylaminosäure in Lösung ging. Man gab nun vorsichtig kleine Portionen Ethanol hinzu wobei das Kaliumsalz ausfiel. Man erhielt 921 mg (3.40 mmol, 34 %) des Kaliumsalzes von *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **23e** als farblosen Feststoff.

 **$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.69 (q,  $^3\text{J} = 6.7$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.05 (t,  $^3\text{J} = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.43 (t,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.57 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

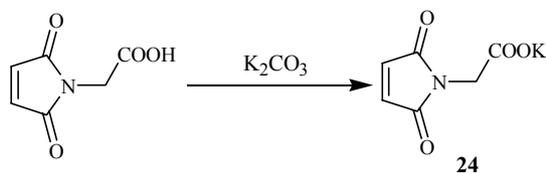
 **$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 26.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 36.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 39.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 124.8 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.7 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 136.2 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 171.9 (s, 2 C,  $\text{NCO}$ ), 183.0 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

## Versuch 75

**Kaliumsalz von *N*-Maleoylglycin (24)**

(P2-hein0358)



1.55 g (10.0 mmol) *N*-Maleoylglycin **8a** wurden in 5 ml Wasser suspendiert und leicht erwärmt. Nun wurden 621 mg (10.0 mmol) Kaliumcarbonat hinzugegeben, wonach die Maleoylaminosäure in Lösung ging. Man gab nun vorsichtig kleine Portionen Ethanol hinzu wobei

das Kaliumsalz ausfiel. Man erhielt 1.28 g (6.60 mmol, 66 %) des Kaliumsalzes von *N*-Maleoylglycin **24** als farblosen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 4.13 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.11 (s, 2 H, 2 CH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 38.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 135.1 (d, 2 C, 2 CH), 169.1 (s, 2 C, NCO), 170.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## 6.4 Photochemische Reaktionen

### 6.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Belichtung von Maleimiden und Phthalimiden

##### (AAV-11)

Die Maleimide bzw. Phthalimide werden mit einem halbem Äquivalent Kaliumcarbonat in einem Wasser/Acetonitril bzw. Aceton Gemisch gerührt, bis das komplette Ausgangsmaterial in Lösung geht (gegebenenfalls wird auf max. 50°C erhitzt). Die Lösung wird bei 300 nm in einem Rayonet Photoreaktor (Pyrex) unter Wasserkühlung und Durchleiten eines schwachen Stickstoffstromes belichtet. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung dreimal mit Methylenechlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen (I) über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Falls erforderlich wurde eine weitere Aufreinigung mittels Säulenchromatographie durchgeführt.

Um polare Produktanteile zu isolieren wurde die wäßrige Phase (aus der CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extraktion) wird mit HCl<sub>konz</sub> auf pH = 1 gebracht und anschließend dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen (II) werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Belichtung von Succinimiden (AAV-12)

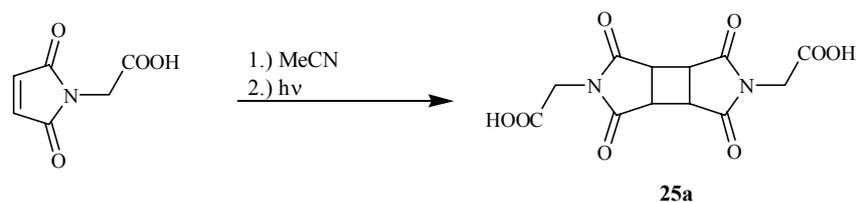
Die Succinimide werden mit einem halbem Äquivalent Kaliumcarbonat in Acetonitril bzw. in einem Acetonitril/Wasser Gemisch gerührt, bis das komplette Ausgangsmaterial in Lösung geht (gegebenenfalls wird auf max. 50°C erhitzt). Die Lösung wird bei 254 nm in einem Rayonet Photoreaktor (Quarz) unter Wasserkühlung und Durchleiten eines schwachen Stickstoffstromes belichtet. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung dreimal mit Methylenechlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen (I) über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Falls erforderlich wurde eine weitere Aufreinigung mittels Säulenchromatographie durchgeführt.

Um polare Produktanteile zu isolieren wurde die wäßrige Phase (aus der CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extraktion) wird mit HCl<sub>konz</sub> auf pH = 1 gebracht und anschließend dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen (II) werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

## 6.4.2 Photochemische Reaktionen der Maleimide

*Versuch 75***Belichtung von Mal-Gly-OH (8a)*****cis*-(5-Carboxymethyl-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl)-essigsäure (25a)**

(TH-V115-hein0949)



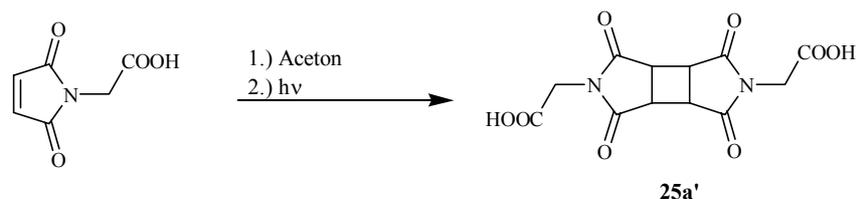
Nach AAV 11 wurden 100 mg (0.64 mmol) Mal-Gly-OH **8a** in 110 ml Acetonitril 4 h belichtet. Es wurde keine Extraktionen zur Aufreinigung durchgeführt. Man erhielt direkt nach Entfernen des Lösungsmittels 127 mg (0.41 mmol, 64 %) (5-Carboxymethyl-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl)-essigsäure **25a** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, D<sub>2</sub>O/DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  (ppm) = 3.60 (s, 4 H, 4 CH), 4.34 (s, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, D<sub>2</sub>O/DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  (ppm) = 38.3 (d, 4 C, 4 CH), 42.6 (t, 2 C, 2 CH<sub>2</sub>), 171.1 (s, 2 C, 2 CO<sub>2</sub>), 177.5 (s, 4 C, 4 CO).

## Versuch 76

Belichtung von Mal-Gly-OH (**8a**)**cis-(5-Carboxymethyl-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl)-essigsäure (**25a'**)**

(TH-V115-hein0950)



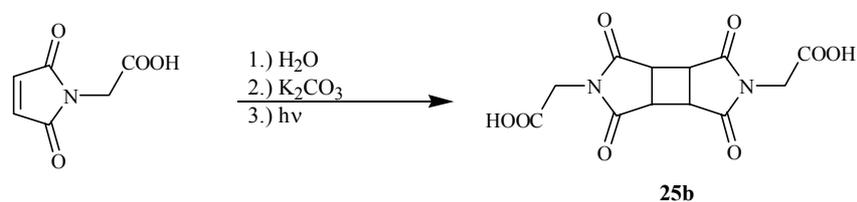
Nach AAV 11 wurden 100 mg (0.64 mmol) Mal-Gly-OH **8a** in 110 ml Aceton 6 h belichtet. Es wurde keine Extraktionen zur Aufreinigung durchgeführt. Man erhielt direkt nach Entfernen des Lösungsmittels 95.0 mg (0.31 mmol, 48 %) (5-Carboxymethyl-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl)-essigsäure **25a'** als gelbes Öl.

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit denen aus Versuch 75 überein.

## Versuch 77

Belichtung von Mal-Gly-OH (**8a**)**cis-(5-Carboxymethyl-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl)-essigsäure (**25b**)**

(TH-V94-hein0945)



Nach AAV 11 wurden 95.4 mg (0.61 mmol) Mal-Gly-OH **8a** und 42.9 mg (0.31 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Wasser 5 h belichtet. Man erhielt 114 mg (0.37 mmol, 60 %)

(5-Carboxymethyl-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl)-essigsäure **25b** als gelbes Öl.

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, D<sub>2</sub>O)\*

δ (ppm) = 3.93 (s, 4 H, 4 CH), 4.71 (s, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

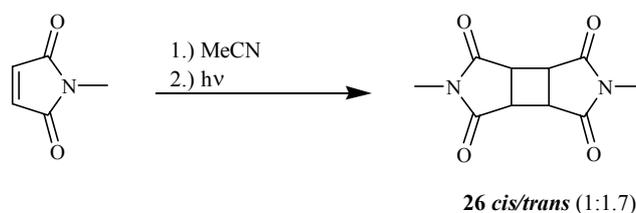
\* Verwendung eines anderen Lösungsmittel im Vergleich zu Versuchen 75 und 76

Versuch 78

**Belichtung von *N*-Methylmaleimid (**8m**)**

***cis/trans*-2,5-Dimethyltetrahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-1,3,4,6-tetraon (**26**)**

(TH-V93-hein0791)



Nach AAV 11 wurden 222 mg (2.00 mmol) *N*-Methylmaleimid **8m** in 50 ml Acetonitril 24 h belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 378 mg (1.70 mmol, 85 %) 2,5-Dimethyltetrahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-1,3,4,6-tetraon **26 *cis/trans* (1:1.7)** als farblosen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 2.85 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> *cis*), 2.98 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> *trans*), 3.35 (s, 4 H, 4 CH, *trans*), 3.74 (s, 4 H, 4 CH, *cis*).

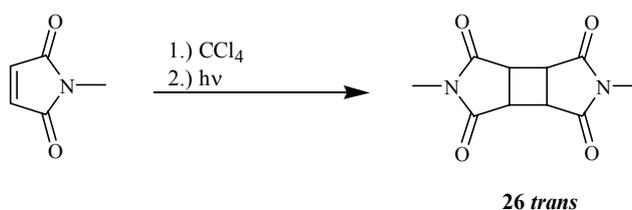
<sup>13</sup>C-NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 24.5 (q, 2 C, 2 CH<sub>3</sub>, *cis*), 25.0 (q, 2 C, 2 CH<sub>3</sub>, *trans*), 38.6 (d, 4 C, 4 CH, *cis*), 38.3 (d, 4 C, 4 CH, *trans*), 173.7 (s, 4 C, 4 CO, *cis*), 174.7 (s, 4 C, 4 CO, *trans*).

## Versuch 79

Belichtung von *N*-Methylmaleimid (**8m**)*trans*-2,5-Dimethyltetrahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-1,3,4,6-tetraon (**26**)

(TH-V93-hein0809)



Nach AAV 11 wurden 222 mg (2.00 mmol) *N*-Methylmaleimid **8m** in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff 24 h belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 390 mg (1.76 mmol, 88 %) 2,5-Dimethyltetrahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-1,3,4,6-tetraon **26 trans** als farblosen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 2.94 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 3.33 (s, 4 H, 4 CH).

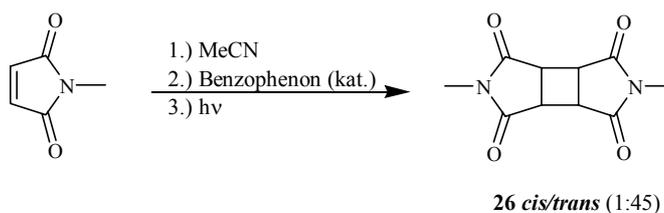
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 24.8 (q, 2 C, 2 CH<sub>3</sub>), 40.8 (d, 4 C, 4 CH), 175.1 (s, 4 C, 4 CO).

## Versuch 80

Belichtung von *N*-Methylmaleimid (**8m**)*cis/trans*-2,5-Dimethyltetrahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-1,3,4,6-tetraon (**26**)

(TH-V93-hein0939)



Nach AAV 11 wurden 222 mg (2.00 mmol) *N*-Methylmaleimid **8m** in 50 ml Acetonitril mit einer katalytischen Menge Benzophenon 24 h belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 378 mg (1.70 mmol, 85 %) 2,5-Dimethyltetrahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-1,3,4,6-tetraon **26** *cis/trans* (1:45) als farblosen Feststoff.

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit denen aus Versuch 79 überein.

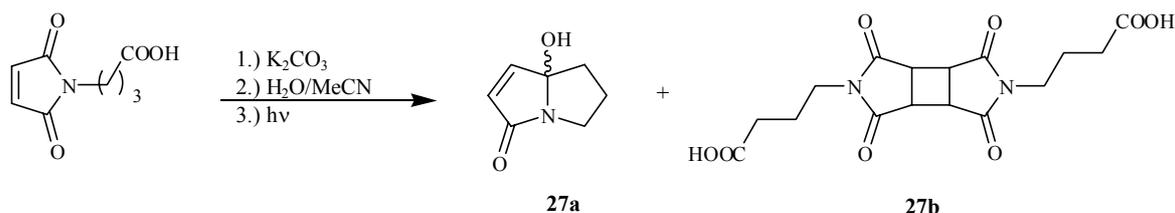
### Versuch 81

#### Belichtung von Mal- $\gamma$ Abu-OH (**8d**)

#### 7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on (**27a**)

#### 4-[5-(3-Carboxypropyl)-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl]-buttersäure (**27b**)

(TH-V16-hein0076, TH-V16-hein0074a)



Nach AAV 11 wurden 751 mg (4.10 mmol) Mal- $\gamma$ Abu-OH **8d** und 283 mg (2.05 mmol) Kaliumcarbonat in 200 ml Wasser/Acetonitril (1:1) 18 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 220 mg (1.32 mmol, 38 %) 7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on **27a** als farblosen Feststoff und aus der Extraktion der wässrigen Phase 438 mg (1.19 mmol, 29 %) 4-[5-(3-Carboxypropyl)-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl]-buttersäure **27b** als farbloses Öl.

**Schmelzpunkt** : 93 -94 °C (Lit.: 94 - 95 °C)<sup>[110]</sup>

**Cyclisierungsprodukt (27a) : Extraktion Org.-Phase****<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.47-1.58 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.96 (ddd, <sup>3</sup>J = 2.0, 7.0, 12.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.12 - 2.24 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.38 - 2.54 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.16 (ddd, <sup>3</sup>J = 3.1, 8.1, 16.6 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.34 (ddd, <sup>3</sup>J = 2.5, 8.6, 10.9 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 5.03 (d, <sup>3</sup>J = 1.3 Hz, 1 H, OH), 5.82 (d, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1 H, CH), 7.18 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, CH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 28.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH), 42.2 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 98.6 (s, 1 C, COH), 126.2 (d, 1 C, CH), 151.4 (d, 1 C, CH), 174.2 (s, 1 C, CON).

**[2+2]-Cycloadditionsprodukt (27b) : Extraktion H<sub>2</sub>O-Phase****<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

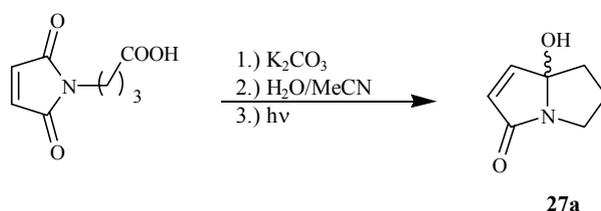
δ (ppm) = 1.79 (q, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.23 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.32 (s, 4 H, 4 CH), 3.49 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 4 H, 2 NCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 22.2 (t, 2 C, 2 CH<sub>2</sub>), 31.0 (t, 2 C, 2 CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 38.3 (t, 2 C, 2 NCH<sub>2</sub>), 40.9 (d, 4 C, 4 CH), 173.8 (s, 2 C, 2 CO<sub>2</sub>), 175.7 (s, 4 C, 4 CON).

*Versuch 82***Belichtung von Mal-γAbu-OH (8d)****7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on (27a)**

(TH-V16-hein0042)



Nach AAV 11 wurden 60.4 mg (0.33 mmol) Mal-γAbu-OH **8d** und 22.8 mg (0.17 mmol) Kaliumcarbonat in 200 ml Wasser/Acetonitril (1:1) 18 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 27.6 mg (0.20 mmol, 61 %) 7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on **27a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 93 -94 °C (Lit.: 94 - 95 °C)<sup>[110]</sup>

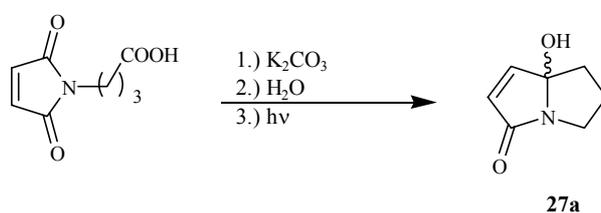
Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit denen aus Versuch 81 überein.

*Versuch 83*

**Belichtung von Mal- $\gamma$ Abu-OH (8d)**

**7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on (27a)**

(TH-V109-hein0814)



Nach AAV 11 wurden 113 mg (0.62 mmol) Mal- $\gamma$ Abu-OH **8d** und 42.9 mg (0.31 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Wasser 5 h belichtet. Man erhielt 69.0 mg (0.50 mmol, 80 %) 7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on **27a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 93 -94 °C (Lit.: 94 - 95 °C)<sup>[110]</sup>

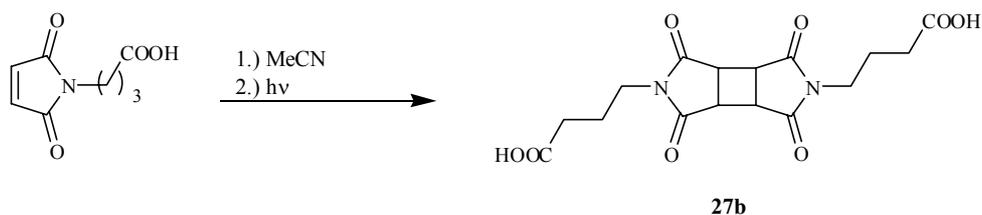
Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit denen aus Versuch 81 überein.

*Versuch 84*

**Belichtung von Mal- $\gamma$ Abu-OH (8d)**

**4-[5-(3-Carboxypropyl)-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl]-buttersäure (27b)**

(TH-V30-hein0873)



Nach AAV 11 wurden 157 mg (0.86 mmol) Mal- $\gamma$ Abu-OH **8d** in 200 ml Acetonitril 14 h belichtet. Man erhielt nach Entfernen des Lösungsmittels und rotationschromatographischer Reinigung an Methanol/Methylenchlorid (1:7) 258 mg (0.71 mmol, 82 %) 4-[5-(3-Carboxypropyl)-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl]-buttersäure **27b** als farbloses Öl.

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit denen aus Versuch 81 überein.

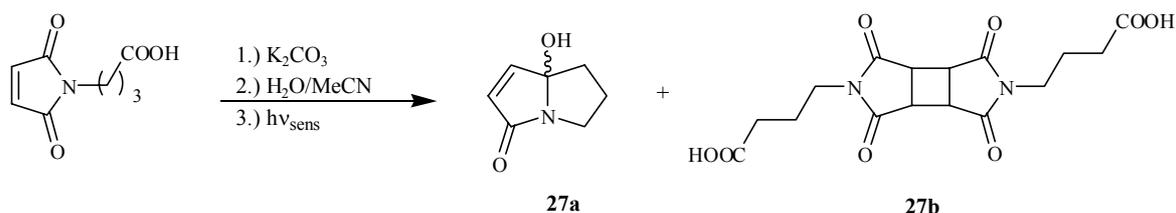
### Versuch 85

#### Belichtung von Mal- $\gamma$ Abu-OH (**8d**)

#### 7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on (**27a**)

#### 4-[5-(3-Carboxypropyl)-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl]-buttersäure (**27b**)

(TH- hein1450, TH-hein1451)



Nach AAV 11 wurden 376 mg (2.05 mmol) Mal- $\gamma$ Abu-OH **8d** und 142 mg (1.03 mmol) Kaliumcarbonat in 200 ml Wasser/Acetonitril (1:1) mit katalytischen Mengen Benzoylbenzoesäure 18 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 96 mg (0.67 mmol, 32 %) 7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on **27a** als farblosen Feststoff und aus der Extraktion der wässrigen Phase 450 mg (1.23 mmol, 60 %) 4-[5-(3-Carboxypropyl)-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl]-buttersäure **27b** als farbloses Öl.

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit denen aus Versuch 81 überein.

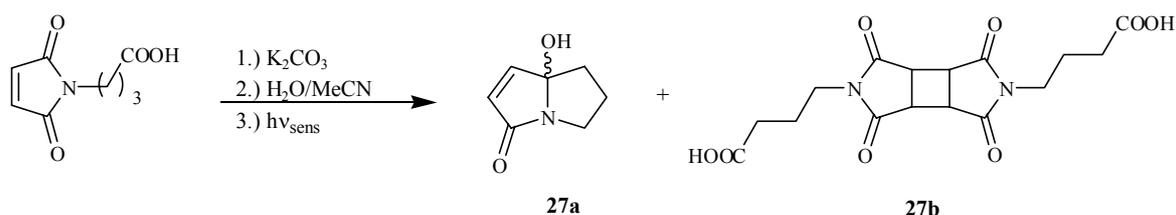
## Versuch 86

Belichtung von Mal- $\gamma$ Abu-OH (8d)

## 7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on (27a)

4-[5-(3-Carboxypropyl)-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl]-buttersäure (27b)

(TH-hein1450a, TH-hein1451a)



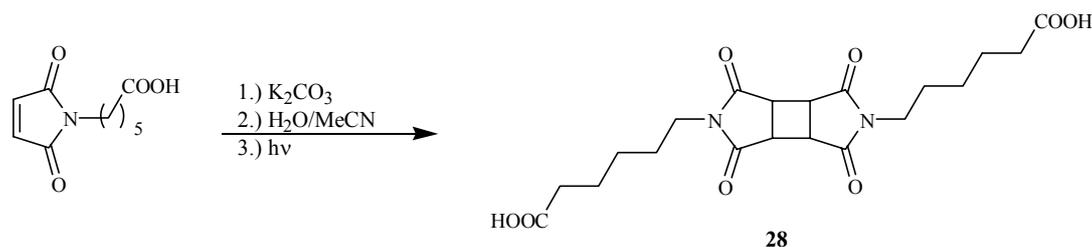
Nach AAV 11 wurden 376 mg (2.05 mmol) Mal- $\gamma$ Abu-OH **8d** und 142 mg (1.03 mmol) Kaliumcarbonat in 200 ml Wasser/Acetonitril (1:1) mit katalytischen Mengen Benzoylbenzoesäure 18 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 87 mg (0.62 mmol, 29 %) 7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on **27a** als farblosen Feststoff und aus der Extraktion der wässrigen Phase 585 mg (1.60 mmol, 78 %) 4-[5-(3-Carboxypropyl)-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl]-buttersäure **27b** als farbloses Öl.

Die  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR-Daten stimmen mit denen aus Versuch 81 überein.

## Versuch 87

Belichtung von Mal- $\epsilon$ Aca-OH (8e)6-[5-(5-Carboxypentyl)-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl]-hexansäure (28)

(Mal-Aca)



Nach AAV 11 wurden 100 mg (0.50 mmol) Mal- $\epsilon$ Aca-OH **8e** und 69.1 mg (0.25 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser/Acetonitril (1:1) 18 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 73.6 mg (0.18 mmol, 35 %) 6-[5-(5-Carboxypentyl)-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl]-hexansäure **28** als farbloses Öl.

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.20-1.28 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 1.44-1.53 (m, 8 H, 4  $\text{CH}_2$ ), 2.18 (t,  $^3\text{J} = 7.4$  Hz, 4 H, 2  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.32 (s, 4 H, 4 CH), 3.40 (t,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz, 4 H, 2  $\text{NCH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 24.0 (t, 2 C, 2  $\text{CH}_2$ ), 25.7 (t, 2 C, 2  $\text{CH}_2$ ), 26.7 (t, 2 C, 2  $\text{CH}_2$ ), 33.4 (t, 2 C, 2  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 38.5 (t, 2 C, 2  $\text{NCH}_2$ ), 41.0 (d, 4 C, 4 CH), 174.4 (s, 2 C, 2  $\text{CO}_2$ ), 176.0 (s, 4 C, 4 CON).

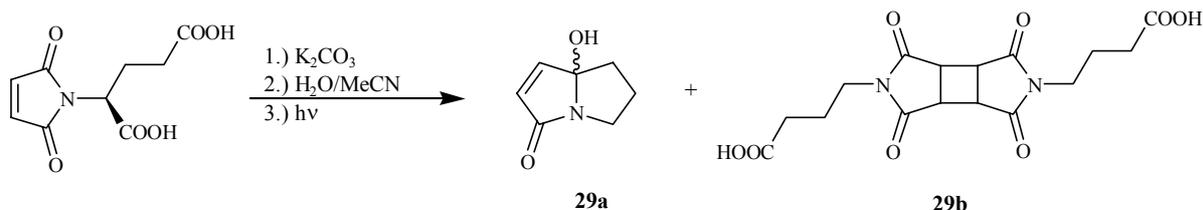
### Versuch 88

#### Belichtung von Mal-Glu-OH (**8f**)

#### 7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-pyrrolizin-3-on (**29a**)

#### 4-[5-(3-Carboxypropyl)-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl]-buttersäure (**29b**)

(Mal-Glu-hein0814a, Mal-Glu-hein873a)



Nach AAV 11 wurden 442 mg (3.90 mmol) Mal-Glu-OH **8f** und 583 mg (3.90 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser/Acetonitril (1:1) 18 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 214 mg (1.29 mmol, 36 %) 7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-pyrrolizin-3-on **29a** als farblosen Feststoff und aus der Extraktion der wässrigen Phase 317 mg (0.86 mmol, 21 %) 4-[5-(3-Carboxypropyl)-1,3,4,6-tetraoxooctahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-2-yl]-buttersäure **29b** als farbloses Öl.

**Schmelzpunkt** : 94 -95 °C (Lit.: 94 - 95 °C)<sup>[110]</sup>

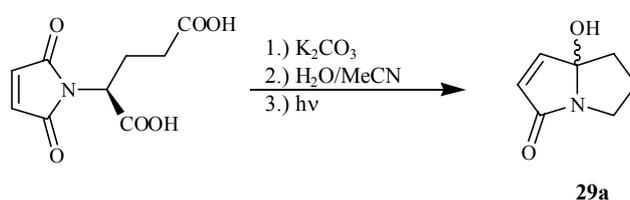
Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit denen aus Versuch 81 überein.

*Versuch 89*

**Belichtung von Mal-Glu-OH (8f)**

**7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on (29a)**

(Mal-Glu-hein0814b)



Nach AAV 11 wurden 52.2 mg (0.23 mmol) Mal-Glu-OH **8f** und 38.9 mg (0.23 mmol) Kaliumcarbonat in 200 ml Wasser/Acetonitril (1:1) 18 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 19.2 mg (0.14 mmol, 60 %) 7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on **29a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 93 -94 °C (Lit.: 94 - 95 °C)<sup>[10]</sup>

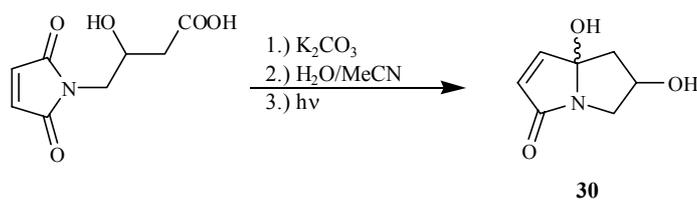
Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit denen aus Versuch 81 überein.

*Versuch 90*

**Belichtung von Mal-Gabob-OH (8g)**

**6,7a-Dihydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on (30)**

(TH-V161-hein1443)



Nach AAV 11 wurden 311 mg (1.55 mmol) Mal-Gabob-OH **8g** und 107 mg (0.78 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser/Acetonitril (1:1) 18 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 161 mg (1.04 mmol, 67 %) 6,7a-Dihydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on **30** (2.3:1 Diastereomerenmischung) als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)\*

δ (ppm) = 1.98 (d, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>COH<sup>b</sup>), 2.25 (d, <sup>3</sup>J = 13.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>COH<sup>a</sup>), 3.73 (dd, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub><sup>a</sup>), 3.96 (dd, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub><sup>b</sup>), 4.27 (m, 1 H, CH<sup>b</sup>), 4.81 (t, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1 H, CH<sup>a</sup>), 5.98 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, CH<sup>a</sup>), 6.00 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, CH<sup>b</sup>), 7.07 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, CH<sup>a</sup>), 7.11 (d, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, CH<sup>b</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 24.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH<sup>a</sup>), 29.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH<sup>b</sup>), 45.3 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub><sup>a</sup>), 46.0 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub><sup>b</sup>), 68.0 (s, 1 C, COH<sup>a</sup>), 69.0 (s, 1 C, COH<sup>b</sup>), 97.2 (s, 1 C, COH<sup>a</sup>), 97.8 (s, 1 C, COH<sup>b</sup>), 135.4 (d, 1 C, CH<sup>b</sup>), 135.8 (d, 1 C, CH<sup>a</sup>), 137.1 (d, 1 C, CH<sup>b</sup>), 138.0 (s, 1 C, CH<sup>a</sup>), 168.9 (s, 1 C, CON<sup>b</sup>), 172.7 (s, 1 C, CON<sup>a</sup>).

\* a = Hauptdiastereomer, b = Nebendiastereomer

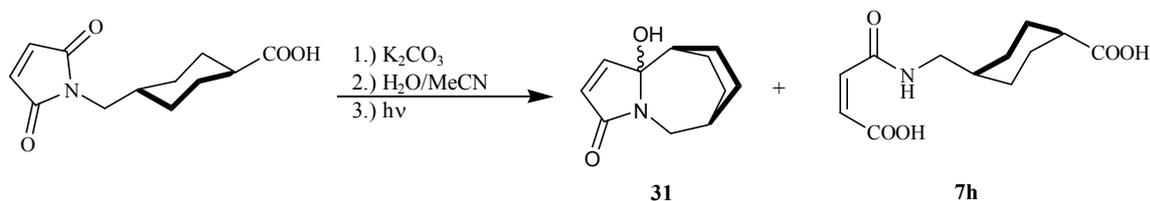
### Versuch 91

#### Belichtung von Mal-TransHex-OH (**8h**)

#### 2-Hydroxy-6-azatricyclo[6.2.2.0<sup>2,6</sup>]dodec-3-en-5-on (**31**)

#### N-(1-Methyl-4-carboxycyclohexyl)-maleinsäuremonoamid (**7h**)

(P2-V6c-hein0381)



Nach AAV 11 wurden 189 mg (0.80 mmol) Mal-TransHex-OH **8h** und 55.3 mg (0.40 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser/Acetonitril (1:1) 18 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase und darauffolgender rotationschromatographischer Trennung mit

Methanol/Methylenchlorid (1:25) 78.8 mg (0.41 mmol, 51 %) 2-Hydroxy-6-azatricyclo[6.2.2.0<sup>2,6</sup>]dodec-3-en-5-on **31** und 28.6 mg (0.11 mmol, 14 %) *N*-(1-Methyl-4-carboxycyclohexyl)-maleinsäuremonoamid **7h** als gelbe Öle.

### Cyclisierungsprodukt (**30**) :

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.19-1.53 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 1.71-1.76 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.07 (m, 1 H, CH), 2.26-2.36 (m, 1 H, CHCOH), 2.90 (d, <sup>3</sup>J = 13.5 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.04 (dd, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 5.98 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, CH), 6.70 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, CH).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 18.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 19.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 21.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.1 (d, 1 C, CH), 35.1 (d, 1 C, CHCOH), 44.9 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 94.6 (s, 1 C, COH), 126.7 (d, 1 C, CH), 150.7 (d, 1 C, CH), 169.8 (s, 1 C, CON).

### Monoamid (**7h**) :

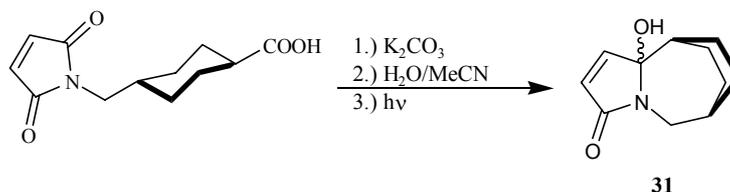
Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR Daten stimmen mit denen aus Versuch 20 überein.

### Versuch 92

#### Belichtung von Mal-TransHex-OH (**8h**)

#### 2-Hydroxy-6-azatricyclo[6.2.2.0<sup>2,6</sup>]dodec-3-en-5-on (**31**)

(P2-V6c-hein0390)



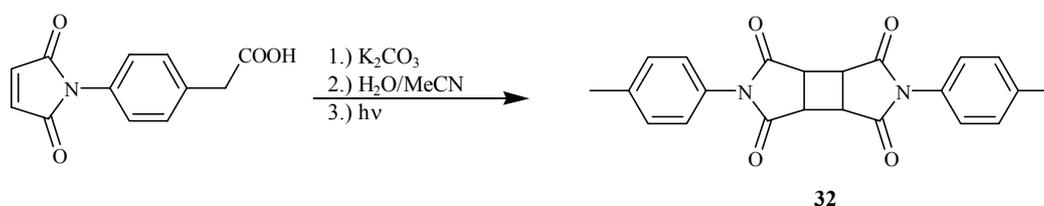
Nach AAV 11 wurden 94.5 mg (0.40 mmol) Mal-TransHex-OH **8h** und 27.7 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 300 ml Wasser/Acetonitril (1:1) 18 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 62.6 mg (0.32 mmol, 83 %) 2-Hydroxy-6-azatricyclo[6.2.2.0<sup>2,6</sup>]dodec-3-en-5-on **31** als gelbes Öl.

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR Daten stimmen mit denen aus Versuch 89 überein.

## Versuch 93

Belichtung von *N*-Maleoylamino-*p*-phenylelessigsäure (**8i**)2,5-Di-*p*-tolyltetrahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-1,3,4,6-tetraon (**32**)

(TH-V97-hein0799)



Nach AAV 11 wurden 482 mg (2.05 mmol) *N*-Maleoylamino-*p*-phenylelessigsäure **8i** und 146 mg (1.03 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser/Acetonitril (1:1) 18 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 720 mg (1.94 mmol, 95 %) 2,5-Di-*p*-tolyltetrahydrocyclobuta[1,2-*c*;3,4-*c'*]dipyrrol-1,3,4,6-tetraon **32** als braunes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.94 (s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>), 3.56 (s, 4 H, 4 CH), 7.19 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

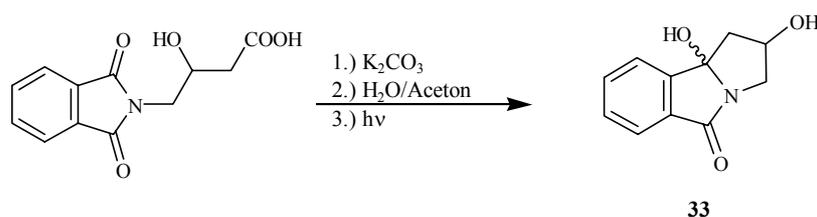
δ (ppm) = 21.1 (q, 2 C, 2 CH<sub>3</sub>), 40.7 (d, 4 C, 4 CH), 120.7 (d, 4 C, 4 CH<sub>arom</sub>), 129.9 (d, 4 C, 4 CH<sub>arom</sub>), 133.5 (s, 2 C, 2 C<sub>qarom</sub>), 136.2 (s, 2 C, 2 C<sub>qarom</sub>), 169.6 (s, 2 C, 2 CON), 172.7 (s, 2 C, 2 CON).

## 6.4.3 Photochemische Reaktionen der Phthalimide

Versuch 94

Belichtung von Pht-Gabob-OH (**9d**)2,9b-Dihydroxy-1,2,3,9b-tetrahydropyrrolo[2,1-a]isoindol-5-on (**33**)

(TH-V174-hein1441)



Nach AAV 11 wurden 251 mg (1.00 mmol) Pht-Gabob-OH **9d** und 69.1 mg (0.50 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser/Aceton (1:1) 24 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 86.2 mg (0.42 mmol, 42 %) 2,9b-Dihydroxy-1,2,3,9b-tetrahydropyrrolo[2,1-a]isoindol-5-on **33** (2.5:1 Diastereomergemisch) als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)\*

$\delta$  (ppm) = 2.39 (d, <sup>3</sup>J = 12.8 Hz, 2 H, <sup>a</sup>CH<sub>2</sub>COH), 2.62 (d, <sup>3</sup>J = 13.5 Hz, 2 H, <sup>b</sup>CH<sub>2</sub>COH), 3.83 (dd, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 2 H, <sup>a</sup>NCH<sub>2</sub>), 3.94 (dd, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2 H, <sup>b</sup>NCH<sub>2</sub>), 4.20 (tt, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, <sup>b</sup>CH), 4.74 (t, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1 H, <sup>a</sup>CH), 7.33-7.53 (m, 4 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 29.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH<sup>a</sup>), 30.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH<sup>b</sup>), 51.2 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub><sup>a</sup>), 53.7 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub><sup>b</sup>), 76.3 (s, 1 C, COH<sup>a</sup>), 77.9 (s, 1 C, COH<sup>b</sup>), 95.8 (s, 1 C, COH<sup>b</sup>), 95.8 (s, 1 C, COH<sup>a</sup>), 122.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub><sup>b</sup>), 122.7 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub><sup>a</sup>), 123.1 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub><sup>b</sup>), 123.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub><sup>a</sup>), 129.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub><sup>b</sup>), 129.7 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub><sup>a</sup>), 131.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub><sup>b</sup>), 132.7 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub><sup>a</sup>), 133.9 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub><sup>b</sup>), 134.0 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub><sup>a</sup>), 146.1 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub><sup>a</sup>), 147.8 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub><sup>b</sup>), 168.3 (s, 1 C, CON<sup>b</sup>), 170.1 (s, 1 C, CON<sup>a</sup>).

\* a = erstes Diastereomer, b = zweites Diastereomer

## Versuch 95

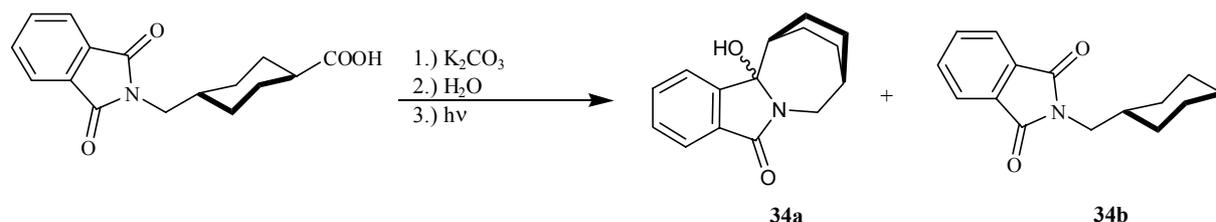
## Belichtung von Pht-TransHex-OH (9e)

7,8,9,10,11,11a-Hexahydro-11a-hydroxy-8,11-ethano-5H-azepino[2,1-a]isoindol-5-on

(34a)

## 2-Cyclohexylmethylisoindole-1,3-dione (34b)

(TH-V39-hein0120, TH-V39-hein0122)



Nach AAV 11 wurden 287 mg (1.00 mmol) Pht-TransHex-OH **9e** und 69.0 mg (0.50 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser 24 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase und darauffolgender säulenchromatographischer Trennung mit Methanol/Methylenchlorid (1:30) 106 mg (0.44 mmol, 44 %) 7,8,9,10,11,11a-Hexahydro-11a-hydroxy-8,11-ethano-5H-azepino[2,1-a]isoindol-5-on **34a** und 62.0 mg (0.25 mmol, 26 %) 2-Cyclohexylmethylisoindole-1,3-dion **34b** als gelbe Feststoffe.

**Schmelzpunkt 34a** : 197 - 198 °C (Lit.: 198 °C)<sup>[61c]</sup>

**Schmelzpunkt 34b** : 173 - 175 °C

**Cyclisierungsprodukt (34a) :**

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 0.80-0.85 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.22-1.81 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 1.97-2.02 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.37-2.42 (m, 1 H, CH), 2.46-2.58 (m, 1 H, CHCOH), 2.88 (d, <sup>3</sup>J = 13.7 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.05 (dd, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 7.29-7.34 (ddd, <sup>3</sup>J = 1.3, 7.5 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.41-7.50 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.51-7.55 (ddd, <sup>3</sup>J = 1.2, 7.1 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 19.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 20.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 21.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.8 (d, 1 C, CH), 37.6 (d, 1 C, CHCOH), 44.5 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 93.1 (s, 1 C, COH), 121.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 123.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.4 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 132.3 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 148.2 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 167.3 (s, 1 C, CON).

**Decarboxylierungsprodukt (34b) :****<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

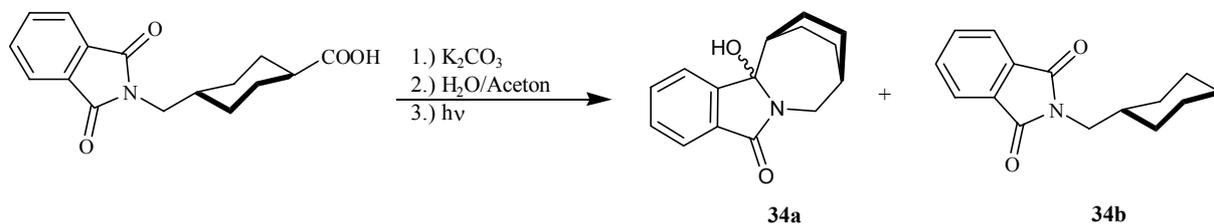
δ (ppm) = 0.81-0.96 (m, 5 H, 2.5 CH<sub>2</sub>), 1.61-1.72 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 3.51 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.67 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.82 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 25.2 (t, 2 C, 2 CH<sub>2</sub>), 25.8 (t, 2 C, 2 CH<sub>2</sub>), 30.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 36.5 (d, 1 C, CH), 43.7 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), ), 122.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.4 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 169.8 (s, 2 C, CON).

*Versuch 96***Belichtung von Pht-TransHex-OH (9e)****7,8,9,10,11,11a-Hexahydro-11a-hydroxy-8,11-ethano-5H-azepino[2,1-a]isoindol-5-on (34a)****2-Cyclohexylmethylisoindole-1,3-dione (34b)**

(TH-V40-hein0124, TH-V40-hein0125)



Nach AAV 11 wurden 287 mg (1.00 mmol) Pht-TransHex-OH **9e** und 69.0 mg (0.50 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml WasserAceton (1:1) 24 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase und darauffolgender säulenchromatographischer Trennung mit Methanol/Methylenchlorid (1:30) 126 mg (0.52 mmol, 52 %) 7,8,9,10,11,11a-Hexahydro-11a-hydroxy-8,11-ethano-5H-azepino[2,1-a]isoindol-5-on **34a** und 20.0 mg (0.08 mmol, 8 %) 2-Cyclohexylmethylisoindol-1,3-dion **34b** als gelbe Feststoffe.

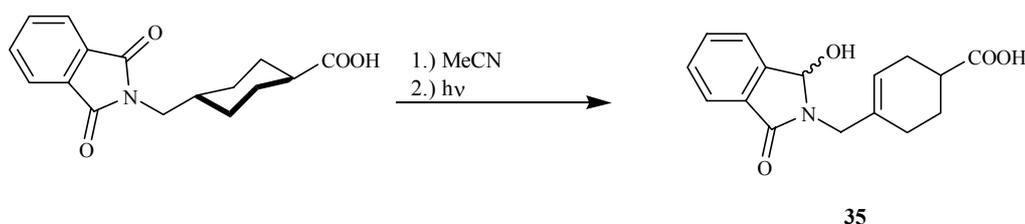
**Schmelzpunkt 34a** : 197 - 198 °C (Lit.: 198 °C)<sup>[61c]</sup>**Schmelzpunkt 34b** : 173 - 175 °CDie <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR Daten stimmen mit denen aus Versuch 93 überein.

## Versuch 97

## Belichtung von Pht-TransHex-OH (9e)

## 4-(1-Hydroxy-3-oxo-1,3-dihydroisindol-2-ylmethyl)-cyclohex-3-encarbonsäure (35)

(TH-V44-hein0153)



Nach AAV 11 wurden 287 mg (1.00 mmol) Pht-TransHex-OH **9e** in 100 ml Acetonitril 48 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase und darauffolgender säulenchromatographischer Reinigung mit Methanol/Methylenchlorid (1:20) 90.4 mg (0.32 mmol, 32 %) 4-(1-Hydroxy-3-oxo-1,3-dihydroisindol-2-ylmethyl)-cyclohex-3-encarbonsäure **35** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.65-1.70 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.98-2.02 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.23 (br. m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.52-2.57 (m, 1 H, CHCO<sub>2</sub>), 3.80 (d, <sup>3</sup>J = 15.1 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.18 (d, <sup>3</sup>J = 15.1 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 5.18 (t, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1 H, CH), 5.69 (s, 1 H, CHOH), 7.46-7.59 (m, 4 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

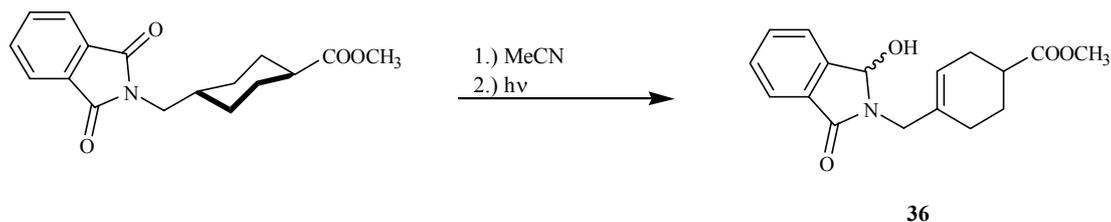
$\delta$  (ppm) = 26.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 38.0 (d, 1 C, CHCOH), 44.9 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 80.9 (s, 1 C, COH), 122.1 (d, 1 C, CH<sub>olefin</sub>), 123.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.3 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 130.9 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 131.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 132.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 133.5 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 143.3 (s, 1 C, C<sub>qolefin</sub>), 167.1 (s, 1 C, CON), 179.8 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 98

## Belichtung von Pht-TransHex-OMe (11)

## 4-(1-Hydroxy-3-oxo-1,3-dihydroisindol-2-ylmethyl)-cyclohex-3-encarbonsäuremethylester (36)

(TH-V42-hein0150)



Nach AAV 11 wurden 301 mg (1.00 mmol) Pht-TransHex-OMe **11** in 100 ml Acetonitril 96 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase und darauffolgender säulenchromatographischer Reinigung mit Methanol/Methylenchlorid (1:17) 60.2 mg (0.20 mmol, 20 %) der beiden Diastereomeren von 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisindol-2-ylmethyl)-cyclohex-3-encarbonsäure **36** im Verhältnis von 2:1 als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.61-1.71 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1.80-2.00 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.21 (br. m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.41-2.47 (m, 2 H, 2 CHCO<sub>2</sub>), 3.60 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.63-3.72 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.90-4.02 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.18 (s, 2 H, 2 CHOH), 5.58-5.65 (t, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, 2 H, 2 CH), 7.39-7.58 (m, 8 H, H<sub>arom</sub>).

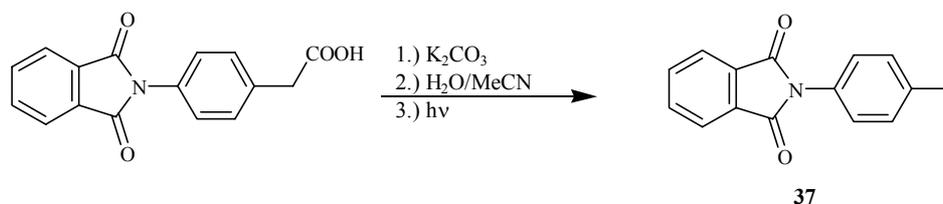
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 24.4+24.6 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>), 25.0 +25.2 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>), 26.8+26.9 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>), 38.3+38.5 (d, 2 C, CHCOH), 43.7+44.3 (t, 2 C, NCH<sub>2</sub>), 51.2+51.3 (q, 2 C, CH<sub>3</sub>), 80.6+80.8 (s, 2 C, COH), 122.2+122.5 (d, 2 C, CH<sub>olefin</sub>), 122.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 123.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.2 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 130.8 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 131.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.3+132.4 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 143.5+143.6 (s, 2 C, C<sub>qolefin</sub>), 167.0+167.1 (s, 1 C, CON), 175.6 (s, 2 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 99

Belichtung von *N*-Phthaloylamino-*p*-phenylelessigsäure (**9f**)2-*p*-Tolyloindol-1,3-dion (**37**)

(TH-V111-hein0833)



Nach AAV 11 wurden 290 mg (1.03 mmol) *N*-Phthaloylamino-*p*-phenylelessigsäure **9f** und 71.0 mg (0.51 mmol) Kaliumcarbonat in 50 ml Wasser/Acetonitril (1:1) 24 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 228 mg (0.96 mmol, 93 %) 2-*p*-Tolyloindol-1,3-dion **37** als beigen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 203 - 204 °C (Lit.: 204 °C <sup>[109]</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 2.39 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.29 (s, 4 H, H<sub>arom</sub>), 7.72 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.80 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

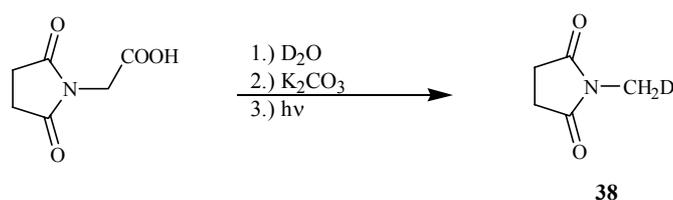
δ (ppm) = 21.2 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 123.6 (d, 2 C, CH<sub>PhI</sub>), 126.4 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.9 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 129.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.8 (s, 2 C, C<sub>qPhI</sub>), 134.3 (d, 2 C, CH<sub>PhI</sub>), 138.1 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 167.4 (s, 2 C, NCO).

## 6.4.4 Photochemische Reaktionen der Succinimide

Versuch 100

Belichtung von Suc-Gly-OH (**12a**)**(1-<sup>2</sup>H)-Methylpyrrolidine-2,5-dion (38)**

(P6-V9-hein0831)



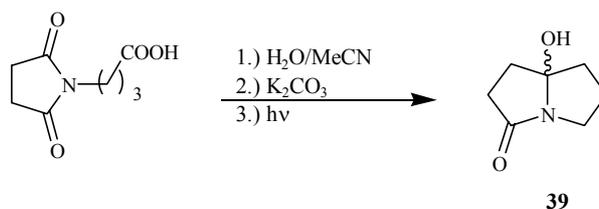
Nach AAV 12 wurden 155 mg (1.00 mmol) Suc-Gly-OH **12a** und 71.0 mg (0.51 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Deuteriumoxid 5 h belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 91.3 mg (0.80 mmol, 80 %) (1-<sup>2</sup>H)-Methylpyrrolidine-2,5-dion **38** als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, D<sub>2</sub>O/Aceton-d<sub>6</sub>)
 $\delta$  (ppm) = 2.63 (s, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.77 (t, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>D).
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, D<sub>2</sub>O/Aceton-d<sub>6</sub>)
 $\delta$  (ppm) = 24.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>D), 28.4 (t, 2 C, 2 CH<sub>2</sub>), 181.7 (s, 2 C, 2 CO).

Versuch 101

Belichtung von Suc-γAbu-OH (**12b**)**7a-Hydroxyhexahydropyrrolizin-3-on (39)**

(TH-V102-hein1333)



Nach AAV 12 wurden 190 mg (1.00 mmol) Suc- $\gamma$ Abu-OH **12b** und 71.0 mg (0.51 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser/Acetonitril (1:1) 18 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase nach rotationschromatographischer Reinigung Methanol/Methylenchlorid (1:10) 81.9 mg (0.58 mmol, 58 %) 7a-Hydroxyhexahydropyrrolizin-3-on **39** als gelbes Öl.

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )<sup>[98]</sup>

$\delta$  (ppm) = 1.71 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.97-2.35 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ), 2.92 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.27 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.53 (s, 1 H, OH), 3.57 (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )<sup>[98]</sup>

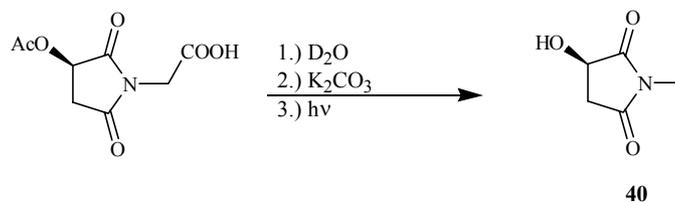
$\delta$  (ppm) = 20.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 29.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 33.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 39.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 41.8 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 96.8 (s, 1 C, COH), 178.5 (s, 1 C, CON).

### Versuch 102

#### Belichtung von ((3*R*)-Acetoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-essigsäure (**22**)

#### 3-Hydroxy-1-methylpyrrolidin-2,5-dion (**40**)

(TH-V177-hein1404)



Nach AAV 12 wurden 148 mg (0.69 mmol) Suc-Gly-OH **22** und 42.6 mg (0.34 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Deuteriumoxid 5 h belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 42.8 mg (0.33 mmol, 48 %) 3-Hydroxy-1-methylpyrrolidin-2,5-dion **40** als braunes Öl.

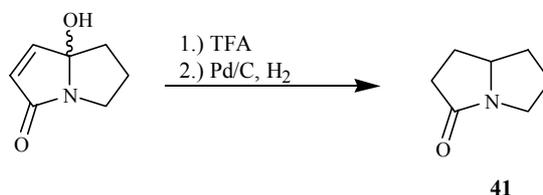
**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}/\text{Aceton-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 2.75 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.76 (t,  $^3J = 6.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.74 (dd,  $^3J = 6.0$ , 3.0 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.45 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 1 H, CH), 5.49 (s, 1 H, OH),

## Versuch 103

## Hexahydropyrrolizin-3-on (41)

(TH-V16a)



68.8 mg (0.50 mmol) 7a-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydropyrrolizin-3-on **27a** wurden in 75 ml Methylenchlorid gelöst und mit 0.2 ml Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wurde 1 h bei R.T. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand nach AAV 10 mit 150 mg Pd/C umgesetzt. Man erhielt 42.9 mg (0.35 mmol, 69 %) Hexahydropyrrolizin-3-on **41** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>)<sup>[98]</sup>

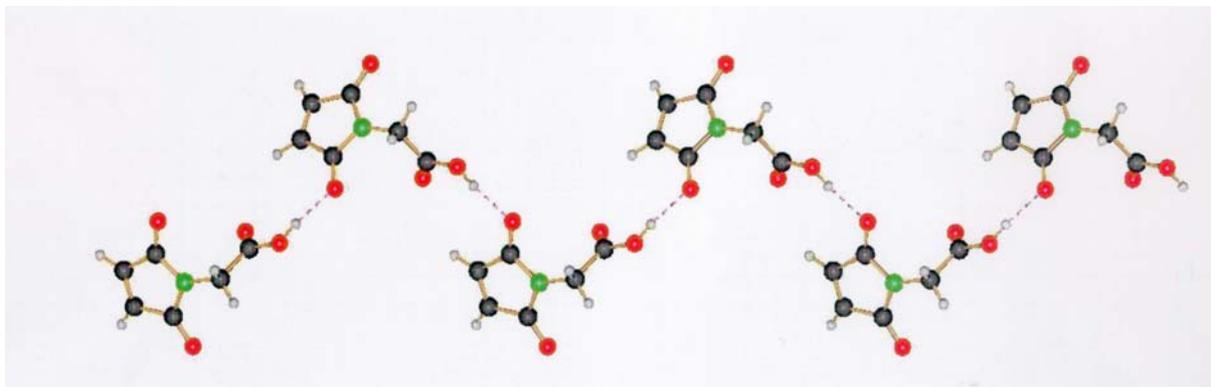
δ (ppm) = 1.27-1.41 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.72 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.94-2.09 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>), 2.23-2.35 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.58-2.75 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 2.94 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.43 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.85-3.95 (m, 1 H, CH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>)<sup>[98]</sup>

δ (ppm) = 27.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 32.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 41.7 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 67.7 (s, 1 C, CH), 175.5 (s, 1 C, CON).

## 7 Anhang

„A Crystal is nothing but a large molecule.“<sup>[113]</sup>

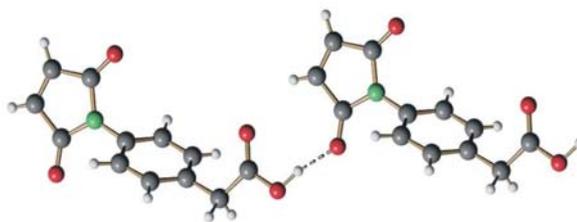


8a

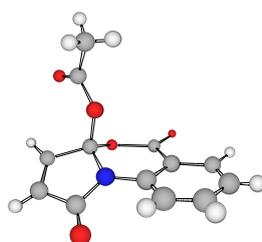
	8a
<b>Summenformel</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>4</sub>
<b>M [g mol<sup>-1</sup>]</b>	155.11
<b>Krist. dim. [mm]</b>	0.20x0.20x0.15
<b>a [Å]</b>	7.089(1)
<b>b [Å]</b>	11.906(1)
<b>c [Å]</b>	15.596(1)
<b>α [°]</b>	90
<b>β [°]</b>	90
<b>γ [°]</b>	90
<b>V [Å<sup>3</sup>]</b>	1316.3(2)
<b>Z</b>	8
<b>ρ(ber.) [g cm<sup>-3</sup>]</b>	1.565
<b>Kristallsystem</b>	orthorhombisch
<b>Raumgruppe<sup>[lit]</sup></b>	Pbca
<b>gem. Reflexe</b>	9882
<b>unabh. Reflexe</b>	1435
<b>beob. Reflexe</b>	1158
<b>R</b>	0.0315
<b>R<sub>w</sub></b>	0.0782
<b>größte Diff. Peak/hole [eÅ<sup>-3</sup>]</b>	0.144/-0,150



8b

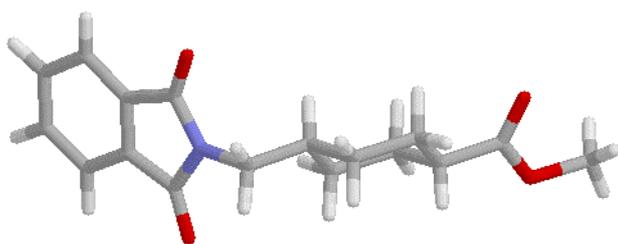


8i



8l

	8b	8i	8l
<b>Summenformel</b>	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>5</sub>
<b>M [g mol<sup>-1</sup>]</b>	169.14	231.20	259.21
<b>Krist. dim. [mm]</b>	0.10x0.10x0.10	0.20x0.15x0.15	0.15x0.10x0.10
<b>a [Å]</b>	6.648(1)	5.345(1)	7.238
<b>b [Å]</b>	7.528(1)	9.923(1)	8.371
<b>c [Å]</b>	9.031(1)	19.005(1)	10.482
<b>α [°]</b>	99.2(1)	90	77.19
<b>β [°]</b>	86.26(1)	94.22(1)	72.80
<b>γ [°]</b>	117.92(1)	90	74.36
<b>V [Å<sup>3</sup>]</b>	394.2(9)	1005.3(2)	577.23(12)
<b>Z</b>	2	4	2
<b>ρ(ber.) [g cm<sup>-3</sup>]</b>	1.425	1.528	1.491
<b>Kristallsystem</b>	triklin	monoklin	triklin
<b>Raumgruppe<sup>[lit]</sup></b>	P1	P2 <sub>1</sub> /n	P-1
<b>gem. Reflexe</b>	1287	2024	2165
<b>unabh. Reflexe</b>	1098	1654	2165
<b>beob. Reflexe</b>	635	733	1460 <sup>a)</sup>
<b>R</b>	0.0581	0.0606	0.0883
<b>R<sub>w</sub></b>	0.1229	0.1097	0.0455 <sup>a)</sup>
<b>größte Diff. Peak/hole [eÅ<sup>-3</sup>]</b>	0.165/-0.130	0.150/-0.199	0.145/-0.213

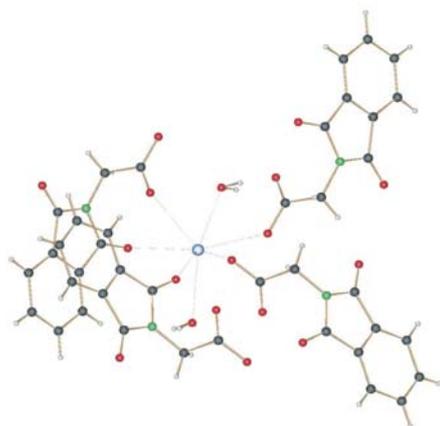


11

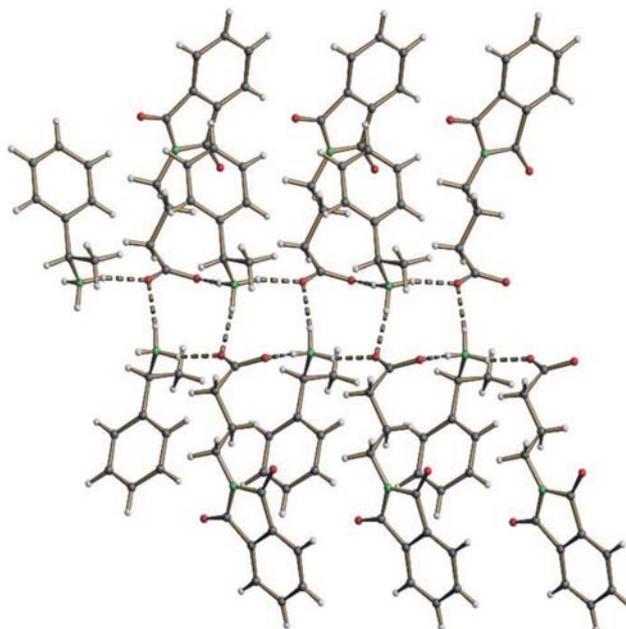


27a

	11	27a
<b>Summenformel</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>
<b>M [g mol<sup>-1</sup>]</b>	301.33	279.33
<b>Krist. dim. [mm]</b>	0.20x0.20x0.20	0.20x0.10x0.10
<b>a [Å]</b>	7.531(1)	7.431(1)
<b>b [Å]</b>	9.452(1)	7.903(1)
<b>c [Å]</b>	11.710(1)	12.492(1)
<b>α [°]</b>	94.80(1)	90
<b>β [°]</b>	97.06(1)	90.91(1)
<b>γ [°]</b>	92.41(1)	90
<b>V [Å<sup>3</sup>]</b>	823.18(16)	730.9(2)
<b>Z</b>	2	2
<b>ρ(ber.) [g cm<sup>-3</sup>]</b>	0.087	1.269
<b>Kristallsystem</b>	triklin	monoklin
<b>Raumgruppe<sup>[lit]</sup></b>	P1	P2 <sub>1</sub>
<b>gem. Reflexe</b>	8004	5170
<b>unabh. Reflexe</b>	4254	2935
<b>beob. Reflexe</b>	2889	1361
<b>R</b>	0.0454	0.0679
<b>R<sub>w</sub></b>	0.0113	0.0800
<b>größte Diff. Peak/hole [eÅ<sup>-3</sup>]</b>	0.295/-0.191	0.119/-0.144

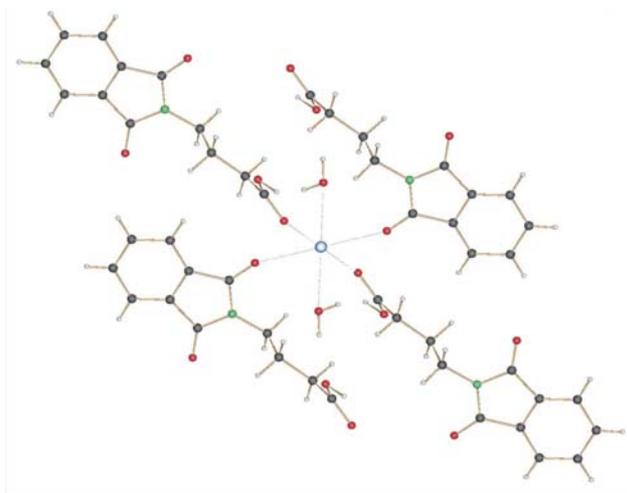


23d

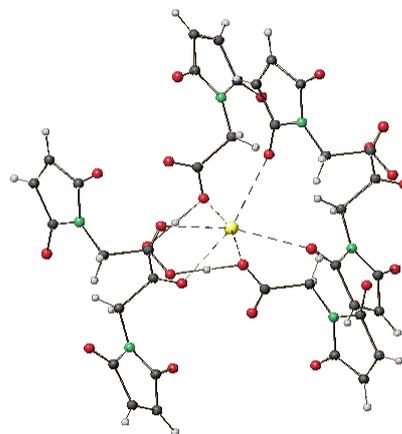


23b

	23d	23b
<b>Summenformel</b>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> KNO <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
<b>M [g mol<sup>-1</sup>]</b>	261.27	354.40
<b>Krist. dim. [mm]</b>	0.20x0.20x0.20	0.20x0.15x0.15
<b>a [Å]</b>	15.5286(1)	6.007(1)
<b>b [Å]</b>	9.075(1)	15.684(1)
<b>c [Å]</b>	8.218(1)	20.298(1)
<b>α [°]</b>	90	90
<b>β [°]</b>	94.16(1)	90
<b>γ [°]</b>	90	90
<b>V [Å<sup>3</sup>]</b>	1155.0(2)	1912.4(4)
<b>Z</b>	4	4
<b>ρ(ber.) [g cm<sup>-3</sup>]</b>	1.503	0.086
<b>Kristallsystem</b>	monoklin	orthorhombisch
<b>Raumgruppe<sup>[lit]</sup></b>	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
<b>gem. Reflexe</b>	4863	13695
<b>unabh. Reflexe</b>	2518	3860
<b>beob. Reflexe</b>	1864	222
<b>R</b>	0.0571	0.0420
<b>R<sub>w</sub></b>	0.1463	0.0682
<b>größte Diff. Peak/hole [eÅ<sup>-3</sup>]</b>	0.419/-0.356	0.128/-0.138



23e



24

	23e	24
<b>Summenformel</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12.5</sub> K <sub>0.5</sub> NO <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4.5</sub> NO <sub>4</sub>
<b>M [g mol<sup>-1</sup>]</b>	322.35	174.16
<b>Krist. dim. [mm]</b>	0.20x0.15x0.15	0.20x0.20x0.17
<b>a [Å]</b>	6.751(1)	.197(1)
<b>b [Å]</b>	8.319(1)	8.068(1)
<b>c [Å]</b>	11.53(1)	11.451(1)
<b>α [°]</b>	93.13(1)	90
<b>β [°]</b>	101.24(1)	115.91(1)
<b>γ [°]</b>	96.35(1)	90
<b>V [Å<sup>3</sup>]</b>	629.30(13)	1429.1(2)
<b>Z</b>	2	8
<b>ρ(ber.) [g cm<sup>-3</sup>]</b>	1.426	1.619
<b>Kristallsystem</b>	triklin	monoklin
<b>Raumgruppe<sup>[lit]</sup></b>	P2	C2/c
<b>gem. Reflexe</b>	5325	2990
<b>unabh. Reflexe</b>	2749	1552
<b>beob. Reflexe</b>	2489	1409
<b>R</b>	0.0357	0.0312
<b>R<sub>w</sub></b>	0.0964	0.0819
<b>größte Diff. Peak/hole [eÅ<sup>-3</sup>]</b>	0.258 / -0.175	0.212 / -0.308

für  $F > 2\sigma(F)$ ; Gewichtung :  $R_w = [\sum w(F_o^2 - F_c^2) / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}$

für  $F > 3\sigma(F)$ ; Gewichtung :  $w = 1/\sigma^2(F)$

---

**8      Literaturverzeichnis**

- [1] M. Klessinger, J. Michl, *Lichtabsorption und Photochemie organischer Moleküle*, VCH, Weinheim, New York **1989**.
- [2] H. G. O. Becker, *Einführung in die Photochemie*, Thieme, New York, Stuttgart, 2., neubearb. Aufl., **1983**.
- [3] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart, 4. Auflage **1991**.
- [4] D. Wöhrle, M. W. Tausch, W.-D. Stohrer, *Photochemie*, Wiley-VCH, Weinheim, 1. Auflage **1998**.
- [5] a) N. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 504-509.  
b) T. W. Martin, J. N. Pitts, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5465-5472.
- [6] N. C. Yang, S. P. Elliott, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7550-7551.
- [7] C. P. Casey, R. A. Boggs, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6457-6460.
- [8] a) N. C. Yang, D.-D. H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2913-2914.  
b) D. R. Coulson, N. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4511-4513.  
c) N. C. Yang, S. P. Elliot, B. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7551-7553.
- [9] F. D. Lewis, T. A. Hilliard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6672-6674.
- [10] W. H. Urry, D. J. Trecker, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 118-120.
- [11] N. C. Yang, D. M. Thap, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3671-3675.
- [12] G. S. Hammond, W. M. Moore, R. D. Foss, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2789-2795.
- [13] a) H. A. J. Carless, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3173-3174.  
b) N. J. Turro, J. C. Dalton, K. Dawes, G. Farrington, R. Hautala, D. Morton, M. Niemczyk, N. Schore, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 92-95.
- [14] a) N. C. Yang, M. Nussim, M. J. Jorgenson, S. Murov, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 3657-3659.  
b) V. Wintgens, P. Valat, J. Kossanyi, L. Biczok, A. Demeter, T. Bérces, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1994**, *90*, 411-421.  
c) A. Demeter, L. Biczok, T. Bérces, V. Wintgens, P. Valat, J. Kossanyi, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 3217-3224.  
d) P. Valat, V. Wintgens, J. Kossanyi, L. Biczok, A. Demeter, T. Bérces, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 946-953.

- e) R. Wagner, *Bericht zum Physikalisch-Chemischen Spezialpraktikum* Universität zu Köln, **1997**.
- f) M. Freccero, E. Fasani, A. Albinì, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1740-1745.
- g) J. H. Barlow, R. S. Davidson, A. Lewis, D. R. Russell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1979**, 1103-1109.
- h) A. Bigotto, V. Galasso, F. P. Colonna, G. Distefano, G. C. Pappalardo, G. Scarlata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1978**, 1194-1198.
- i) J. D. Coyle, G. L. Newport, A. Harriman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1979**, 799-802.
- j) J. D. Coyle, G. L. Newport, A. Harriman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1978**, 133-137.
- k) R. S. Davidson, A. Lewis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1979**, 900-902.
- l) H. Hayashi, S. Nagakura, Y. Kubo, K. Maruyama, *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *72*, 291-294.
- m) C. E. Hoyle, E. T. Anzures, P. Subramanian, R. Nagarajan, D. Creed, *Macromolecules* **1992**, *25*, 6651-6657.
- n) J. Gawronski, K. Gawronska, P. Skowronek, A. Holmén, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 234-241.
- [15] a) V. Galasso, G. C. Pappalardo, *J. Chem. Soc. Perkin II* **1976**, 574-578.  
b) P. Y. Blanc, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 1-5.
- [16] a) Th. Förster, *Disc. Faraday Soc.* **1959**, *24*, 7-13.  
b) A. G. Griesbeck, H. Görner, *J. Photochem. Photobiol.* **1999**, *129*, 111-119.  
c) A. G. Griesbeck, H. Görner, T. Heinrich, M. Oelgemöller, W. Kramer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1530-1538.
- [17] W. Flitsch, *Chem. Ber.* **1961**, *97*, 1548-1554.
- [18] a) C. W. Miller, E. S. Jonsson, C. E. Hoyle, K. Viswanathan, E. J. Valente, *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 2707-2717.  
b) T. Matsuo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 577-582.  
c) J. Sonntag, W. Knolle, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2000**, *136*, 133-139.
- [19] N. J. Turro, *Pure & Appl. Chem.* **1977**, *49*, 405-407.
- [20] F. Wilkinson, *Adv. Photochem.* **1964**, *3*, 241-245.
- [21] A. C. Day, T. R. Wright, *Tetrahedron* **1969**, 1067-1071.
- [22] A. A. Lamola, *Photochem. Photobiol.* **1968**, *8*, 126.

- [23] C. A. Parker, *Adv. Photochem.* **1964**, 2, 305-311.
- [24] a) G. J. Kavarnos, *Top. Curr. Chem.* **1990**, 156, 21-58.  
b) H. Leonhardt, A. Weller, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1963**, 67, 791-795.  
c) D. Rehm, A. Weller, *Isr. J. Chem.* **1970**, 8, 259-271.  
d) A. Weller, *Z. Phys. Chem.* **1982**, 133, 93-98.
- [25] Redoxpotentiale von Phtalimiden: D. W. Leedy, D. L. Muck, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4264-4270.
- [26] D. Rehm, A. Weller, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1969**, 73, 834-845.
- [27] a) R. A. Marcus, *J. Chem. Phys.* **1956**, 24, 966-978.  
b) R. A. Marcus, *Discuss. Faraday Soc.* **1960**, 29, 21-31.  
c) R. A. Marcus, *Can. J. Chem.* **1959**, 37, 155-163.  
d) R. A. Marcus, *J. Phys. Chem.* **1963**, 67, 853-857.
- [28] I. R. Gould, S. Farid, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 522-528
- [29] a) R. D. Levine, *J. Phys. Chem.* **1979**, 83, 159-170.  
b) F. Scandola, V. Balzani, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2519-2523.  
c) R. J. Klinger, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4186-4196.  
d) R. A. Marcus, *J. Phys. Chem.* **1968**, 72, 891-899.
- [30] a) M. G. Evans, M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.* **1938**, 34, 11-29.  
b) R. A. Marcus, N. Sutin, *Biochem. Biophys. Acta* **1985**, 811, 265-267.
- [31] a) C.E. Hoyle, K. Viswanathan, S. C. Clark, C. W. Miller C. Nguyen, S. Jönsson, L. Shao, *Macromolecules* **1999**, 32, 2793.  
b) S. C. Clark, C.E. Hoyle, S. Jönsson, F. Morel, C. Decker, *Polymer* **1999**, 40, 5063-5072.
- [32] M. Al-Amoudi, J. M. Vernon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1999**, 2667-2670.
- [33] a) K. I. Booker-Milburn, C. E. Anson, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1473-1482.  
b) K. I. Booker-Milburn, C. E. Anson, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3006-3008.  
c) K. I. Booker-Milburn, J. K. Cowell, *Tetrahedron* **1999**, 55, 5875-5888.  
d) K. I. Booker-Milburn, A. Sharpe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7423-7426.
- [34] a) U. C. Yoon, P. S. Mariano, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 523-533.  
b) U. C. Yoon, J. H. Oh, S. J. Lee, S. J. Cho, J. Gamlin, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4411-4418.

- c) U. C. Yoon, D. U. Kim, C. W. Lee, Y. S. Choi, Y. Lee, H. L. Ammon, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2698-2710.
- d) U. C. Yoon, J. W. Kim, J. Y. Ryu, S. J. Cho, S. W. Oh, P. S. Mariano, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1997**, *106*, 145-154.
- [35] H. Nakai, Y. Sato, T. Mizoguchi, M. Yamazaki, Y. Kanaoka, *Heterocycles* **1977**, *8*, 345.
- [36] J. D. Coyle, L. Bryant, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2857-2865.
- [37] Y. Kanaoka, K. Koyama, *Tetrahedron. Lett.* **1972**, *44*, 4517-4520.
- [38] M. Terashima, K. Koyama, Y. Kanaoka, *Chem. Pharm. Bull* **1978**, *26*, 630-632.
- [39] A. G. Griebbeck, A. Henz, J. Hirt, V. Ptatscheck, T. Engel, D. Löffler, F. W. Schneider, *Tetrahedron* **1997**, *50*, 701-714.
- [40] Y. Kanaoka, K. Sakai, R. Murata, Y. Hatanka, *Heterocycles* **1975**, *3*, 719-722.
- [41] P. H. Mazzocchi, S. Minamikawa, P. Wilson, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2681-2684.
- [42] P. H. Mazzocchi, L. Klingler, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7567-7572.
- [43] P. H. Mazzocchi, S. Minamikawa, P. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4361-4364.
- [44] a) K. Maruyama, Y. Kubo, M. Machida, K. Oda, Y. Kanaoka, K. Fukoyama, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2303-2304.
- b) M. Machida, K. Oda, K. Maruyama, Y. Kubo, Y. Kanaoka, *Heterocycles* **1980**, *14*, 779-782.
- c) K. Maruyama, Y. Kubo, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3612-3622.
- [45] M. Machida, H. Takechi, Y. Kanaoka, *Heterocycles* **1980**, *14*, 1255-1258.
- [46] a) T. Hasegawa, Y. Yamazaki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *54*, 12223-12232.
- b) T. Hasegawa, T. Ogawa, A. Karakizawa, M. Komiyama, K. Nishizawa, M. Yoshioka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 901-905.
- c) T. Hasegawa, K. Mukai, K. Mizukoshi, M. Yoshioka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3348-3350.
- d) T. Hasegawa, K. Miyata, T. Ogawa, N. Yoshihara, M. Yoshioka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 363-364.
- [47] M. Machida, H. Takechi, Y. Kanaoka, *Heterocycles* **1977**, *7*, 273-276.
- [48] a) M. Close, J. D. Coyle, E. J. Haws, C. J. Perry, *J. Chem. Res. (S)* **1997**, 115-120.
- b) M. Close, J. D. Coyle, E. J. Haws, C. J. Perry, *J. Chem. Res. (M)* **1997**, 701-719.
- c) J. D. Coyle, F. J. Challinger, E. J. Haws, G. L. Newport, *J. Chem. Res. (S)* **1985**, 351.

- d) J. D. Coyle, *Pure&Appl. Chem.* **1988**, *60*, 941-946.
- e) J. D. Coyle, F. J. Challinger, E. J. Haws, G. L. Newport, *J. Chem. Res. (M)* **1985**, 3748-3761.
- f) J. D. Coyle, L. R. B. Bryant, J. E. Cragg, J. F. Challiner, E. J. Haws, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 1177-1180.
- g) J. D. Coyle, G. L. Newport, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 93-96.
- h) J. D. Coyle, F. J. Challinger, E. J. Haws, G. L. Newport, *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 1131-1131.
- i) J. D. Coyle, G. L. Newport, A. Harriman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1978**, 133-137.
- j) J. D. Coyle, G. L. Newport, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 899-902.
- [49] Y. Kanaoka, K. Sakai, R. Murata, Y. Hatanaka, *Heterocycles* **1975**, *3*, 719-722.
- [50] G. Gutenberger, E. Meggers, E. Steckhan in: *Novel Trends in Electroorganic Synthesis* (Hrsg.: S. Torii), Springer, Tokyo, **1998**, 367-369.
- [51] a) Y. Sato, N. Nakai, M. Wada, H. Ogiwara, T. Mizoguchi, Y. Migita, Y. Hatanaka, Y. Kanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30(5)*, 1639-1645.  
b) Y. Kanaoka, Y. Migita, H. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 51-54.
- [52] a) T. Hasegawa, K. Takashima, H. Aoyama, M. Yoshioka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 3498-3500.  
b) T. Hasegawa, Y. Horikoshi, S. Iwata, M. Yoshioka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1617-1618.
- [53] Y. Kanaoka, Y. Hatanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 2205-2206.
- [54] a) Y. Kanaoka, K. Koyama, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4517-4520.  
b) Y. Kanaoka, E. Sato, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 989-992.
- [55] Y. Hatanaka, Y. Sato, H. Nakai, M. Wada, T. Mizoguchi, Y. Kanaoka, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1113-1123.
- [56] a) U. C. Yoon, S. L. Lee, K. J. Lee, S. J. Cho, C. W. Lee, P. S. Mariano, *Bull. Korean Chem Soc.* **1994**, *15*, 154-161.  
b) U. C. Yoon, W. Oh, *Heterocycles* **1995**, *41*, 2665-2682.  
c) U. C. Yoon, J. H. Oh, S. J. Lee, D. U. Kim, J. G. Lee, K. T. Kang, P. S. Mariano, *Bull. Korean Chem Soc.* **1992**, *13*, 166-172.  
d) U. C. Yoon, S. H. Oh, S. J. Lee, D. U. Kim, J. G. Lee, K. T. Kang, P. S. Mariano, *Bull. Korean Chem Soc.* **1991**, *12*, 241-243.

- e) U. C. Yoon, H. J. Kim, P. S. Mariano, *Heterocycles* **1989**, 29, 1041-1064.
- [57] U. C. Yoon, J. W. Kim, J. Y. Ryu, S. J. Cho, S. W. Oh, P. S. Mariano, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1997**, 106, 145-154.
- [58] A. G. Griesbeck, A. Henz, *Synlett* **1994**, 931-932.
- [59] a) Y. Takahashi, T. Miyashi, U. C. Yoon, S. W. Oh, M. Mancheno, Z. Su, D. F. Falvey, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3926-3932.  
b) U. C. Yoon, D. U. Kim, C. W. Lee, Y. S. Choi, Y.-J. Lee, H. L. Ammon, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2698-2710.
- [60] H. Nakai, Y. Sato, T. Mizoguchi, Y. Kanaoka, *Synthesis* **1982**, 141-143.
- [61] a) A. G. Griesbeck, A. Henz, K. Peters, E.-M. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 498-500.  
b) A. G. Griesbeck, A. Henz, J. Hirt, *J. Inf. Rec.* **1996**, 22, 409-412.  
c) A. G. Griesbeck, A. Henz, W. Kramer, J. Lex, F. Nerowski, M. Oelgemöller, K. Peters, E.-M. Peters, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 912-933.  
d) M. Oelgemöller, A. G. Griesbeck, W. Kramer, F. Nerowski, *J. Inf. Rec.* **1998**, 24, 87-94.  
e) W. Kramer, A. G. Griesbeck, F. Nerowski, M. Oelgemöller, *J. Inf. Rec.* **1998**, 24, 81-85.
- [62] a) F. Nerowski, Dissertation, Universität zu Köln, **1999**.  
b) A. Henz, Dissertation, Universität Würzburg, **1997**.  
c) M. Oelgemöller, Dissertation, Universität zu Köln, **1999**.
- [63] A. G. Griesbeck, F. Nerowski, J. Lex, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5213-5217.
- [64] A. G. Griesbeck, W. Kramer, J. Lex, *Synthesis* **2001**, 1159-1166.
- [65] A. G. Griesbeck, W. Kramer, J. Lex *Angew. Chem.* **2001**, 113, 585-589.
- [66] W. Kramer, A. G. Griesbeck, *J. Inf. Rec.* **2000**, 25, 235-238.
- [67] (a) M. Hesse, *Alkaloide*, Weinheim, New York, Wiley-VCH, **2000**.  
(b) J. N. Roitman, *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 429, 1827.  
(c) D. J. Robins, *Nat. Prod. Rep.* **1984**, 1, 235-243.  
(d) D. J. Robins, *Nat. Prod. Rep.* **1985**, 2, 213-220.  
(e) D. J. Robins, *Nat. Prod. Rep.* **1986**, 3, 297-305.  
(f) D. J. Robins, *Nat. Prod. Rep.* **1987**, 4, 527-537, 577-590.  
(g) D. J. Robins, *Nat. Prod. Rep.* **1989**, 6, 221-230, 577-589.

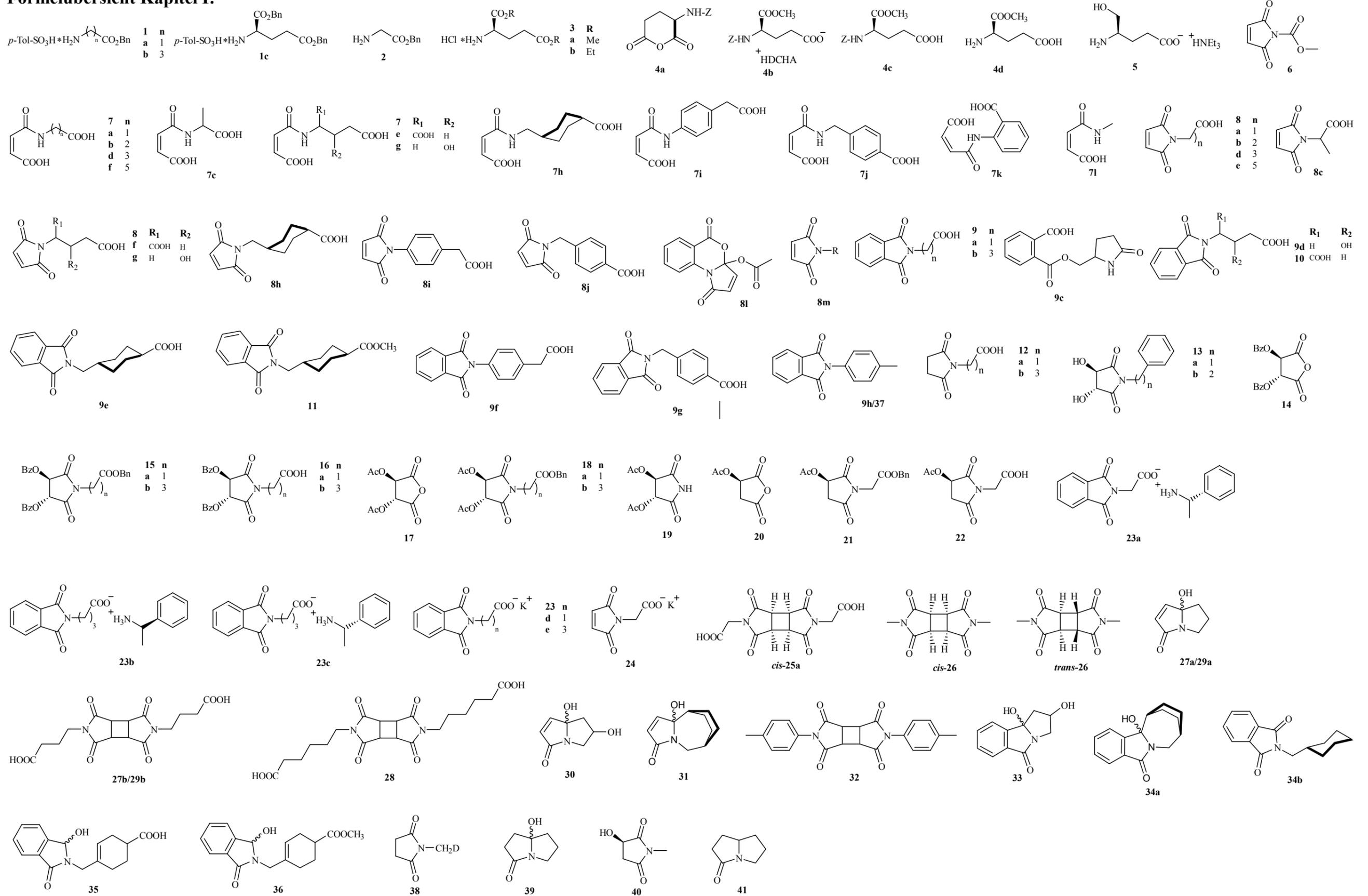
- [68] (a) Furuya et al., *Naturally Occurring Carcinogens of Plant Origin*, Tokyo, Kodansha, 25–52, **1987**.  
(b) H. A. Kelly, D. J. Robins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1339–1342.  
(c) G. E. Keck, E. Cressman, E. J. Enholm, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4345–4349.  
(d) D. J. Robins, *Synlett.* **1990**, 433–440.  
(e) R. J. Nash, L. E. Fellows, A. C. Plant, G. W. Fleet, A. E. Derome, P. D. Baird, M. P. Hegarty, A. M. Scotfield, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5959.
- [69] (a) J. E. Saxton, *Alkaloids*, London 7, 66ff., **1977**.  
(b) J. E. Saxton, *Alkaloids*, London 8, 62–65, **1978**  
(c) P. W. Jeffs, *Alkaloids*, London 9, 67f., **1979**  
(d) K. Schreiber, *Alkaloids*, London 10, 63ff., **1980**  
(e) S. F. Dyke, S. N. Quessy *Alkaloids*, London 11, 59–62, **1981**  
(f) J. E. Saxton, *Alkaloids*, London 12, 69–72, **1982**  
(g) K. W. Bentley *Alkaloids*, London 13, 82–86, **1983**
- [70] (a) L. E. Overman, K. L. Bell, F. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4192–4201.  
(b) A. G. Schultz, P. J. McCloskey, J. J. Court, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6493–6502.  
(c) N. A. Le Bel, N. Balasubramanian, B. M. Trost, T. S. Scanlan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3363–3368/4988–4990.  
(d) D. J. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2652–2656.  
(e) L. E. Overman, N. H. Lin, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3669–3675.  
(f) P. E. Grieco, D. T. Parker, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3658–3662.  
(g) T. Tokuyuma, N. Nishimori, A. Shimada, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 643–650.  
(h) L. E. Overman, D. Lesuisse, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4167–4170.  
(i) M. Bonin, J. Royer, D. S. Grierson, H. P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1569.  
(j) L. E. Overman, M. J. Sharp, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 901–904.
- [71] (a) D. Hohenschutz, E. A. Bell, J. Clardy, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811–816.  
(b) J. L. Reymond, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 705–708.
- [72] S. E. Denmark, A. R. Hurd, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2875–2886.
- [73] M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis in: Reactivity and Structure: Concepts in Organic Chemistry; Vol. 21* (Hrsg.: Hafner), Springer-Verlag, Berlin, **1984**.

- [74] a) E. Wünsch in: *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, Band 15/1, Synthese von Peptiden, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1974**.  
b) E. Wünsch in: *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, Band 15/2, Synthese von Peptiden, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1974**.
- [75] M. M. El-Abadelah, A. Q. Hussein, B. A. Thaher, *Heterocycles* **1991**, 32, 1879-1895.
- [76] E. Klieger, H. Gibian, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 655, 195-210.
- [77] D. H. Rich, C. K. Buchner, A. Tong, *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 1004-1010.
- [78] H. N. Borah, R. C. Boruah, J. S. Sandu, *J. Chem. Research* **1998**, 272-273.
- [79] M. V. Roux, P. Jimenez, J. F. Liebman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2732-2737.
- [80] V. Balasubramanian, N. P. Argade, *Tetrahedron* **1989**, 45, 899 - 904.
- [81] D. A. A. Kidd, F. E. King, *Nature* **1948**, 162, 776-777.
- [82] a) G. H. L. Nefkens, G. I. Tesser, R. J. F. Nivard, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1960**, 79, 688-689.  
b) G. H. L. Nefkens, *Nature* **1960**, 185, 309.
- [83] R. Murray, J. T. Wearing, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8099-8102.
- [84] a) C. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 2605  
b) K. Teodozyji, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3055-3058.
- [85] H. Tomori, H. Maruyama, K. Ogura, *Heterocycles*, **1996**, 43, 415-423.
- [86] J. F. Almeida, M. Grande, R. J. Moran, J. M. Anaya, M. L. Mussons, C. M. Caballero, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, 4, 2483-2494.
- [87] H. Niwa, O. Okamoto, Y. Miyachi, Y. Uosaki, K. Yamada, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2941-2943.
- [88] U. C. Yoon, S. J. Cho, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2353-2360.
- [89] U. C. Yoon, C. W. Lee, S. W. Oh, *Tetrahdron* **1999**, 55, 11997-12008.
- [90] a) E. Cheung, K. Rademacher, J. R. Scheffer, J. Trotter, *Tetrahedron* **2000**, 56, 6739-6751.  
b) A. D. Gudmundsdottir, T. J. Lewis, L. H. Randall, J. R. Scheffer, S. J. Retting, J. Trotter, C. H. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6167-6184.  
c) T. Y. Fu, J. R. Scheffer, J. Trotter, *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1952-1960.
- [91] a) M. N. Paddon-Row, *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 18-25.  
b) J. M. Warman, K. J. Smit, S. A. Jonker, J. W. Verhoeven, H. Oevering, J. Kroon, M. N. Paddon-Row, A. M. Oliver, *Chem. Phys.* **1993**, 170, 359-380.

- c) J. M. Lawson, M. N. Paddon-Row, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1641–1643.
- d) A. H. A. Clayton, K. P. Ghiggino, G. J. Wilson, P. J. Keyte, M. N. Paddon-Row, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *195*, 249–254.
- e) H. Oevering, M. N. Paddon-Row, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3258–3269.
- f) N. S. Hush, M. N. Paddon-Row, E. Cotsaris, H. Oevering, J. W. Verhoeven, M. Heppener, *Chem. Phys. Lett.* **1985**, *117*, 8–11.
- [92] a) R. M. Williams, J. M. Zwier, J. W. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4093–4099.
- b) P. Pasma, N. W. Koper, J. W. Verhoeven, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1982**, *101*, 363–364.
- [93] K. Kumar, R. J. Tepper, Y. Zeng, M. B. Zimmt, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4051–4066.
- [94] X. Y. Lauteslager, M. J. Bartels, J. J. Piet, J. M. Warman, J. W. Verhoeven, A. M. Brouwer, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2467–2481.
- [95] H. Görner, A. G. Griesbeck, T. Heinrich, W. Kramer, M. Oelgemöller, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1530–1538.
- [96] a) H. Dörr, Diplomarbeit, Universität zu Köln, **1999**.
- [97] M. Oelgemöller, A. G. Griesbeck, J. Lex, A. Haueseler, M. Schmittel, M. Niki, D. Heseck, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1593–1596.
- [98] R. Grote, A. Zeek, J. Stuempfel, H. Zachner, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 525–530.
- [99] G. B. Giovenzana, M. Sisti, G. Palmisano, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 515–518.
- [100] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923 – 2925.
- [101] CS Chem3D Pro Version 3.5.1, Cambridge Soft Corporation **1996**.
- [102] Symapps Version 5.1, Bio-Rad Laboratories **1997**.
- [103] Autorenkollektiv, *Organikum*, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1990**.
- [104] Autonom 1.0, Beilstein-Institut, Beilstein Information System **1991**.
- [105] C. J. Gray, M. Quibell, K. L. Jiang, N. Baggett, *Synthesis* **1991**, 141–147.
- [106] U. Beyer, M. Krueger, P. Schuhmacher, C. Unger, F. Kratz; *Monatshefte Chemie* **1997**, *128*, 91–102.
- [107] Mizui Toake Kagaku, *Ref. Zh. Khim* **1975**, *9*, 94.
- [108] Y. Yoshitake, *Eur. J. Biochem.* **1979**, *101*, 395–396.
- [109] G. Kaup, J. Schmeyers, J. Boy, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6899–6912.
- [110] G. S. Gadaginamath, *Ind. J. Chem. Sect. B* **1987**, *26*, 955–956.

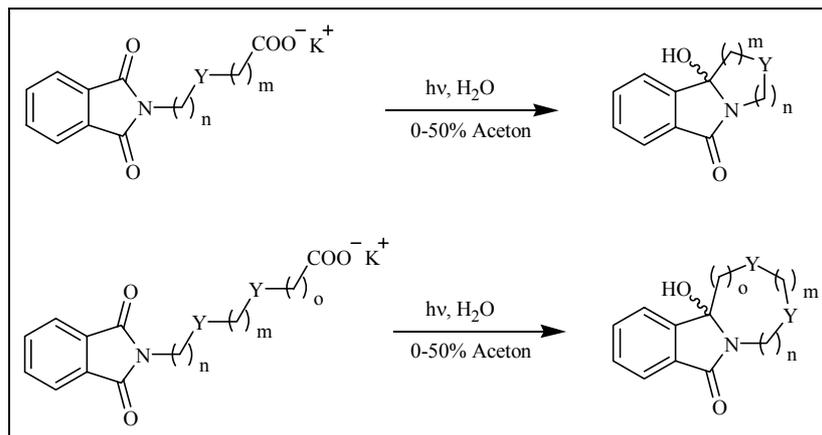
- [111] H. Meier, K. P. Zeller, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 593-594.
- [112] W. Kramer, Dissertation, Universität zu Köln, **2000**.
- [113] J. H. Van Vleck, *Theory of Electric and Magnetic Susceptibilities*, Oxford University Press, London, **1932**, 322; entnommen aus: J. Hulliger, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 151–171.

# Formelübersicht Kapitel I:



# Kapitel II

## Synthese von cyclischen Peptiden



## Inhaltsverzeichnis

### Synthese von cyclischen Peptiden

#### Kurzzusammenfassung

#### Abstract

#### Zusammenfassung I

#### Summary VI

#### 1 Kenntnisstand 1

##### 1.1 Intramolekulare Makrocyclisierungen von Phthalimiden 1

###### 1.1.1 Intramolekulare Photoreaktionen von Phthalimiden mit Thioethern 2

###### 1.1.2 Intramolekulare Photoreaktionen von Phthalimiden mit $\alpha$ -trimethylsilylierten Elektronendonatoren 3

###### 1.1.3 Intramolekulare Photoreaktionen von Phthalimiden mit Carboxylaten 3

###### 1.1.4 Intramolekulare Photoreaktionen von Phthalimiden mit MTM- / MTE-Estern 4

#### 1.2 Cyclopeptide 5

##### 1.2.1 Verwendung und Wirkung der Cyclopeptide 5

###### 1.2.1.1 Actinomycine 6

###### 1.2.1.2 Bacitracin 6

###### 1.2.1.3 Cylosporine 7

###### 1.2.1.4 Cyclopeptide als Inhibitoren für Zell-Zell- und Zell-Matrix-Adhäsione 8

##### 1.2.2 Synthese von Cyclopeptiden 9

###### 1.2.2.1 Naßchemische Synthese eines Cyclohexapeptides 10

###### 1.2.2.2 Festphasen Synthese eines Cycloheptapeptides (Hymenamid C) 11

#### 2 Aufgabenstellung 12

#### 3 Ergebnisteil 13

##### 3.1 Erläuterungen zur verwendeten Kurzschreibweise 13

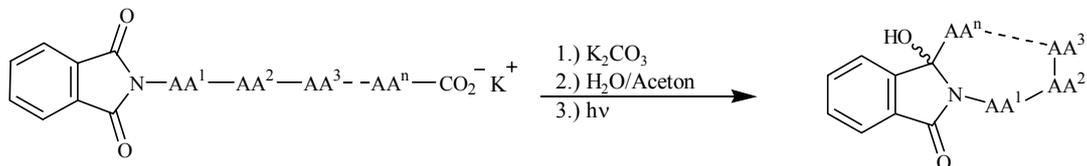
<b>3.2</b>	<b>Synthese der Ausgangsverbindungen</b>	<b>15</b>
3.2.1	Synthese der w-Phthalimodocarbonsäuren	15
3.2.2	Synthese spezieller Phthalimide	16
3.2.3	Synthese der Aminosäurebenzylester-p-toluolsulfonate	17
3.2.4	Synthese der N-Phthaloyldipeptidbenzylester	18
3.2.5	Synthese der N-Phthaloyldipeptide	21
3.2.6	Synthese der N-Phthaloyltri-peptidbenzylester	23
3.2.7	Synthese der N-Phthaloyltri-peptide	24
3.2.8	Synthese der N-Phthaloyltetra-peptidbenzylester	27
3.2.9	Synthese der N-Phthaloyltetra-peptide	28
3.2.10	Synthese von N-Phthaloylpeptiden ohne die Verwendung von Schutzgruppen	29
<b>3.3</b>	<b>Photochemische Reaktionen</b>	<b>31</b>
3.3.1	Photoreaktionen von Phthaloylpeptiden	31
3.3.1.1	Photochemische Reaktionen der Phthaloyldipeptide	32
3.3.1.2	Photochemische Reaktionen der Phthaloyltri-peptide	38
3.3.1.3	Photochemische Reaktionen der Phthaloyltetra-peptide	42
3.3.1.4	pH-Wert Bestimmungen der Photoreaktionen von einfachen Phthalimiden	44
<b>3.4</b>	<b>Photoreaktionen bei konstantem pH-Wert</b>	<b>46</b>
<b>3.5</b>	<b>Geometrierechnungen für ausgewählte Phthaloylpeptide und deren Cyclisierungsprodukte</b>	<b>47</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>50</b>
4.1	Synthese der Ausgangsverbindungen	50
4.1.1	Synthese der Peptidbindung	50
4.1.2	Entschützen der Benzylester	52
4.2	Photochemische Reaktionen	53
4.2.1	Photoreaktionen der N-Phthaloyldipeptide	55
4.2.1.1	Einfluss des pH-Wertes auf die Photoreaktionen	55
4.2.1.2	Decarboxylierung oder Cyclisierung der Phthaloyldipeptide	57

4.2.1.3 Einfluss der Amidbindung auf die Decarboxylierung / Cyclisierung bei Phthaloyldipeptiden	64
4.2.1.4 Geometrieberechnungen. Zusammenspiel von Wasserstoffbrückenbindungen und Amid-Konfiguration	71
<b>4.2.2 Photoreaktionen der N-Phthaloyltri-peptide</b>	<b>77</b>
4.2.2.1 Einfluss des pH-Wertes auf die Photoreaktionen	77
4.2.2.2 Decarboxylierung oder Cyclisierung bei Phthaloyltri-peptiden	78
4.2.2.3 Einfluss der Amidbindung auf die Decarboxylierung / Cyclisierung von Phthaloyltri-peptiden	80
<b>4.2.3 Photoreaktionen der N-Phthaloyltetra-peptide</b>	<b>83</b>
<b>4.2.4 Einfluss des Lösungsmittels auf die Photoreaktion</b>	<b>85</b>
<b>4.2.5 Photoreaktionen bei konstantem pH-Wert</b>	<b>86</b>
<b>5 Ausblick</b>	<b>87</b>
<b>6 Experimenteller Teil</b>	<b>90</b>
<b>6.1 Allgemeine Methoden</b>	<b>90</b>
<b>6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften</b>	<b>95</b>
<b>6.3 Darstellung der Ausgangsverbindungen</b>	<b>97</b>
6.3.1 Synthese der phthaloylierten Aminosäuren und N-Alkylphthalimiden	97
6.3.2 Darstellung der Aminosäurebenzylester-p-toluolsulfonate	104
6.3.3 Synthese der Phthaloyldi-peptidbenzylester	111
6.3.4 Synthese der Phthaloyldi-peptide	134
6.3.5 Phthaloyltri-peptidbenzylester	153
6.3.6 Synthese der Phthaloyltri-peptide	162
6.3.7 Phthaloyltetra-peptidbenzylester	170
6.3.8 Synthese der Phthaloyltetra-peptide	172
6.3.9 Nachtägliche Einführung des Phthalimidchromophores an die Peptide	174
<b>6.4 Photochemische Reaktionen</b>	<b>180</b>
6.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift	180
6.4.2 Photochemische Reaktionen der Phthaloyldi-peptide Pht-As1-As2-OH	181

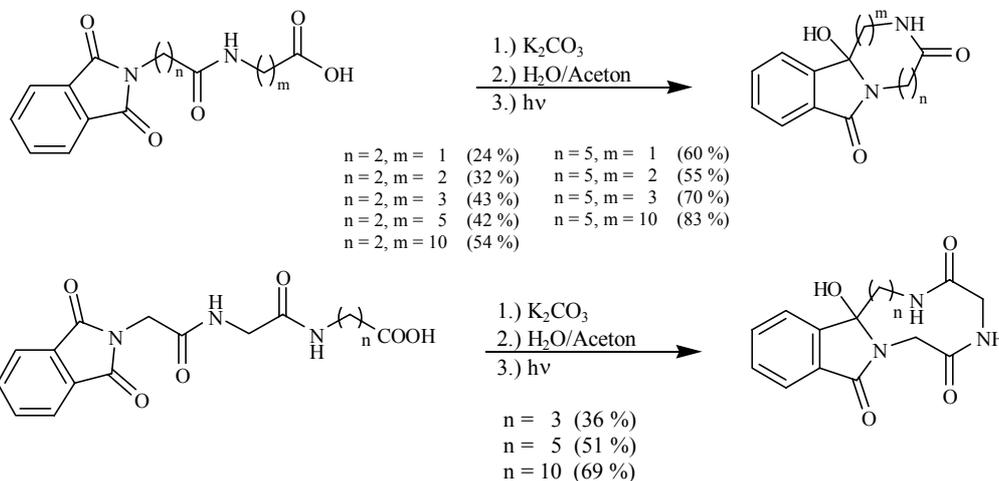
<b>6.4.3</b>	<b>Photochemische Reaktionen der Phthaloyltriptide</b>	
	<b>Pht-As1-As2-As3-OH</b>	<b>209</b>
<b>6.4.4</b>	<b>Photochemische Reaktionen der Phthaloyltetraptide</b>	
	<b>Pht-As1-As2-As3-As4-OH</b>	<b>222</b>
<b>6.4.5</b>	<b>Photochemische Reaktionen bei konstantem pH-Wert</b>	<b>225</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>227</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>231</b>

Kurzzusammenfassung

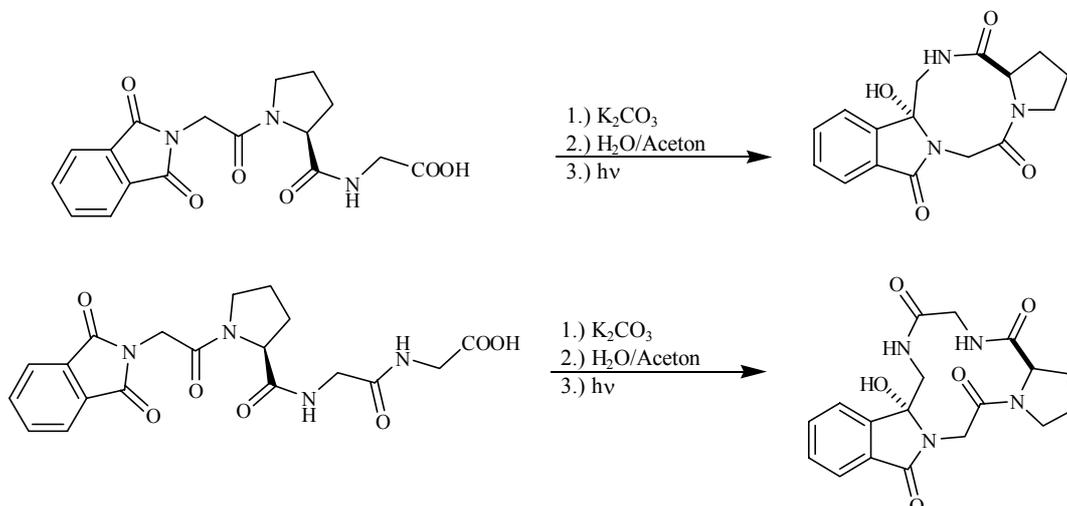
Durch die Anwendung der decarboxylierenden Photocyclisierung auf *N*-Phthaloylpeptide konnte eine Vielzahl an Cyclopeptiden mit Ausbeuten zwischen 24 % und 83 % dargestellt werden.



Die Behinderung der Cyclisierungstendenz durch konformative Effekte (Wasserstoffbrückenbindungen und Ausbildung kleiner Ringe) konnten durch sukzessive Kettenverlängerungen verringert werden.

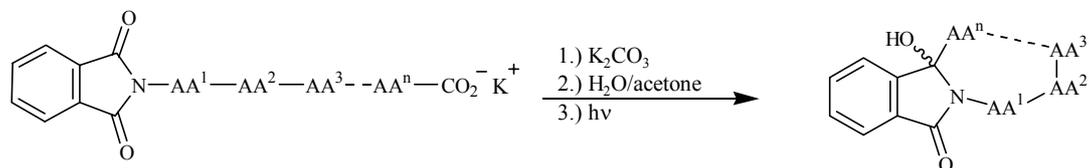


Durch den Einsatz cyclischer Aminosäuren konnte diese Behinderung ebenfalls umgangen werden; bei der Photocyclisierung erhielt man jeweils nur ein Diastereomer eines cyclischen Tri- bzw. Tetrapeptides.

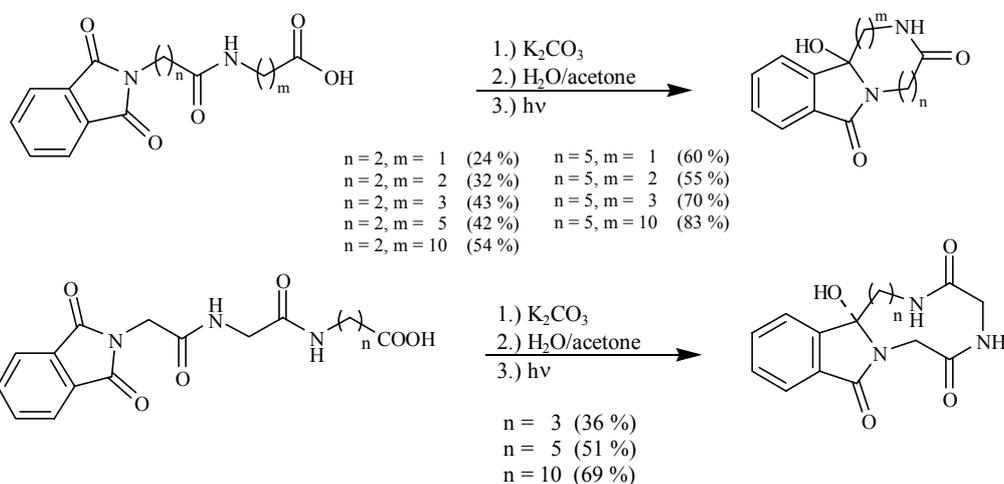


Abstract

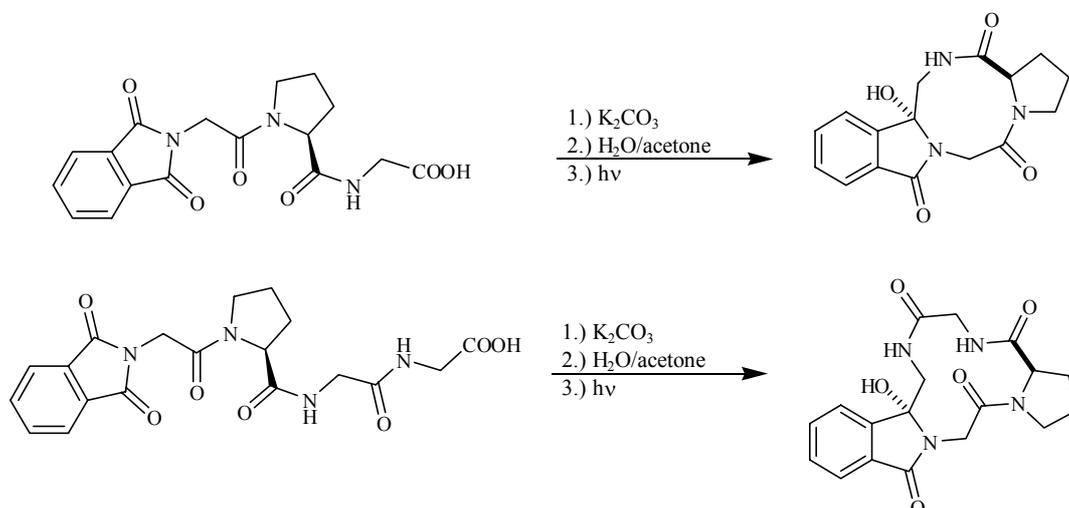
The decarboxylative photocyclization of *N*-phthaloylpeptides results in a multitude of cyclopetides with yield of 24 % up to 83%.



The congestion by conformational effects (hydrogen bonds and formation of small rings) could be circumvented by using longer spacer chains.



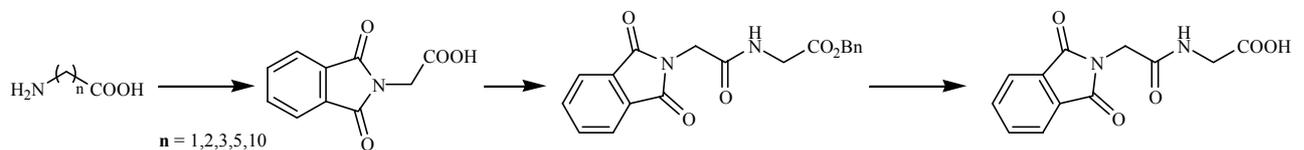
By application of cyclic amino acids, the reaction-congestion could be circumvented likewise and in each case only one diastereomer of the corresponding cyclic tri- and tetrapeptide was received.



## Zusammenfassung

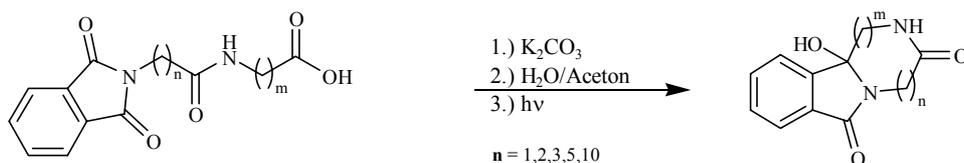
Durch die Anwendung der decarboxylierenden Photocyclisierung auf *N*-Phthaloylpeptide konnte eine Vielzahl an Cyclopeptiden mit Ausbeuten zwischen 24 % und 83 % dargestellt werden.

Die Synthese der Ausgangsverbindungen verläuft über eine dreistufige Synthese. Die Aminosäuren wurden phthaloyliert, mit einem Aminosäurebenzylester gekuppelt und anschließend die Benzylesterschutzgruppe hydrogenolytisch abgespalten. Für die Darstellung der Tri- und Tetrapeptide wurden dementsprechend eine bzw. zwei weitere Aminosäureeinheiten an die Dipeptide angehängt.



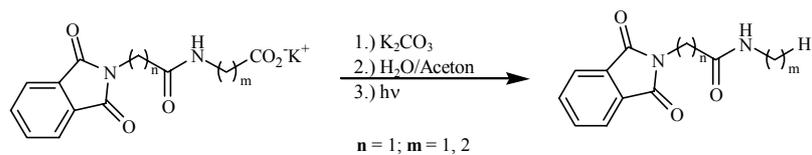
Schema I

Zur Cyclisierung wurden die erhaltenen Phthaloylpeptide mit 1 Äq. Kaliumcarbonat in Gemischen aus Wasser und Aceton belichtet. Als Schlüsselschritt wird ein photochemisch induzierter Elektronentransfer (PET) vom Carboxylatanion auf das angeregte Phthalimid postuliert. Für die Dipeptide wurden so die entsprechenden Cyclopeptide in Ausbeuten von 24 – 83 % erhalten.



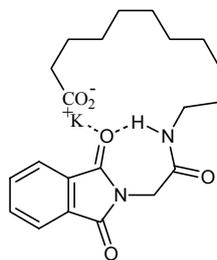
Schema II

Bei der Verwendung von Glycin als erstem Aminosäurespacer erhält man für das Phthaloylglycylglycin und das Phthaloylglycyl- $\beta$ -alanin ausschließlich die einfachen Decarboxylierungsprodukte.



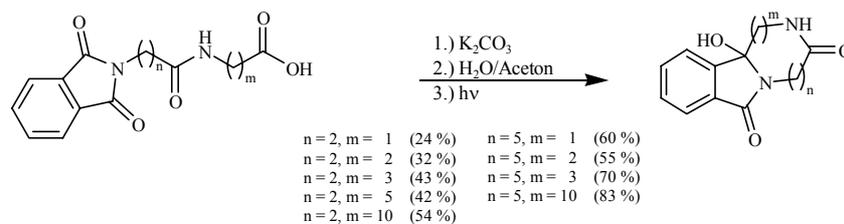
**Schema III**

Für dieses Verhalten werden konformative Effekte (Wasserstoffbrückenbindungen und Ausbildung kleiner Ringe) verantwortlich gemacht. Durch Verlängerung des zweiten Spacers können diese möglichen Behinderungen der Cyclisierung umgangen werden.



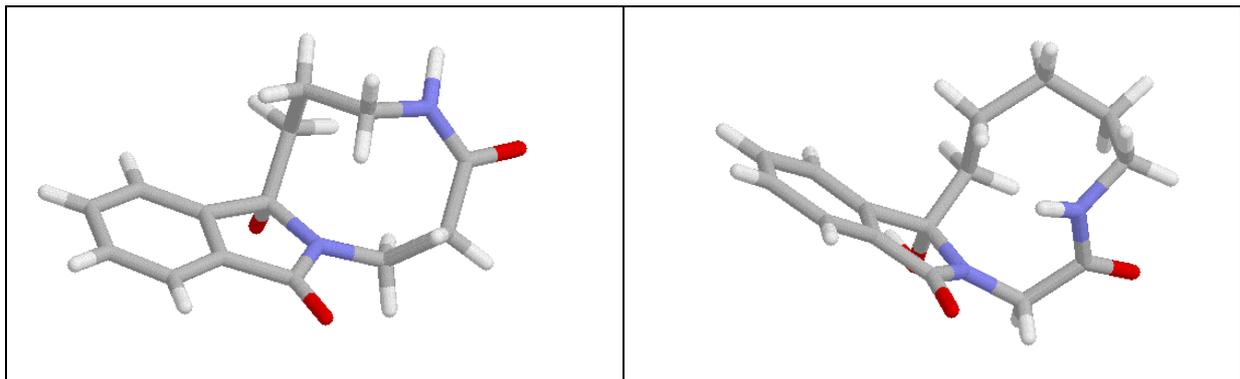
**Schema IV**

Durch eine Verlängerung des ersten Aminosäurespacers wurde eine beachtliche Steigerung der Chemoselektivität erzielt.



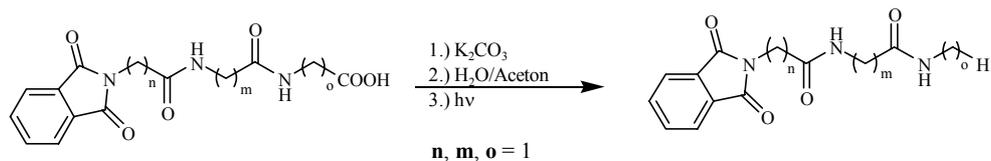
**Schema V**

Die Ringgröße des gebildeten Peptides dirigiert die Konfiguration der Amidbindung nach *E* oder *Z*. Bei Ringgrößen  $\leq 9$  wird die Amidbindung in der *E*-Konfiguration ausgebildet. Oberhalb von 9 Ringatomen wird bevorzugt die *Z*-Konfiguration ausgebildet. Dieses Verhalten konnte durch die Kristallstrukturanalyse der Cyclisierungsprodukte von 4-[3-(Phthalimido)propanoylamino]buttersäure und 6-(*N*-Phthaloylglycyl)aminohexansäure nachgewiesen werden.



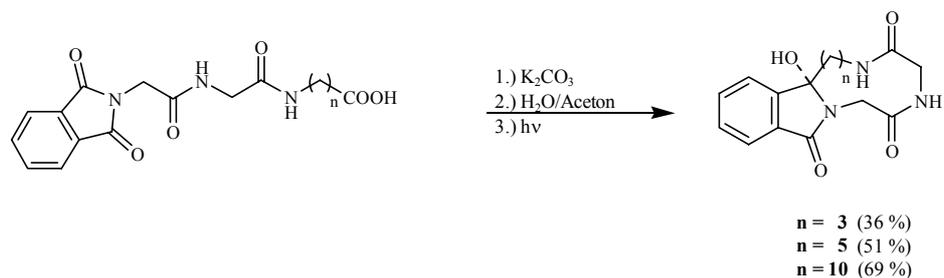
Schema VI

Phthaloyltri-peptide mit Glycin als erstem Aminosäurespacer unterliegen denselben konformativen Einflüssen, so daß auch hier erst bei längeren Spacerketten die Cyclisierung an die Stelle der einfachen Decarboxylierung tritt.



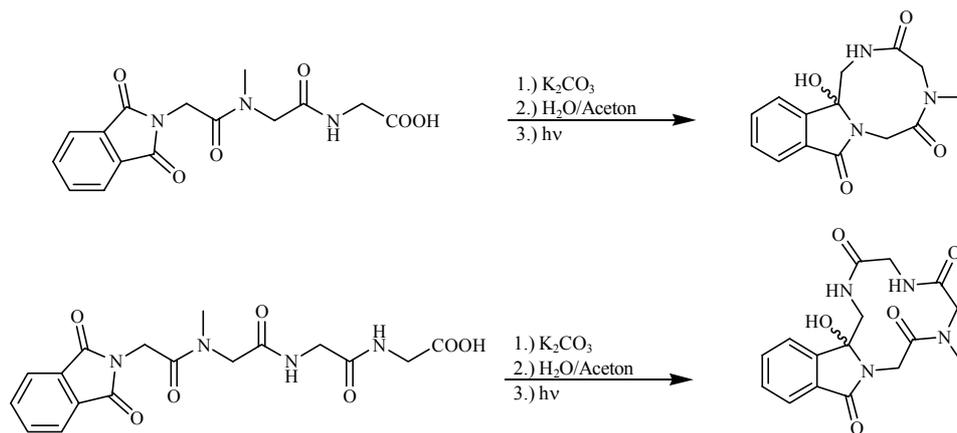
Schema VII

Auch hier konnte die Chemoselektivität durch Verlängerung des ersten Aminosäurespacers gesteigert werden.



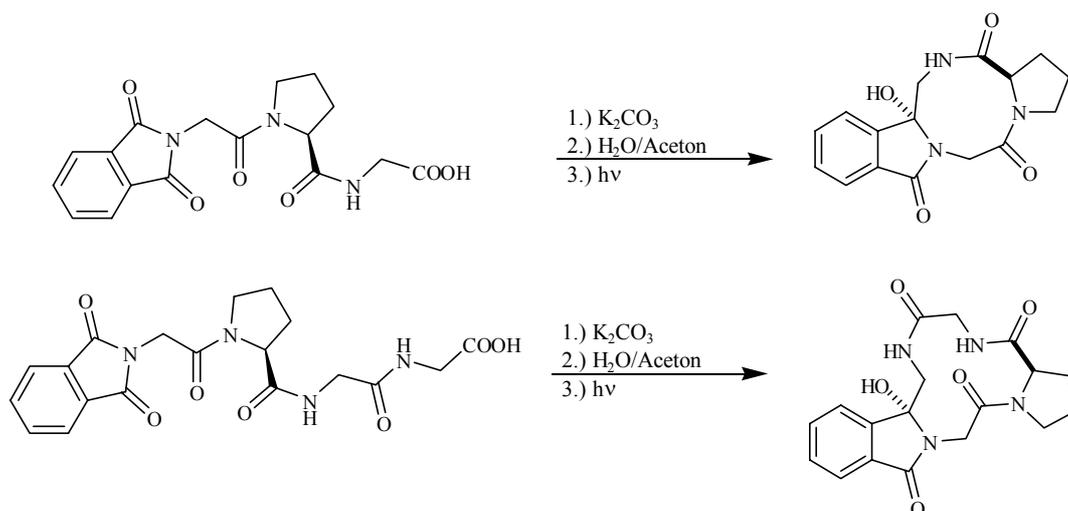
Schema VIII

Beim Einsatz von Peptiden mit Sarcosin als Aminosäurebaustein können keine intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet werden, so dass sowohl Tripeptide als auch Tetrapeptide mit dieser Aminosäureinheit sehr effizient die Cyclisierungsprodukte ausbilden.



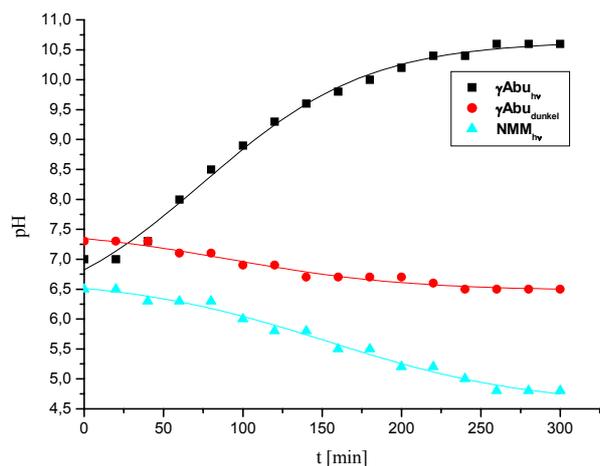
**Schema IX**

Durch den Einsatz cyclischer Aminosäuren konnte diese Behinderung ebenfalls umgangen werden. Bei der Kupplung der *N*-Phthaloylaminosäuren mit *L*-Prolin konnte enantiomerenreines Ausgangsmaterial erhalten werden. Bei den nachfolgenden Belichtungen wurde jeweils ein Diastereomer eines cyclischen Tri- bzw. Tetrapeptides erhalten.

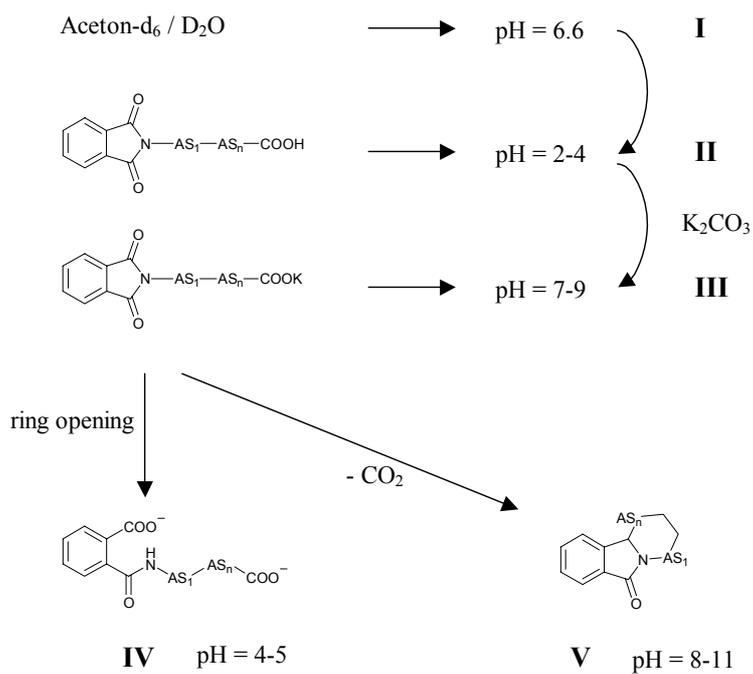
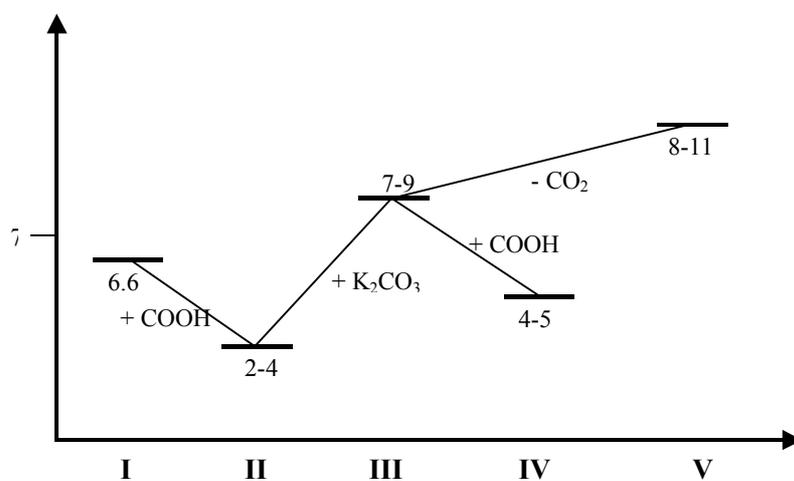


**Schema X**

Der Verlauf der Photoreaktionen konnte anhand des pH/Zeit-Profiles verfolgt werden. Ein Anstieg des pH-Wertes entspricht dem Verlust einer Säurefunktion durch Decarboxylierung und impliziert damit die Cyclisierung. Ein Absinken des pH-Wertes wird durch die Neubildung einer Säurefunktion, durch hydrolytische Ringöffnung des Phthalimidchromophores zur Phthalamidsäure, bewirkt.



Schema XI

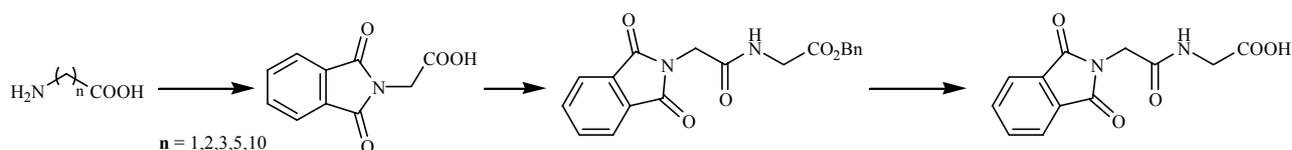


Schema XII

## Summary

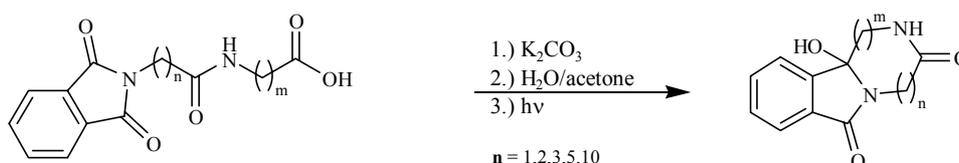
Through the use of decarboxylative photocyclization on *N*-phthaloylpeptides a multitude of cyclopeptides could be synthesized with a yield of 24 % up to 83%.

The synthesis of the photochemical starting materials consists of a three step synthesis. The amino acids were phthaloylated, coupled to an amino acid benzylester and the benzylester was subsequently hydrogenolytically cleaved. For the synthesis of the tri- and tetrapeptides one or two further amino acid units were attached to the dipeptide.



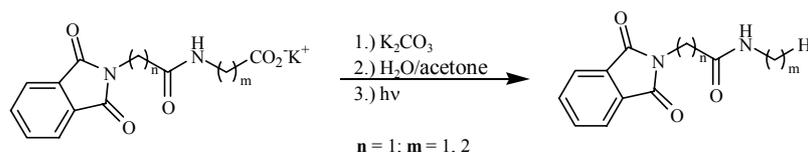
**Scheme I**

For the cyclization, the phthalimidepeptide substrats were irradiated in the presence of 1 eq of potassium carbonate in a mixture of acetone and water. A photochemical induced electron transfer (PET) from the carboxylate anion to the excited phthalimide was postulated as the key step. By this protocol, yields of 24-83% for the corresponding cyclodipeptides were obtained.



**Scheme II**

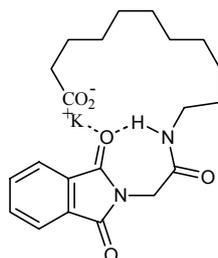
When glycine was used as the first amino acid, only the simple decarboxylation product was incase of phthaloylglcylglycin and phthaloylglcyl- $\beta$ -alanine.



**Scheme III**

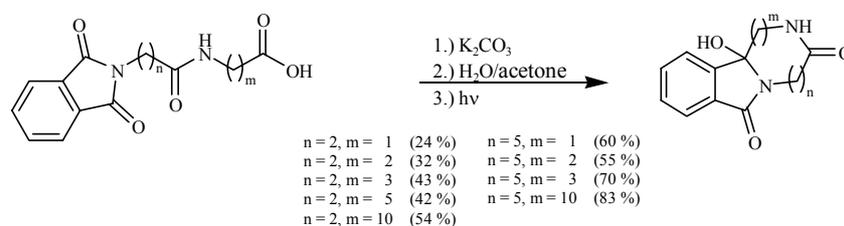
## Summary / Chapter II

This behavior can be a consequence of conformational effects (hydrogen bonds and formation of small rings). These effects can be circumvented by extension of the secondary spacers.



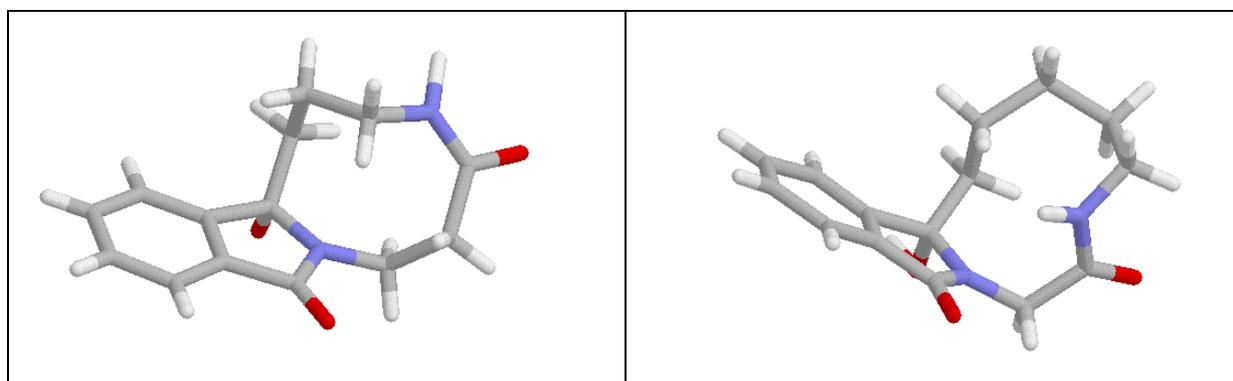
Scheme IV

A considerable increase in chemoselectivity was obtained by extension of the chain length of the first amino acid.



Scheme V

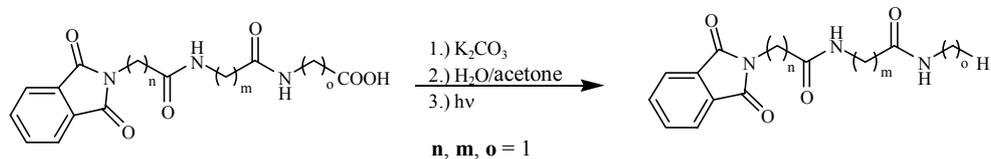
The ring size of the peptides obtained by photocyclization directs the configuration of the amide group *E* or *Z*. With ring sizes  $\leq 9$  the amide group prefers the *E*-configuration. With more than 9 ring atoms the *Z*-configuration is preferred. This behavior could be depicted by the crystal analyses of the cyclisation products from 4-[3-(phthalimido)propanoylamino]butyric acid and 6-(*N*-phthaloylglycyl)aminohexanoic acid.



Scheme VI

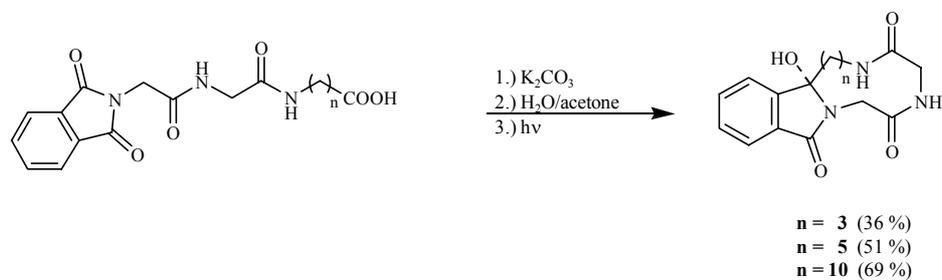
## Summary / Chapter II

Phthaloyl tripeptides with glycine as the first amino acid are subjected to the same conformational influences, so that only from long chain substrates the cyclisation took place instead of simple decarboxylation.



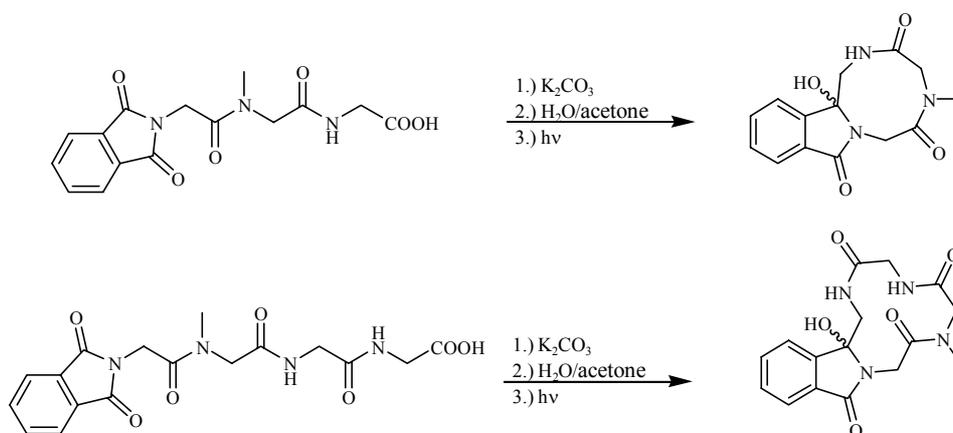
Scheme VII

The chemoselectivity could be also for these cases increased by extension of the chain length of the first amino acid.



Scheme VIII

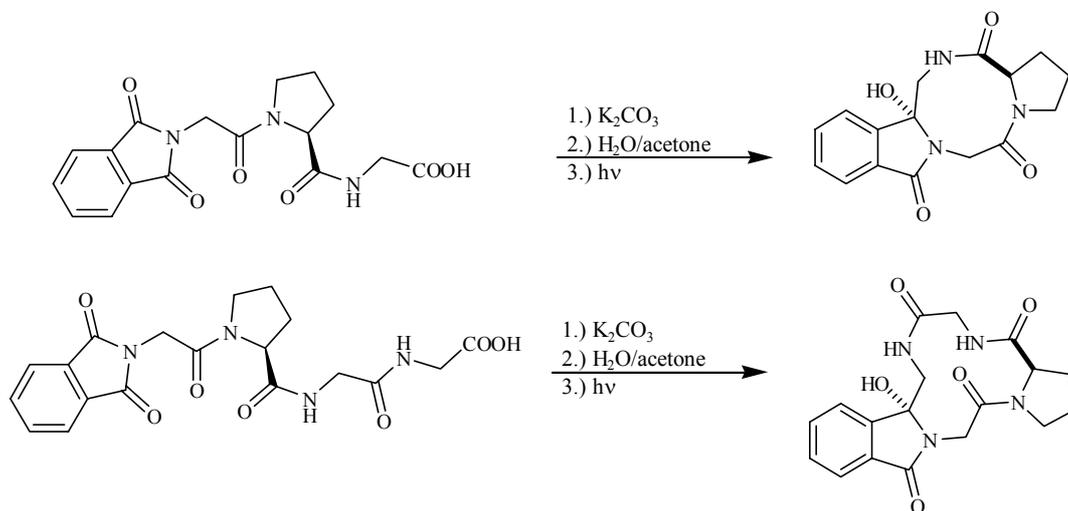
When using peptides with sarcosine as amino acid building block no intramolecular hydrogen bond can be build, so that tripeptides and tetrapeptides with this amino acid unit very efficiently gave the corresponding cyclization products.



Scheme IX

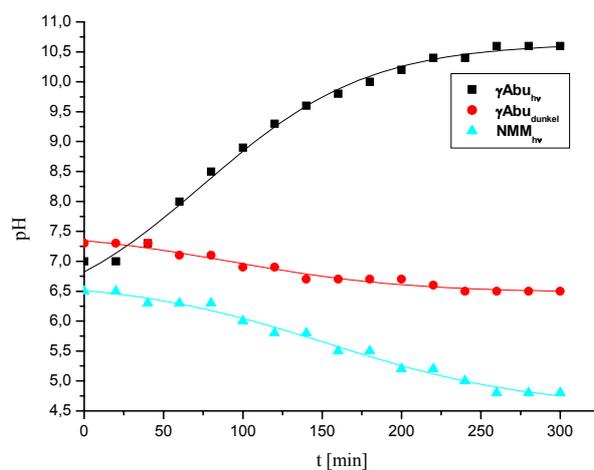
## Summary / Chapter II

This congestion could be suppressed by the application of cyclic amino acids likewise. With the coupling of the *N*-phthaloylamino acids with *L*-proline enantiomeric pure starting material could be received. With the following irradiation only one diastereomer of the cyclic tripeptides and tetrapeptides was received in each case.

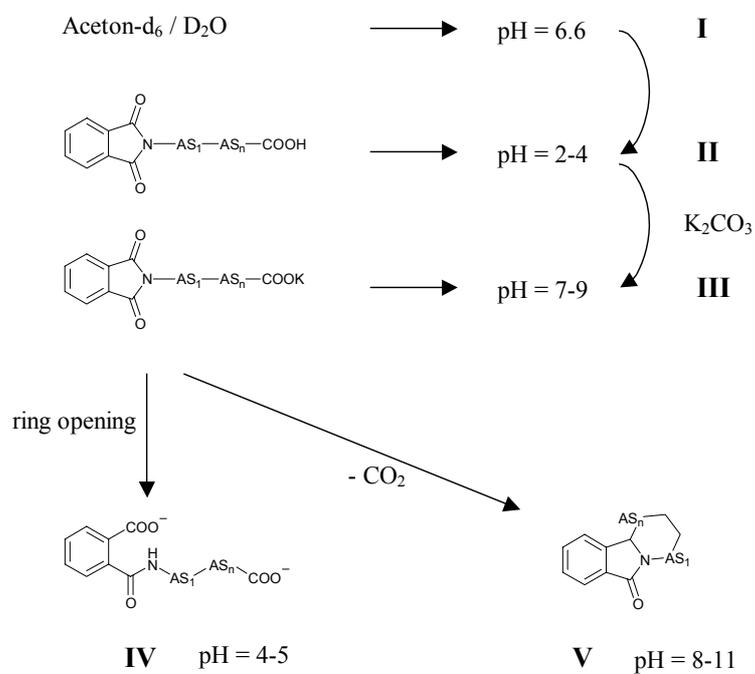
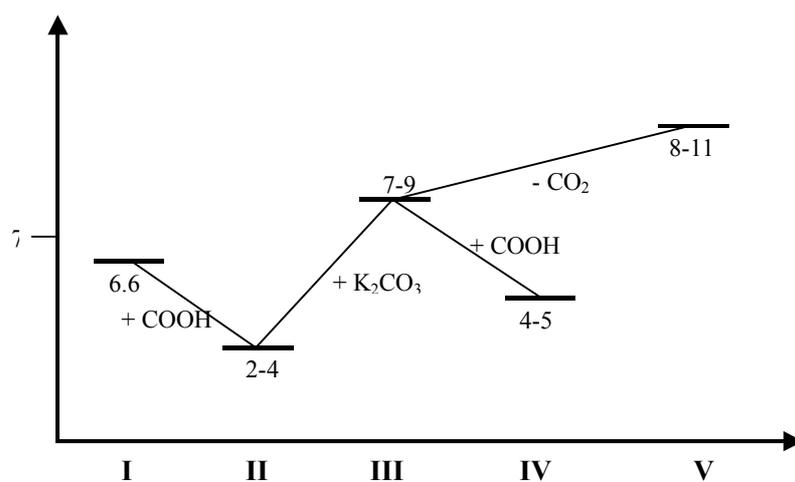


Scheme X

The process of the photo reactions could be followed by its pH/time profile. A rise of the pH value corresponds to the loss of an acid function by decarboxylation and implies thereby the cyclisation. Dropping the pH value is caused by the new formation of an acid function, by hydrolytic ring opening of the phthalimide chromophore to the corresponding phthalamic acid.



Scheme XI



Scheme XII

# 1 Kenntnisstand

„Die Forschung ist immer auf dem Wege, nie am Ziel.“ (A. Pichler)

## 1.1 Intramolekulare Makrocyclisierungen von Phthalimiden<sup>[1-4]</sup>

Das von P. Wagner etablierte Prinzip der „remote photocyclization“<sup>[1]</sup> kann auf das spacer-verknüpfte Donor-Akzeptor-Paar vom Typ Elektronendonator-Phthalimid übertragen werden. Als Donatoren werden elektronenreiche funktionelle Gruppen des Typs Thioether, Aromaten, Doppelbindungen, Alkylether, Carboxylate und substituierte Amine eingesetzt. Der Donor wird bei der Cyclisierung entweder in den entstehenden Ring eingebaut, oder aber, wie bei dem Beispiel der Carboxylate, zuvor abgespalten.

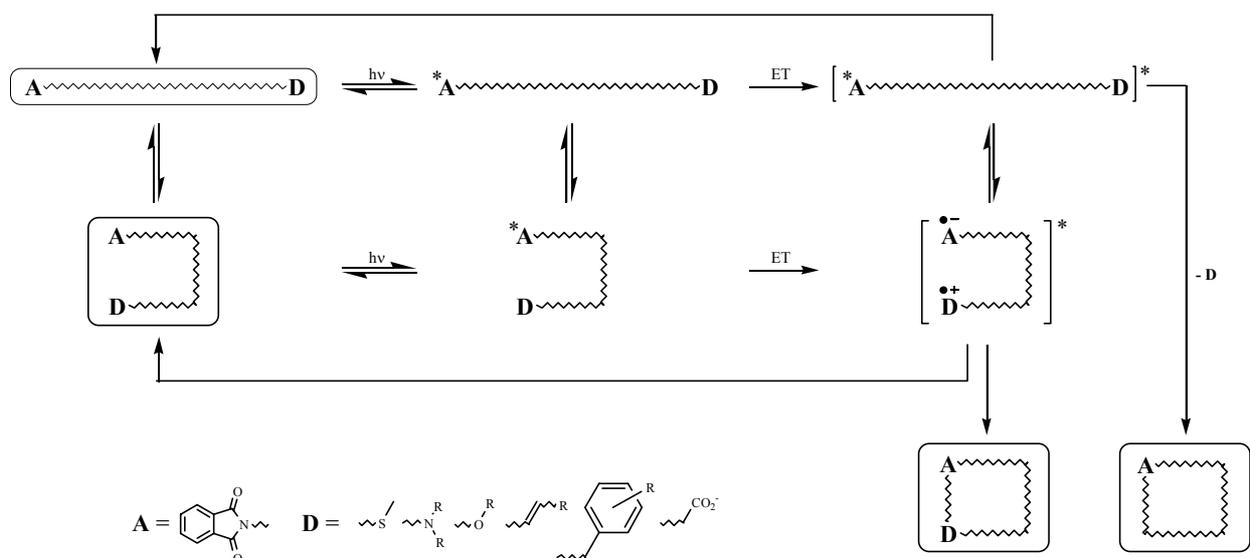


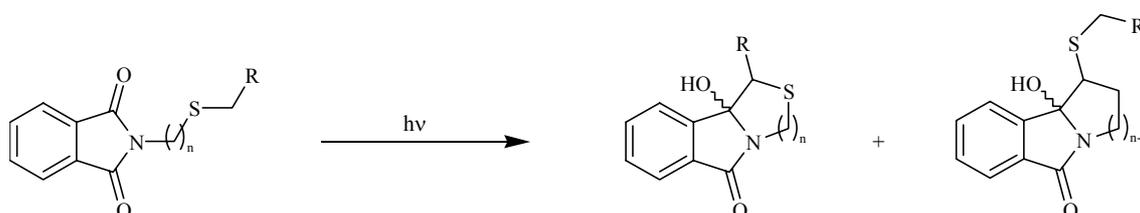
Abbildung 1.1 : Prinzip der „remote photocyclization“

Nach photochemischer Anregung des räumlich getrennten Donor-Akzeptor-Paares oder bereits im Grundzustand angenäherter Strukturen bilden sich die Begegnungskomplexe (A...D), aus denen Elektronentransfer erfolgen kann. Komplexierungsphänomene können die U-förmige Annäherung von Donor und Akzeptor im Grundzustand erleichtern. Eine derartige kaliumvermittelte Annäherung wird für den Fall der decarboxylativen Macrocyklisierung von N-Phthaloyl- $\omega$ -carboxylaten angenommen, konnte jedoch bisher nicht nachgewiesen werden<sup>[4]</sup>. Ein Elektronentransfer führt zu einem  $\omega$ -Biradikal, welches, gegebenenfalls nach ISC,

kombinieren kann. Wird als Akzeptor Phthalimid eingesetzt, so findet immer Einbau des Akzeptors in den entstehenden Ring statt.

## 1.1.1 Intramolekulare Photoreaktionen von Phthalimiden mit Thioethern

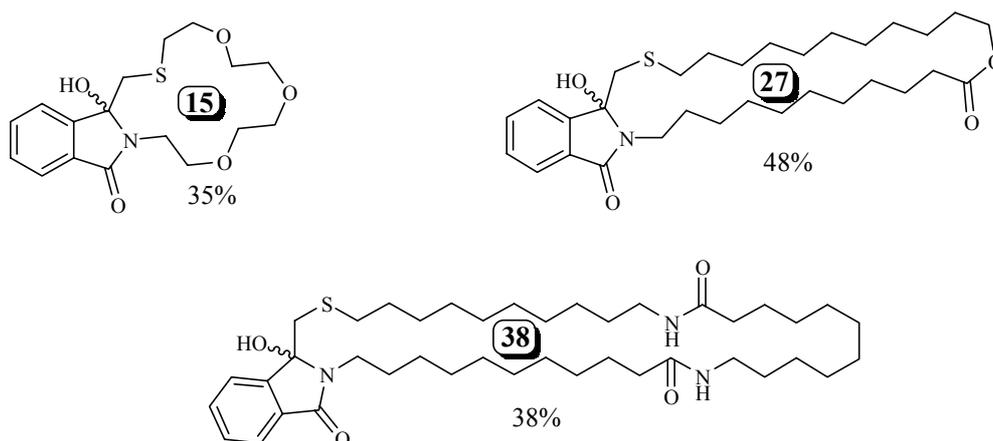
Wie schon in Kapitel I für die intermolekulare Variante berichtet, stellen elektronenreiche Schwefelatome in Thioethern ausgezeichnete Donatoren in Photoelektronentransferreaktionen dar<sup>[5-8]</sup>.



**Schema 1.1** : Photoreaktion von N-Alkylthioalkylphthalimiden

Die außerordentlich effiziente Oxidation der Thioether konnte erfolgreich zur Darstellung macrocyclischer Systeme genutzt werden, wobei verschiedenste funktionelle Gruppen (z. B. Amid-, Ester- und Polyetherfunktionen) toleriert werden. So wurden Macrocyclen mit zwei Amidbindungen und Ringgrößen bis zu 38 Atomen mit Ausbeuten um 40 % erhalten.

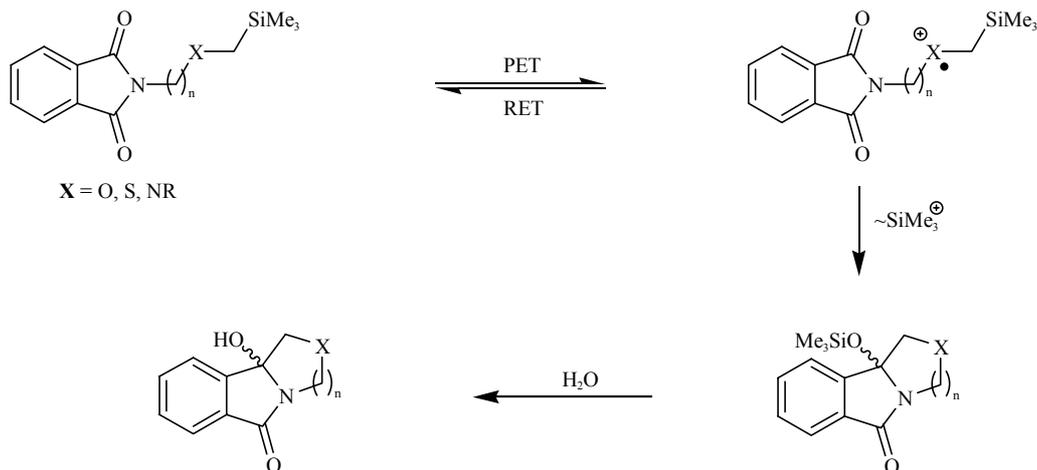
Schema 1.2 zeigt einige ausgewählte Beispiele.



**Schema 1.2** : Ausgewählte Beispiele macrocyclischer Verbindungen

### 1.1.2 Intramolekulare Photoreaktionen von Phthalimiden mit $\alpha$ -trimethylsilylierten Elektronendonatoren

Das Konzept der Donor-Aktivierung durch  $\alpha$ -Trimethylsilylsubstituenten konnte auch für die intramolekularen Photoreaktionen von Phthalimiden verifiziert werden<sup>[9, 10]</sup>.

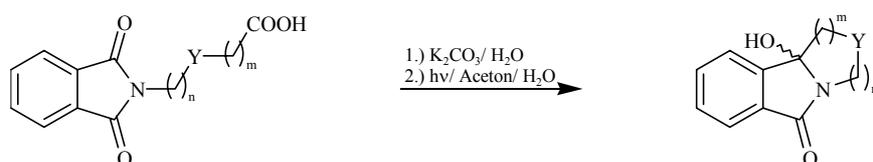


**Schema 1.3 :** Intramolekulare Photoreaktion von  $\alpha$ -trimethylsilylelektronendonorsubstituierten Phthalimiden

Durch die hohe Selektivität der Abgangsgruppe und die Herabsetzung des Oxidationspotentials konnte diese Methode zum Aufbau komplexer Macrocyclen mit einer Vielzahl verschiedener Funktionalitäten verwendet werden.

### 1.1.3 Intramolekulare Photoreaktionen von Phthalimiden mit Carboxylaten

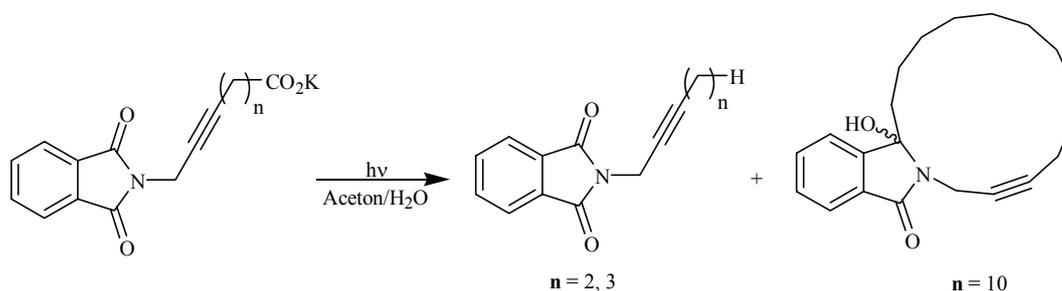
Die Aktivierung von „entfernten“ Carboxylgruppen konnten Griesbeck und Mitarbeiter auf eine Vielzahl von Phthalimido- $\omega$ -carbonsäuren übertragen, wobei zahlreich funktionelle Gruppen innerhalb der Spacerkette toleriert wurden<sup>[4, 11, 12]</sup>.



n	Y	m	n	Y	m
1	CONH	11	11	CONH	2
2	CONH	11	11	CONH	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
3	CONH	11	11	CONH	11

**Schema 1.4 :** Decarboxylative Cyclisierung von N-Phthaloyl- $\omega$ -Aminosäuren mit verschiedenen funktionellen Gruppen

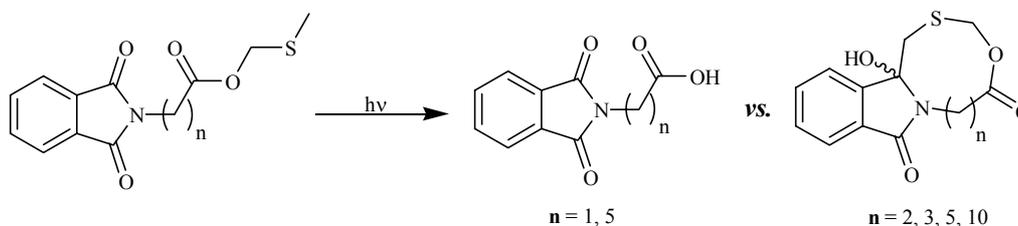
Diese Strategie konnte auch erfolgreich für Cyclisierungen von Phthalimidderivaten mit Dreifachbindungen in der Spacerkette benutzt werden<sup>[13]</sup>.



**Schema 1.5 :** Decarboxylative Cyclisierung von N-Phthaloyl- $\omega$ -Aminosäuren mit Dreifachbindungen

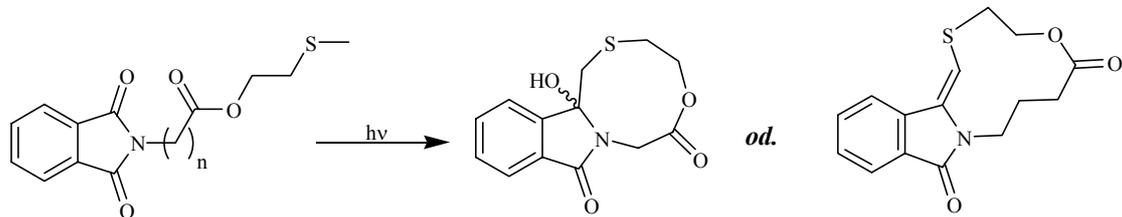
### 1.1.4 Intramolekulare Photoreaktionen von Phthalimiden mit MTM- / MTE-Estern<sup>[14]</sup>

Für die Methylthiomethylesterderivate (MTM) der Phthalimide wurde von Griesbeck und Mitarbeitern eine etwas andere Chemoselektivität gefunden. Diese Verbindungen ergaben die korrespondierenden Makrocyclen durch Oxidation des Schwefels oder Cyclisierung von entschützten Vorläuferprodukten. In diesem Fall fungiert die MTM-Gruppe als *photoremovable protecting group* (PRPG).



**Schema 1.6 :** Intramolekulare Photoreaktion von MTM-Estern

Im Gegensatz dazu ergaben die analogen Methylthioesterderivate (MTE) nur die korrespondierenden Makrocyclen.



**Schema 1.7 :** Intramolekulare Photoreaktion von MTE-Estern

## 1.2 Cyclopeptide <sup>[15, 16]</sup>

Cyclopeptide sind Polypeptide, deren Aminosäure-Sequenzen zum Ring (oder zu mehreren Ringen) geschlossen sind. Daneben gibt es cyclische Verbindungen aus Peptid-Ketten (z.B. Insulin, Oxytocin), die über Disulfid-Brücken verknüpft sind, die man jedoch nicht zu den Cyclopeptiden im engeren Sinn rechnet. Häufig enthalten Cyclopeptide ungewöhnliche Aminosäure-Reste, optische Antipoden der normalen Protein-bildenden Aminosäuren (d.h. D- statt L-Aminosäuren), Methylgruppen an den Stickstoffatomen der Peptidbindungen, Hydroxycarbonsäuren in Esterbindungen (Cyclodepsipeptide oder Cyclopeptolide).

### 1.2.1 Verwendung und Wirkung der Cyclopeptide <sup>[17, 18]</sup>

Insbesondere von Mikroorganismen ausgeschiedene Cyclopeptide haben häufig als Antibiotika interessante pharmakologische Eigenschaften, so z.B. die Actinomycine, Echinomycin, manche Gramacidine, Bacitracin, die Polymyxine (Circulin, Colistine), Etamycin und die Tyrocidine. Andere Cyclopeptide, insbesondere Cyclodepsipeptide, wirken als Ionophore, und wieder andere, gelegentlich als Cyclopeptid-Alkaloide bezeichnete, sind starke Gifte (Amanitine, Phalloidin) oder Gegengifte (Antamanid). Cyclopeptide sind auch die Immunsuppression bewirkenden Cyclosporine (*Ciclosporine*).

Aus der Vielzahl der pharmakologisch wirksamen Cyclopeptide, soll nur auf einige Ausgewählte eingegangen werden.

1.2.1.1 Actinomycine<sup>[19]</sup>

Die Actinomycine sind eine Gruppe von stark giftigen, antibiotisch wirkenden Chromopeptiden, die als Stoffwechselprodukte von verschiedenen Streptomyces-Stämmen gebildet werden. Allen orangerot gefärbten Actinomycinen ist der gleiche Chromophor gemeinsam, der

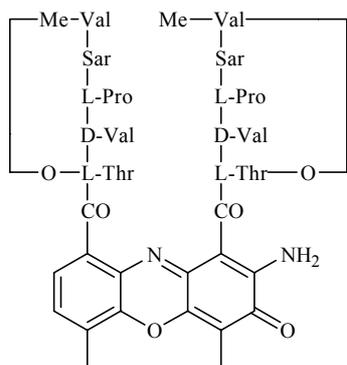


Abbildung 1.2 : Strukturformel von Actinomycin D, Me-Val = N-Me-L-Val

sie zu Phenoxazon-Farbstoffen macht; die ca. 30 verschiedenen Actinomycine unterscheiden sich in der Zusammensetzung der beiden Peptidlacton-Einheiten, die über die Carboxy-Gruppen der 2-Amino-4,6-dimethyl-3-oxophen-oxazin-1,9-dicarbonsäure gebunden sind. Isolierung, Konstitutionsaufklärung und Synthese der wichtigsten Actinomycine sind besonders das Verdienst von Brockmann und Mitarbeitern.

Die Actinomycine besitzen cytostatische(anticarcinogene), radiomimetische und bakteriostatische Eigenschaften. Chemotherapeutisch wird jedoch nur das Actinomycin Dactinomycin in der Behandlung maligner Tumoren eingesetzt. Dabei beruht die Wirkung der Actinomycine auf einer Bindung an die Desoxyribonucleinsäure der Zellen, wodurch deren Matrizenfunktion behindert wird und keine von Desoxyribonucleinsäure abhängige Ribonucleinsäure gebildet werden kann. Die Actinomycine verhindern also ein Wirksamwerden der in der Desoxyribonucleinsäure gespeicherten Information, indem sie die Transkription stören. Man weiß heute, daß sich die Actinomycine in die Doppelhelix der DNA so einschieben (Interkalation), daß Wasserstoff-Brückenbindungen zu Desoxyguanosin-Resten gebildet werden. Diese Eigenschaft bedingt möglicherweise aber auch eine carcinogene Wirkung der Actinomycine.

1.2.1.2 Bacitracin<sup>[20]</sup>

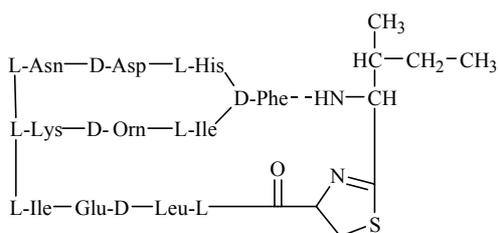


Abbildung 1.3 : Strukturformel von Bacitracin A

Bacitracin ist der internationale Freiname für einen Peptidantibiotika-Komplex mit breiter Wirkung gegen grampositive Erreger, vor allem Staphylokokken und Penicillin- und Sulfonamid-resistente Streptokokken. Bacitracin wurde 1943 von Johnson et al. aus *Bacillus subtilis* und *Bacillus licheniformis* iso-

liert. Kommerzielles Bacitracin ist ein Gemisch aus mindestens 9 Bacitracinen mit Bacitracin A als Hauptkomponente (70%).

Bei der Zellwandsynthese wirkt Bacitracin als Inhibitor der Biosynthese von Murein durch Hemmung der Dephosphorylierung von C55-Isoprenylpyrophosphat zum aktiven Carrier. In der Tierhaltung findet Bacitracin breite Anwendung als Fütterungsantibiotikum in Form von Zn-Salz oder Bacitracin-methylendisalicylat.

### 1.2.1.3 Cylosporine<sup>[21]</sup>

Die Cylosporine sind eine 1972 bei Sandoz entdeckte Gruppe von cyclischen Oligopeptid-Antibiotika aus niederen Pilzen (*Fungi imperfecti*) u.a. der Art *Trichoderma polysporum* mit bemerkenswerten biologischen Eigenschaften. Cylosporin A erwies sich als wertvolles Immunsuppressivum (im Handel als Sandimmun®) in der Immuntherapie bei Knochenmarks- und Organtransplantationen. Cylosporine A besteht aus 11, z.T. N-methylierten Aminosäuren, die zum Ring geschlossen sind.

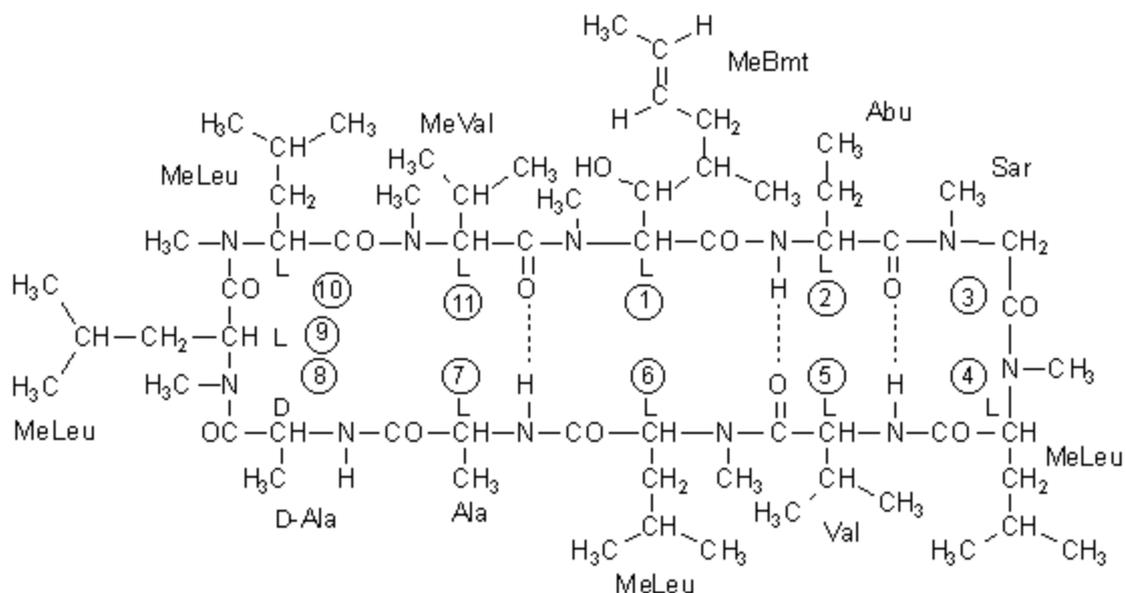


Abbildung 1.4 : Strukturformel von Cyclosporin A

Das Auftreten zahlreicher Nebenmetabolite und die ungewöhnlichen Strukturelemente *L*- $\alpha$ -Aminobuttersäure, *D*-Alanin und die C9-Aminosäure 3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-6-octensäure lassen darauf schließen, daß diese Peptide nicht ribosomal, sondern postribosomal an einem multifunktionalen Enzymkomplex synthetisiert werden. Zusätzlich angebotene

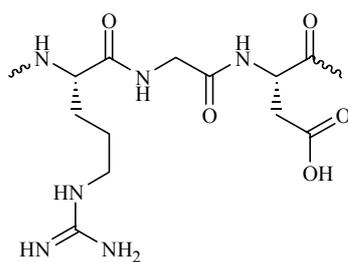
„fremde“ Aminosäuren werden inkorporiert. Dies führte zum Nachweis bisher nicht in Wildstämmen erzeugter Metabolite. Besonders wichtig sind Cyclosporine mit hoher Immunsuppressivität bzw. mit antifungischer, antiparasitärer oder entzündungshemmender Wirkung.

## 1.2.1.4 Cyclopeptide als Inhibitoren für Zell-Zell- und Zell-Matrix-Adhäsionen<sup>[22]</sup>

Zu einer der großen Klassen der Zelloberflächenrezeptoren, die an Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen beteiligt sind gehören, die Integrine. Integrine sind heterodimere transmembrane Glycoproteine, die aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Untereinheit bestehen. Insbesondere das  $\alpha_v\beta_3$ -Integrin spielt eine große Rolle bei diesen Adhäsionswechselwirkungen.  $\alpha_v\beta_3$ -Integrin bewirkt die Bindung an extrazelluläre Matrixproteine und wird auf vielen Tumorzellarten, wie Osteosarkomen (Knochentumore), Neuroblastomen (Nebennierenmarktumore), Lungen-, Brust-, Prostata- und Blasenkarzinomen sowie Glioblastomen und invasen Melanomen exprimiert.

Die Bildung von neuen kapillaren Blutgefäßen spielt eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung von Organen, bei der Wundheilung und bei Entzündungen. Die dabei ablaufenden Adhäsionsprozesse sind stark reguliert, d. h. sie begrenzen sich auf die beteiligten Zellen und sind nur für kurze Zeiträume aktiviert. Auch bei vielen Krankheiten werden neue Blutgefäße gebildet, die Angiogenese läuft dann allerdings unreguliert ab. Eine Inhibierung dieser Angiogenese sollte somit auch die Krankheitsbildung inhibieren.

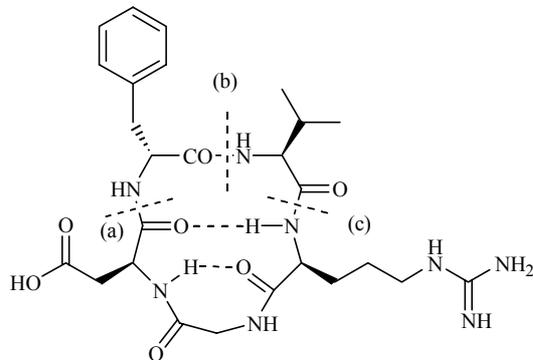
Kessler und Mitarbeiter haben gezeigt, daß Cyclopeptide, die die Aminosäuresequenz Arg-



**Abbildung 1.5 :** Die RGD-Sequenz.

zellulären Matrixproteine weisen mehrere Motive auf, die als potentielle Zellbindungsregionen in Frage kommen. Ein zentrales Zellerkennungsmotiv, das in einem Großteil der Matrixproteine vorkommt, besteht aus dieser RGD-Sequenz und wird als universelle Zellerkennungssequenz bezeichnet. Durch den Einbau dieser Sequenz in Cyclopeptide, z.B. in *cyclo(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-)*, konnte die Aktivitäten und Selektivitäten

für die Inhibierung im Vergleich zu den linearen Sequenzen *-D-Phe-Val-Arg-Gly-Asp-*, *-Val-Arg-Gly-Asp-D-Phe-* und *-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-* um ein Vielfaches gesteigert werden (Abb.: 1.6).



	IC <sub>50</sub>	$\alpha_{IIb}\beta_3/\alpha_v\beta_3$
<i>cyclo(-RGDfV-)</i>	0.002	415
(a) Ac-fVRGD-NH <sub>2</sub>	0.03	3.0
(b) Ac-VRGDf-NH <sub>2</sub>	0.04	38.0
(c) Ac-RGDfV-NH <sub>2</sub>	0.19	8.0

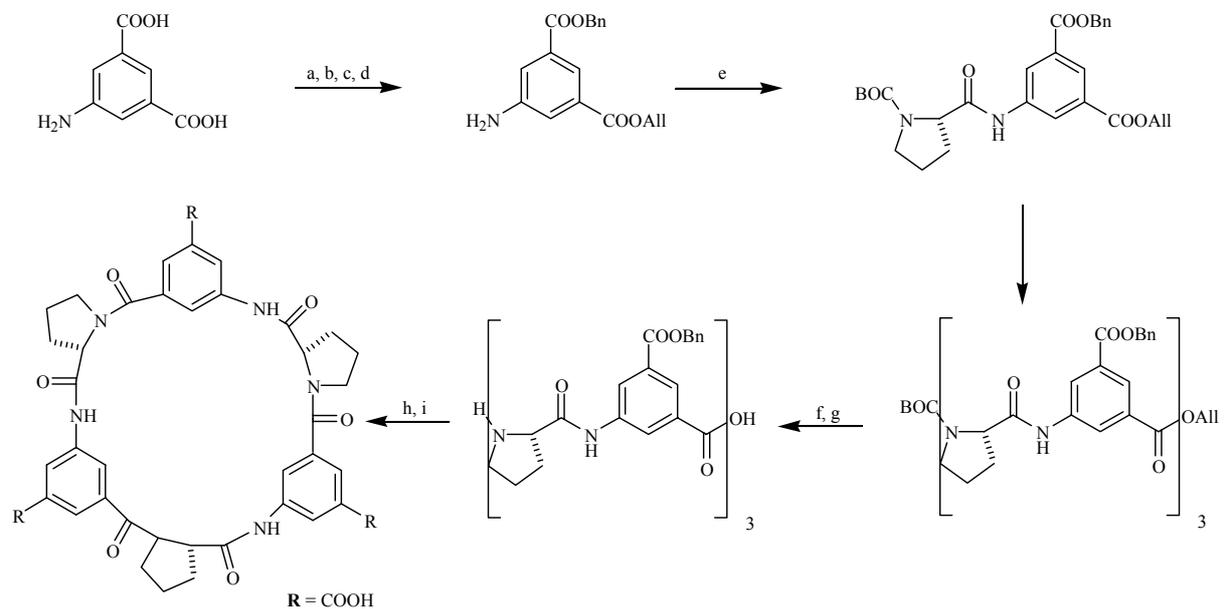
**Abbildung 1.6 :** Vergleich der Aktivitäten (IC<sub>50</sub>[mmol]) und Selektivitäten (Verhältnis aus Aktivitäten am Blutplättchen- und Victrinectin-Rezeptor) des  $\alpha_v\beta_3$ -selektiven Cyclopeptides *cyclo(-Arg-Gly-D-Phe-Val-)* und seiner offenkettigen Analoga.

*Cyclo(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-)* konnte z.B. die Angiogenese, die eine ausreichende Versorgung eines Krebstumors mit Nährstoffen gewährleistet wirkungsvoll inhibieren und bei direkter Gabe in die Nierenarterie die Regenerationsphase nach einem Nierenversagen wesentlich verkürzen.

### 1.2.2 Synthese von Cyclopeptiden<sup>[23]</sup>

Für die Synthese von Cyclopeptiden bietet sich eine Vielzahl von Möglichkeiten an. Klassische nasschemische Synthesen über Amidbindungsbildung und Schutzgruppenchemie wird heute immer mehr durch moderne Methoden, wie Festphasensynthese oder kombinatorische Methoden ersetzt. Aus der Vielzahl von möglichen Reaktionen sollen die ersten beiden Methoden kurz skizziert werden.

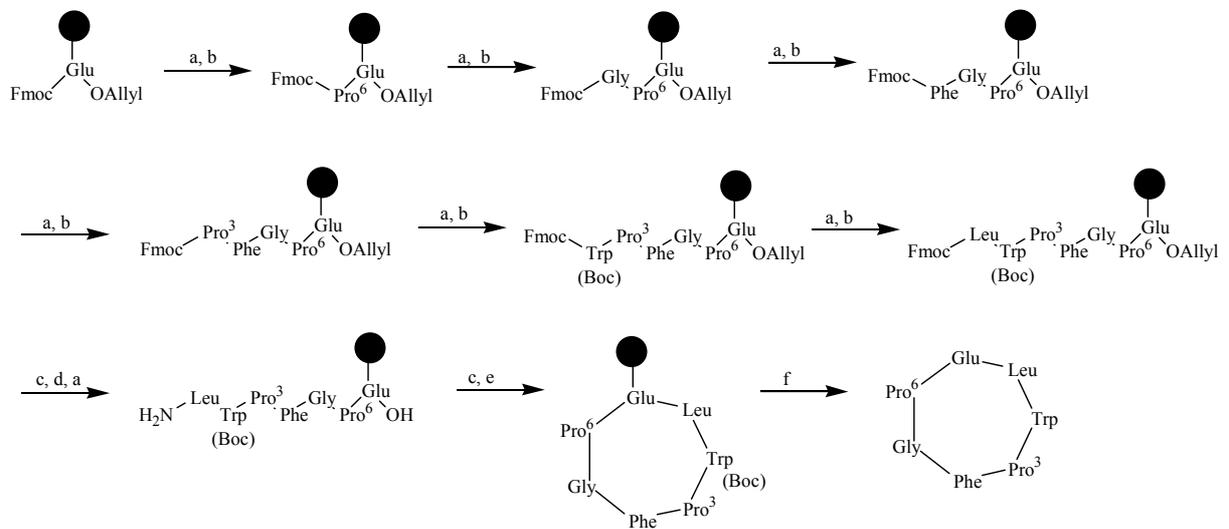
1.2.2.1 Nasschemische Synthese eines Cyclohexapeptides <sup>[24]</sup>



**Schema 1.8:** Nasschemische Synthese eines Cyclohexapeptides mit alternierenden *L*-Prolin und 3-Aminobenzoesäureeinheiten

- (a) Schützen der Aminofunktion mit BOC (BOC<sub>2</sub>O)
- (b) Schützen der ersten Säurefunktion Allylester (AllBr / NaHCO<sub>3</sub>)
- (c) Schützen der zweiten Säurefunktion mit Benzylester (BnBr / NaHCO<sub>3</sub>)
- (d) Selektives entschützen der Aminofunktion und des Allylesters mit TFA
- (e) Kupplung der Aminofunktion mit BOC-*L*-Prolin (BOC-*L*-Prolin / PyCloP / DIEA)
- (f) Entschützen der ersten Säurefunktion ([Pd(P(4-Me<sub>2</sub>NPh)Ph<sub>2</sub>)<sub>4</sub>] / Morpholin)
- (g) Entschützen der Aminofunktion (HCl / 1,4-Dioxane)
- (h) Ringschluß des sek. Amids mit der freien Säurefunktion (TBTU / DIEA)
- (i) Hydrogenolyse der Benzylester (H<sub>2</sub> / 10 % Pd / C)

1.2.2.2 Festphasen Synthese eines Cycloheptapeptides (Hymenamid C) [25]



**Schema 1.9** : Festphasen Synthese von Hymenamid C

- (a) Entfernen der Fmoc-Schutzgruppe von der Aminofunktion (Piperidin / DMF)
- (b) Peptid-Kupplung (HOBt / HBTU / Fmoc-AS / NMM / DMF)
- (c) Entfernen der Fmoc-Schutzgruppe von der Aminofunktion (TFA / H<sub>2</sub>O)
- (d) Entfernen der Allyl-Schutzgruppe (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> / CHCl<sub>3</sub> / AcOH / NMM)
- (e) Ringschluß (HBTU / NMM / DMF)
- (f) Entfernen des Festphasenträgers (TFA / H<sub>2</sub>O)

## 2 Aufgabenstellung

Mit Hilfe der in diesem Arbeitskreis entwickelten decarboxylierenden Photocyclisierung<sup>[4,11]</sup> von  $\omega$ -Phthalimidocarbonsäuren konnten bereits eine Reihe von macrocyclischen Heterocyclen in ausgezeichneten Ausbeuten synthetisiert werden<sup>[12]</sup>.

Die von M. Oelgemöller in diesem Arbeitskreis untersuchten Phthaloyldipeptide erwiesen sich im Hinblick auf die Photocyclisierung als nur wenig effizient<sup>[4b]</sup>.

Durch Variation der Reaktionsbedingungen sollte nun versucht werden, cyclische Phthaloyl-ligopeptide zu synthetisieren.

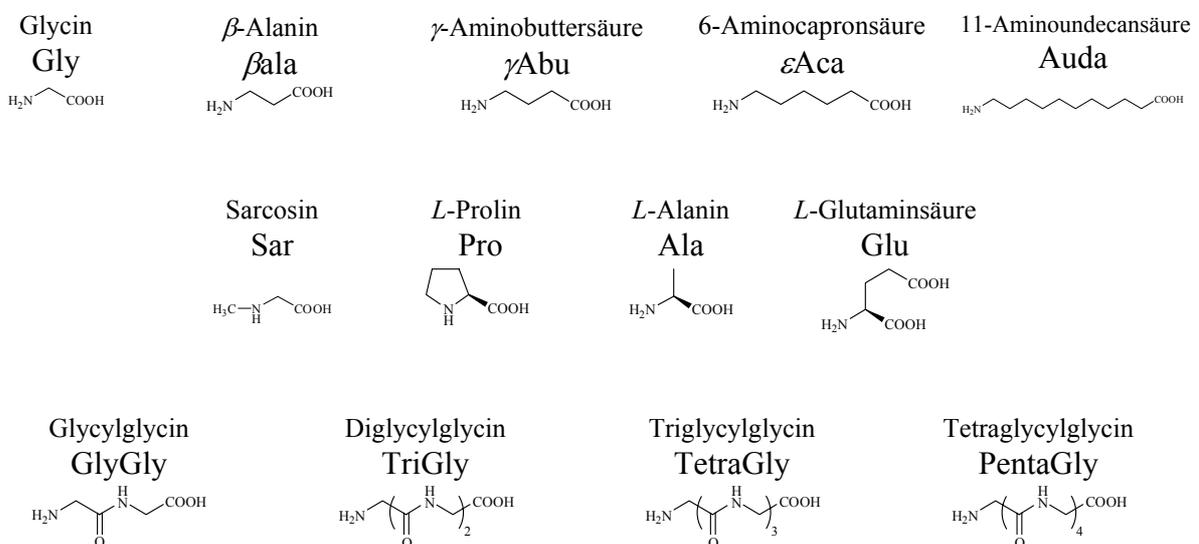
Dabei sollten folgende Punkte besonders untersucht werden:

- Der Einfluß der Lösungsmittelzusammensetzung, der Belichtungsdauer und der Reaktionszeit sollte durch Variation mit dem Ziel einer verbesserten *Effizienz* für die Synthese getestet werden;
- Durch <sup>1</sup>H-NMR Kontrolle sollte der Reaktionsfortschritt untersucht werden;
- Um den Einfluß *sekundärer* Amide als Kettenbausteine abzuschätzen, sollte ferner ein Modellsystem auf der Basis von Sarcosin und Prolin hergestellt und photochemisch untersucht werden;
- Durch *molecular modeling* Untersuchungen sollte der Einfluß von *starren* Spacern in der Peptidkette getestet werden.

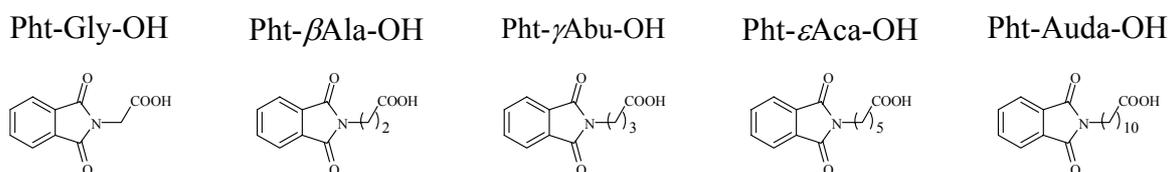
## 3 Ergebnisteil

## 3.1 Erläuterungen zur verwendeten Kurzschreibweise

Die verwendete Kurzform der phthaloylierten Peptide folgt der Aminosäureterminologie, die bei der Schreibform die Abkürzungen der entsprechenden Aminosäuren vom N-Terminus her auflistet. Dabei wurden folgende Aminosäuren eingesetzt und die aufgeführten Abkürzungen verwendet:

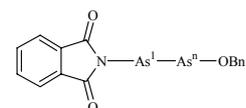


Diese Aminosäuren wurden mit Phthalsäureanhydrid am N-Terminus phthaloyliert. Damit ergaben sich folgende Produkte mit folgender Kurzschreibweise:

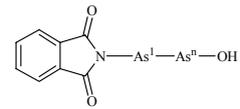


Die Kupplungsprodukte werden beginnend mit dem N-Terminus aufgelistet.

So ergibt sich das allgemeine Schema Pht-As<sup>1</sup>-As<sup>n</sup>-OBn :



Die entsprechende Säure der Kupplungsprodukte werden dementsprechend als Pht-As<sup>l</sup>-As<sup>n</sup>-OH abgekürzt :

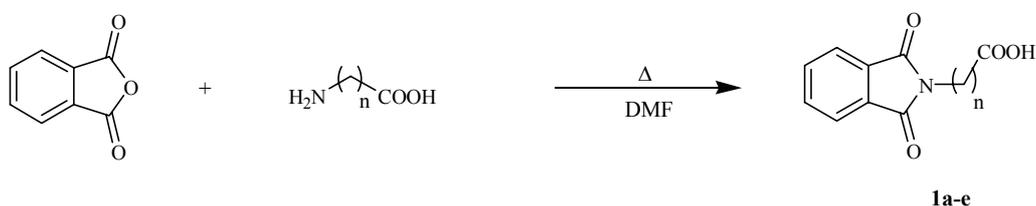


Bei den Produkten der photochemischen Reaktionen wurde im Falle der Cyclisierung die Endung -Cycl, im Falle der einfachen Decarboxylierung die Endung -Decarb abgehängt.

## 3.2 Synthese der Ausgangsverbindungen

### 3.2.1 Synthese der $\omega$ -Phthalimidocarbonsäuren 1-3

Zur Darstellung der *N*-Phthalimidocarbonsäuren wurden nach der Methode von King und Kidd<sup>[26]</sup> die entsprechenden Aminosäuren mit äquimolaren Mengen Phthalsäureanhydrid unter Zugabe von kleinen Mengen DMF kondensiert. Die Rohprodukte wurden in wenig Aceton aufgenommen und in der Hitze unter Zugabe von Wasser gefällt.



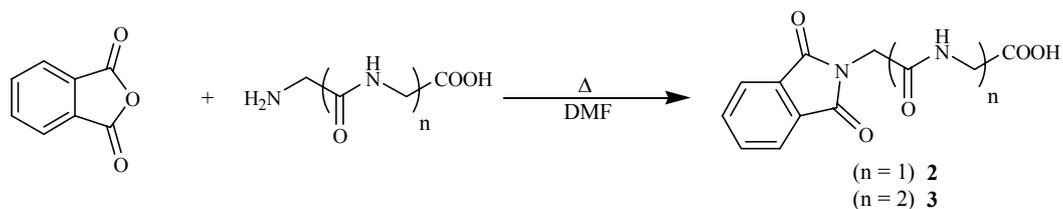
**Schema 3.1:** Versuche 1-5.

Auf diese Weise wurden *N*-Phthaloylglycin **1a** in einer Ausbeute von 96 %, *N*-Phthaloyl- $\beta$ -alanin **1b** in 97 %iger, *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **1c** in 95 %iger, 6-Phthalimidohexansäure **1d** in 97 %iger und 11-Phthalimidoundecansäure **1e** in 93 %iger Ausbeute erhalten.

Nr.	n	Smp [°C]	Ausbeute [%]
<b>1a</b>	1	186 - 188	96
<b>1b</b>	2	191 - 192	97
<b>1c</b>	3	116 - 117	95
<b>1d</b>	5	104 - 106	97
<b>1e</b>	10	60 - 62	93

**Tabelle 3.1**

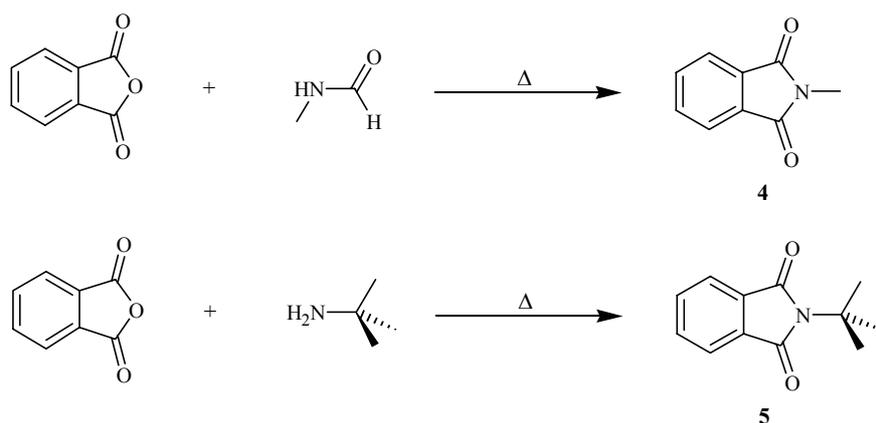
Die Phthaloylierung von Diglycin und Diglycylglycin gelang auf die gleiche Weise mit einer Ausbeute von 85 % bzw. 96 %. Man erhielt *N*-Phthaloyldiglycin **2** mit einem Schmelzpunkt von 228 °C bzw. *N*-Phthaloyldiglycylglycin **3** mit einem Schmelzpunkt von 229 °C.



Schema 3.2: Versuche 6 und 7.

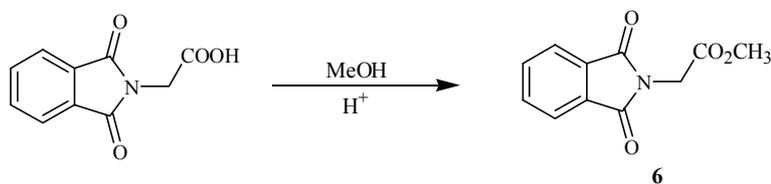
### 3.2.2 Synthese spezieller Phthalimide 4-6

Durch thermische Kondensation wurden die Verbindungen **4**<sup>[27]</sup> und **5**<sup>[28,29]</sup> aus Phthalsäureanhydrid und *N*-Methylformamid bzw. *tert.*-Butylamin in Ausbeuten von 80 % und 81 % mit Schmelzpunkten, von 131 - 133 °C bzw. 52 °C erhalten.



Schema 3.3: Versuche 8 und 9.

*N*-Phthaloylglycinmethylester **6**<sup>[30]</sup> konnte durch Veresterung von *N*-Phthaloylglycin **1a** in Methanol mit einem Schmelzpunkt von 108 - 110 °C erhalten werden.

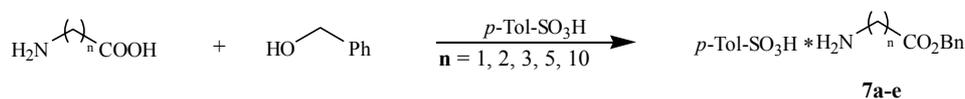


Schema 3.4: Versuch 10.

3.2.3 Synthese der Aminosäurebenzylester-*p*-toluolsulfonate 7 – 10<sup>[31, 32]</sup>

Die Aminosäurebenzylester-*p*-toluolsulfonate 7-10 wurden durch Erhitzen der Aminosäure in Toluol zum Rückfluß am Wasserabscheider in Anwesenheit von Benzylalkohol und äquimolaren Mengen *p*-Toluolsulfonsäure dargestellt. Nach Beendigung der Reaktion und nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Benzylestersalz durch Zugabe von Diethylether gefällt. Die *p*-Toluolsulfonate fielen dabei meist als farblose Feststoffe in Ausbeuten von 77 - 99 % an.

Bei den unverzweigten  $\omega$ -Aminosäuren 7a-e konnten Ausbeuten von 92 – 99 % erzielt werden.

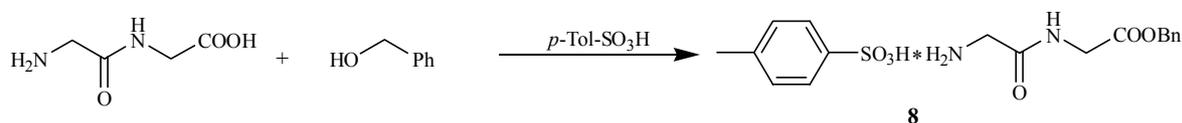


Schema 3.5: Versuche 11 – 15.

Nr.	n	Aminosäure	Smp [°C]	Ausbeute [%]
7a	1	Glycin	130 - 131	94
7b	2	$\beta$ -Alanin	131	99
7c	3	$\gamma$ -Aminobuttersäure	82 - 85	92
7d	5	6-Aminocaprinsäure	97 - 99	93
7e	10	11-Aminoundecansäure	129 - 132	97

Tabelle 3.2

Von Glycylglycin konnte nach diesem Verfahren ebenfalls das *p*-Toluolsulfonsäuresalz erhalten werden.

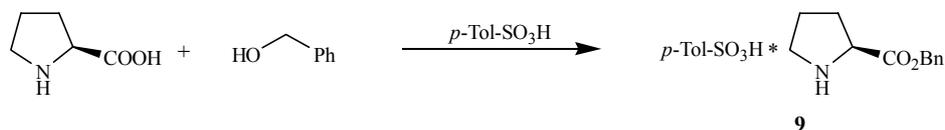


Schema 3.6: Versuch 16.

Nr.	Aminosäure	Smp [°C]	Ausbeute [%]
8	Glycylglycin	128 – 131	77

Tabelle 3.3

Die cyclische Aminosäure *L*-Prolin wurde nach dem gleichen Verfahren umgesetzt. *L*-Prolinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **9** fiel dabei als orangefelbes Öl an.

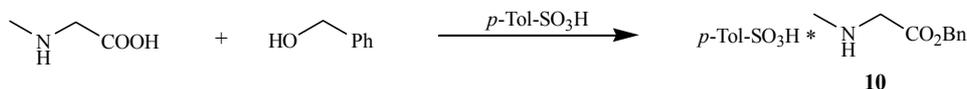


Schema 3.7: Versuch 17.

Nr.	Aminosäure	Smp [°C]	Ausbeute [%]
9	<i>L</i> -Prolin	-	84

Tabelle 3.4

Ebenso wurde das *p*-Toluolsulfonat des Benzylesters von Sarcosin hergestellt.



Schema 3.8: Versuch 18.

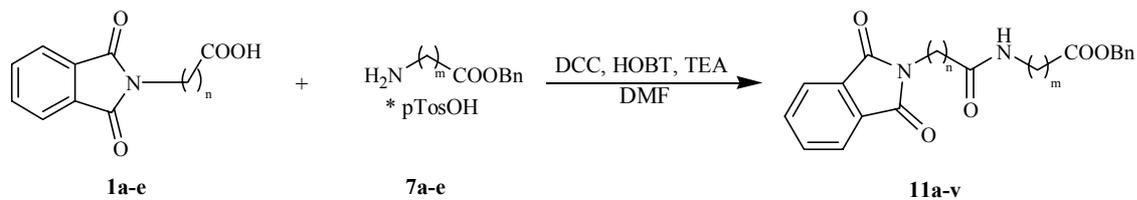
Nr.	Aminosäure	Smp [°C]	Ausbeute [%]
10	Sarcosin	72	99

Tabelle 3.5

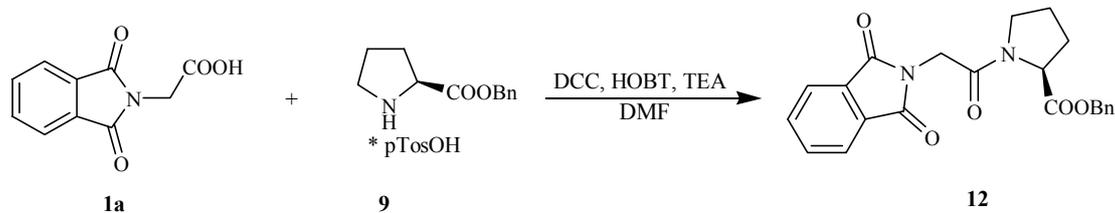
### 3.2.4 Synthese der *N*-Phthaloyldipeptidbenzylester **11 – 13**<sup>[32]</sup>

Die Knüpfung der Peptidbindung erfolgte nach der DCC/HOBT-Methode:

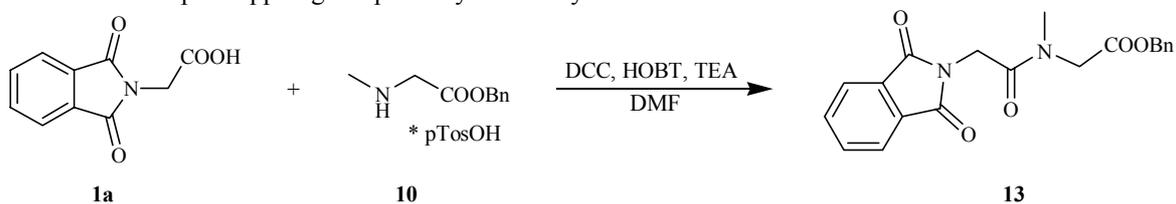
Nach dieser Arbeitsvorschrift wurden äquimolare Mengen der *N*-Phthaloylamino-säure, des zu kuppelnden Aminosäurebenzylester-*p*-toluolsulfonates, Triethylamin und 1-Hydroxybenzotriazol in DMF gelöst und auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wurde eine äquimolare Menge DCC zugeben und noch 1 h bei dieser Temperatur und 7 d bei RT gerührt. Dann wurde vom ausgefallenen Harnstoff abfiltriert und das Filtrat nach Zugabe von Essigsäureethylester durch Waschen mit verdünnter HCl und 5 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung gereinigt.



**Schema 3.9:** Peptidkuppungen der phthaloylierten Aminosäuren **1a-e** mit den unverzweigten  $\omega$ -Aminosäuren **7a-e**.

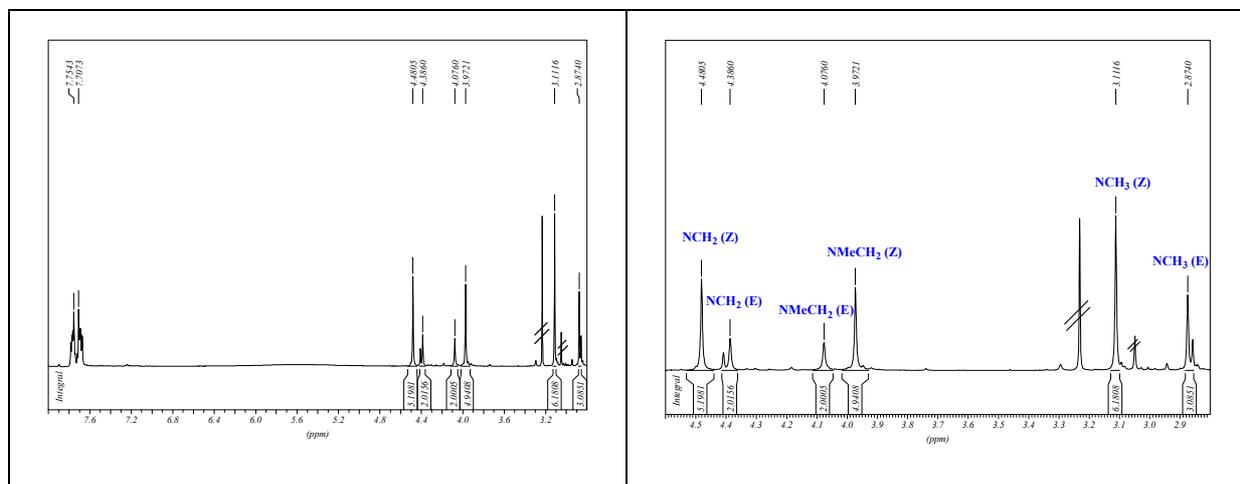
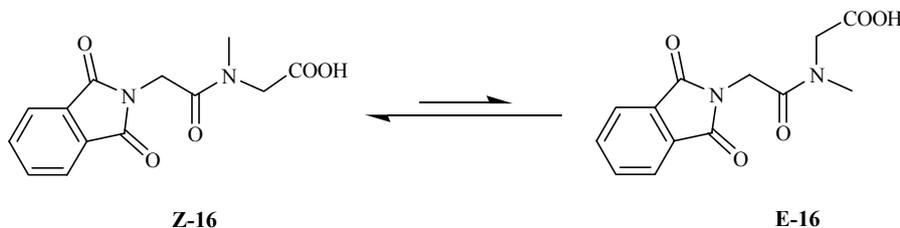


**Schema 3.10:** Peptidkuppung des phthaloylierten Glycins **1a** mit *L*-Prolin **9**.



**Schema 3.11:** Peptidkuppungen des phthaloylierten Glycins **1a** mit Sarcosin **10**.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **16** konnten beide Amid-Konformere detektiert werden (Abbildung 3.1). Die Isomere liegen dabei im Verhältnis von 2.1:1.0 zugunsten des *Z*-Isomeren vor.



**Abbildung 3.1:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **16** in  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$  (1:1)

In Tabelle 3.6 sind die Kupplungsprodukte aus *N*-Phthaloyl- $\omega$ -aminosäuren und den entsprechenden Aminosäurebenzylestern aufgeführt (Versuche 19 – 42).

Nr.	phthaloylierte $\omega$ -Aminosäure	Aminosäurebenzylester- <i>p</i> -toluolsulfonat	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>a)</sup>	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>c)</sup>	Schmelzpkt. [°C]	Ausbeute [%]
11a	Gly	$\beta$ Ala	4.27 (s)	3.54 (dt)	101	65
11b	Gly	$\gamma$ Abu	4.28 (s)	3.28 (dt)	123 - 125	63
11c	Gly	$\varepsilon$ Aca	4.28 (s)	3.22 (dt)	157 - 158	76
11d	Gly	Auda	4.18 (s) <sup>b)</sup>	3.06 (dt) <sup>b)</sup>	196 – 200	9
12	Gly	<i>L</i> -Pro	4.54 (m)	4.39 (m)	115 - 117	92
13	Gly	Sar	4.53 (s)	4.14 (s)	95 - 96	65
11e	$\beta$ Ala	Gly	3.99 (t)	4.05 (d)	129 - 131	53
11f	$\beta$ Ala	$\beta$ Ala	3.79 (t) <sup>b)</sup>	3.21 (dt) <sup>b)</sup>	127 - 128	78
11g	$\beta$ Ala	$\gamma$ Abu	3.95 (t)	3.25 (dt)	122 - 123	90
11h	$\beta$ Ala	$\varepsilon$ Aca	3.97 (t)	3.18 (dt)	127 - 129	72
11i	$\beta$ Ala	Auda	3.82 (t) <sup>b)</sup>	3.00 (dt) <sup>b)</sup>	123 - 124	69
11j	$\gamma$ Abu	Gly	3.75 (t)	4.07 (d)	134 - 136	87
11k	$\gamma$ Abu	$\beta$ Ala	3.64 (t)	3.47 (dt)	110 - 111	76
11l	$\gamma$ Abu	$\gamma$ Abu	3.63 (t)	3.18 (dt)	88	48
11m	$\gamma$ Abu	$\varepsilon$ Aca	3.71 (t)	3.19 (dt)	92	61
11n	$\gamma$ Abu	Auda	3.60 (t)	2.96 (dt)	90	87
11o	$\varepsilon$ Aca	Gly	3.88 (d) <sup>b)</sup>	3.36 (t) <sup>b)</sup>	114 - 117	76
11p	$\varepsilon$ Aca	$\beta$ Ala	3.65 (t)	3.49 (dt)	92	59
11q	$\varepsilon$ Aca	$\gamma$ Abu	3.55 (t) <sup>b)</sup>	3.09 (dt) <sup>b)</sup>	84	81
11r	$\varepsilon$ Aca	Auda	3.56 (t) <sup>b)</sup>	3.02 (dt) <sup>b)</sup>	101 - 103	81
11s	Auda	Gly	3.65 (t)	4.06 (d)	95	71
11t	Auda	$\gamma$ Abu	3.64 (s) <sup>b)</sup>	3.25 (dt) <sup>b)</sup>	95 - 97	54
11u	Auda	$\varepsilon$ Aca	3.64 (t)	3.20 (dt)	100 - 101	89
11v	Auda	Auda	3.65 (t)	3.19 (dt)	89 - 92	68

a) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der  $\alpha$ -Imid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> b) in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>

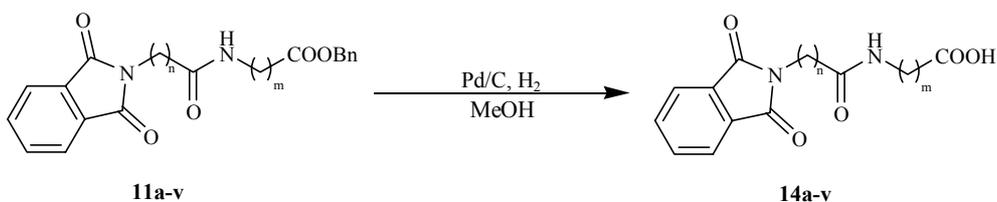
c) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der  $\alpha$ -Amid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>

**Tabelle 3.6**

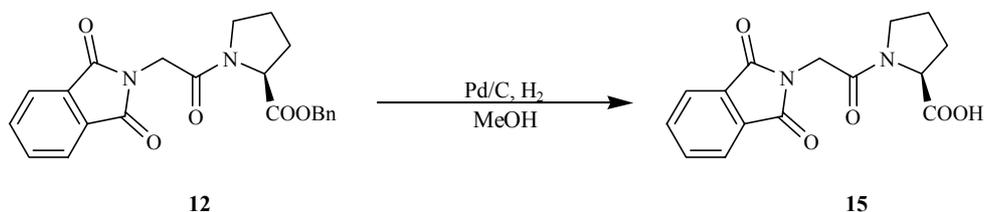
Bei den Produkten der Peptidkupplungen handelte es überwiegend um farblose Feststoffe, die nicht weiter gereinigt wurden.

3.2.5 Synthese der *N*-Phthaloyldipeptide 14 – 16<sup>[31,32]</sup>

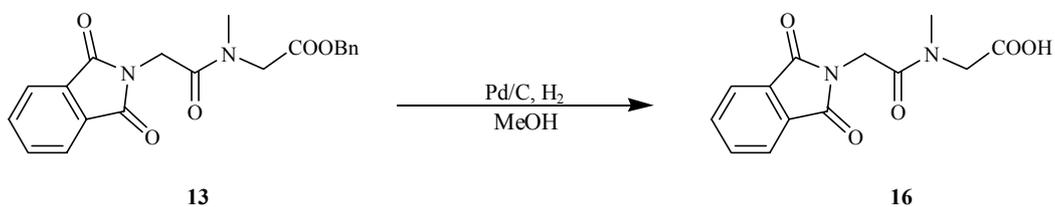
Die Säuren der Benzylester wurden durch Hydrogenolyse mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator in Methanol freigesetzt. Die Ausbeuten lagen zwischen 65 und 98 %.



**Schema 3.12:** Hydrogenolytische Spaltung der Benzylester der Verbindungen **11a-v**.



**Schema 3.13:** Hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters der Verbindung **12**.



**Schema 3.14:** Hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters der Verbindung **13**.

In Tabelle 3.7 sind die *N*-Phthaloyldipeptidsäuren mit dem Aminosäuremuster Pht-As<sup>1</sup>-As<sup>2</sup>-OH aufgeführt (Versuche 43-66).

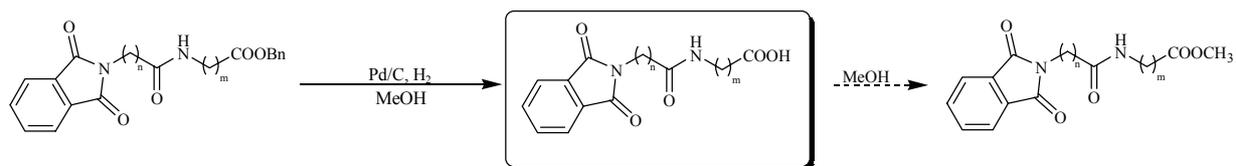
Nr.	Imid verknüpfte Aminosäure [As <sub>1</sub> ]	Amid verknüpfte Aminosäure [As <sub>2</sub> ]	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>a)</sup>	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>c)</sup>	Schmelzpkt. [°C]	Ausbeute [%]
14a	Gly	<i>β</i> Ala	4.18 (s)	3.29 (dt)	184 - 185	90
14b	Gly	<i>γ</i> Abu	4.11 (s)	3.04 (dt)	213 - 214	92
14c	Gly	<i>ε</i> Aca	4.46 (s)	4.13 (t)	140 - 141	81
14d	Gly	Auda	4.17 (s)	3.37 (dt)	160 - 162	97
15	Gly	<i>L</i> -Pro	4.42 (m)	4.26 (m)	112 - 114	96
16	Gly	Sar	4.48 (s)	3.97 (s)	128 - 129	65
14e	<i>β</i> Ala	Gly	4.06 (t) <sup>b)</sup>	4.14 (d) <sup>b)</sup>	200 - 202	96
14f	<i>β</i> Ala	<i>β</i> Ala	3.79 (t)	3.21 (dt)	226	88
14g	<i>β</i> Ala	<i>γ</i> Abu	3.81 (t)	3.06 (dt)	153 - 154	96
14h	<i>β</i> Ala	<i>ε</i> Aca	3.86 (t)	3.03 (dt)	135 - 136	94
14i	<i>β</i> Ala	Auda	3.83 (t)	2.99 (dt)	137 - 138	93
14j	<i>γ</i> Abu	Gly	3.81 (t) <sup>b)</sup>	4.19 (d) <sup>b)</sup>	164 - 167	98
14k	<i>γ</i> Abu	<i>β</i> Ala	3.74 (t) <sup>b)</sup>	3.62 (br. s) <sup>b)</sup>	136 - 137	91
14l	<i>γ</i> Abu	<i>γ</i> Abu	3.59 (t)	3.05 (dt)	108 - 110	95
14m	<i>γ</i> Abu	<i>ε</i> Aca	3.70 (t) <sup>b)</sup>	3.32 (br. m) <sup>b)</sup>	112 - 114	94
14n	<i>γ</i> Abu	Auda	3.61 (t)	2.98 (dt)	105	97
14o	<i>ε</i> Aca	Gly	3.37 (d)	3.56 (t)	142 - 144	91
14p	<i>ε</i> Aca	<i>β</i> Ala	3.55 (t)	3.25 (dt)	138 - 139	90
14q	<i>ε</i> Aca	<i>γ</i> Abu	3.56 (t)	3.07 (dt)	103 - 105	92
14r	<i>ε</i> Aca	Auda	3.33 (t)	2.82 (dt)	136 - 137	98
14s	Auda	Gly	3.64 (t)	4.05 (d)	83 - 84	96
14t	Auda	<i>γ</i> Abu	3.55 (t)	3.04 (dt)	78	93
14u	Auda	<i>ε</i> Aca	3.55 (t)	3.01 (dt)	112 - 115	98
14v	Auda	Auda	3.55 (t)	3.00 (dt)	110 - 111	79

a) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der  $\alpha$ -Imid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> b) in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>

c) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der  $\alpha$ -Amid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>

**Tabelle 3.7**

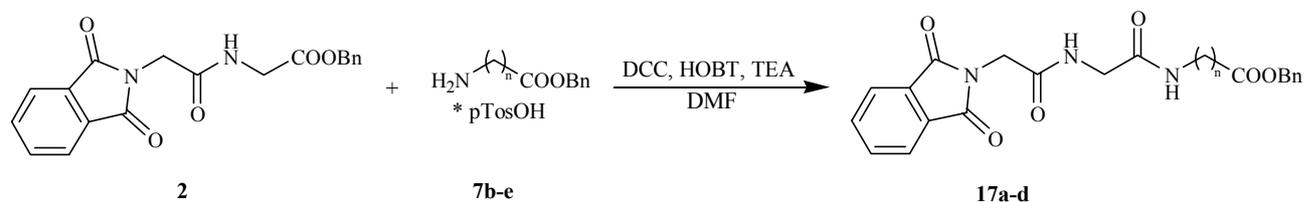
Die freien Dipeptide wurden überwiegend als farblose Feststoffe erhalten. Gelegentlich beobachtete man nach Aufarbeitung die Bildung der analogen Methylester, die aus den freien Peptiden durch Veresterung mit Methanol als unerwünschtes Produkt entstehen. Die Bildung dieser Ester konnte durch kürzere Hydrierungszeiten (max. 16h) und Entfernen des Lösungsmittels bei R.T. im Vakuum vermieden werden.



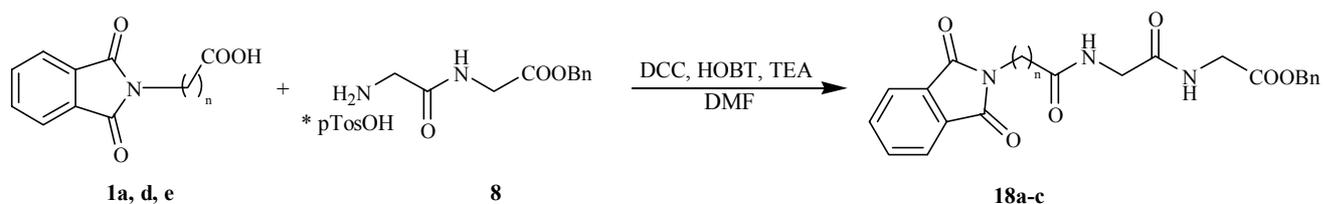
**Schema 3.15:** Unerwünschte Bildung der Dipeptidmethylester.

### 3.2.6 Synthese der *N*-Phthaloyltri-peptidbenzylester 17 – 20<sup>[32]</sup>

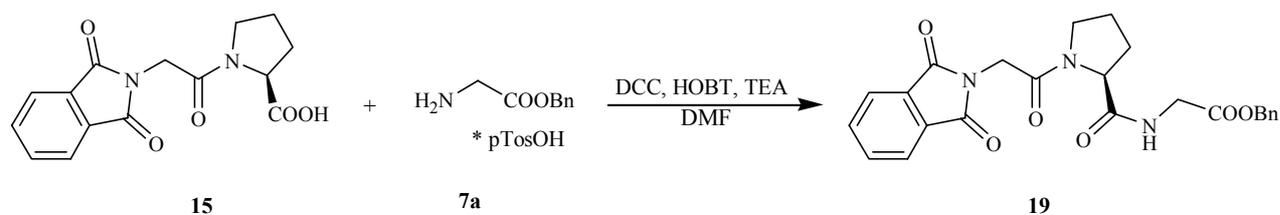
Die Knüpfung der zweiten Peptidbindung erfolgte analog zur Synthese der *N*-Phthaloyldipeptide nach der DCC/HOBT-Methode.



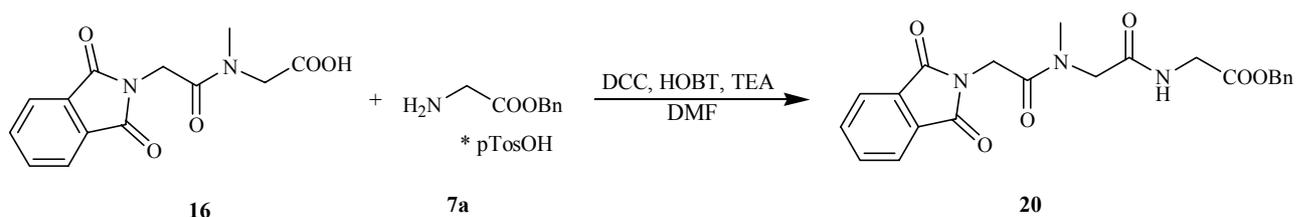
**Schema 3.16:** Peptidkupplungen der phthaloylierten Aminosäure **2** mit den unverzweigten  $\omega$ -Aminosäuren **7b-e**.



**Schema 3.17:** Peptidkupplungen der phthaloylierten Aminosäuren **1b, d, e** mit **8**.



**Schema 3.18:** Peptidkupplung des Dipeptides Pht-Gly-*L*-Pro-OH **15** mit **7a**.



**Schema 3.19:** Peptidkupplungen des Dipeptides Pht-Gly-Sar-OH **16** mit **7a**.

In Tabelle 3.8 sind die *N*-Phthaloyltri-peptidbenzylester aufgeführt (Versuche 67 – 75).

Nr.	Pht-As <sup>1</sup> -As <sup>2</sup> -OH / Pht-As <sup>1</sup> -OH	<i>p</i> -Tos-As <sup>1</sup> OBn / <i>p</i> -Tos-As <sup>1</sup> -As <sup>2</sup> -OBn	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>a)</sup>	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>c)</sup>	Schmelzpkt. [°C]	Ausbeute [%]
<b>17a</b>	Gly-Gly	<i>β</i> Ala	4.31 (s)	3.74 (d), 3.43 (dt)	164 - 165	62
<b>17b</b>	Gly-Gly	<i>γ</i> Abu	4.30 (s)	3.74 (d), 3.18 (dt)	118 - 120	23
<b>17c</b>	Gly-Gly	<i>ε</i> Aca	4.31 (s)	3.76 (d), 3.11 (dt)	127 - 128	38
<b>17d</b>	Gly-Gly	Auda	4.32 (s)	3.76 (d), 3.11(dt)	134 - 136	78
<b>19</b>	Gly- <i>L</i> -Pro	Gly	4.00 (m) <sup>b)</sup>	4.61 (m), 4.41 (s) <sup>b)</sup>	87 - 89	68
<b>20</b>	Gly-Sar	Gly	4.52 (d)	4.01 (s), 3.91 (d)	123 - 125	55
<b>18a</b>	<i>β</i> Ala	Gly-Gly	4.01 (t) <sup>b)</sup>	3.95 (d), 4.06 (d) <sup>b)</sup>	124 - 125	46
<b>18b</b>	<i>ε</i> Aca	Gly-Gly	3.56 (t)	3.77 (d), 3.89 (d)	118 - 119	66
<b>18c</b>	Auda	Gly-Gly	3.56 (t)	3.77 (d), 3.89 (d)	91 - 94	58

a) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der  $\alpha$ -Imid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub> b) in CDCl<sub>3</sub>

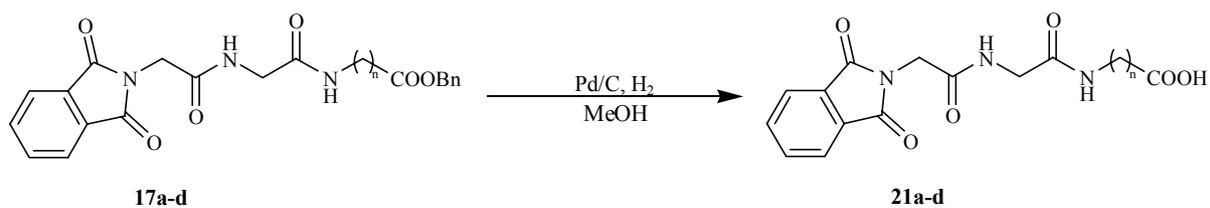
c) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der  $\alpha$ -Amid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>

**Tabelle 3.8**

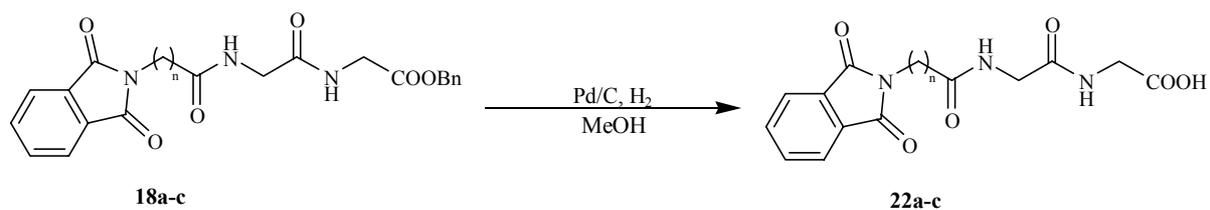
Bei den Produkten der Peptidkupplungen handelte es sich überwiegend um schwach gelbe Feststoffe, die nicht weiter gereinigt wurden.

### 3.2.7 Synthese der *N*-Phthaloyltri-peptide **21 - 24**<sup>[31,32]</sup>

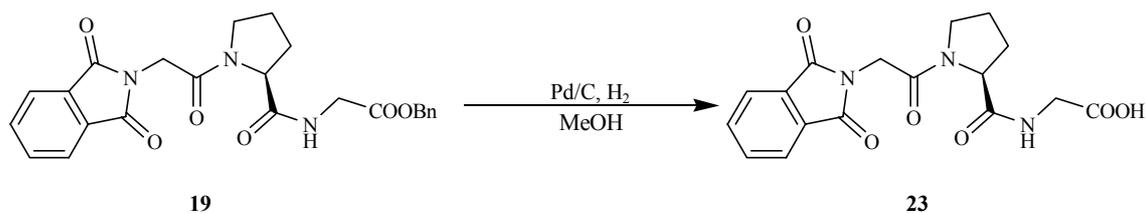
Die Säuren der Benzylester wurden analog zu 3.2.4. durch katalytische Hydrogenolyse mit Palladium auf Aktivkohle in Methanol freigesetzt. Die Ausbeuten lagen zwischen 58 % und 99 %.



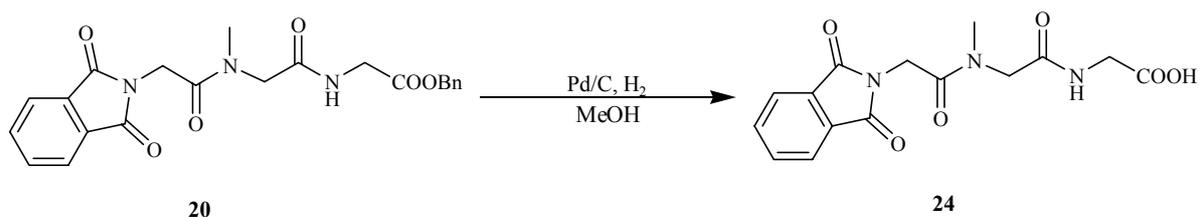
**Schema 3.20:** Hydrogenolytische Spaltung der Benzylester der Verbindungen **17a-d**.



**Schema 3.21:** Hydrogenolytische Spaltung der Benzylester der Verbindungen **18a-c**.



**Schema 3.22:** Hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters der Verbindung **19**.



**Schema 3.23:** Hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters der Verbindung **20**.

In Tabelle **3.9** sind die *N*-Phthaloyltripeptidsäuren mit dem Aminosäuremuster Pht-As<sup>1</sup>-As<sup>2</sup>-As<sup>3</sup>-OH aufgeführt (Versuche 76 – 84).

Nr.	Pht-As <sup>1</sup>	As <sup>2</sup> -As <sup>3</sup> -OH	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>a)</sup>	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>c)</sup>	Schmelzpkt. [°C]	Ausbeute [%]
21a	Gly	Gly-βAla	4.29 (s)	3.72 (d), 3.32 (dt)	204 - 206	93
21b	Gly	Gly-γAbu	4.30 (s)	3.71 (d), 3.20 (dt)	185 - 186	91
21c	Gly	Gly-εAca	4.30 (s)	3.71 (d), 3.05 (dt)	191 - 192	97
21d	Gly	Gly-Auda	4.30 (s)	3.73 (d), 3.08(dt)	170 - 172	93
23	Gly	L-Pro-Gly	4.04 (m) <sup>b)</sup>	4.60 (m), 4.43 (s) <sup>b)</sup>	89 - 91	99
24	Gly	Sar-Gly	4.51 (d)	4.00 (s), 3.76 (d)	69	78
22a	βAla	Gly-Gly	3.86 (t)	3.76 (dd)	142 - 145	87
22b	εAca	Gly-Gly	3.56 (t)	3.78 (t)	158 - 159	95
22c	Auda	Gly-Gly	3.56 (t)	3.78 (d)	180 - 181	58

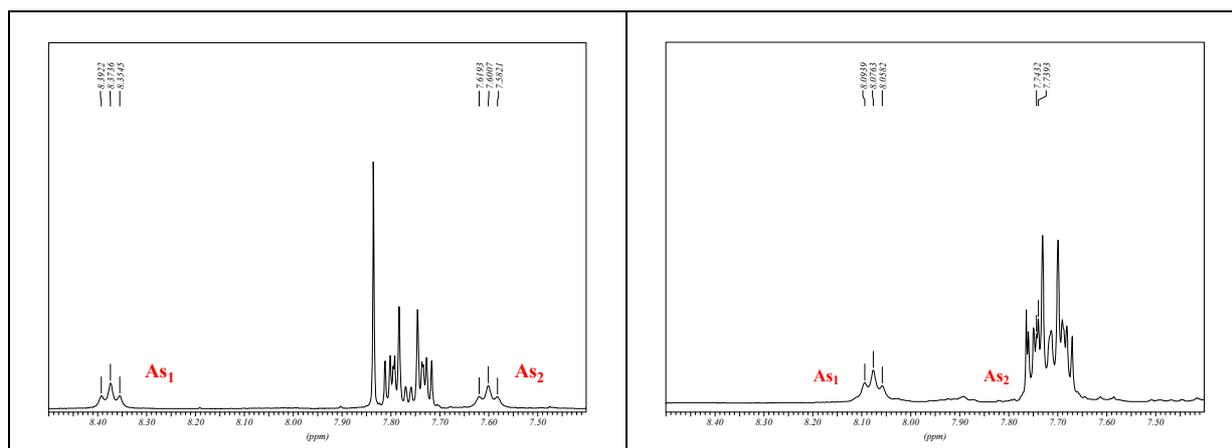
a) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der α-Imid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>; b) in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>

c) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der α-Amid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>

**Tabelle 3.9**

Die freien Tripeptide wurden überwiegend als farblose Feststoffe erhalten. Der Drehwert  $[\alpha]_D^{20}$  des Prolinderivates beträgt: -102.7° (Chloroform, c=1).

Bei einigen der dargestellten Tripeptidsäuren traten die Amid-Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum deutlich Tieffeld verschoben auf. So zeigten die Verbindungen mit einer Diglycineinheit für As<sup>1</sup>-As<sup>2</sup> z. B. für Pht-Gly-Gly-βAla-OH **21a** bei 8.37 ppm das Triplett für das erste Amid-Proton, während bei Verbindungen mit einer Diglycineinheit für As<sup>2</sup>-As<sup>3</sup> z.B. für Pht-βAla-Gly-Gly-OH **22a** das entsprechende Triplett bei 8.08 ppm zu beobachten war.

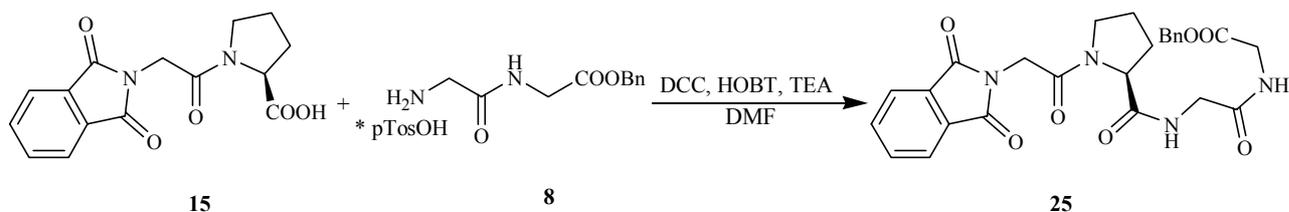


**Abbildung 3.2:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Verbindungen Pht-Gly-Gly-βAla-OBn **21a** (links, in CDCl<sub>3</sub>/ DMSO-d<sub>6</sub>) und Pht-βAla-Gly-Gly-OBn **22a** (rechts, in CDCl<sub>3</sub>/ DMSO-d<sub>6</sub>)

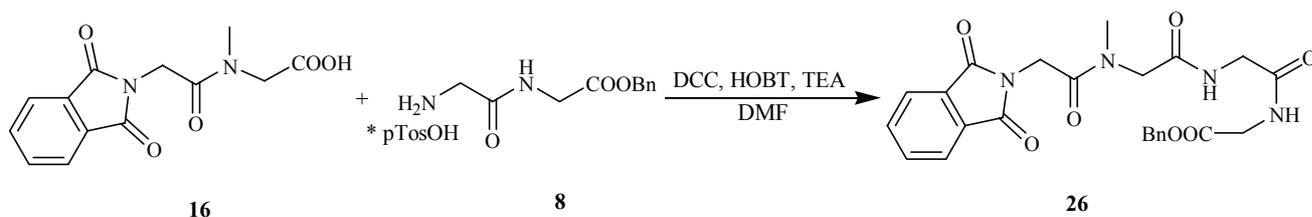
Bei den Dipeptidsäuren konnte dieser Effekt allerdings nicht beobachtet werden.

3.2.8 Synthese der *N*-Phthaloyltetrapeptidbenzylester 25 und 26<sup>[32]</sup>

Die *N*-Phthaloyltetrapeptidbenzylester wurden analog zu den schon beschriebenen kürzerket-  
tigen Verbindungen hergestellt.



**Schema 3.24:** Peptidkupplung des Dipeptides Pht-Gly-*L*-Pro-OH 15 mit 8.



**Schema 3.25:** Peptidkupplungen des Dipeptides Pht-Gly-Sar-OH 16 mit 8.

In Tabelle 3.10 sind die *N*-Phthaloyltetrapeptidbenzylester aufgeführt (Versuche 85 und 86).

Nr.	Pht-As <sub>1</sub> -As <sub>2</sub> -OH	<i>p</i> -Tos-As <sub>1</sub> -As <sub>2</sub> -OBn	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>a)</sup>	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>b)</sup>	Schmelzpkt. [°C]	Ausbeute [%]
25	Gly- <i>L</i> -Pro	Gly-Gly	4.42 (s)	4.49 (m), 4.10 (m), 3.93 (m)	100 - 101	86
26	Gly-Sar	Gly-Gly	4.50 (s)	3.99 (s), 3.98 (d), 3.93 (d)	112 - 114	59

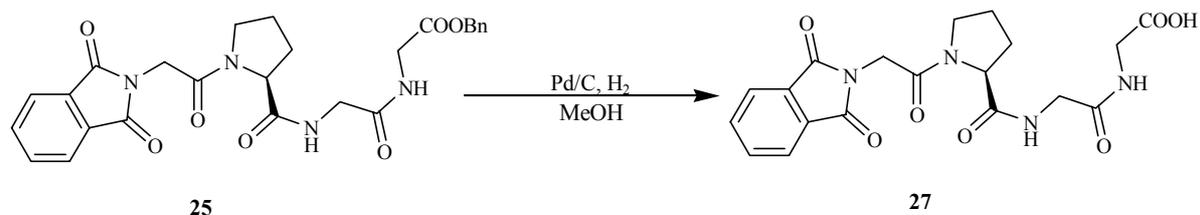
a) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der α-Imid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>

b) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der α-Amid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>

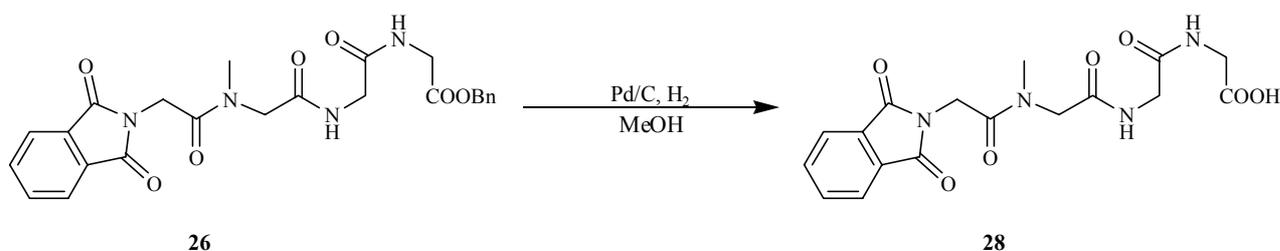
**Tabelle 3.10**

3.2.9 Synthese der *N*-Phthaloyltetrapeptide 27 und 28<sup>[31,32]</sup>

Die Synthese der *N*-Phthaloyltetrapeptide erfolgte analog zu den schon beschriebenen Di- und Tripeptiden.



**Schema 3.26:** Hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters der Verbindung 25.



**Schema 3.27:** Hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters der Verbindung 26.

In Tabelle 3.11 sind die *N*-Phthaloyltetrapeptidsäuren mit dem Aminosäuremuster Pht-As<sup>1</sup>-As<sup>2</sup>-As<sup>3</sup>-As<sup>4</sup>.OH aufgeführt (Versuche 87 und 88).

Nr.	Pht-As <sup>1</sup>	As <sup>2</sup> -As <sup>3</sup> -As <sup>4</sup> -OH	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>a)</sup>	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>c)</sup>	Schmelzpkt. [°C]	Ausbeute [%]
27	Gly	<i>L</i> -Pro-Gly-Gly	4.44 (s)	4.50 (m), 3.93 (m), 3.73 (m)	95 - 96	51
28	Gly	Sar-Gly-Gly	4.52 (s) <sup>b)</sup>	3.97 (s), 3.80 (d), 3.74 (d) <sup>b)</sup>	96 - 97	85

a) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der  $\alpha$ -Imid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>, b) in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>

c) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der  $\alpha$ -Amid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>

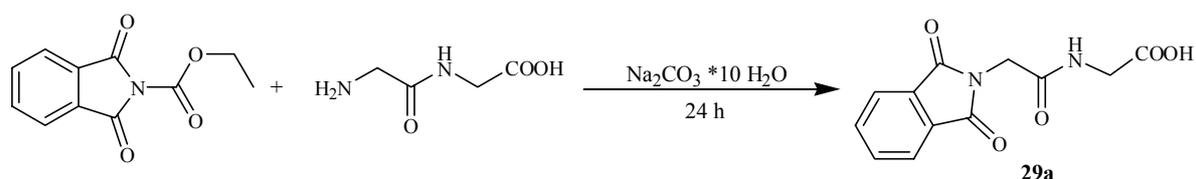
**Tabelle 3.11**

Die beiden Tetrapeptide wurden als schwach gelbe Feststoffe erhalten. Der Drehwert  $[\alpha]_D^{20}$  des Prolinderivates beträgt: -77.9° (Methanol, c=1).

### 3.2.10 Synthese von *N*-Phthaloylpeptiden 29 - 30 ohne die Verwendung von Schutzgruppen

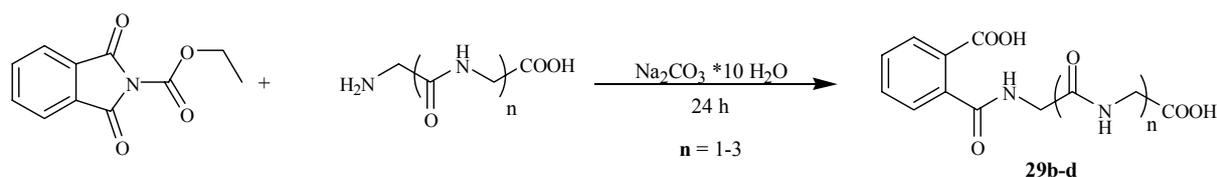
Die Methode von Nefkens<sup>[33]</sup> zur direkten Kupplung des Phthalimidchromophores mit Aminosäuren konnte auf die Synthese von *N*-Phthaloylpeptiden übertragen werden. Der große Vorteil dieser Variante liegt darin, daß Schutzgruppen nicht benötigt werden. Die Effektivität dieser Methode ist allerdings stark von den gewählten Reaktionsbedingungen abhängig.

Löste man äquimolare Mengen des freien Peptides und  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$  in Wasser und gab zu dieser Lösung eine äquimolare Menge *N*-Ethoxycarbonylphthalimid, erhielt man bei der Verwendung von Glycylglycin nach 24 h bei R.T. das phthaloylierte Dipeptide **29a** in 92 %iger Ausbeute.



**Schema 3.28:** Synthese des *N*-Phthaloylglycylglycins **26** nach der Methode von Nefkens (Versuch 89).

Verwendete man die Tri-, Tetra- bzw. Pentapeptide des Glycins, so erhielt man nach 24h die ringgeöffneten Glycylphthalamidsäurederivate **29b-d**.



**Schema 3.29:** Synthese der Tri-, Tetra- und Pentaglycylphthalamidsäuren **29b-d** (Versuche 90-92).

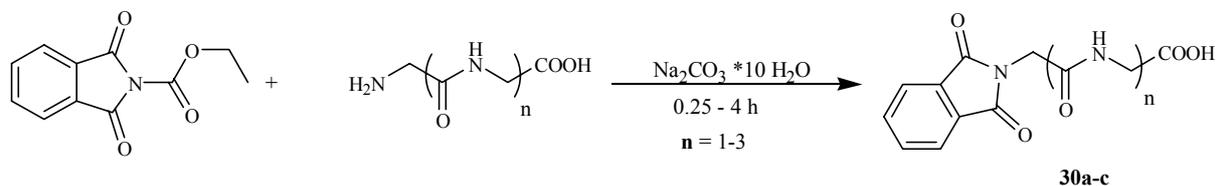
In Tabelle **3.12** sind die ringgeöffneten Glycylphthalamidsäuren dargestellt.

Nr.	n	Rkt.-Zeit [h]	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>a)</sup>	Schmelzpkt. [°C]	Ausbeute [%]
<b>29b</b>	2	24	3.89 (d), 3.83 (d), 3.75 (d)	238	92
<b>29c</b>	3	24	3.87 (d), 3.80 (d), 3.76 (d), 3.72 (d)	178 - 180	95
<b>29d</b>	4	24	4.86 (d), 3.80 (d), 3.76 (d), 3.72 (d), 3.70 (d)	212 - 215	90

a) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der  $\alpha$ -Amid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>

**Tabelle 3.12**

Beendete man die Reaktion, nachdem eine klare Lösung entstanden war, so erhielt man die gewünschten phthaloylierten Tri-, Tetra- und Pentapeptide **30a-c**.



**Schema 3.30:** Synthese der phthaloylierten Tri-, Tetra- und Pentapeptide **30a-c** (Versuche 93-95).

In Tabelle **3.13** sind die Ergebnisse der Phthaloyloloigopeptid-Synthese nach Nefkens dargestellt.

Nr.	n	Rkt.-Zeit [h]	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>a)</sup>	<sup>1</sup> H-NMR [ppm] <sup>c)</sup>	Schmelzpkt. [°C]	Ausbeute [%]
<b>29a</b>	1	24	4.28 (s)	3.70 (d)	228	92
<b>30a</b>	2	0.25	4.39 (s) <sup>b)</sup>	3.89 (s), 3.86 (s) <sup>b)</sup>	229	91
<b>30a</b>	2	1	4.39 (s) <sup>b)</sup>	3.89 (s), 3.86 (s) <sup>b)</sup>	229	61
<b>30b</b>	3	0.5	4.35 (s)	3.83 (d, 4H), 3.78 (d)	234 - 235	82
<b>30c</b>	4	4	4.31 (s)	3.79 (d, 6H), 3.75 (d)	205 - 208	28

a) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der α-Imid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub> b) in D<sub>2</sub>O/Aceton-d<sub>6</sub>

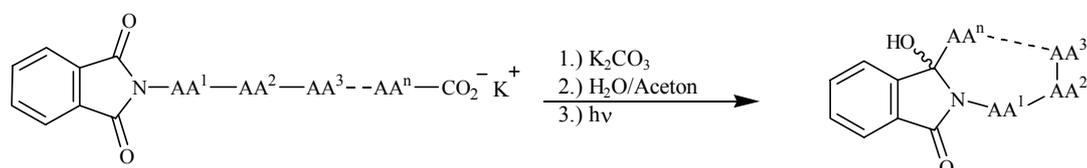
c) Chemische Verschiebung (Multiplizität) des oder der α-Amid Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>

**Tabelle 3.13**

### 3.3 Photochemische Reaktionen

#### 3.3.1 Photoreaktionen von Phthaloylpeptiden

In seiner Dissertation konnte M. Oelgemöller trotz intensiver Versuche keine verwertbaren Ergebnisse bei der Photolyse von an Phthaloylpeptiden erzielen<sup>[4]</sup>. Er erhielt überwiegend nicht charakterisierbare Photozersetzungsprodukte. A. Henz konnte in seiner Dissertation einige Cyclopeptide der Aminododecansäure erhalten<sup>[11]</sup>. Beide verwendeten die homogene Methode zur Belichtung der N-Phthaloyl-carbonsäuresalze<sup>[4]</sup>. Auf diese Art und Weise sollte die Bildung unerwünschter einfacher Decarboxylierungsprodukte am effektivsten unterdrückt werden. Bei allen photochemischen Reaktionen wurde jeweils ein Äquivalent Kaliumcarbonat auf jede freie Carbonsäurefunktion eingesetzt. Die Belichtungsdauer in Aceton/Wasser-Gemischen (7:3) betrug zumeist 24 h. In der vorliegenden Arbeit wurde nun gezeigt, daß durch die Verwendung einer geringeren Menge Kaliumcarbonat (1/2 Äquivalent pro Carbonsäurefunktion) sowie durch Verkürzung der Reaktionszeit auf 3-5 h bei Belichtung in Wasser/Aceton-Gemischen (Acetonanteil 10-100 %; abhängig von der Löslichkeit des Substrates) die Zersetzungsreaktionen verhindert und eine Vielzahl cyclischer Produkte gebildet werden.



**Abbildung 3.3:** Schematischer Verlauf der Elektronentransfer induzierten Cyclisierung von Phthaloylpeptiden.

Der Verlauf jeder Belichtungsreaktion wurde dabei durch einen analytischen Reaktionsansatz in D<sub>2</sub>O/Aceton-d<sub>6</sub> Gemischen überprüft. Der Auslöser für die Zersetzungsreaktionen in den Versuchen von M. Oelgemöller war vermutlich die zu lange Verweildauer im basischen Milieu, wodurch der Phthalimidring hydrolytisch geöffnet wurde. Aufgründessen wurde vor und nach jeder Reaktion der pH-Wert gemessen und somit eine erste Information über den Reaktionsverlauf erhalten. Außerdem wurde eine Dunkelreaktion (analoge Bedingungen wie bei der Belichtung) durchgeführt und auch hier der pH-Wert vor und nach der Reaktion bestimmt. Ein Anstieg des pH-Wertes deutet dabei auf die Reaktion via PET (Verlust einer Säurefunktion) und ein Absinken auf die Ringöffnung des Phthalimidchromophores (Bildung einer Säurefunktion) hin.

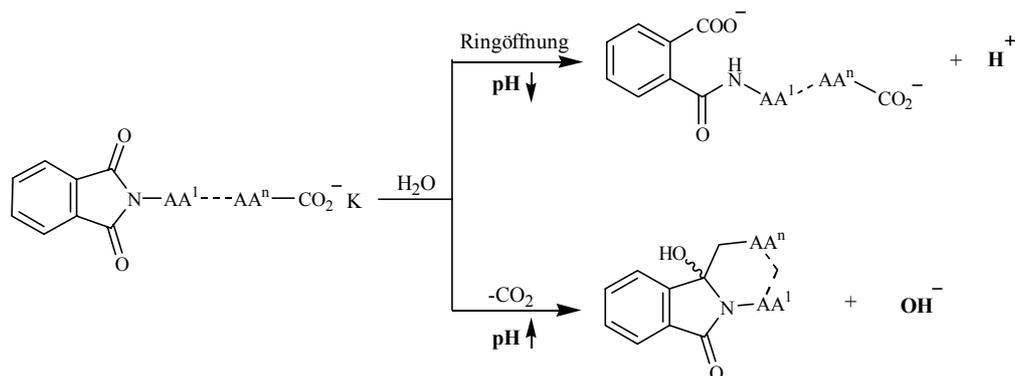
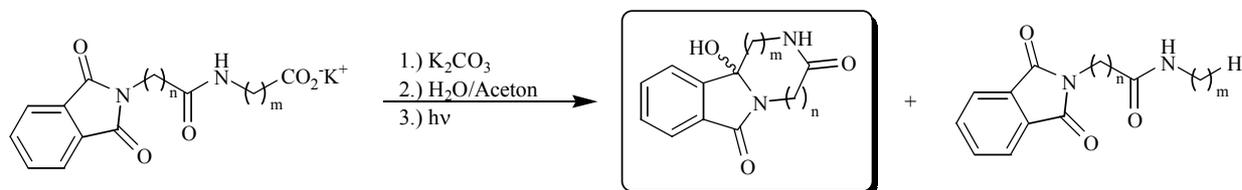


Abbildung 3.4: Vermuteter Verlauf der pH-Wertänderungen.

## 3.3.1.1 Photochemische Reaktionen der Phthaloyldipeptide

Aus den Belichtungen der Phthaloyldipeptide konnten sowohl Decarboxilierungs-/Cyclisierungs- als auch „einfache“ Decarboxylierungsprodukte erhalten werden. Dabei konnten Photocyclisierungen für die Peptide mit Glycin (AA<sup>1</sup>) erst bei einer Spacergröße  $m \geq 3$  für AA<sup>2</sup> beobachtet werden. Bei allen anderen Peptiden beobachtete man neben „einfachen“ Decarboxylierungen (PDC) als Nebenreaktion ausschließlich Photocyclisierung (Cycl.).



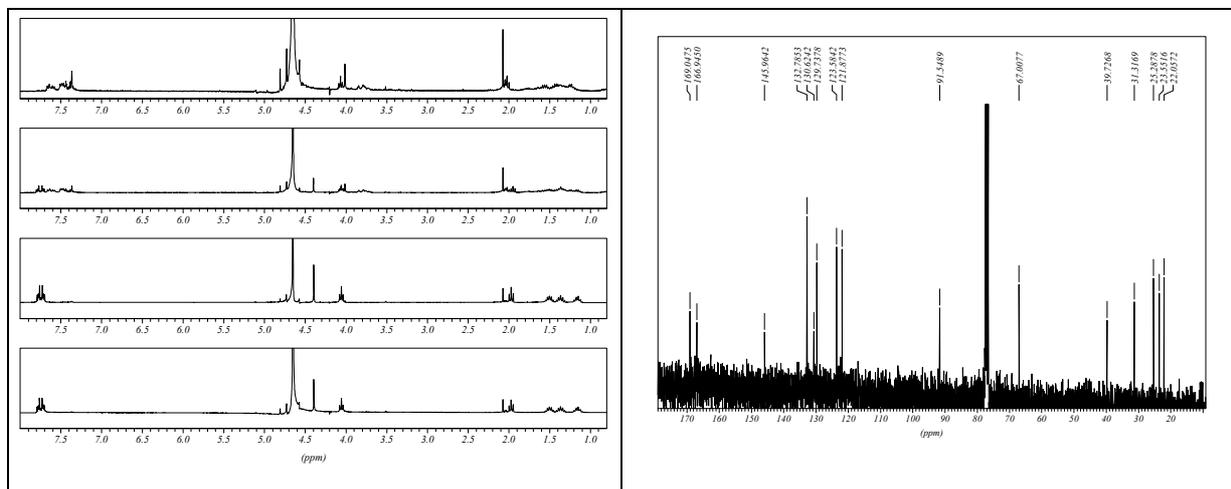
Schema 3.31: Versuche 96-116.

Versuch	Nr.	n	m	H <sub>2</sub> O/Aceton Verhältnis	Belicht.- Dauer [h]	Äquiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ΔpH <sub>hv</sub> / ΔpH <sub>dunkel</sub>	<sup>13</sup> C-NMR <sup>a)</sup> [ppm]	Cycl. [%]	PDC [%]
96	31a	1	1	10/1	5	½	+0.34/-0.42	-	-	81
97	31d	1	2	10/1	5	½	+1.10/+0.25	-	-	51
98	31d	1	2	1/40	5	½	-	-	-	47
99	31e	1	3	10/1	5	¼	+1.20/-0.06	89.5	48	-
100	31f	1	5	10/1	3	¼	+2.60/±0	91.5	69	-
101	31g,h	1	10	1/1	5	¼	+1.30/+0.14	91.7	26	35
c)	31i,j	1	11	0/1	24	½	-	91.6 <sup>b)</sup>	25	34

a) Chemische Verschiebung der COH-Gruppe in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub> b) in CDCl<sub>3</sub> c) Datensammlung Henz

Tabelle 3.14

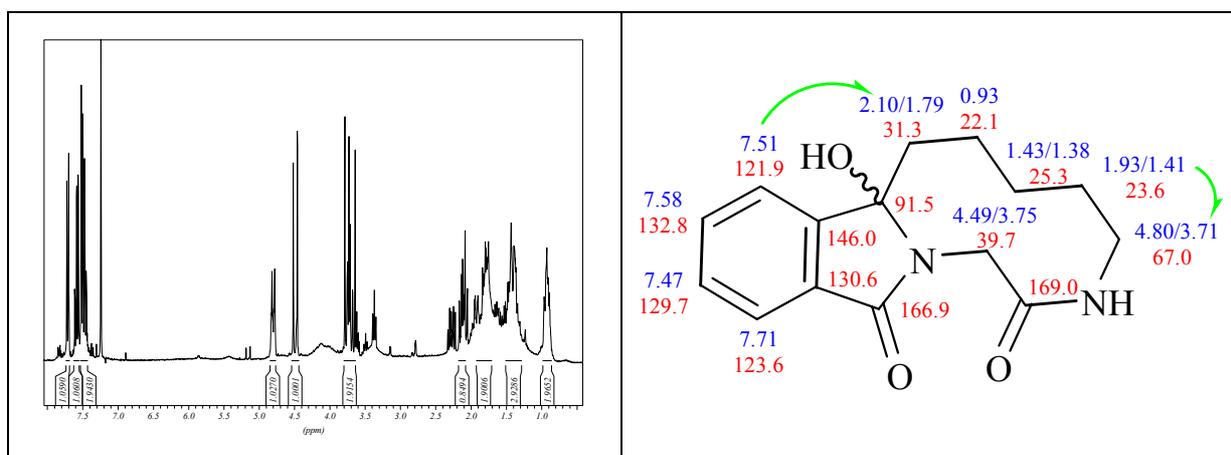
In Abbildung 3.5 sind die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren für die Reaktionskontrolle in  $\text{D}_2\text{O}/\text{Aceton-d}_6$  für die Dunkelreaktion (links unten) und die Photoreaktion nach 0, 60 und 180 min. sowie das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum für Pht-Gly- $\varepsilon$ Aca-Cycl **31f** dargestellt (für alle Photoreaktionen erfolgte die Zuordnungen der NMR-Signale aus den (H, H)- und (C, H)-COSY NMR-Spektren).



**Abbildung 3.5:**  $^1\text{H}$ -NMR-Kontrolle in  $\text{D}_2\text{O}/\text{Aceton-d}_6$  (dunkel, 0, 60 und 180 min. links) und  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) für die Cyclisierung zu Pht-Gly- $\varepsilon$ Aca-Cycl **31f**.

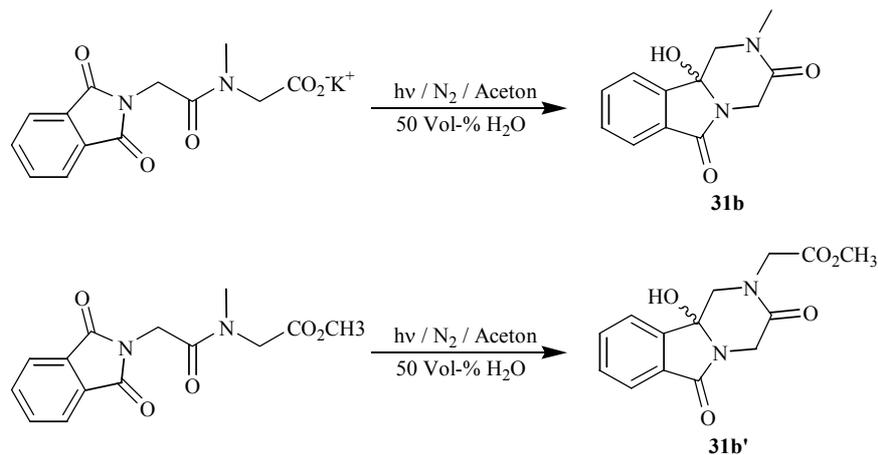
Bei der Dunkelreaktion war keine Reaktion erkennbar. In der Photoreaktion beobachtete man eine Veränderung der Signallage des Phthalimidchromophores zu einem unsymmetrischen Multipllett bei 7.5 ppm. Das Singulett der  $\text{NCH}_2$ -Gruppe der Ausgangsverbindung bei 4.4 ppm verschwand und dafür entstand ein neues Singulett bei 4.0 ppm für die  $\text{NCH}_2$ -Gruppe des Cyclisierungsproduktes.

Abbildung 3.6 zeigt das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **31f** sowie die NOE-Effekte aus den ROESY-Spektren (durch Pfeile angedeutet).



**Abbildung 3.6:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$ , sowie NOE-Effekte aus den ROESY-Spektrum von **31f**.

Um den Einfluß des Amidwasserstoffatoms zu untersuchen, wurde das Kaliumsalz des Dipeptids aus Glycin und Sarcosin von M. Oelgemöller belichtet<sup>[4]</sup>. Im Gegensatz zu den Peptiden des Diglycins und des Gly-βAla mit *freiem* Amid-NH-Proton wurde das entsprechende Cyclisierungsprodukt **31b** gebildet. Als Nebenprodukt wurde das Cyclisierungsprodukt **31b'** des Dipeptidesters, welcher als Verunreinigung (ca. 10%) in der Ausgangsverbindung enthalten war, detektiert. Der Umsatz betrug 85 %, die Ausbeute des 1.7:1.0 (**31b:31b'**) Gemisches 51%.



Schema 3.32: Belichtung von Pht-Gly-Sar-OH

Abbildung 3.7 zeigt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Gemisches aus **31b** und **31b'**

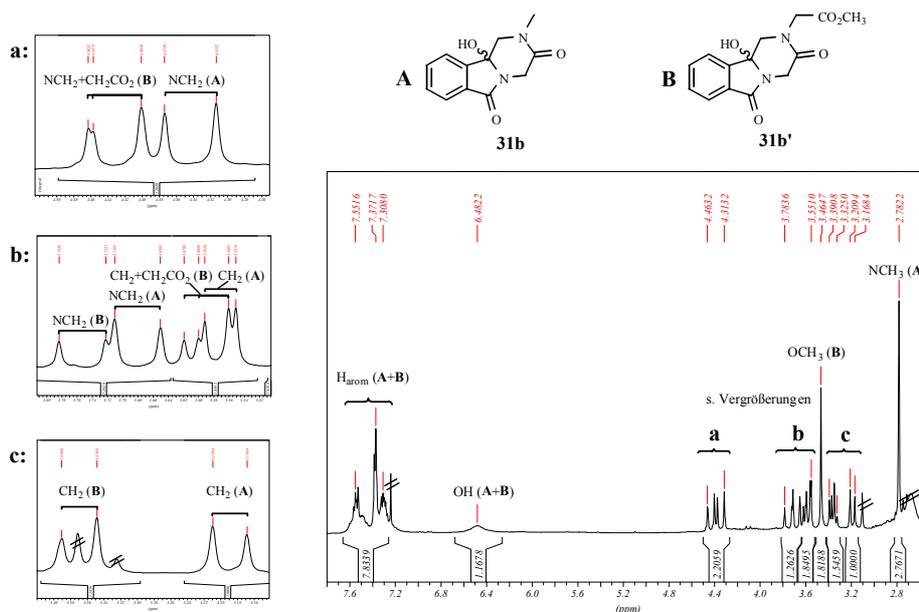
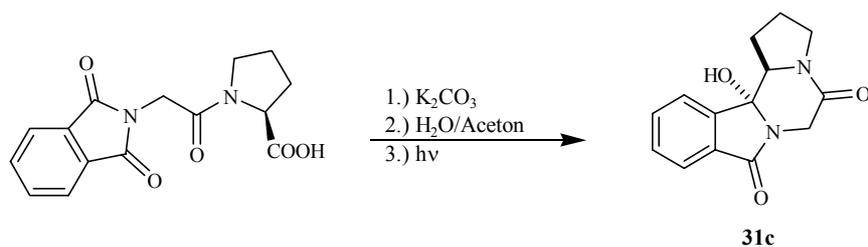


Abbildung 3.7: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindungen **31b** und **31b'**.

Ebenso gelang Bartoschek die Cyclisierung des Peptides aus Glycin und *L*-Prolin<sup>[34,35]</sup>



**Schema 3.33:** Belichtung von Pht-Gly-Pro-OH

In Tabelle 3.15 sind die weiteren Belichtungen für  $n \neq 1$  aufgeführt:

Versuch	Nr.	n	m	H <sub>2</sub> O/Aceton Verhältnis	Belicht.- Dauer [h]	Äquiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	$\Delta pH_{hv}/$ $\Delta pH_{dunkel}$	<sup>13</sup> C-NMR <sup>a)</sup> [ppm]	Cycl. [%]	PDC [%]
102	32a	2	1	10/1	5	½	+1.40/+0.08	89.6	24	-
103	32a	2	1	1/40	5	½	-	89.7	28	-
104	32b	2	2	10/1	5	½	+1.40/+0.12	90.4	32	-
105	32c	2	3	10/1	5	½	+1.20/-0.06	89.4	43	-
106	32d	2	5	10/1	3	½	+1.30/±0	90.2	42	-
107	32e	2	10	5/1	3	½	+1.30/+0.14	90.3	54	-
e)	32f,g	2	11	0/1	24	½	-	91.6 <sup>b)</sup>	57	8
108	33a,b	3	10	5/1	3	½	+1.11/+0.11	90.5	25	14
e)	33c	3	11	0/1	24	½	-	91.7 <sup>b)</sup>	68	-
109	34a	5	1	9/1	5	½	+2.20/-0.13	88.2	60	-
110	34b	5	2	10/1	3	¼	+2.10/-0.16	90.2	55	-
111	34c	5	3	10/1	3	¼	+1.50/-0.08	90.8	70	-
112	34d	5	10	1/1	3	½	+1.60/+0.32	90.4	83	-
113	35a	10	1	1/1	3	½	+1.40/+0.12	89.8 <sup>b)</sup>	30	-
114	35b	10	3	1/1	5	¼	+2.00/-0.17	-	35 <sup>d)</sup>	-
115	35c	10	5	1/1	3	½	+2.20/+0.28	-	36 <sup>d)</sup>	-
116	35d	10	10	1/1	5	¼	+1.10/-0.04	90.4	45	-
e)	36	11	11	0/1	24	½	-	91.4 <sup>b)</sup>	80	-

a) Chemische Verschiebung der COH-Gruppe in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub> b) in CDCl<sub>3</sub> c) Datensammlung Henz d) Rohausbeute des ungereinigten Eliminierungsproduktes

**Tabelle 3.14**

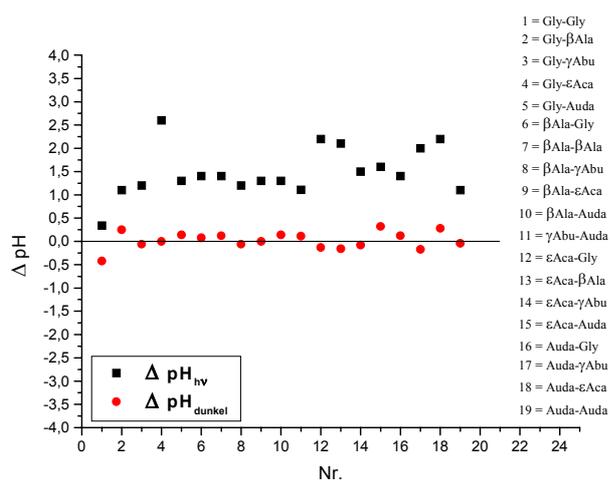
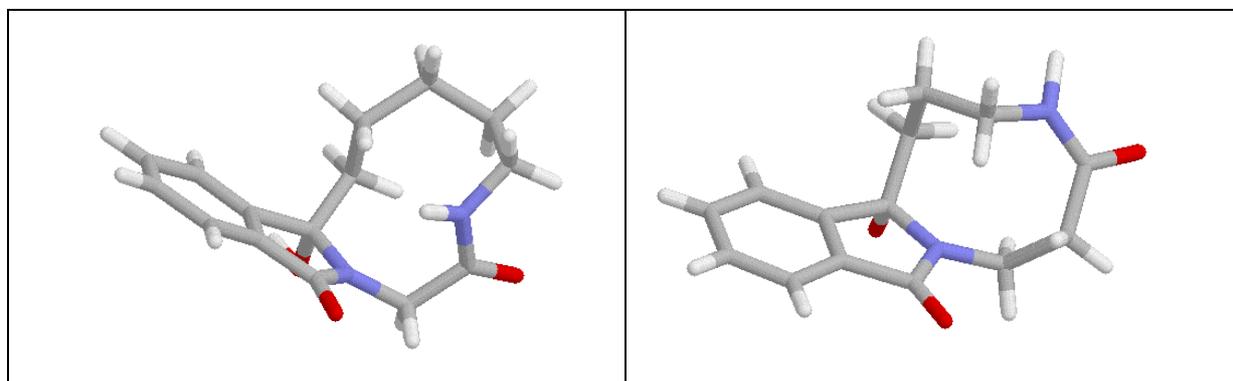


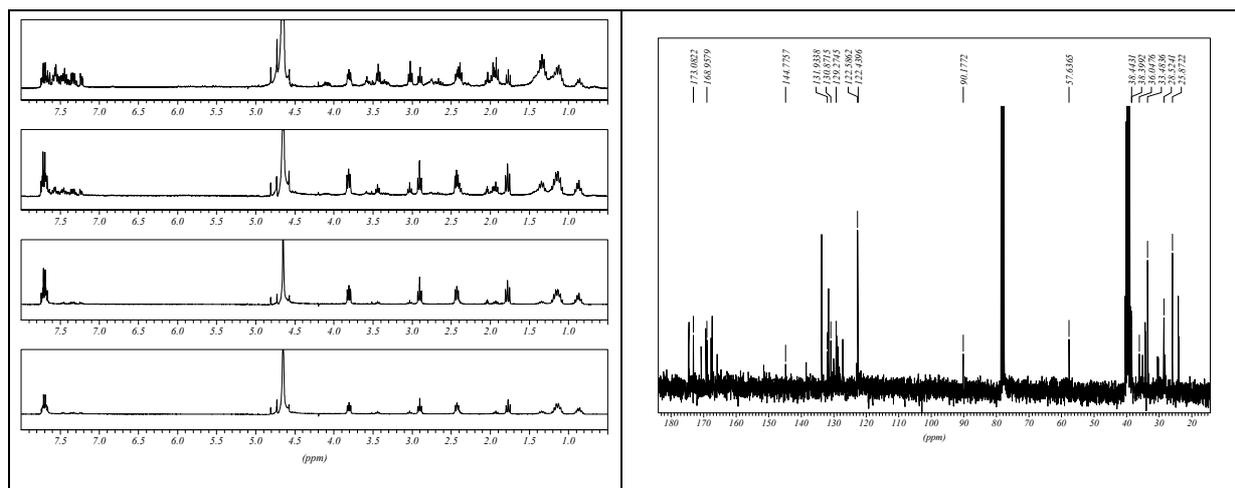
Abbildung 3.8

In Abbildung 3.8. sind die pH-Wert-Änderungen bei der Photolyse der Dipeptide abgebildet. Alle Cyclisierungsprodukte wurden als farblose bzw. gelb-braune Öle erhalten, mit Ausnahme der Verbindungen **31f** und **32c**. Diese liegen als gelbe Feststoffe vor, aus welchen durch Kristallisation aus Aceton für die Röntgenstrukturanalyse taugliche Kristalle erhalten werden konnten.

Abbildung 3.7: Kristallstrukturen der Verbindungen **31f** (links) und **32c** (rechts).

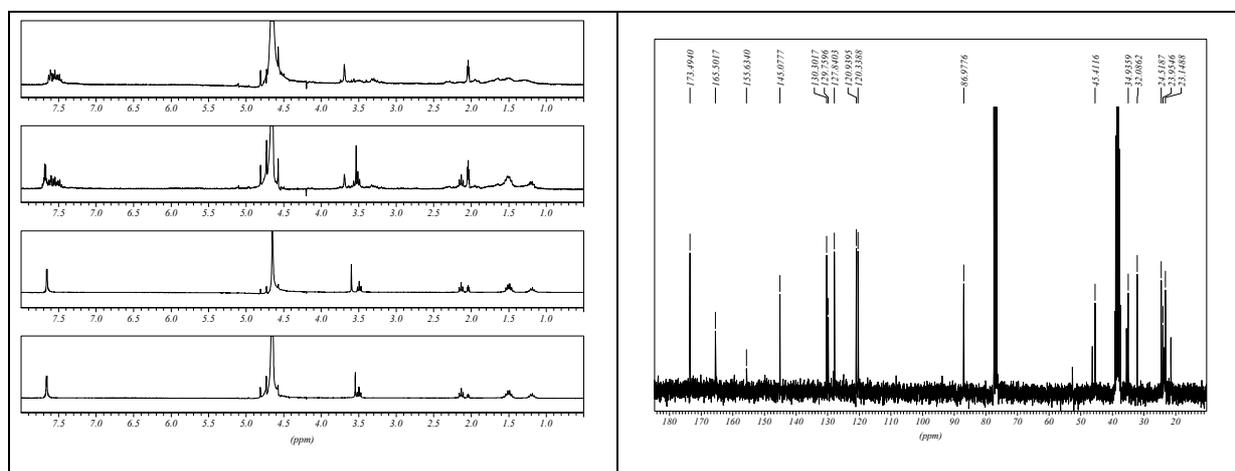
Die Amidbindung liegt im Falle des Pht-Gly-εAca-Cycl **31f** in der *Z*-Konfiguration und im Falle des Pht-βAla-γAbu **32c** in der *E*-Konfiguration vor.

In den Abbildungen 3.9 und 3.10 sind die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren für die Reaktionskontrolle in D<sub>2</sub>O/Aceton-d<sub>6</sub> für die Dunkelreaktion (links unten) und die Photoreaktion nach 0, 90 und 180 min. sowie das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum für Pht-βAla-εAca-Cycl **32d** und Pht-εAca-Gly-Cycl **34a** dargestellt.



**Abbildung 3.9:** <sup>1</sup>H-NMR-Kontrolle in D<sub>2</sub>O/Aceton-d<sub>6</sub> (dunkel, 0, 90 und 180 min. links) und <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>) für die Cyclisierung zu Pht-βAla-εAca-Cycl. 32d.

Während der Dunkelreaktion war wiederum keine Reaktion erkennbar, da das Spektrum deckungsgleich mit dem der Ausgangsverbindung ist. In der Photoreaktion beobachtete man eine Veränderung der Signallage des Phthalimidchromophores zu einem unsymmetrischen Multipllett bei 7.5 ppm sowie das Auftreten der neuen Signale der CH<sub>2</sub>-Gruppen des Cyclisierungsproduktes im Bereich von 2.0-3.5 ppm.



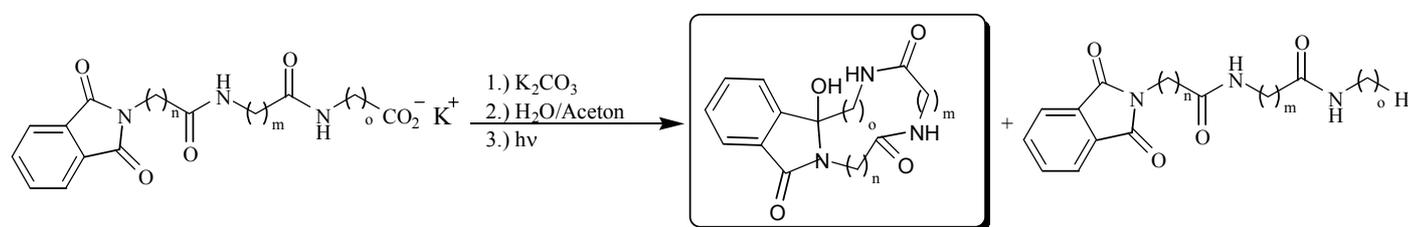
**Abbildung 3.10:** <sup>1</sup>H-NMR-Kontrolle in D<sub>2</sub>O/Aceton-d<sub>6</sub> (dunkel, 0, 60 und 180 min. links) und <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>) für die Cyclisierung zu Pht-εAca-Gly-Cycl. 34a.

Aus Abbildung 3.10 geht hervor, dass während der Dunkelreaktion wiederum keine Reaktion stattfand. In der Photoreaktion beobachtete man erneut eine Veränderung der Signallage des Phthalimidchromophores zu einem unsymmetrischen Multipllett bei 7.5 ppm. Das Singulett der

NHCH<sub>2</sub>-Gruppe der Ausgangsverbindung bei 3.5 ppm verschwand und dafür entstand ein neues Singulett bei 3.7 ppm für die NHCH<sub>2</sub>-Gruppe des Cyclisierungsproduktes.

### 3.3.1.2 Photochemische Reaktionen der Phthaloyltri-peptide

Aus den Belichtungen der Phthaloyltri-peptide konnten analog zu den Dipeptiden Cyclisierungs- und Decarboxylierungsprodukte erhalten werden. Dabei wurden Photocyclisierungen für die Peptide mit einer Gly-Gly-Einheit (AA<sup>1</sup>-AA<sup>2</sup>) erst ab einer Spacergröße  $o \geq 3$  für AA<sup>3</sup> beobachtet. Bei allen anderen Peptiden beobachtete man ausschließlich Photocyclisierung.



Schema 3.34: Versuche 117, 120-126.

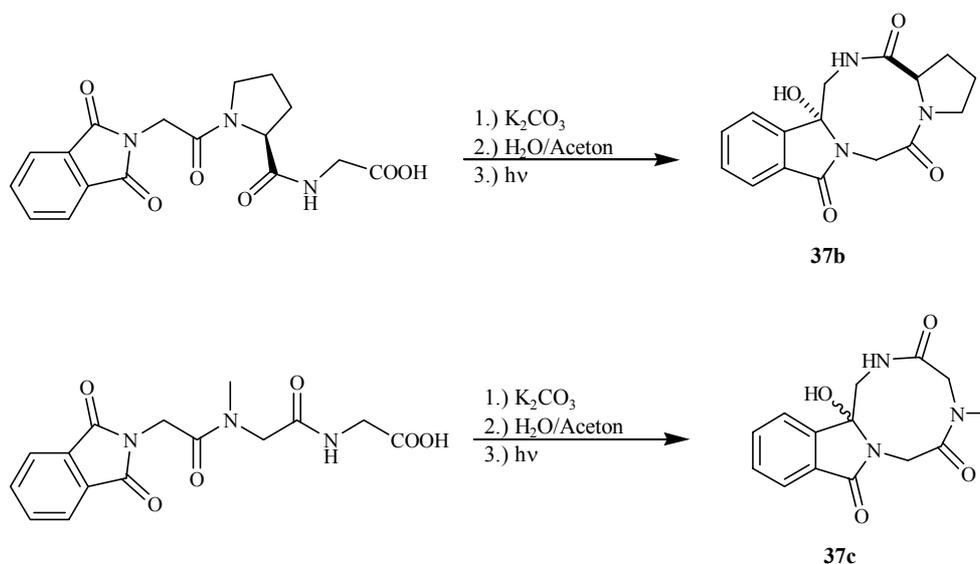
Versuch	Nr.	n	m	o	H <sub>2</sub> O/Aceton Verhältnis	Belicht.- Dauer [h]	Äquiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	$\Delta p H_{hv}/$ $\Delta p H_{dunkel}$	<sup>13</sup> C-NMR <sup>a)</sup> [ppm]	Cycl. [%]	PDC [%]
117	37a	1	1	1	1/1	5	½	-1.88/-0.53		-	28
120	37d	1	1	2	10/1	3	½	-1.80/-0.79	-	-	36 <sup>c)</sup>
121	37e	1	1	3	10/1	5	½	+1.60/-0.03	90.4	36	-
122	37f	1	1	5	10/1	5	½	+1.30/-0.16	90.8	51	-
123	37g	1	1	10	1/1	3	¼	+1.60/-0.03	90.4	69	-
124	38a	2	1	1	5/1	5	¼	+1.20/+0.12	86.3	24	-
125	38b	5	1	1	10/1	3	½	+2.20/+0.17	87.8	42	-
126	38c	10	1	1	5/1	5	¼	+2.00/-0.12	88.4 <sup>b)</sup>	57	-

a) Chemische Verschiebung der COH-Gruppe in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub> b) in CDCl<sub>3</sub> c) Photosolvolyse

Tabelle 3.15

Alle Verbindungen wurden als farblose bzw. gelbe Öle erhalten. In Versuch 120 entstand nicht das Photodecarboxylierungsprodukt sondern man erhielt durch Ringöffnung des Phthalimidchromophores *N*-({[(2-Carboxy-ethylcarbamoyl)-methyl]-carbamoyl}-methyl)-phthal-säure **37d**.

Analog zu Kapitel 3.3.1.1 wurde auch für die Tripeptide anhand von Pht-Gly-Pro-Gly-OH **23** und Pht-Gly-Sar-Gly-OH **24** der Einfluß des Amidwasserstoffes untersucht. Man erhielt aus den Belichtungen wiederum die Cyclisierungsprodukte 4b-Hydroxy-8,9-prolyl-5,6,8,9-tetrahydro-4bH-6,9,11a-triazacyclonona[a]inden-7,10,12-trion **37b** und 4b-Hydroxy-9-methyl-5,6,8,9-tetrahydro-4bH-6,9,11a-triazacyclonona[a]inden-7,10,12-trion **37c** als gelbe Öle.



Schema 3.35: Versuche 118 und 119.

Für das Prolinderivat konnte nur ein Diastereomer nachgewiesen werden.

Versuch	Nr.	H <sub>2</sub> O/Aceton Verhältnis	Belicht.- Dauer [h]	Äquiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	$\Delta\text{pH}_{\text{hv}}/$ $\Delta\text{pH}_{\text{dunkel}}$	<sup>13</sup> C-NMR <sup>a)</sup> [ppm]	Cycl. [%]	PDC [%]
118	37b	4/1	5	½	+2.19/+0.09	87.1	42	-
119	37c	4/1	5	½	+2.03/+0.13	84.0	35	-

a) Chemische Verschiebung der COH-Gruppe in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>

Tabelle 3.16

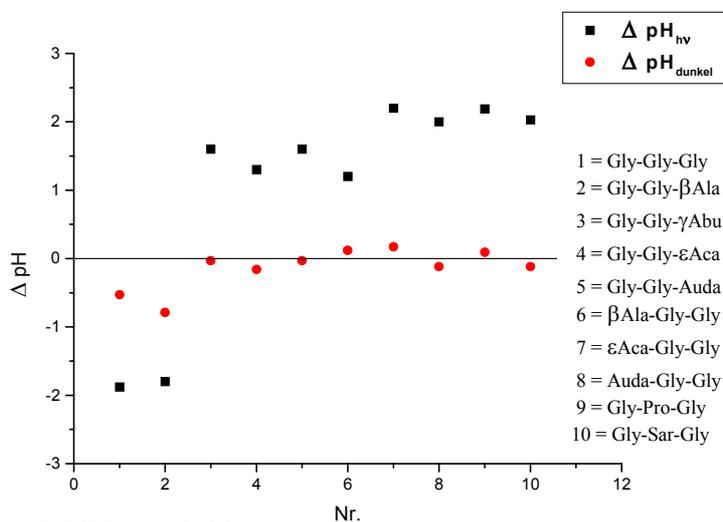
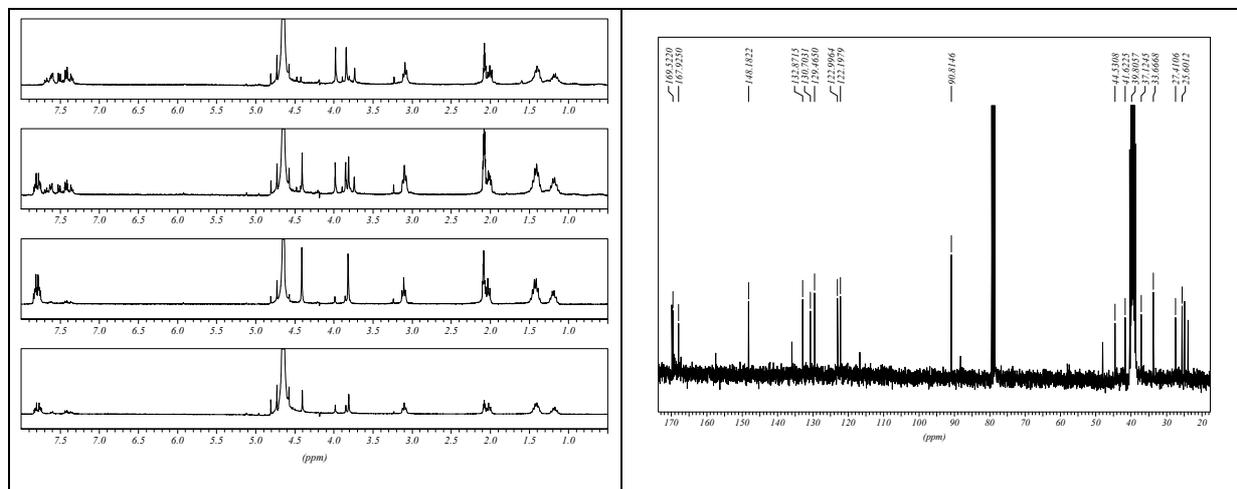


Abbildung 3.11

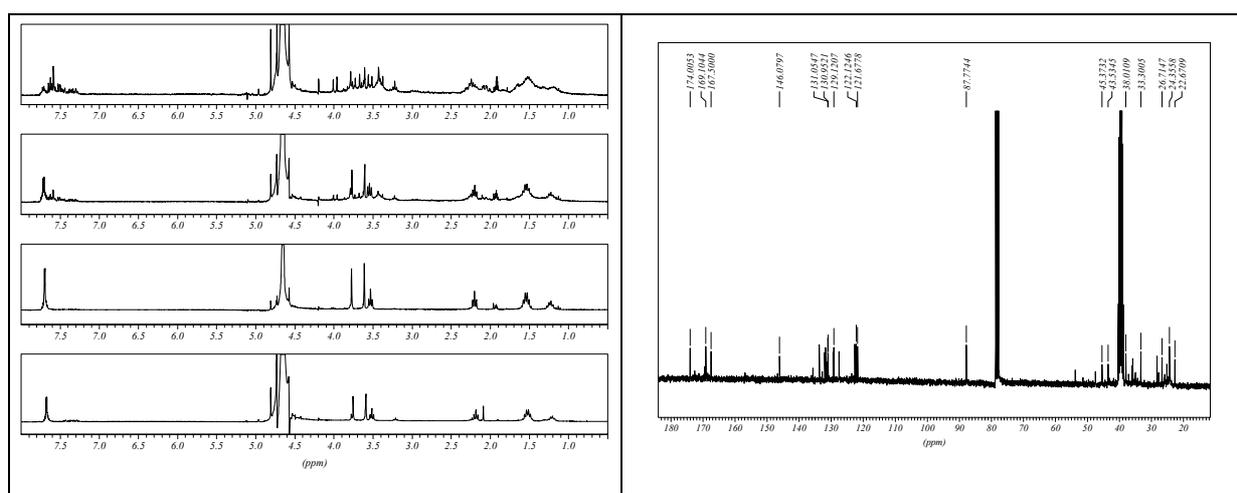
In Abbildung 3.11. sind die pH-Wert-Änderungen bei der Photolyse der Tripeptide abgebildet.

In den Abbildungen 3.12 und 3.13 sind die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren für die Reaktionskontrolle in  $\text{D}_2\text{O}/\text{Aceton-d}_6$  für die Dunkelreaktion (links unten) und die Photoreaktion nach 0, 120 und 300 min. sowie das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum für Pht-Gly-Gly- $\varepsilon$ Aca-Cycl **37f** und Pht- $\varepsilon$ Aca-Gly-Gly-Cycl **38b** dargestellt.



**Abbildung 3.12:**  $^1\text{H}$ -NMR-Kontrolle in  $\text{D}_2\text{O}/\text{Aceton-d}_6$  (dunkel, 0, 90 und 300 min. links) und  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ ) für die Cyclisierung zu Pht-Gly-Gly- $\varepsilon$ Aca-Cycl **37f**.

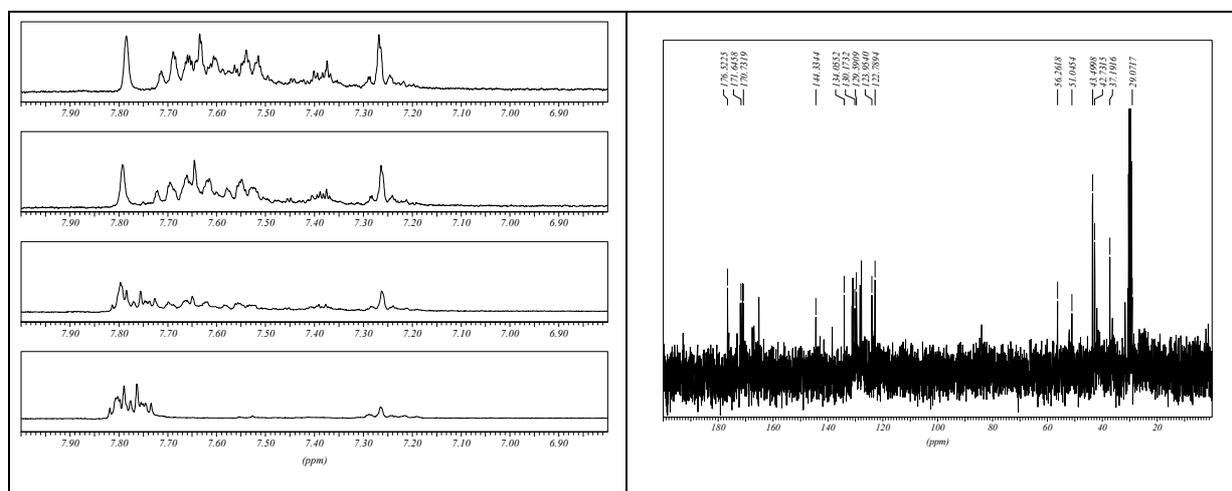
Während der Dunkelreaktion war keine Reaktion erkennbar. In der Photoreaktion beobachtete man eine Veränderung der Signallage des Phthalimidchromophores zu einem unsymmetrischen Multipllett bei 7.5 ppm. Die Singulettts der  $\text{NCH}_2$ - und  $\text{NHCH}_2$ -Gruppe bei 4.4 und 3.8 ppm verschwinden. Dafür entstehen die neuen Signale für das Cyclisierungsprodukt bei 4.0 und 3.9 ppm.



**Abbildung 3.13:**  $^1\text{H}$ -NMR-Kontrolle in  $\text{D}_2\text{O}/\text{Aceton-d}_6$  (dunkel, 0, 90 und 180 min. links) und  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ ) für die Cyclisierung zu Pht- $\varepsilon$ Aca-Gly-Gly-Cycl **38b**.

Wieder konnte bei der Dunkelreaktion keine Reaktion erkannt werden. In der Photoreaktion beobachtete man erneut eine Veränderung der Signallage des Phthalimidchromophores zu einem unsymmetrischen Multipllett bei 7.5 ppm. Die Singulets der NHCH<sub>2</sub>-Gruppen der Ausgangsverbindung bei 3.8 und 3.6 ppm verschwanden und dafür entstanden ein Dublett bei 4.0 ppm und ein Multipllett bei 3.7 ppm.

In der Abbildung 3.14 sind die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren für die Reaktionskontrolle in D<sub>2</sub>O/Aceton-d<sub>6</sub> der Photoreaktion nach 0, 60, 120 und 300 min. sowie das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum für Pht-Gly-Pro-Gly-Cycl **37b** dargestellt. Aufgrund des sehr komplexen Hochfeldbereiches der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren ist nur die Veränderung des Phthalimidchromophores im Aromatenbereich zu dem charakteristischen unsymmetrischen Multipllett abgebildet.



**Abbildung 3.14:** <sup>1</sup>H-NMR-Kontrolle in D<sub>2</sub>O/Aceton-d<sub>6</sub> (0, 60, 120 und 300 min. links) und <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>) für die Cyclisierung zu Pht-Gly-Pro-Gly-Cycl **37b**.

Die Abbildungen 3.15 und 3.16 zeigen die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Verbindungen **37g** und **38c**, sowie die die NOE-Effekte aus den ROESY-Spektren (durch Pfeile angedeutet).

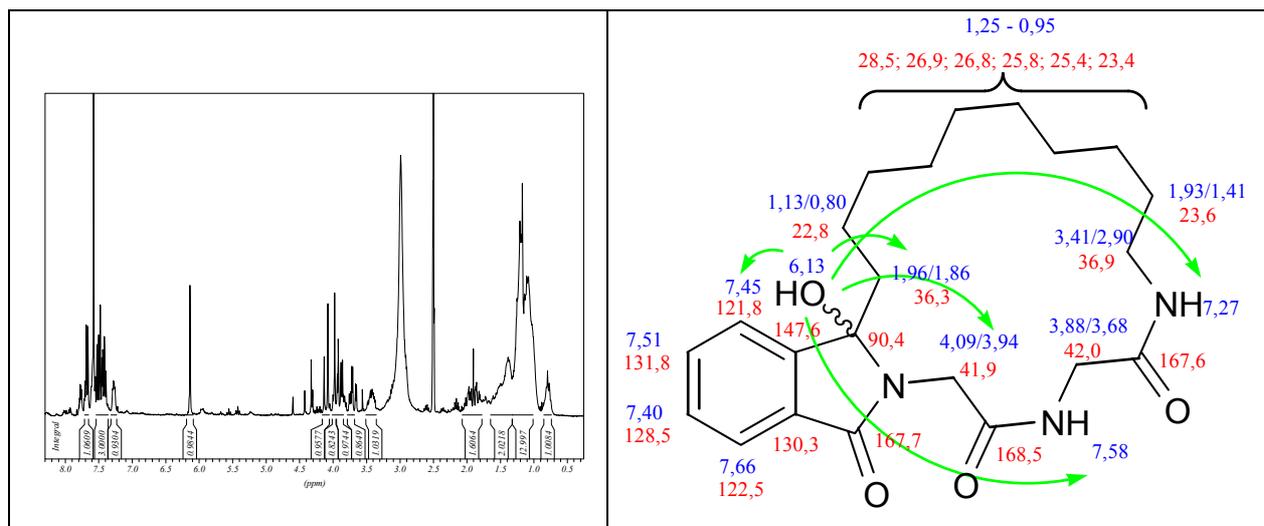


Abbildung 3.15:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ , sowie NOE-Effekte aus den ROESY-Spektrum von **37g**.

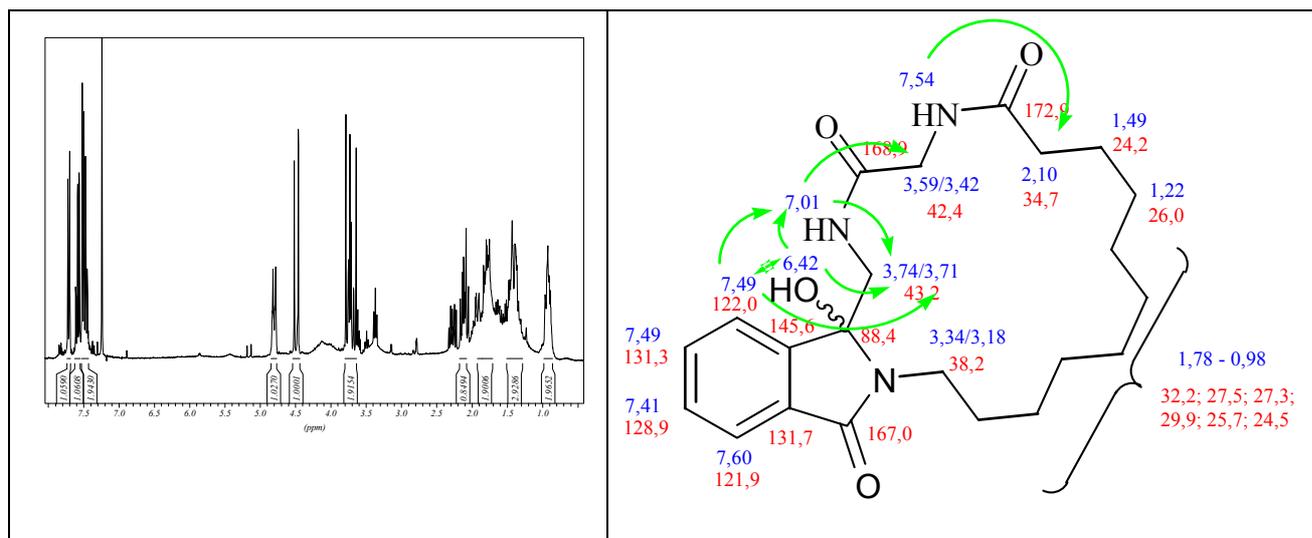
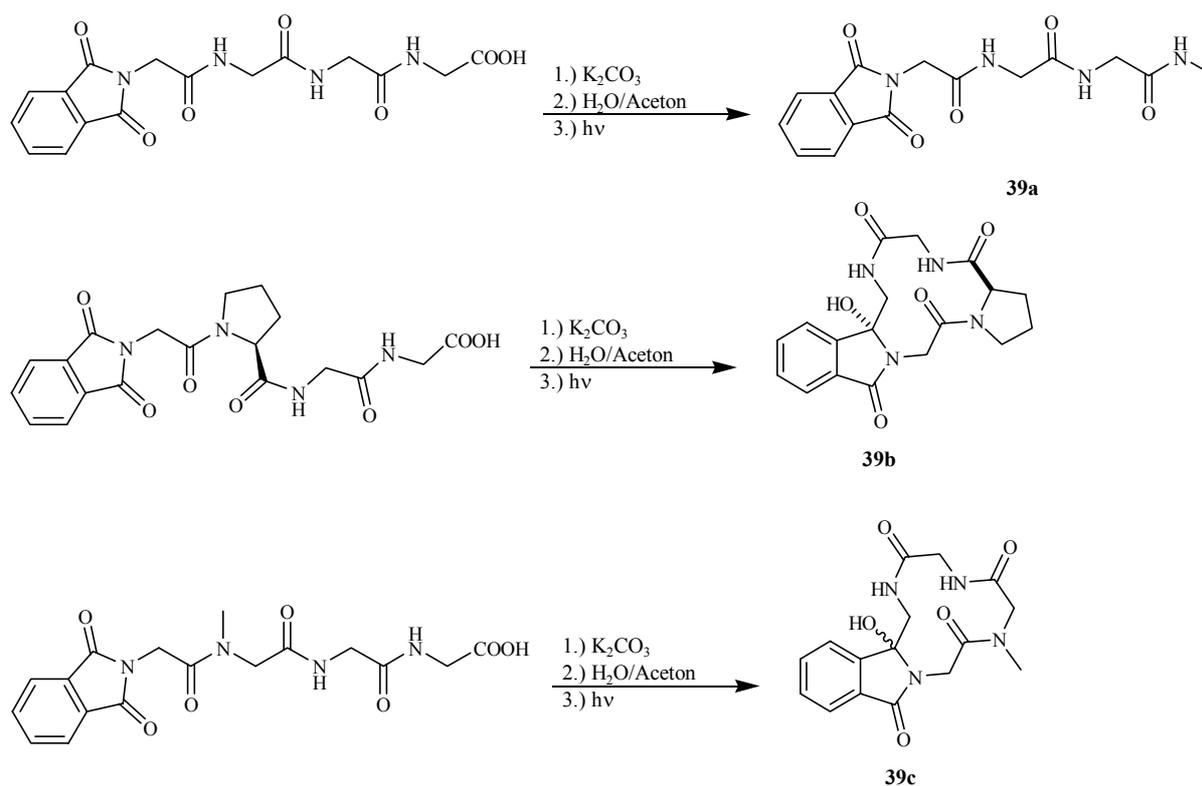


Abbildung 3.16:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ , sowie NOE-Effekte aus den ROESY-Spektrum von **38c**.

### 3.3.1.3 Photochemische Reaktionen der Phthaloyltetrapeptide

Es wurden Pht-Gly-Gly-Gly-Gly-OH **30b**, Pht-Gly-Pro-Gly-Gly-OH **27** und Pht-Gly-Sar-Gly-Gly-OH **28** als Phthaloyltetrapeptide zur Belichtung eingesetzt. Im Fall des Tetraglycins wurde des einfache Decarboxylierungsprodukt, für die Prolin- und Sarcosinderivate konnte jeweils das Photocyclisierungsprodukt erhalten werden.



Schema 3.36: Versuche 124-126.

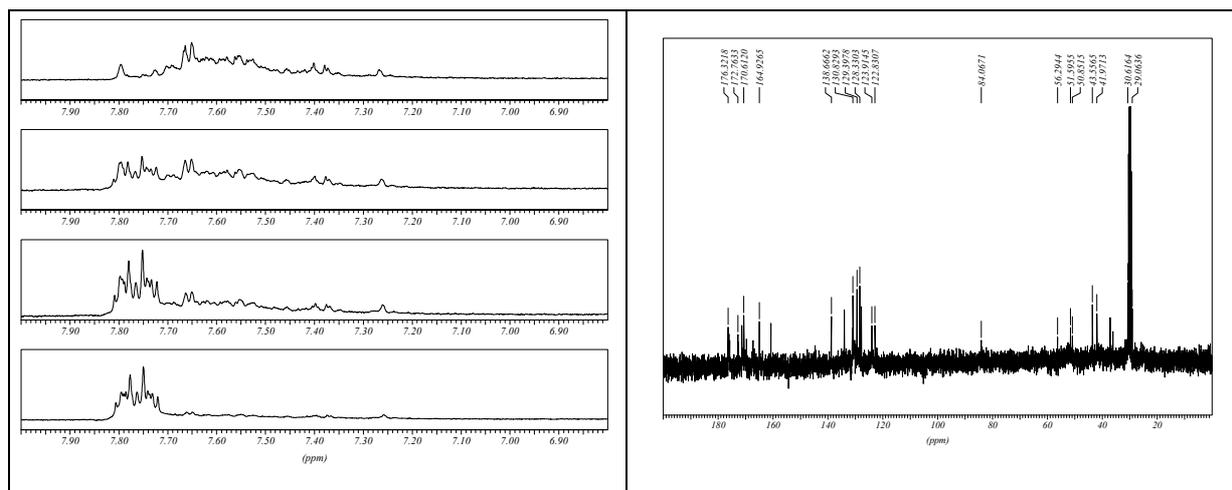
Für das Prolinderivat konnte wiederum nur ein Diastereomer nachgewiesen werden.

Versuch	Nr.	H <sub>2</sub> O/Aceton Verhältnis	Belicht.- Dauer [h]	Äquiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	$\Delta\text{pH}_{\text{hv}}/\Delta\text{pH}_{\text{dunkel}}$	<sup>13</sup> C-NMR <sup>a)</sup> [ppm]	Cycl. [%]	PDC [%]
124	39a	4/1	5	½	+0.54/-0.29			21
125	39b	4/1	5	½	+2.90/+0.12	86.5	44	-
126	39c	4/1	5	½	+1.85/-0.21	84.1	31	

a) Chemische Verschiebung der COH-Gruppe in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>

Tabelle 3.17

In der Abbildung 3.17 sind die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren für die Reaktionskontrolle in D<sub>2</sub>O/Aceton-d<sub>6</sub> der Photoreaktion nach 0, 60, 90 und 180 min. sowie das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum für Pht-Gly-Pro-Gly-Gly-Cycl **39b** dargestellt. Analog zu dem schon beschriebenen Tripeptid ist auch hier aufgrund des sehr komplexen Hochfeldbereiches der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren nur die Veränderung des Phthalimidchromophores im Aromatenbereich zu dem charakteristischen unsymmetrischen Multiplett abgebildet.

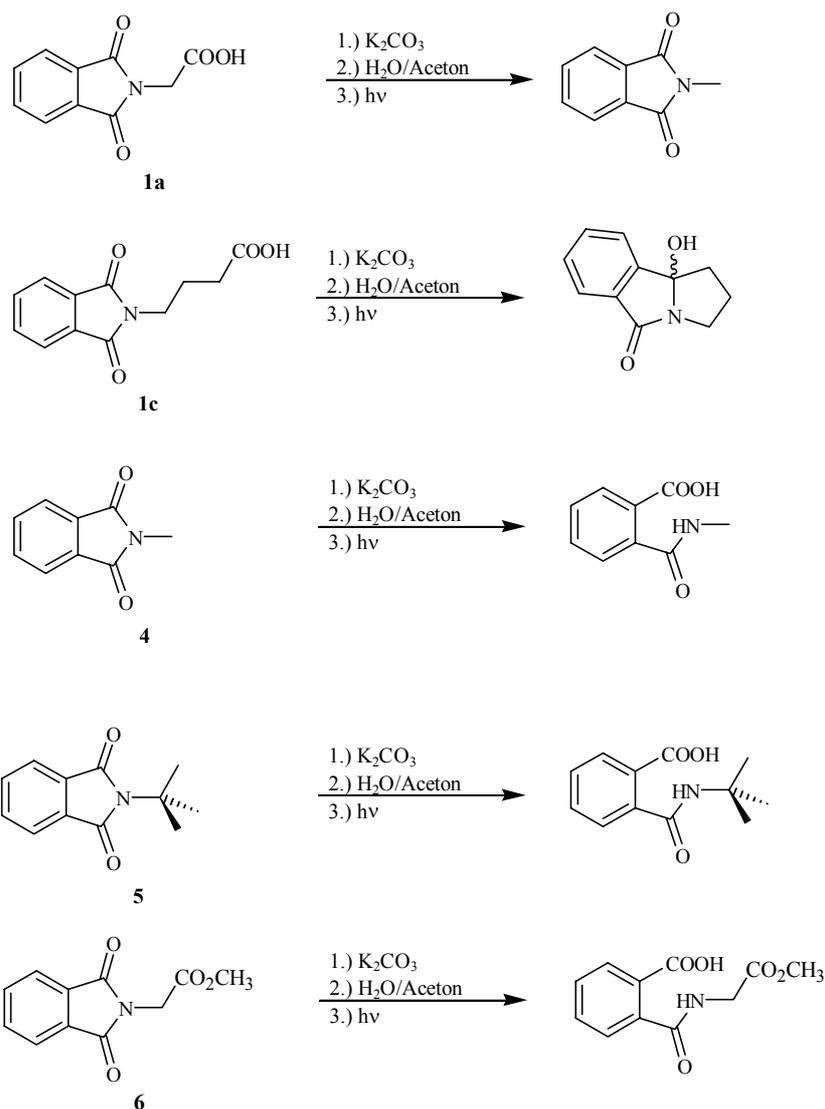


**Abbildung 3.17:**  $^1\text{H}$ -NMR-Kontrolle in  $\text{D}_2\text{O}/\text{Aceton-d}_6$  (0, 60, 90 und 180 min. links) und  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ ) für die Cyclisierung zu Pht-Gly-Pro-Gly-Gly-Cycl. **39b**.

### 3.3.1.4 pH-Wert Bestimmungen der Photoreaktionen von einfachen Phthalimiden

Um weitere Informationen über den Reaktionsverlauf der Photoreaktionen der Phthaloylpeptide zu erhalten, wurden einfache Phthalimide, bei denen der Reaktionsverlauf während der Belichtung sowie die entstehenden Produkte eindeutig charakterisiert sind, den Belichtungsbedingungen der Peptide unterworfen. Es wurden eine Belichtung und eine Dunkelreaktion durchgeführt und die pH-Wert-Differenzen bestimmt.

*N*-Phthaloylglycin **1a**, *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **1c**, *N*-Methylphthalimid **4**, *N*-*tert.*-Butylphthalimid **5** und *N*-Phthaloylglycinmethylester **6** wurden für diese Reaktionen eingesetzt. Griesbeck und Mitarbeiter konnten in früheren Arbeiten zeigen, dass *N*-Phthaloylglycin **1a** bei der Belichtung das einfache Decarboxylierungsprodukt liefert. *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **1c** cyclisiert zum Benzopyrrolizidin. Die Verbindungen **4**, **5** und **6** sollten keine Photoreaktion eingehen, da ihnen die notwendige Säurefunktion fehlt bzw. diese blockiert ist. Die einzige Reaktionsmöglichkeit wäre die hydrolytische Ringöffnung des Phthalimides zur Phthalamidsäure.



**Schema 3.37:** Literaturbekannte und vermutete Reaktionen von einfachen Phthalimiden.

Die Belichtungen und die Dunkelreaktion wurden in  $D_2O$  durchgeführt, so daß die Produkte nicht isoliert werden mussten, sondern direkt NMR-spektroskopisch analysiert werden konnten. In Tabelle 3.18 sind die Ergebnisse der Reaktionen zusammengefaßt.

Belichtungsreaktion <sup>a)</sup>			Dunkelreaktion <sup>a)</sup>		
Substanz	$\Delta pH_{h\nu}$	Produkt	Substanz	$\Delta pH_{dunkel}$	Produkt
1a	+2,56	PDC	1a	-1,78	Solvol.
1c	+3,93	Cycl.	1c	-0,97	keine Reaktion
4	-0,80	Solvol.	4	-0,60	Solvol.
5	-2,22	Solvol.	5	-1,95	Solvol.
6	-3,54	Solvol.	6	-2,49	Solvol.

a) alle Reaktionen in  $D_2O/Aceton-d_6$  (1:1) mit  $\frac{1}{2}$  Äquivalent  $K_2CO_3$  (24 h)

**Tabelle 3.18**

Die pH-Wert-Änderungen für **1a** und **1c** korrelieren mit den bekannten Ergebnissen der Photoreaktionen. Wird eine Säurefunktion aus dem Molekül entfernt, so steigt der pH-Wert an. Sobald keine freie Carbonsäurefunktion im Molekül vorhanden war, konnte die Reaktion nur in Richtung Solvolyse ablaufen, wodurch sich der pH-Wert durch die Bildung einer Säurefunktion erniedrigte. Die NMR-Spektren der Verbindungen **4**, **5** und **6** bestätigten die Bildung der Phthalamidsäurederivate.

Die Dunkelreaktionen zeigen, dass Phthalimide bei längerer Exposition unter basischen Bedingungen ebenfalls zur Bildung der Phthalamidsäuren neigen. Außer für Verbindung **1c** wurde bei allen anderen Solvolyse beobachtet.

Für Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure und N-Methylmaleimid wurde außerdem die Zeitabhängigkeit der pH-Werte für die Belichtung und die

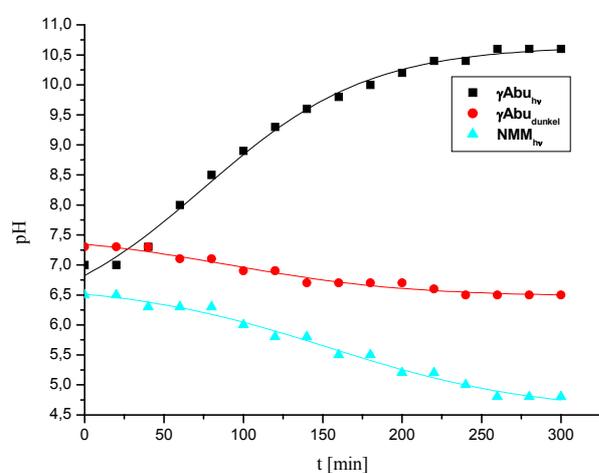


Abbildung 3.16: Zeitabhängigkeit der pH-Werte

und die Dunkelreaktion untersucht. Aus der Abbildung 3.16 wird deutlich, dass  $\gamma$ -Aminobuttersäurederivat bereits nach 5 h einen um 3 pH-Einheiten höheren Wert besitzt. Dies entspricht der Umsetzung zum Benzopyrrolizidin, wobei die Säurefunktion bei der Cyclisierung durch  $\text{CO}_2$ -Abspaltung verloren geht. Man beobachtet keine Tendenz zur Ringöffnung (Photosolvolyse), da die pH-Änderung nur -0,5 pH-Einheiten beträgt. Bei der Belichtung des N-Methylmaleimides betrug die pH-Änderung nach 5 h bereits -1,5 pH-Einheiten. Dies kann nur durch die Ringöffnung des Phthalimidchromophores (Photosolvolyse) erklärt werden. Diese Kurvenverläufe sollten sich auf die Reaktionen der Peptide übertragen lassen.

### 3.4 Photoreaktionen bei konstantem pH-Wert

Aufgrund der Tatsache das die Phthaloylpeptide bei längeren Belichtungszeiten durch den Einfluß der Base hydrolytisch gespalten werden wurde versucht die Photoreaktionen durch den Zusatz einer Pufferlösung (pH = 7) bei einem konstanten pH-Wert, über den gesamten Belichtungszeitraum, durchzuführen und somit eine Steigerung des Umsatzes durch eine Verlängerung der Reaktionszeit zu erzielen.

Als Testsubstanzen wurden die Verbindungen Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-OH **14o** und Pht-Gly-Gly-Gly-OH **3** verwendet. Verbindung **14o** cyclisiert unter normalen Reaktionsbedingungen mit einer moderaten Ausbeute von 60 %. Der Umsatz beträgt jedoch nur 55 %. Verbindung **3** cyclisierte unter normalen Reaktionsbedingungen nicht sondern ergab nur das Decarboxylierungsprodukt. Die Versuche sollten zeigen, ob sich durch die verlängerte Reaktionszeit bei neutralen Bedingungen sowohl der Umsatz, als auch die Cyclisierungseffizienz steigern ließen. Als Puffer wurde ein Gemisch aus einer 1/15 molaren Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung **A** und 1/15 molaren Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat-Lösung **B** (41.3 % A und 58.7 % B) verwendet. Die entspricht einem pH 7 Puffer.

Versuch	Nr.	Puffer/Aceton Verhältnis	Belicht.-Dauer [h]	<sup>13</sup> C-NMR <sup>a)</sup> [ppm]	Umsatz <sup>b)</sup> [%]	Cycl. <sup>b)</sup> [%]	PDC <sup>b)</sup> [%]
130	34a	1/1	10	88.2	55/>90	60/80	-
131	37a	1/1	10		37/45	-	28/38

a) Chemische Verschiebung der COH-Gruppe in CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub> b) Umsatz und Ausbeuten aus den Belichtungen ohne Puffer

**Tabelle 3.19**

Aus Tabelle wird deutlich das sowohl der Umsatz, als auch die Ausbeute an Cyclisierungsprodukt **34a** für Verbindung **14o** deutlich verbessert werden konnten. Die Hoffnung, durch die längere Reaktionszeit die Photoreaktion von Verbindung **3** in Richtung der Cyclisierung zu lenken, konnte nicht bestätigt werden. Man beobachtet nur einen geringen Anstieg des Umsatzes, sowie der Ausbeute.

### 3.5 Geometrierechnungen für ausgewählte Phthaloylpeptide und deren Cyclisierungsprodukte

Um weitere Informationen über die Konfigurationen der Cyclopeptide sowie die Struktur der Ausgangsverbindungen insbesondere über die Geometrie der Amidbindungen zu erhalten, wurden für eine Reihe von Cyclopeptiden und deren Ausgangsverbindungen die Strukturen der möglichen *E/Z*-Isomere berechnet. Alle Rechnungen wurden mit Hyperchem 6.03 durchgeführt<sup>[36]</sup>. Mit Hilfe von Kraftfeldberechnungen (Amber) wurde eine Geometrieoptimierung der Strukturen vorgenommen. Mit diesen optimierten Strukturen wurden semiempirische AM1 Berechnungen durchgeführt (RHF, 0.001 Konvergenzgradient).

In Tabelle 3.20 sind die berechneten Energiewerte für die *E*- und die *Z*-Isomeren und die jeweiligen Differenzen der offenkettigen Ausgangsverbindungen und der cyclisierten Produkte abgebildet.

Ausgangspeptide				Belichtete Dipeptide				
n	m	Ringgröße	$\Delta E^{a), b)}$ [kcal/mol]	n	m	Ringgröße	$\Delta E^{a), b)}$ [kcal/mol]	reales Produkt
1	1	6	4.22 (Z)	1	1	6	<sup>c)</sup>	PDC
1	2	7	4.32 (Z)	1	2	7	<sup>c)</sup>	PDC
1	3	8	4.00 (Z)	1	3	8	4.05 (E)	Cycl.
1	5	10	3.60 (Z)	1	5	10	3.61 (Z)	Cycl.(Z)
1	10	15	3.23 (Z)	1	10	15	2.29 (E)	Cycl./PDC
2	1	7	1.10 (Z)	2	1	7	<sup>c)</sup>	Cycl.
2	2	8	0.94 (Z)	2	2	8	4.27 (E)	Cycl.
2	3	9	0.35 (Z)	2	3	9	3.62 (E)	Cycl.(E)
2	5	11	0.61 (Z)	2	5	11	1.70 (Z)	Cycl.
2	10	16		2	10	16	1.25 (Z)	Cycl.
5	1	10	1.59 (Z)	5	1	10	1.48 (Z)	Cycl.
5	2	11	0.79 (Z)	5	2	11	1.21 (Z)	Cycl.
5	3	12	1.57 (Z)	5	3	12	3.43 (Z)	Cycl.
10	1	15	1.56 (Z)	10	1	15	2.03 (Z)	Cycl.

a) bzgl. der stabileren Konfiguration b) absolute Energiewerte siehe Anhang c) eine sinnvolle Energieminimierung konnte nur für die *E*-konfigurierte Verbindung erhalten werden.

**Tabelle 3.20**

Die offenkettigen Ausgangsverbindungen liegen alle in der *Z*-Konfiguration vor. Die Energiedifferenzen liegen für den Fall  $n = 1$  (Gly) im Bereich von 4 kcal/mol. Für  $n \neq 1$  sinken sie auf Werte von ca. 1 kcal/mol ab. Die cyclischen Produkte liegen ab einer Ringgröße mit  $\geq 10$  alle *Z*-konfiguriert vor. Auch hier liegen die Energiedifferenzen im Fall  $n = 1$  bzw. bei einer Ringgröße  $\leq 9$  im Bereich von 4 kcal/mol. Für  $n \neq 1$  oder Ringgröße  $\geq 10$  sinken die Differenzen auf einen Bereich von 1.5 kcal/mol.

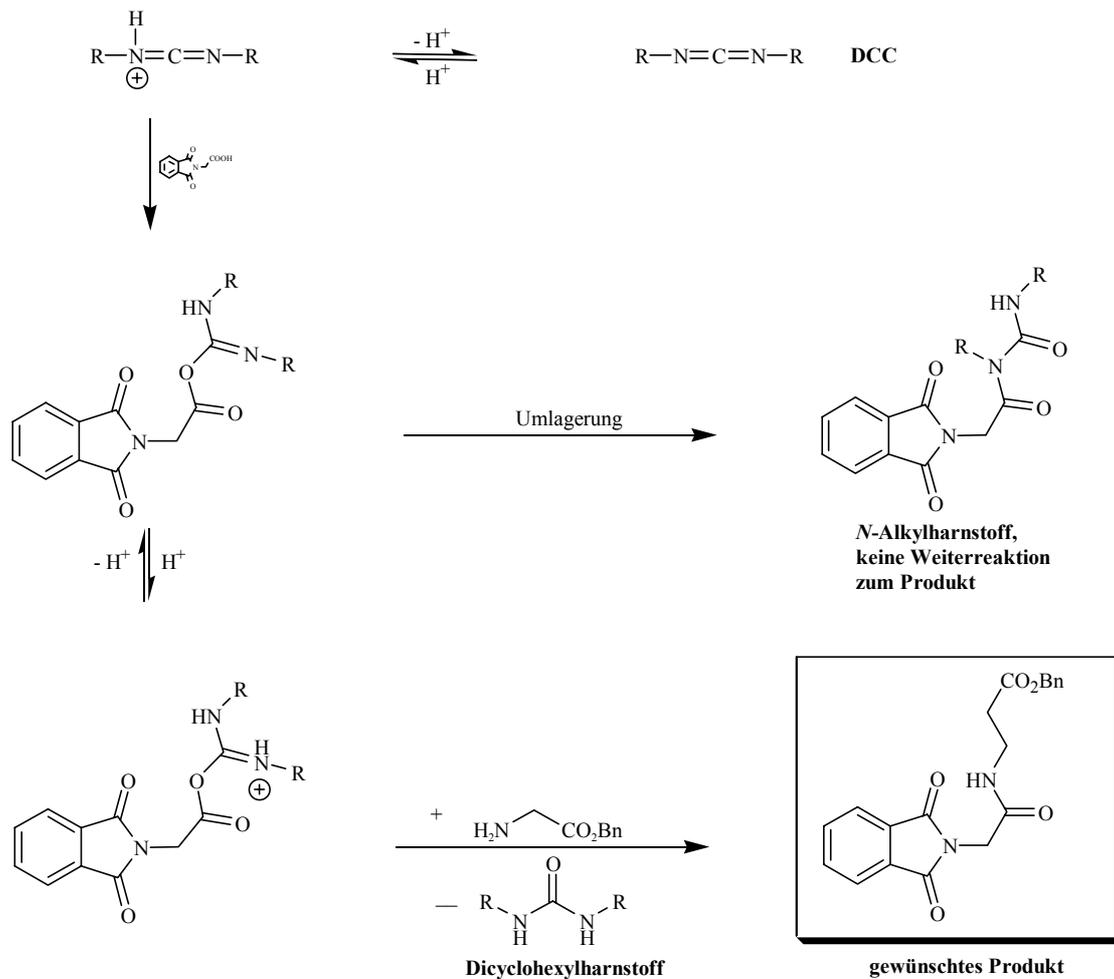
## 4 Diskussion

### 4.1 Synthese der Ausgangsverbindungen

#### 4.1.1 Synthese der Peptidbindung

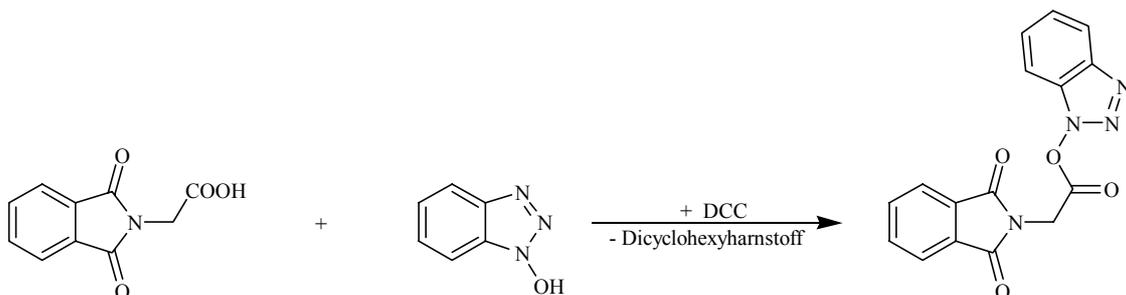
Für die Synthese der peptidgekuppelten *N*-phthaloylierten Aminosäurederivate wurde ein modifiziertes Aktivester-Verfahren mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) unter der Zugabe von *N*-Hydroxybenzotriazol (HOBT) verwendet<sup>[37]</sup>. W. Kramer konnte zeigen, dass beim Einsatz der Aktivester-Methode ohne die Verwendung von *N*-Hydroxybenzotriazol<sup>[38]</sup> nicht zu vernachlässigende Nachteile auftreten.

Bei beiden Methoden treten starke Verunreinigungen mit Dicyclohexylharnstoff auf, die weder durch Ausschütteln, Umkristallisation oder säulenchromatographische Aufarbeitung zu entfernen war. Dieses Problem konnte jedoch größtenteils umgangen werden, da sich der Dicyclohexylharnstoff bei der Hydrierung der Benzylester mit Palladium auf Aktivkohle nicht als Katalysatorgift entpuppte und bei der Aufarbeitung nach Hydrogenolyse schließlich abgetrennt werden konnte. Bei der Reaktion ohne *N*-Hydroxybenzotriazol beobachtet man die Bildung des *N*-Alkyldicyclohexylharnstoffs<sup>[39]</sup> als Nebenprodukt, der im Folgeschritt durch Abspaltung des Harnstoffes wieder das *N*-Phthaloylaminosäurederivat zurückbildete. In Schema 4.1 sind der Mechanismus sowie die Bildung der Nebenprodukte bei der Aktivester-Methode mit Dicyclohexylcarbodiimid am Beispiel der Kupplung von *N*-Phthaloylglycin mit  $\beta$ -Alanin exemplarisch dargestellt. Der Mechanismus ist durch zahlreiche Untersuchungen abgesichert<sup>[38, 40]</sup>.



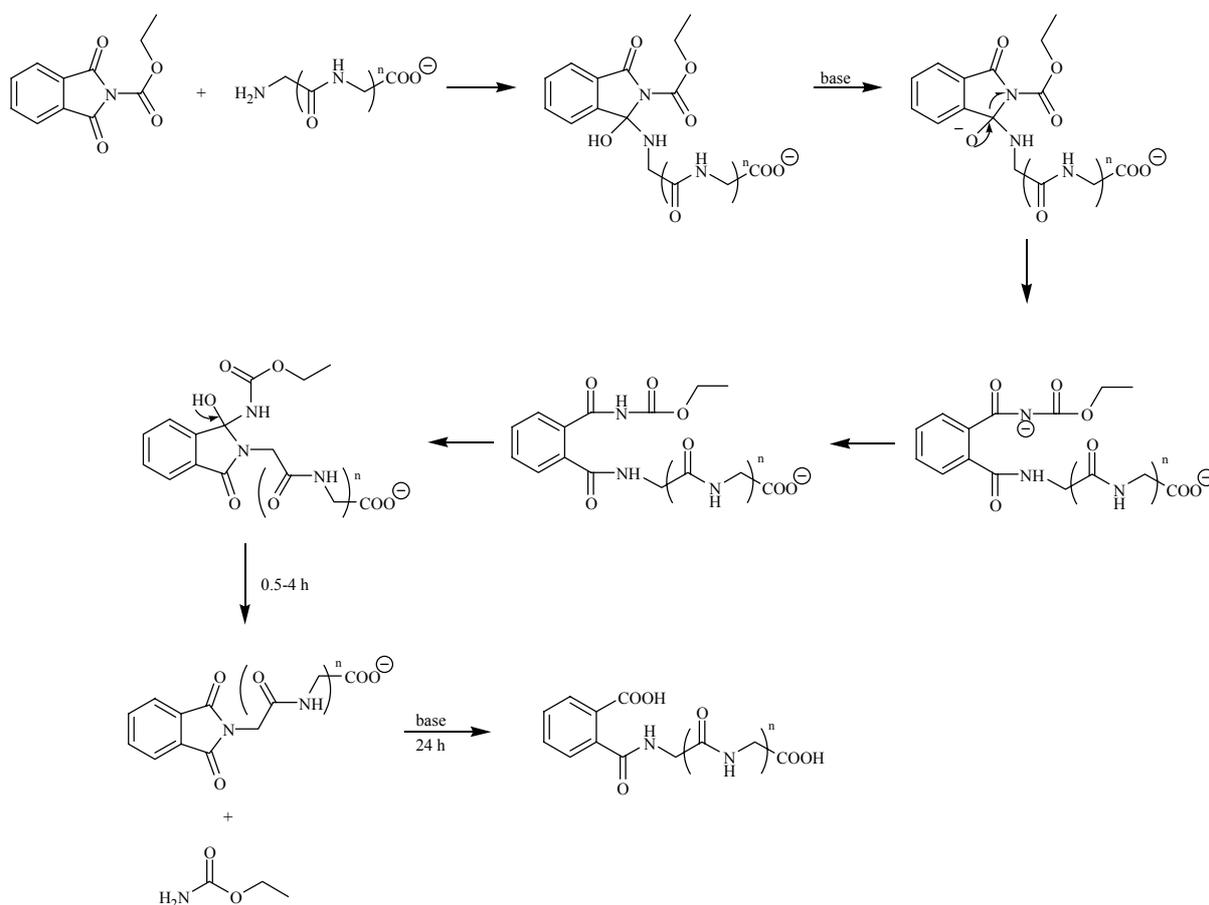
**Schema 4.1:** Mechanismus der Peptidkupplung nach der Aktivester-Methode mit DCC am Beispiel von *N*-Phthaloylglycin und  $\beta$ -Alaninbenzylester.

Das hier verwendete modifizierte Aktivester-Verfahren mit *N*-Hydroxybenzotriazol umging die genannten Nachteile. Der Mechanismus der Peptidbindung ist relativ komplex, jedoch kann davon ausgegangen werden, daß die Bildung der *N*-Alkyldicyclohexylharnstoffe durch die hohe Acidität der Hydroxyverbindung unterbunden wird. Die stark erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit wird auf die Bildung der *O*-Acyl-*N*-hydroxybenzotriazole zurückgeführt, die sich unter dem Einfluss des DCC bilden und sogar isolierbar sind<sup>[41]</sup>.



**Schema 4.2:** Bildung des *O*-Acyl-*N*-hydroxybenzotriazols des *N*-Phthaloylglycins.

Die direkte Kupplung des Phthalimidchromophores mit Peptiden ohne die Verwendung von Schutzgruppen folgt der Methode von Nefkens zur Kupplung mit Aminosäuren<sup>[33]</sup>. Die Bildung der unerwünschten Phthalamidsäuren bei längeren Reaktionszeiten lassen auf eine starke Labilität des Phthalimidchromophores gegenüber Basen bei längerer Exposition schließen. In Schema 4.3 sind der Mechanismus der Bildung der Phthaloylpeptide sowie die Ringöffnung zur Phthalamidsäure als Folgereaktion dargestellt.



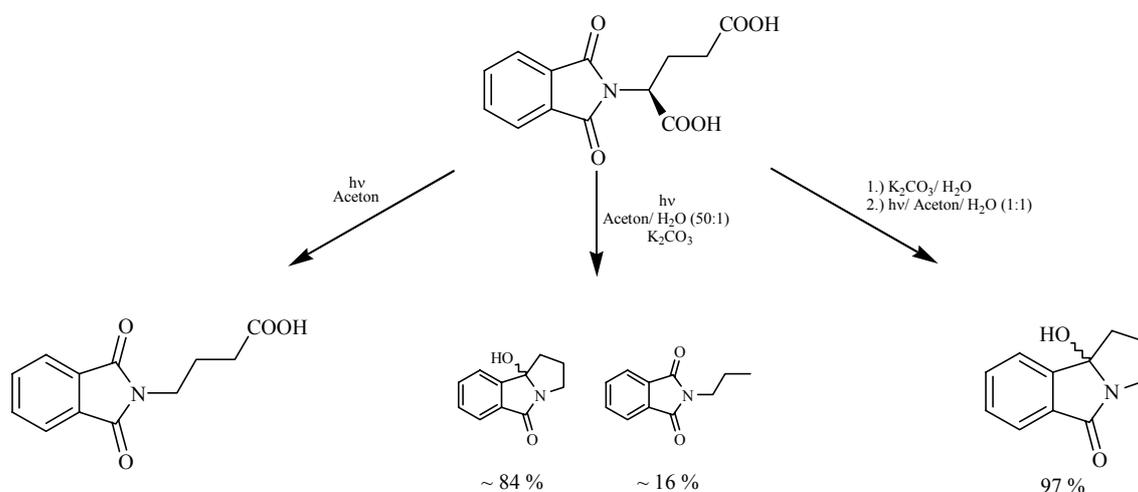
**Schema 4.3:** Mechanismus der Synthese von Phthaloylpeptiden nach der Nefkens-Methode.

### 4.1.2 Entschützen der Benzylester

Die Benzylester der Aminosäuren ließen sich leicht durch Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäure und Benzylalkohol darstellen<sup>[32]</sup>. Problematisch war einzig, diese Umsetzung quantitativ durchzuführen und anschließend den überschüssigen Benzylalkohol durch Extraktion der erhaltenen *p*-Toluolsulfonsäuresalze mit Diethylether zu entfernen. Die hydrolytische Spaltung der gekuppelten Benzylester verlief erwartungsgemäß wenig problematisch mit guten Ausbeuten.

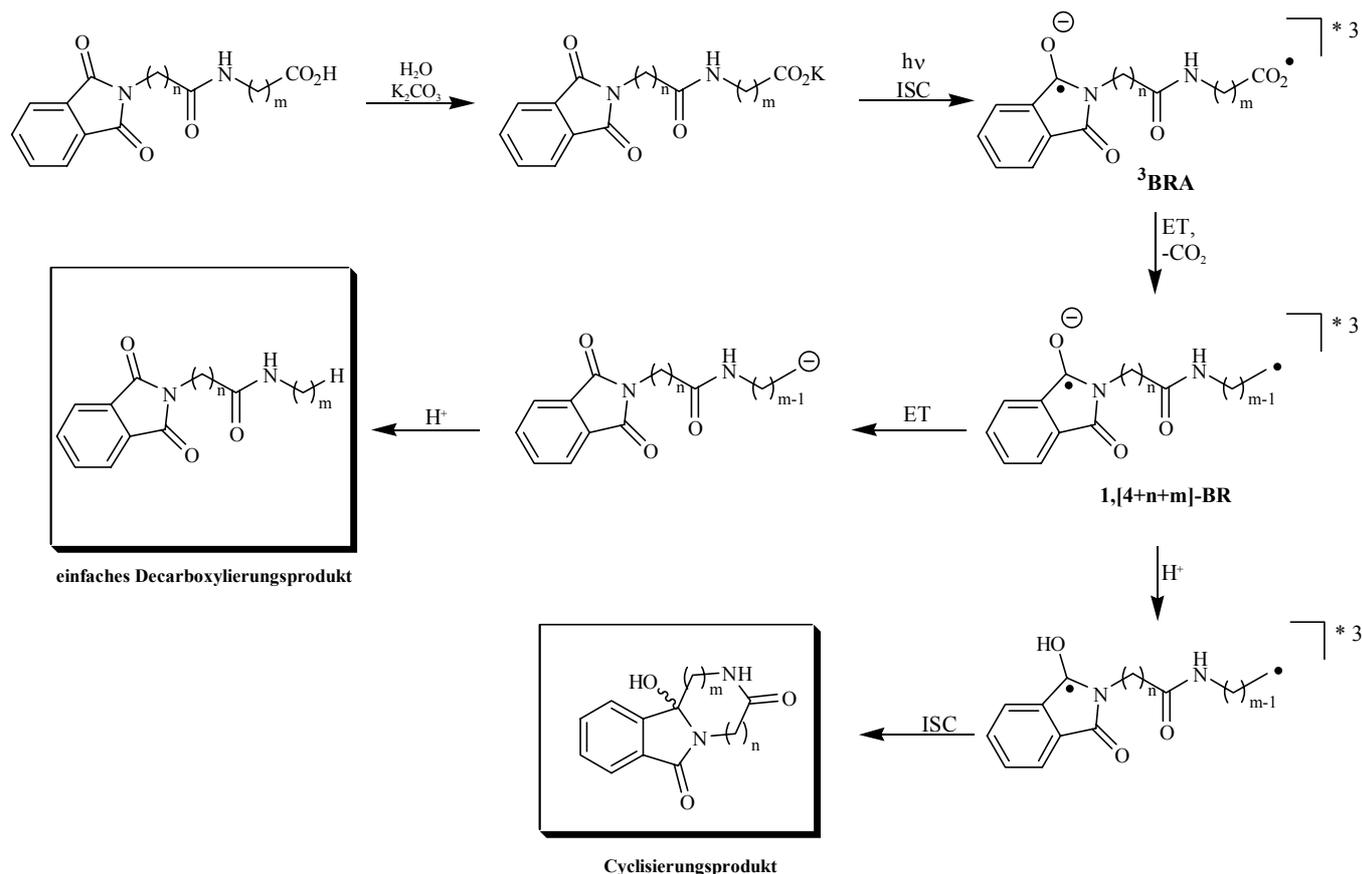
## 4.2 Photochemische Reaktionen

In den bisherigen Arbeiten zur decarboxylierenden Cyclisierung wurde die Konkurrenz zwischen einfacher Decarboxylierung und Cyclisierung durch die Veränderung der Belichtungsbedingung unter Einsatz homogener Belichtungslösungen in Richtung der Cyclisierung verschoben. In allen folgenden Experimenten wurde aus diesem Grund die „homogene Variante“ angewandt<sup>[4,11]</sup>.



**Schema 4.4:** Photoprodukte bei unterschiedlichen Belichtungsbedingungen am Beispiel der N-Phthaloylglutaminsäure. Links  $\alpha$ -Decarboxylierung ohne Kaliumcarbonat, Mitte „heterogene“ Belichtungsbedingungen und Bildung des Cyclisierungs- und Decarboxylierungsproduktes, rechts „homogene“ Belichtungsbedingungen und alleinige Bildung des Cyclisierungsproduktes.

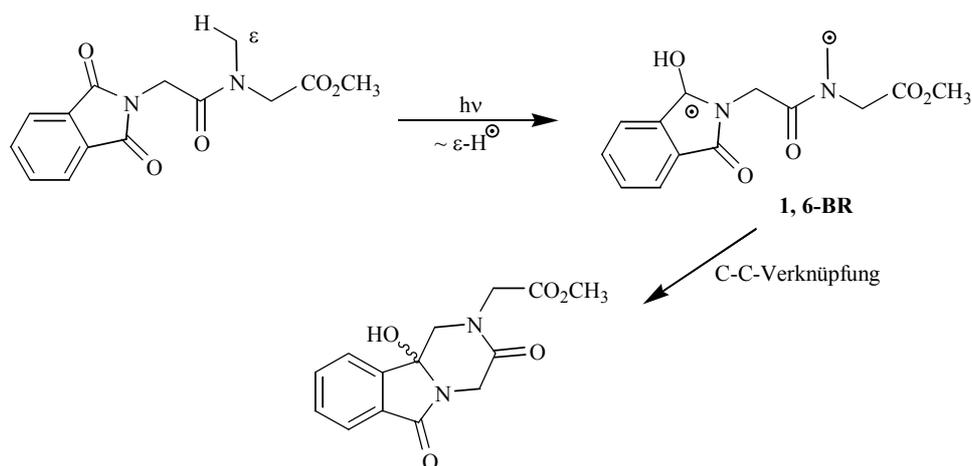
Der Mechanismus der decarboxylierenden Cyclisierung wurde von Griesbeck und Mitarbeitern<sup>[11]</sup> ausgearbeitet und beinhaltet die Aktivierung der Carboxylatfunktion durch Deprotonierung unter Verwendung der Base Kaliumcarbonat. Bei der photochemischen Reaktion handelt es sich um eine Triplett-Reaktion, die in Aceton, jedoch auch unsensibilisiert in Acetonitril abläuft. Mit Piperylen als Triplettlöscher kann keine Reaktivität beobachtet werden<sup>[4a,11]</sup>. Um die Bildung des einfachen Decarboxylierungsproduktes zu verhindern, muss eine minimale Wasserkonzentration vorhanden sein. Man kann vermuten, dass das Wasser die Protonierung des Radikalanions auslöst und somit den Elektronentransfer auf das Kohlenstoffradikal unterbindet.



**Schema 4.5:** Mechanismus der decarboxylativen Cyclisierung am Beispiel eines Phthaloyldipeptides.

Nach elektronischer Anregung wird der Elektronentransfer von der Carboxylgruppe als Donor auf den Phthalimidchromophor als Akzeptor initiiert, wodurch ein Triplettbiradikalanion entsteht ( $^3\text{BRA}$ ). Dieses bildet nach Abspaltung von Kohlendioxid ein Biradikal  $^1\text{,[4+n+m]}$ , welches auf zwei verschiedene Arten weiterreagieren kann. Nach Protonierung der Carbonylgruppe des Phthalimidchromophors durch Wasser und Spininversion wird das Cyclisierungsprodukt gebildet. Als Konkurrenzreaktion kann ein formaler Rückelektrotransfer vom Phthalimidchromophor auf das Kohlenstoffradikal erfolgen, wonach durch Protonierung des resultierenden Carbanions das „einfache“ Decarboxylierungsprodukt entsteht.

Die von Takechi und Kanaoka<sup>[42a]</sup> beschriebenen C-H-Aktivierungen bei  $\omega$ -Phthalimidoalkansäureamiden als Konkurrenzreaktion zur photochemischen Decarboxylierung konnten nur Carbonsäureestern beobachtet werden. Im Falle des *N*-Phthaloylglycylsarcosinmethylesters kann keine  $\text{CO}_2$ -Abspaltung erfolgen, so dass sich das Cyclisierungsprodukt nach elektronischer Anregung über einen  $\varepsilon$ -CH-Transfer und anschließender Cyclisierung des  $^1\text{,6-BR}$  Biradikals bildet.



**Schema 4.6:** Mechanismus der Photocyclisierung des *N*-Phthaloylglycylsarcosinmethylesters.

## 4.2.1 Photoreaktionen der *N*-Phthaloyldipeptide

### 4.2.1.1 Einfluss des pH-Wertes auf die Photoreaktionen

Die von M. Oelgemöller beobachteten Zersetzungsreaktionen konnten unter den hier verwendeten Reaktionsbedingungen nicht beobachtet werden. Der Beweis, dass es sich bei diesen Zersetzungen um eine hydrolytische Ringöffnung infolge einer zu hohen Basenkonzentration bzw. einer zu langen Verweildauer im basischen Milieu handelt, gelang durch die Untersuchung der pH-Wert-Veränderungen an bekannter Photoreaktionen. Das pH/Zeit-Diagramm für die Belichtung von *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure aus Abschnitt 3.3.1.4 (Abb. 3.16) zeigt eine pH-Änderung von +3 pH-Einheiten innerhalb 5 h. In diesem Zeitraum ist schon ein großer Teil des Ausgangsmaterial zum Benzopyrrolizidin umgesetzt worden. Die pH-Wert-Änderung resultiert also aus der  $\text{CO}_2$ -Abspaltung. Die Änderung des pH-Wertes bei der Belichtung des *N*-Phthaloylglycins um +2.5 pH-Einheiten resultiert ebenfalls aus der  $\text{CO}_2$ -Abspaltung. Hier kann allerdings nur Photodecarboxylierung erfolgen. Belichtungen und Dunkelreaktionen der Verbindungen **4**, **5**, und **6**, die keine Säuregruppe abspalten können zeigen allesamt ein Absinken des pH-Wertes im Bereich von -0.6 bis -3.5 pH-Einheiten. Hier wird der Phthalimidchromophor hydrolytisch geöffnet, wobei eine weitere Säuregruppe gebildet wird.

Korreliert man die gemessenen pH-Werte der Belichtungs- und Dunkelreaktionen der Phthaloylpeptide auf diese Beobachtungen so ergibt sich folgendes Reaktionsschema:

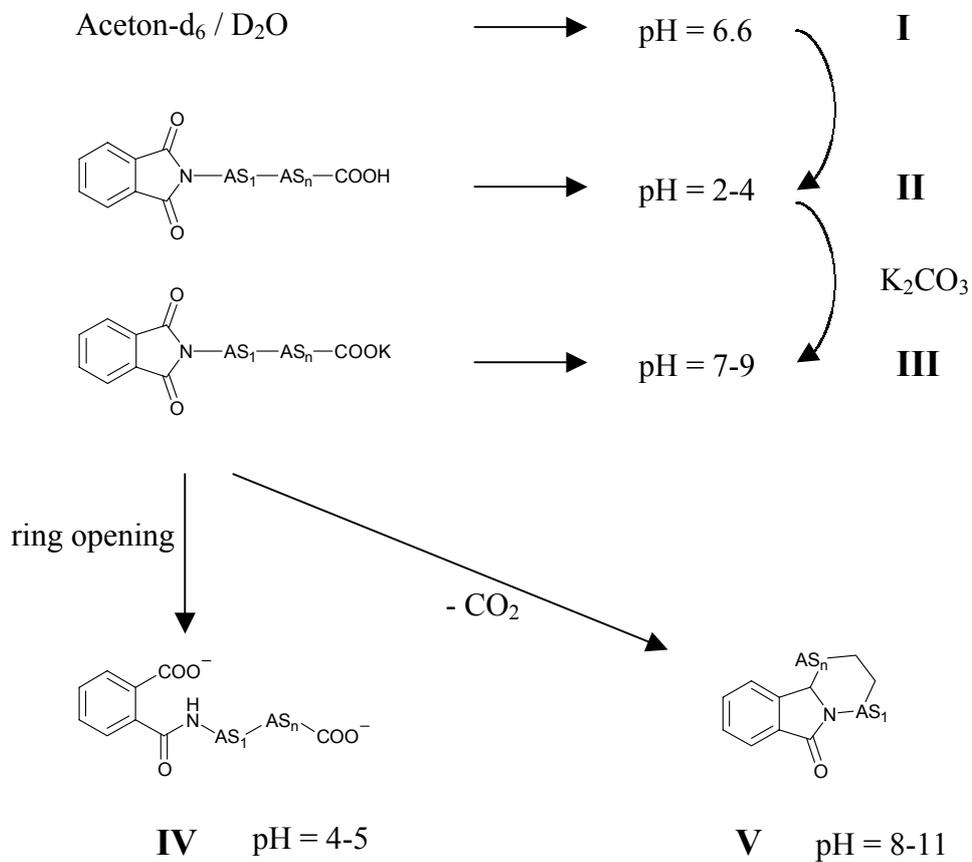
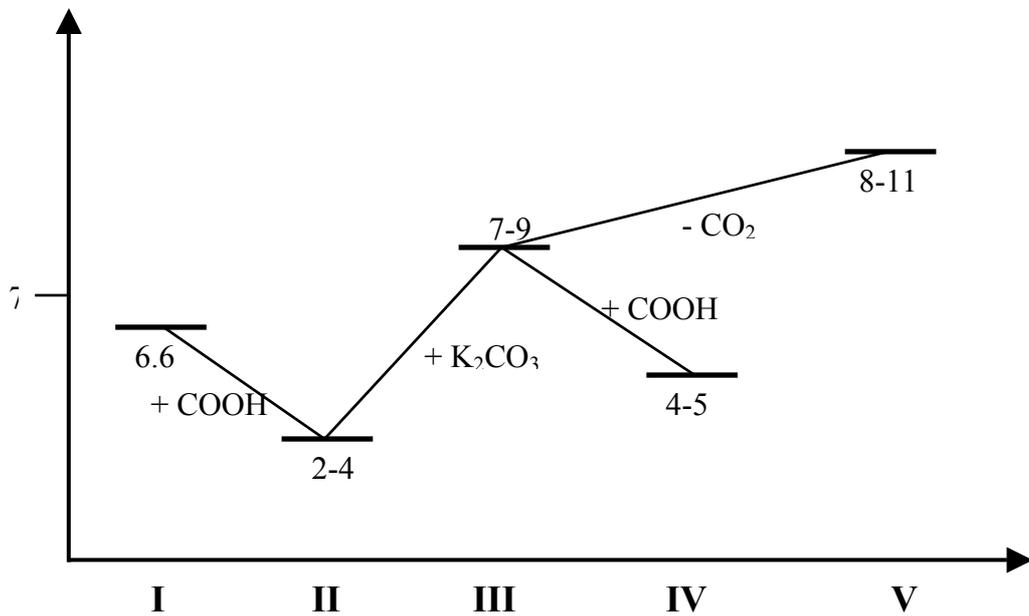


Abbildung 4.1: pH-Abhängigkeit der Photoreaktion von Phthaloylpeptiden

Ausgehend vom pH-Wert des Lösungsmittelgemisches bei 6.6 (I) sinkt der pH-Wert infolge der Peptidzugabe auf 2-4 (II). Nach Zugabe des Kaliumcarbonat steigt der pH-Wert auf 7-9 (III). Durch Ringöffnung kann nun die Phthalamidsäure gebildet werden, woraus ein pH-Wert von 4-5 (IV) resultiert oder es erfolgt CO<sub>2</sub>-Abspaltung und die Bildung des Cyclisierungsproduktes wodurch der pH-Wert auf 8-11 (V) steigt.

Analog zu den Kontrollbelichtungen der einfachen Phthalimide beobachtet man die Bildung der Phthalamidsäurederivate nur bei Peptiden, bei denen die Cyclisierung nicht möglich bzw. durch sterische oder konfigurative Wechselwirkungen behindert ist (Pht-Gly-Gly).

Eine weitere Bestätigung für die Bildung der Phthalamidsäuren ergibt sich aus den Synthese der Phthaloylpeptide nach der Methode von Nefkens (Schema 4.3). Auch hier wird bei zu langer Verweilzeit im basischen Milieu die Bildung der ringgeöffneten Verbindungen beobachtet.

### 4.2.1.2 Decarboxylierung oder Cyclisierung der Phthaloyldipeptide

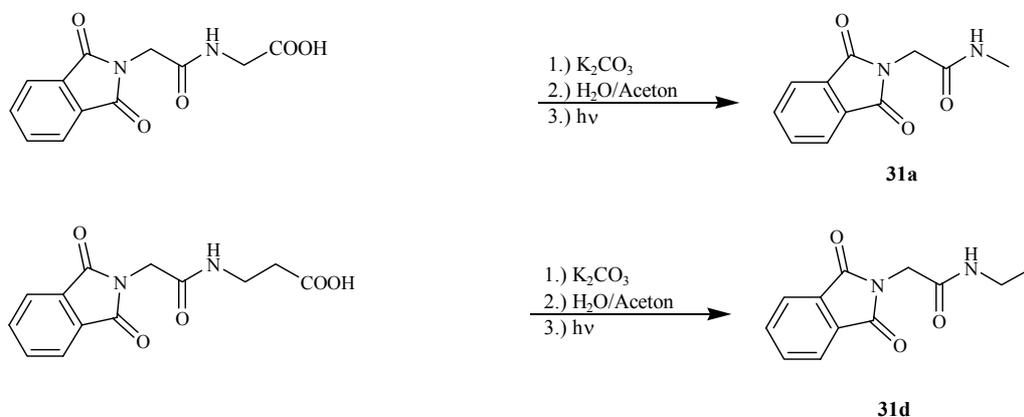
Durch Betrachtung des Reaktionsmechanismus wird klar, dass bei Verwendung eines Überschusses an Wasser im Vergleich zum eingesetzten Edukt unter homogenen Reaktionsbedingungen die Bildung des Cyclisierungsproduktes begünstigt sein sollte, da dann die Protonierung des Biradikalanions sehr viel schneller abläuft als die Abspaltung von Kohlendioxid. Tatsächlich kann die Bildung des Decarboxylierungsprodukts bei Einsatz von *N*-Phthaloyl- $\omega$ -aminosäuren unter homogenen Reaktionsbedingungen praktisch vollständig zurückgedrängt werden. Bei Einsatz von Aceton/Wasser-Gemischen der Zusammensetzungen 1:9 bis 9:1 verläuft die Cyclisierungsreaktion noch sehr effektiv, wobei die Ausbeuten an Cyclisierungsprodukt mit zunehmendem Acetonanteil sinken.

Beim Einsatz von Phthaloylpeptiden müssen dagegen weitere Überlegungen einbezogen werden. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Amidfunktion sowie die Länge der Kohlenstoffketten beeinflussen in entscheidender Weise die Produktverteilung, so dass die einfache Decarboxylierungsreaktion auch bei einem hohen Überschuss an Wasser nicht immer zurückgedrängt werden kann. Um abzuschätzen, ob eine Konkurrenz zwischen Decarboxylierung und Cyclisierung vorliegt, wurden immer die im allgemeinen Fall zur Cyclisierung optimalen Bedingungen gewählt. Damit sollte ausgeschlossen werden, dass die unerwünschte

einfache Decarboxylierung aufgrund experimenteller Umstände abläuft und nicht die Ursache

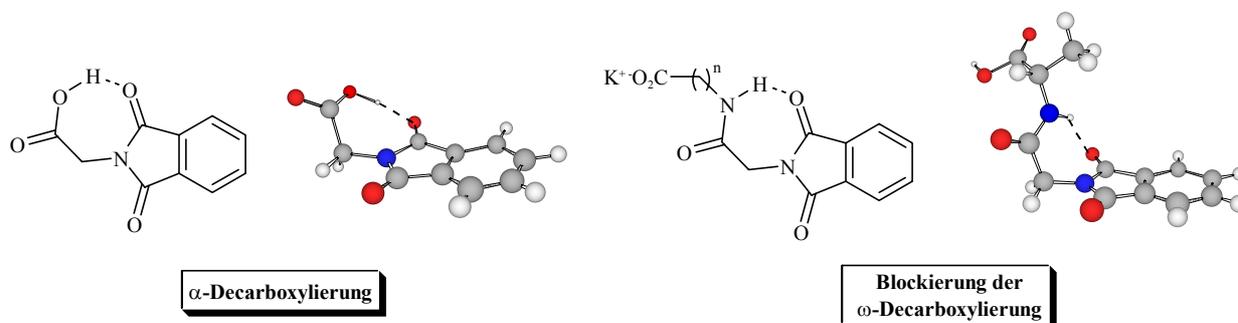
konformativer oder elektronischer Bedingungen darstellt.

Die Belichtungen von Pht-Gly-Gly-OH **2** und Pht-Gly-βAla-OH **14a** lieferten ausschließlich die entsprechenden Decarboxylierungsprodukte.



**Schema 4.7:** Photoreaktionen der Verbindungen Pht-Gly-Gly-OH **2** und Pht-Gly-βAla-OH **14a**.

Als Grund hierfür kann eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Amid-Wasserstoff und einer Carbonylfunktion des Chromophors verantwortlich gemacht werden. Hierbei wird eine Blockierung der für die kaliumvermittelte Vorkomplexierung notwendigen „freien“ Carbonylgruppe des Phthalimids angenommen. Eine derartige Wasserstoffbrückenbindung wird z. B. auch als Grund für die effektive  $\alpha$ -Decarboxylierung von Phthalimidoaminosäuren verantwortlich gemacht.

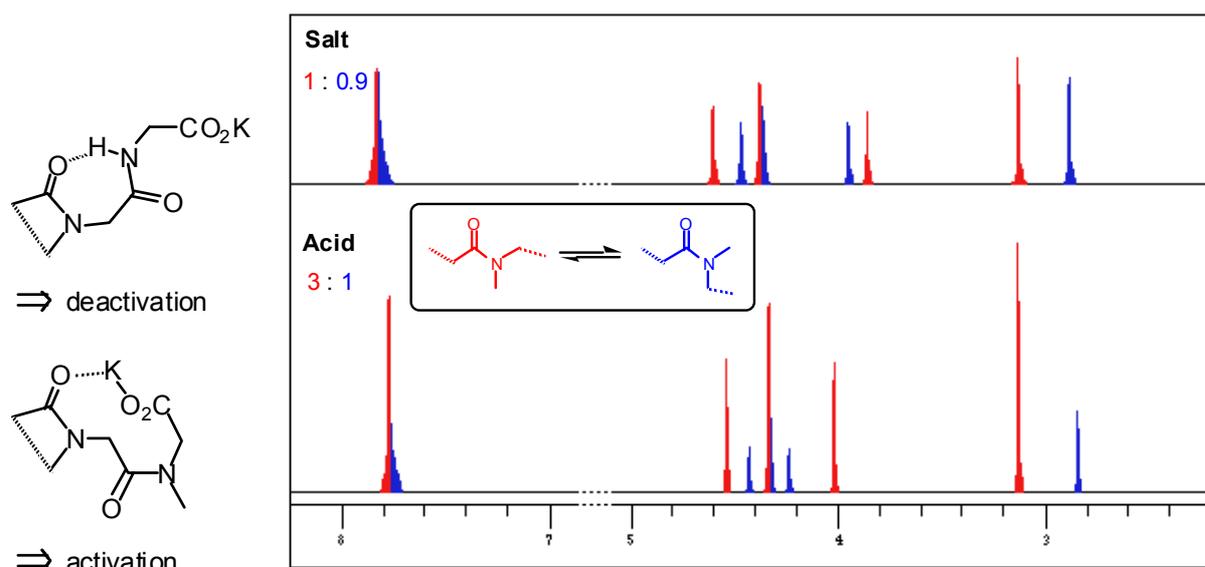


**Abbildung 4.2:** Einfluss der Wasserstoffbrückenbindungen auf die Konformationen der N-Phthaloyl- $\alpha$ -aminosäuren und der N-Phthaloyldipeptide.

Die Untersuchungen von M. Oelgemöller mit *N*-Phthaloylglycylsarcosin bestätigen die Vermutungen einer intermolekularen Wasserstoffbrückenbindung <sup>[4b,35]</sup> In dieser Verbindung kann keine entsprechende deaktivierende Wasserstoffbrücke ausgebildet werden, da das Stickstoffatom der Amidfunktion zusätzlich methyliert ist. Deshalb sollte über die kaliumvermittelte Vororientierung zwischen der Carboxylgruppe der endständigen Aminosäure und

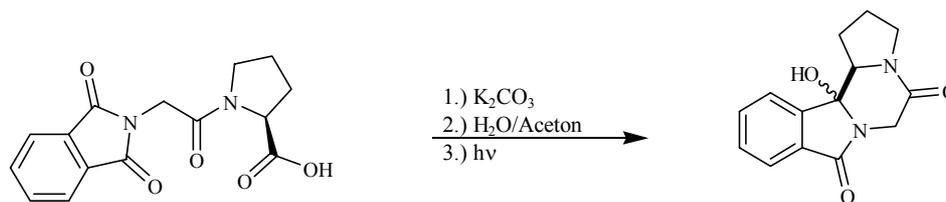
der Carbonylgruppe des Phthalimidchromophors die Cyclisierung ermöglicht werden. Die Versuchsergebnisse (Cyclisierung des Phthaloylglycylsarcosins mit 53 % Ausbeute<sup>[35]</sup>) bestätigen diese Überlegung und verdeutlichen die Relevanz von deaktivierenden Wasserstoffbrückenbindungen für die Chemoselektivität.

Allerdings muss hierbei ein weiterer Faktor berücksichtigt werden, die Konfiguration der tertiären Amidbindung. Ersetzt man die Amidbindung durch eine Esterbindung, so kann auch hier keine deaktivierende Wasserstoffbrückenbindung mehr ausgebildet werden. Trotzdem unterbleibt die Cyclisierung. Daher müssen im Phthaloylglycylsarcosin neben der fehlenden Wasserstoffbrücke auch noch geometrische Faktoren herangezogen werden, die sich von der Situation in anderen Phthaloyl- $\alpha$ -aminosäuren unterscheiden. Eine Erklärung liefert die Struktur von tertiären Amidinen im Vergleich zu Estern und sekundären Amidinen. Während letztere überwiegend in der *Z*-Konfiguration vorliegen, existieren tertiäre Amide als zwei sich langsam ineinander umwandelnde Rotamere im Verhältnis *Z/E* = 3:1. Durch Zugabe von 0,5 Äquivalenten Kaliumcarbonat wird die Säure in ihr Kaliumsalz überführt und das Verhältnis verschiebt sich überraschenderweise zugunsten des *E*-Isomers. (Verhältnis *Z/E* = 1:0,9). Vermutlich wird dieser Prozess durch einen engen, kaliumvermittelten Kontakt zwischen Donor- und Akzeptorgruppe im Molekül begünstigt. Die Cyclisierung des Phthaloylglycylsarcosins sollte daher begünstigt stattfinden, da die später im Ring vorliegende Konfiguration schon vor der Reaktion zu hohen Anteilen vorliegt.



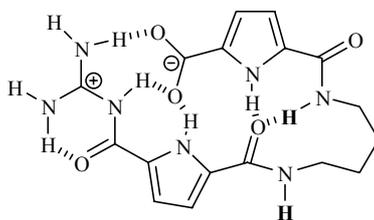
**Abbildung 4.3:** Verhältnis der *E/Z*-Rotameren des *N*-Phthaloylglycylsarcosins mit (oben) und ohne (unten) Zugabe von  $K_2CO_3$ .

Das analoge *N*-Phthaloylglycylprolin cyclisiert ebenfalls, wie A. Bartoschek zeigen konnte<sup>[34]</sup>, da auch in diesem Fall keine blockierende Wasserstoffbrücke auftreten kann.



**Schema 4.8:** Photoreaktionen des *N*-Phthaloylglycyl-*L*-prolins.

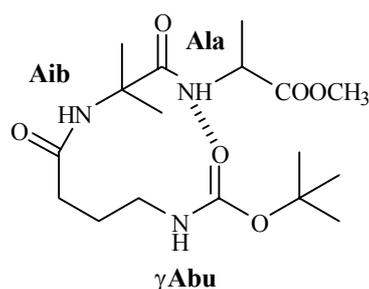
Der Versuch, die intramolekulare Wasserstoffbrücke durch Deuterierungsexperimente nachzuweisen, gelang nicht. Bei der Ausbildung einer starken intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung kann meist über Stunden kein H-D-Austausch im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum festgestellt werden<sup>[43]</sup>. So konnte bei der in Abbildung 4.4 gezeigten Verbindung die Geschwindigkeit des H-D-Austausches der Amidprotonen durch Zugabe von D<sub>2</sub>O und Messung der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren bestimmt werden. Eines der Amid-Protonen ist in einer intramolekularen Wasserstoffbrücke, das andere in einer intermolekularen Brücke gebunden. Das NMR-Signal des intermolekular gebundenen Amidprotons ist schon 2 Stunden nach Zugabe von D<sub>2</sub>O verschwunden, während das Signal des intramolekular gebundene Amidproton auch dann noch unverändert auftrat<sup>[44]</sup>.



**Abbildung 4.4:** Modellverbindung zur Untersuchung von inter- und intramolekularer H-D-Austausch der fettgedruckten Amidprotonen<sup>[44]</sup>

Das Amid-Triplett der ersten Glycineinheit der Peptide konnte bereits nach der ersten NMR-Kontrolle in D<sub>2</sub>O nicht beobachtet werden, so dass angenommen werden muß, dass ein schneller Austausch des Amidprotons stattfindet.

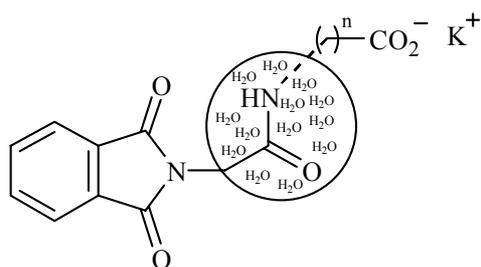
Ähnliche Effekte konnten bei dem Peptide Boc- $\gamma$ Abu-Aib-Ala-OMe (Abbildung 4.5) beobachtet werden.



**Abbildung 4.5:** Modellverbindung zur Untersuchung von intramolekularer Abschirmung der Amidprotonen gegenüber polaren deuterierten Lösungsmitteln.<sup>[45]</sup>

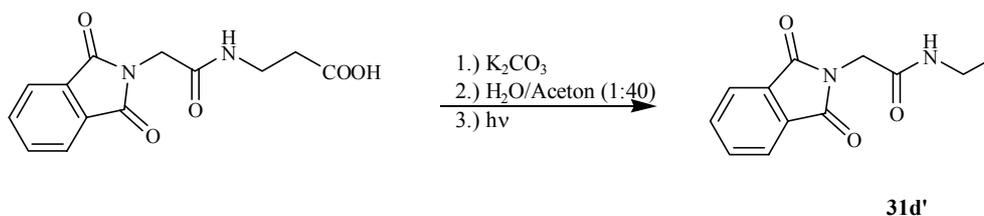
Im Boc-geschützten Tripeptid aus  $\gamma$ -Aminobuttersäure,  $\alpha$ -Aminoisobuttersäure (Aib) und Alanin bildet die Amidgruppe des Alanins infolge eines  $\beta$ -Turns eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zum Carbonylsauerstoff der Boc-Schutzgruppe aus. Durch Erhöhung des Anteils von Dimethylsulfoxid in  $\text{CDCl}_3$  konnte für die freien Amidgruppen eine Tieffeldverschiebung der Amidprotonen im  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum aufgrund der Solvatisierung durch das  $\text{DMSO-d}_6$  beobachtet werden, während die chemische Verschiebung des Amidprotons des Alanins unverändert blieb<sup>[45]</sup>. Diese Effekte wurden für die Verbindungen Pht-Gly- $\beta$ Ala-OH **14a**, Pht-Gly- $\gamma$ Abu-OH **14b**, Pht- $\beta$ Ala-Gly-OH **14e** und Pht- $\gamma$ Abu-Gly-OH **14i** untersucht. **14a** und **14b** sollten aufgrund der Wasserstoffbrücke keine Veränderung in der chemischen Verschiebung zeigen. Es wurde aber für alle vier Verbindungen Tieffeldverschiebungen beim Zusatz von  $\text{DMSO-d}_6$  beobachtet.

Diese beiden Ergebnisse belegen, dass die Annahme einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung unter den gewählten Belichtungsbedingungen zumindest problematisch ist. Zum einen verdeutlichen sie, dass die Wasserstoffbrücke, wenn vorhanden, deutlich schwächer ist als in den Verbindungen der Abbildungen 4.4 und 4.5. Dies ist aufgrund der  $\beta$ -Turn-Strukturen und der damit verbundene stärkeren Abschirmung verständlich. Zum anderen sollte die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung wegen des hohen Wasseranteils bei den Belichtungen und der damit einhergehenden Wasserstoffbrückenbindungen zum Lösungsmittel keine große Rolle mehr spielen. Die Amidgruppe des Glycins sollte vollständig von Wassermolekülen solvatisiert sein. Dies reduziert den Einfluß von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen, jedoch bewirkt diese Solvatisierung anscheinend den gleichen Effekt wie die Wasserstoffbrückenbindung. Aus Abbildung 4.6 wird deutlich, dass die Solvathülle ebenfalls die kaliumvermittelte Vororientierung blockieren kann.



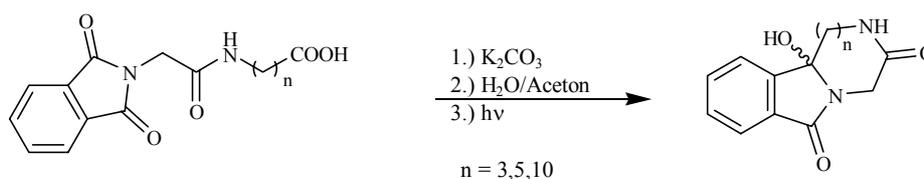
**Abbildung 4.6:** Einfluss der Solvatisierung der Amidbindung auf die Konformationen der *N*-Phthaloyl-dipeptide.

Wird die Belichtung mit einem sehr geringen Wasseranteil durchgeführt so tritt der Einfluss der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung allerdings wieder verstärkt auf. Die Belichtung von Pht-Gly- $\beta$ Ala-OH **14a** in einem Wasser/Aceton-Gemisch (1/40), bei dem das Wasser nur zum Lösen des Salzes verwendet wurde, ergab wie die analoge Belichtung mit großem Wasserüberschuss nur das Decarboxylierungsprodukt.



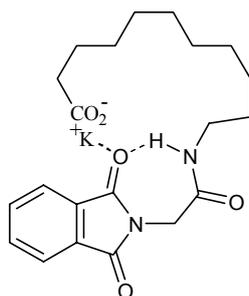
**Schema 4.9:** Photoreaktionen von Pht-Gly- $\beta$ Ala-OH **14a** in Aceton/Wasser (40:1).

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass zwei Betrachtungsweisen die Blockierung der kaliumvermittelten Vororientierung veranschaulichen können. Bei sehr geringen Wasserkonzentrationen erklärt die Theorie der Wasserstoffbrückenbindung die beobachteten Ergebnisse. Das Modell der solvatisierten Amidbindung beschreibt die Ergebnisse bei großen Wasseranteilen. Erstaunlicherweise cyclisierten die entsprechenden Peptide mit den Aminosäuren  $\gamma$ -Aminobuttersäure,  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure und 11-Aminoundecansäure ohne einfache Decarboxylierungsprodukte als Neben- oder Hauptprodukte zu ergeben.



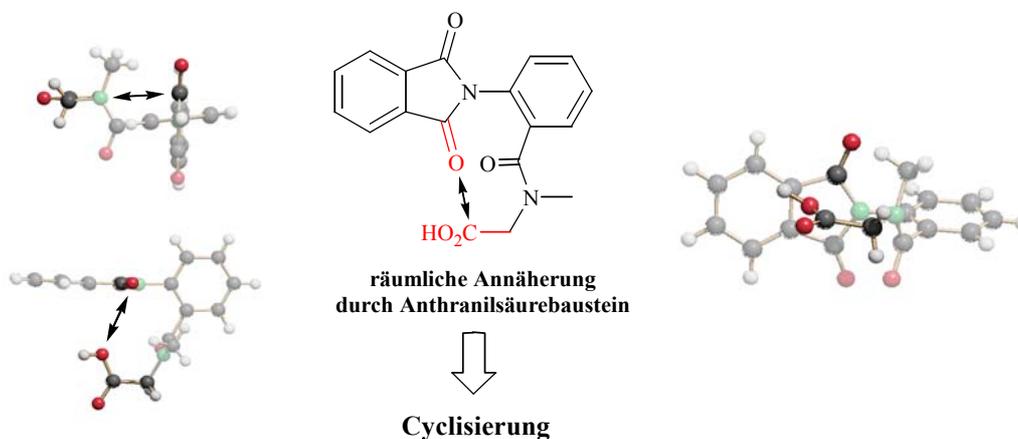
**Schema 4.10:** Photochemische Cyclisierung mit den Aminosäuren  $\gamma$ Abu,  $\epsilon$ Aca und Auda.

Auch bei diesen Aminosäuren besteht, wie beim Glycin, die Möglichkeit einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung, die sich hier aber nicht auf die gleiche Art auszuwirken scheint. Jedoch muß bei diesen Aminosäuren ein weiterer Faktor in Betracht gezogen werden. Die Verlängerung der Kohlenstoffkette zwischen Peptidbindung und endständiger Carboxylgruppe vergrößert die Flexibilität der Kohlenstoffkette. Die inaktivierende Wasserstoffbrücke tritt somit in Konkurrenz zu der kaliumvermittelten Vororientierung und geometrische Behinderungen können umgangen werden.



**Abbildung 4.7:** Kompensation der intramolekularen Wasserstoffbrücke durch lange flexible Spacer am Beispiel des Pht-Gly-Auda-OH **14d**.

Bei den von Kramer eingesetzten Dipeptidanaloga mit einem Anthranilsäurebaustein wird die Annäherung über den starren *ortho*-substituierten Aromaten gesteuert.



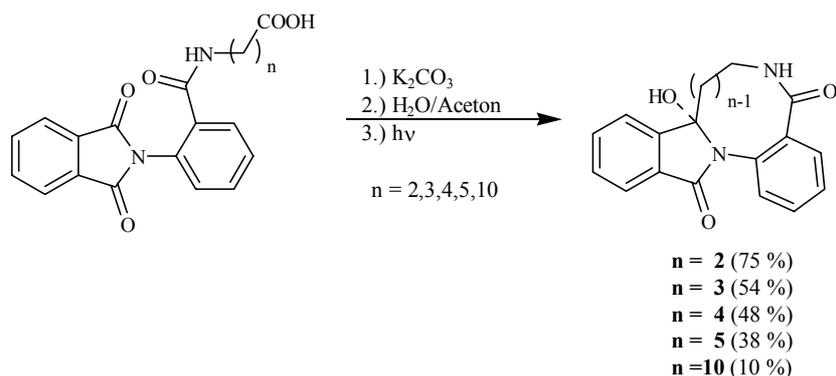
**Abbildung 4.8:** Räumliche Annäherung von Donor und Akzeptor bei Anthranilsäurespacern\*.

Durch dieses Substitutionsmuster ergibt sich die U-förmige Anordnung von Donor und Akzeptor bereits im Grundzustand. Abbildung 4.8 zeigt verschiedene Ansichten der Kristall-

\* Darstellung mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dipl.-Chem. Wolfgang Kramer. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden nur die relevanten Ausschnitte aus dem Molekül hervorgehoben.

strukturanalyse des Sarcosinderivates. Es verwunderte deshalb nicht, dass das Sarcosinderivat ausschließlich cyclisierte (7-Ring; 56 %), wohingegen das Glycin nur Photodecarboxylierung ergab.

Die Verlängerung der Spacerkette ergab nach Cyclisierung die entsprechenden 8-, 9-, 10- und 11-Ringe in guten Ausbeuten. Bei weiterer Verlängerung der Spacerkette sanken die Ausbeuten für die Cyclisierung, im Gegensatz zu den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit jedoch dramatisch.



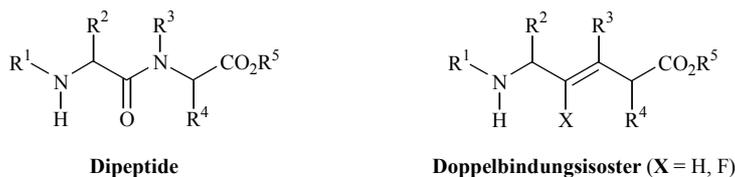
**Schema 4.11:** Photochemische Cyclisierung von Anthranilsäurederivaten.

In diesem Fall lässt die Wasserstoffbrückenbindung anscheinend nur für mittlere Ringsysteme, mit einem Maximum bei 7- und 8-Ringen, eine optimale Anordnung zwischen Donor- und Akzeptorgruppe zu. Bei steigender Kettenlänge wird die Annäherung der Radikalzentren im Gegensatz zu den Phthaloyldipeptiden erschwert<sup>[46a]</sup>.

#### 4.2.1.3 Einfluss der Amidbindung auf die Decarboxylierung / Cyclisierung bei Phthaloyldipeptiden

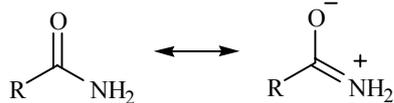
Durch Verlängerung der ersten Spacerkette zwischen Phthalimidchromophor und der Peptidbindung wird anscheinend die Ausbildung der deaktivierenden Wasserstoffbrückenbindung unterdrückt. Somit beeinflussen bei diesen Verbindungen nur noch geometrische Faktoren, die sich aus der Konfiguration der Amidbindung ergeben, die Cyclisierungseffizienz.

Die strukturell verwandten Säureamide *N*-Methylformamid und *N*-Methylacetamid besitzen aufgrund der starken CO-N-Bindung eine nahezu planare Struktur. Die Amidbindungen werden hier als *quasi Z-Doppelbindung*\* betrachtet.



**Abbildung 4.9:** Gegenüberstellung von Dipeptiden und Doppelbindungsisosteren.

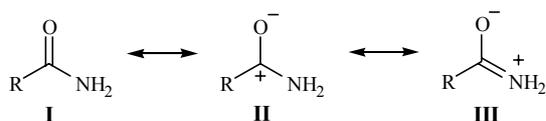
Die Rotationsbarrieren für die Carbonyl-C-N-Bindung liegen im Bereich von 18 – 22 kcal



**Abbildung 4.10:** Resonanzstrukturen der Amidbindung nach dem Doppelbindungsmodell

mol<sup>-1</sup> (75 – 92 kJ mol<sup>-1</sup>). In beiden Fällen ist die *Z*-Konfiguration die bevorzugte Anordnung, die Energieunterschiede liegen bei etwa 1.5 kcal mol<sup>-1</sup> (~6 kJ mol<sup>-1</sup>, Formamid) bis 2.3 kcal mol<sup>-1</sup> (~9.5 kJ mol<sup>-1</sup>, Acetamid). In Lösung liegen *E*- und *Z*-Konformer im vor, wobei das *Z*-Konformer mit etwa 97% die bevorzugte Konformation darstellt und Ladungswchselwirkungen zurückgeführt wird<sup>[46b]</sup>. Diese Betrachtungsweise für die Rotationsbehinderung der C-N Bindung erwies sich allerdings als zu einfach, da sie einen deutlichen Ladungstransfer vom Stickstoff auf den Sauerstoff beinhalten müsste. Außerdem müsste bei einer Resonanzstabilisierung der C-N-Bindung die Verkürzung der C-N-Bindung um annähernd den gleichen Faktor erfolgen wie eine Verlängerung der C=O Bindung. Man beobachtet allerdings nur einen geringen Einfluß auf die C=O-Bindungslänge. Dagegen ist die Verkürzung der C-N-Bindung sehr viel ausgeprägter als die Verlängerung der C=O-Bindung. Die Resonanzstrukturen aus Abbildung 4.8 können außerdem nicht verdeutlichen, warum Thioamide eine wesentlich größere Rotationsbarriere besitzen. Dabei wird ein größerer Ladungstransfer vom Stickstoff auf den Schwefel beobachtet als vom Stickstoff auf den Sauerstoff bei Amiden, obwohl der Sauerstoff eine größere Elektronegativität besitzt und eine negative Ladung aufnehmen könnte. Die Tatsache, dass Sauerstoff eine viel größere Elektronegativität als Kohlenstoff besitzt, ist die Ursache dafür, dass alle Carbonylgruppen stark polarisiert sind im Sinne von C<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>. Aufgrunddessen muß eine weitere Resonanzstruktur in der Betrachtung herangezogen werden.

Die Struktur **II** beschreibt die Realität am besten, da hier der Hauptladungstransfer vom

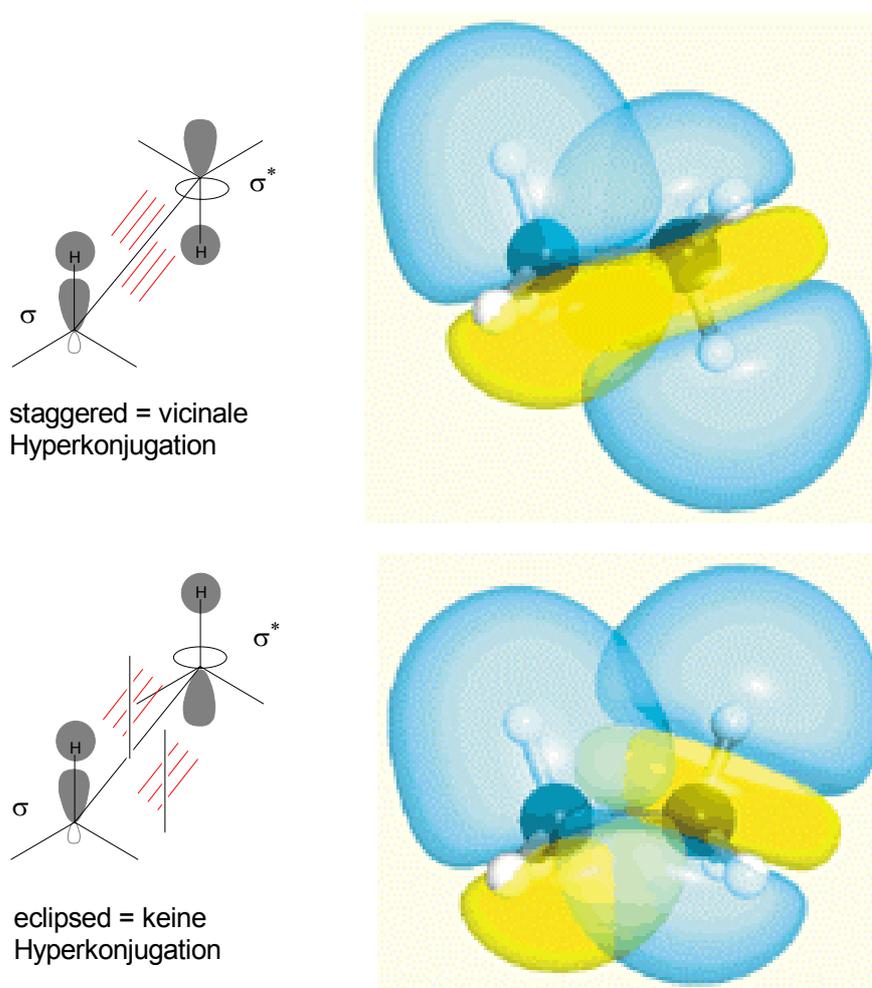


**Abbildung 4.11:** Resonanzstrukturen der Amidbindung nach dem {π\* / P<sub>N</sub>}-MO-Wechselwirkungsmodell

Stickstoff auf den Kohlenstoff stattfindet. Der Sauerstoff trägt bereits eine negative Ladung und besitzt somit wenig Anreiz, weitere Ladungsdichte aufzunehmen. Damit kann der geringe

Ladungstransfer vom Stickstoff auf den Sauerstoff erklärt werden<sup>[47]</sup>.

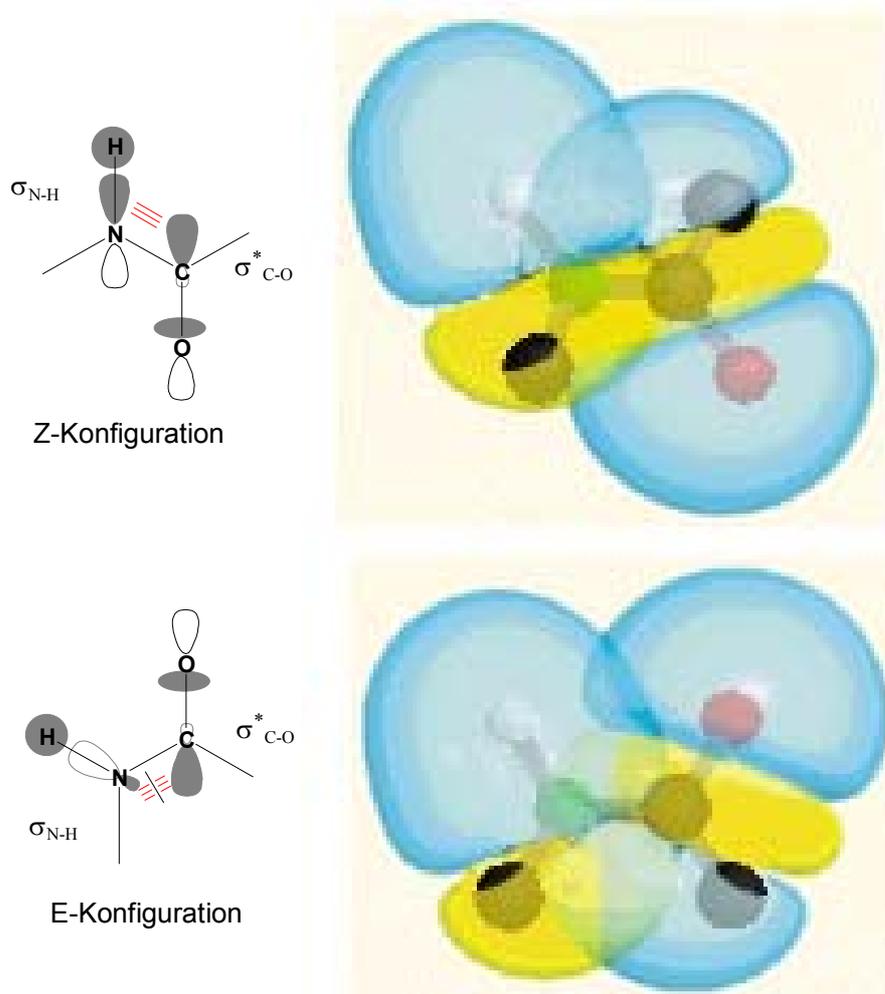
Ebenso kann die bevorzugte *Z*-Konfiguration nicht nur durch sterische Faktoren erklärt werden. L. Goodman konnte zeigen, dass die bevorzugte Konformation des Ethan (*staggered*) nicht durch sterische Wechselwirkungen oder Coulomb-Coulomb-Repulsionen, sondern überwiegend durch vicinale Hyperkonjugation erklärt werden kann<sup>[48]</sup>.



**Abbildung 4.12:** Stabilisierung der gestaffelten Konformation im Ethan infolge vicinaler Hyperkonjugation durch Überlappung der bindenden (blau)  $\sigma_{\text{C-H}}$  Orbitale und der antibindenden (gelb)  $\sigma^*_{\text{C-H}}$  Orbitale.

Man erkennt in der gestaffelten Konformation Wechselwirkungen zwischen den bindenden (blau)  $\sigma_{\text{C-H}}$  Orbitale und den antibindenden (gelb)  $\sigma^*_{\text{C-H}}$ -Orbitale. Diese Wechselwirkungen infolge der Hyperkonjugation sind in der ekliptischen Konformation nicht möglich. Hier beobachtet man repulsive Wechselwirkungen, wodurch klar wird, dass die gestaffelte Konformation bevorzugt wird.

Überträgt man diese Betrachtungsweise auf die Amidbindung, so kann man auch hier die bevorzugte Ausbildung einer Konfiguration (*Z*) durch  $\{\sigma_{\text{N-H}} / \sigma^*_{\text{C-O}}\}$ -MO-Wechselwirkungen erklären.

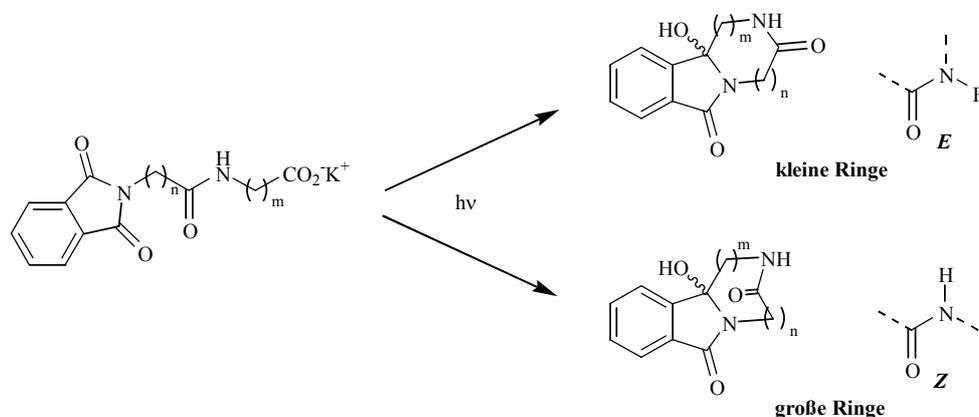


**Abbildung 4.13:** Stabilisierung der *Z*-Konfiguration der Amidbindung durch Überlappung des bindenden (blau)  $\sigma_{\text{N-H}}$  Orbital und des antibindenden (gelb)  $\sigma^*_{\text{C-O}}$ -Orbital.

Die *Z*-Konfiguration der Amidbindung ist aufgrund der positiven Überlappung des bindenden  $\sigma_{\text{N-H}}$  Orbital und des antibindenden  $\sigma^*_{\text{C-O}}$ -Orbital bevorzugt, während in der *E*-Konfiguration Repulsive Wechselwirkung auftritt.

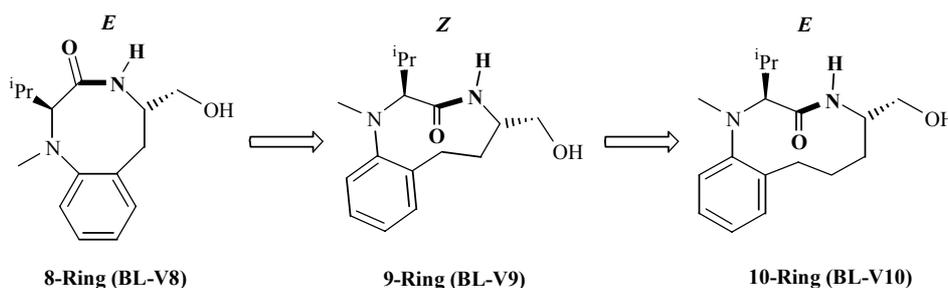
Insbesondere beim Aufbau kleiner Ringe erfolgt ein Wechsel aus der stabileren *Z*-Konfiguration der Peptidbindung in die *E*-Form. Die Kristallstrukturanalyse der Verbindung **32c**, in der die Peptidbindung die *E*-Konfiguration (9-Ring) einnimmt, bestätigt diese Annahme. Im Gegensatz dazu ist aus der Kristallstrukturanalyse der Verbindung **31f** ersichtlich, dass 10-Ringe in der *Z*-Konfiguration vorliegen. Die von Kramer auf Basis der Anthranilsäure entwickelte

Methode zur Darstellung von Pyrrolobenzodiazepinen liefert die 7- und 8-gliedrigen Cyclisierungsprodukte ebenfalls mit der Peptidbindung in der *E*-Konfiguration, was anhand von Kristallstrukturanalysen bestätigt werden konnte<sup>[49,50]</sup>.



**Schema 4.12:** Konfiguration der Peptidbindung in Abhängigkeit der Ringgröße.

Endo und Mitarbeiter haben die Konfiguration der Säureamidgruppe in benzoannelierten Lactamen systematisch studiert<sup>[51]</sup>. Sie haben anhand von quantenmechanischen Berechnungen zeigen können, daß der vollständige Übergang von der *Z*- in die *E*-Konfiguration unterhalb einer Ringgröße von 9 Ringatomen stattfindet. Bei 9-gliedrigen benzoannelierten Lactamen liegt ein Gleichgewicht zwischen beiden Konfigurationen vor, wobei die Lage des Gleichgewichtes stark vom Lösungsmittel abhängt.



**Schema 4.13:** Konfiguration der Peptidbindung in Benzolactamen.

Macrocyclische Dipeptide sollten daher sowohl aufgrund der größeren Flexibilität der Spacerkette als auch aufgrund der Beibehaltung der *Z*-Konfiguration der Amidbindung leichter ausgebildet werden.

A. Henz konnte den Einfluss auf die Chemo Selektivität durch *konformative* Eigenschaften der Peptidbindung anhand von Dipeptidderivaten der Aminododecansäure zeigen<sup>[11]</sup>. Die starre

Peptidbindung wirkt der für die Cyclisierung postulierten kaliumvermittelten Annäherung entgegen, so daß nach Elektronentransfer und Decarboxylierung die Radikalzentren räumlich getrennt voneinander vorliegen (Abbildung 4.14). Der Reaktionspfad der einfachen Decarboxylierung wird dadurch bevorzugt. In den Untersuchungen von A. Henz wurde deutlich, daß insbesondere die Anzahl der Kohlenstoffatome zwischen dem Chromophor und der Peptidbindung einen entscheidenden Beitrag zur Chemo­selektivität liefert. Kurzkettige Aminosäurebausteine in diesem Abschnitt des Moleküls begünstigen die Bildung der einfachen Decarboxylierungsprodukte, während langkettige Bausteine die Cyclisierung favorisieren.

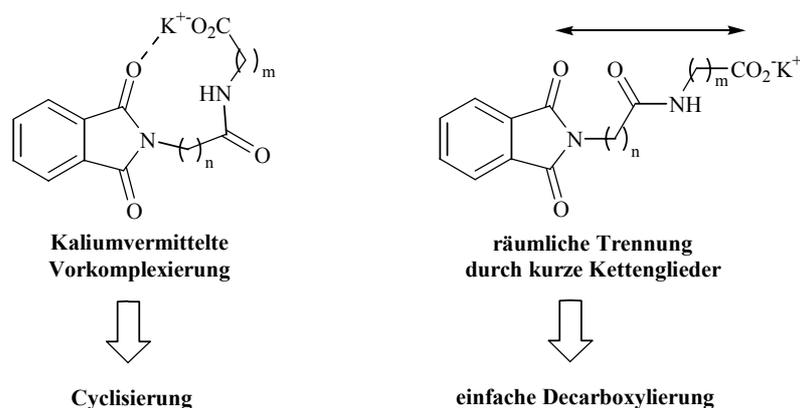
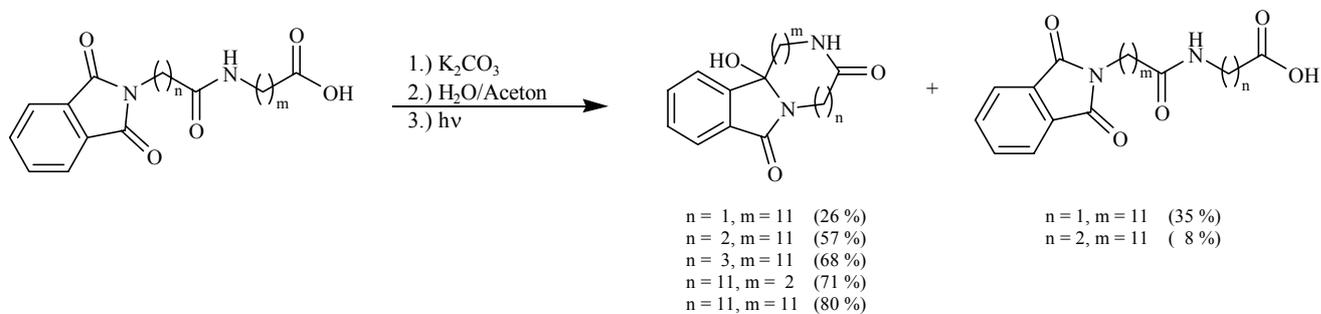
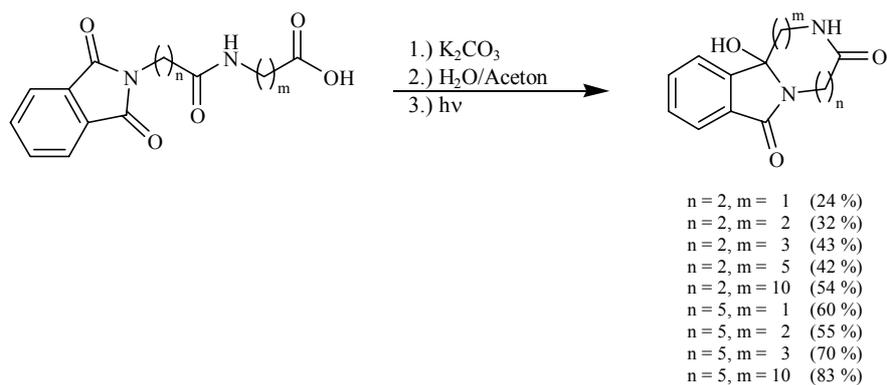


Abbildung 4.14: Abhängigkeit der Chemo­selektivität von der Kettenstruktur der Dipeptide.



Schema 4.14: Verringerung der Ausbeute an Cyclisierungsprodukt durch Verkürzung der Spacer zwischen Chromophor und Amidgruppe<sup>[11]</sup>.

Vergleichbare Selektivitäten wurden unter den hier gewählten Bedingungen für die Dipeptide mit  $\beta$ -Alanin und  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure als erster Aminosäureeinheit erhalten.



**Schema 4.15:** Erhöhung der Ausbeute an Cyclisierungsprodukt durch Verlängerung der Spacer zwischen Chromophor und Amidgruppe.

Hierbei konnten keine „einfachen“ Photodecarboxylierungsprodukte isoliert werden, was ein Beleg für die hier verwendeten verbesserten Reaktionsbedingungen ist, da ein erhöhter Wasseranteil die Cyclisierung begünstigt.

## 4.2.1.4 Geometrieberechnungen. Zusammenspiel von Wasserstoffbrückenbindungen und Amid-Konfiguration

Die bisherigen Überlegungen zum Einfluss der Wasserstoffbrückenbindung und der Konformation der Amidbindung können sicherlich nicht isoliert voneinander betrachtet werden. Anhand von Geometrieberechnungen für ausgewählte Phthaloyldipeptide und ihrer Cyclisierungsprodukte sollte nun versucht werden, das Zusammenspiel dieser beiden Effekte zu erklären und aus den Energiedaten eine Abschätzung zur Energiebilanz der einzelnen Reaktionspfade zu erhalten.

Bei der Betrachtung dieser beiden Effekte müssen je zwei Fälle unterschieden werden. Einmal die Anwesen- bzw. Abwesenheit der Wasserstoffbrückenbindung im Ausgangspeptid und zum anderen das Vorliegen der *E*- oder *Z*-Konformation im cyclisierten Produkt. Aus der Kombination dieser Effekte ergeben sich vier verschiedene Energiebilanzen.

Den Betrachtungen liegt das allgemeine Reaktionsschema aus Abbildung 4.15 zugrunde. Die

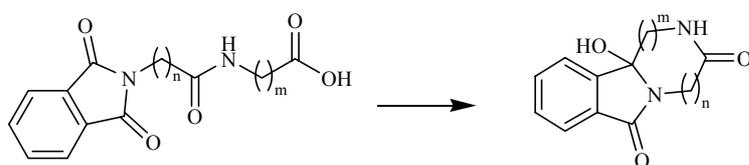


Abbildung 4.15

Ergebnisse der Berechnungen aus Abschnitt 3.5 Tabelle 3.20 zeigen, dass alle Ausgangsverbindungen in der *Z*-Konfiguration vorliegen. In Falle des Glycins

als erster Aminosäure ( $n = 1$ ) bildet sich eine intramolekulare Wasserstoffbrücke aus. Die *Z*-Konfiguration wird somit in diesem Fall um ca. 4 kcal stabiler als die *E*-Konfiguration und bewirkt energetisch betrachtet eine Stabilisierung der Ausgangsverbindung bzw. eine Blockierung des Reaktionspfades, der zum Cyclisierungsprodukt führen sollte. Liegt keine Wasserstoffbrückenbindung vor ( $n \geq 2$ ) so beträgt die Energiedifferenz nur ca. 1 kcal zugunsten der *Z*-Konfiguration.

Betrachtet man den Fall **I** für  $n = 1$  und  $m = 2, 3$  (Pht-Gly- $\beta$ Ala-OH, Pht-Gly- $\gamma$ Abu-OH; Abbildung 4.16) so verliert die Verbindung bei der Cyclisierung die Stabilisierung durch die Wasserstoffbrücke und muß infolge der sich bildenden 7- und 8-Ringe ihre Konfiguration von *Z* nach *E* ändern. Diese ist um ca. 4 kcal stabiler als die entsprechende *Z*-Konfiguration.

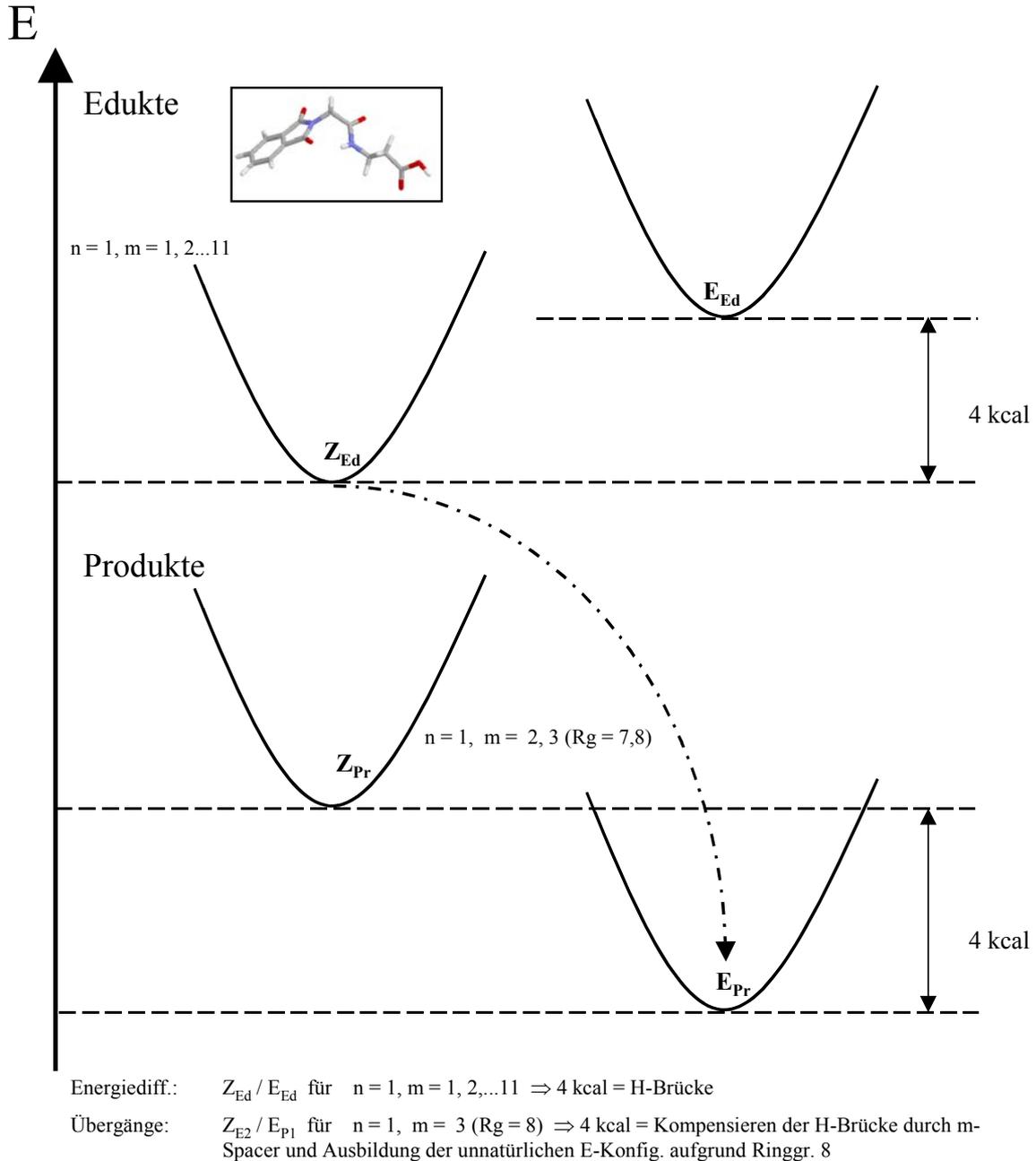


Abbildung 4.16: Energiekorrelationsdiagramm **I** für  $n = 1, m \geq 2$ .

Im Fall **II** für  $n = 2$  und  $m = 1, 2, 3$  (Pht- $\beta$ Ala-Gly-OH, Pht- $\beta$ Ala- $\beta$ Ala-OH, Pht- $\beta$ Ala- $\gamma$ Abu-OH; Abbildung 4.17) existiert keine Wasserstoffbrücke, allerdings muß aufgrund der entstehenden 7-9-Ringe die *Z*-Konfiguration in die *E*-Konfiguration übergehen. Diese ist wiederum um ca. 4 kcal stabiler als die entsprechende *Z*-Konfiguration.

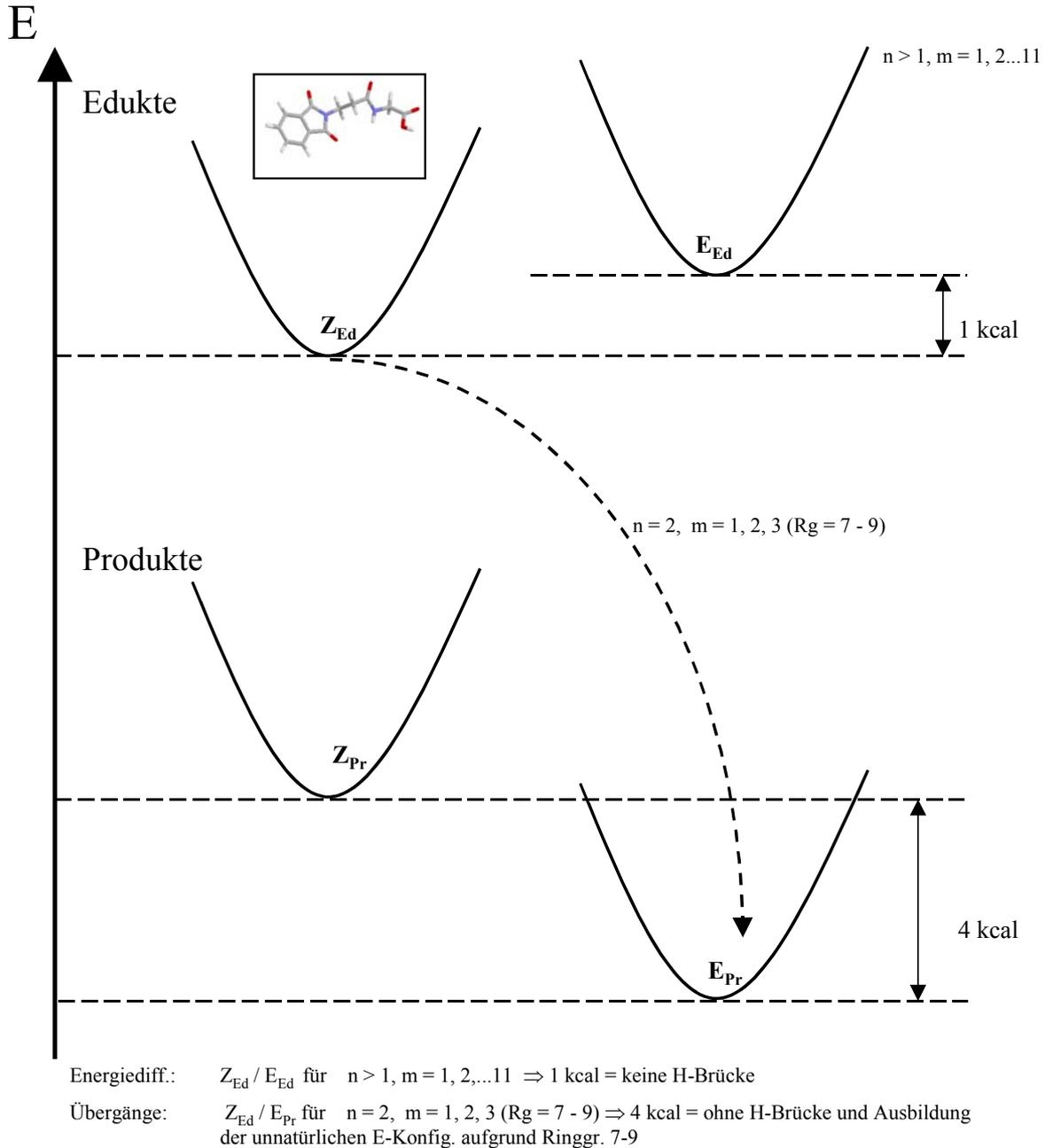
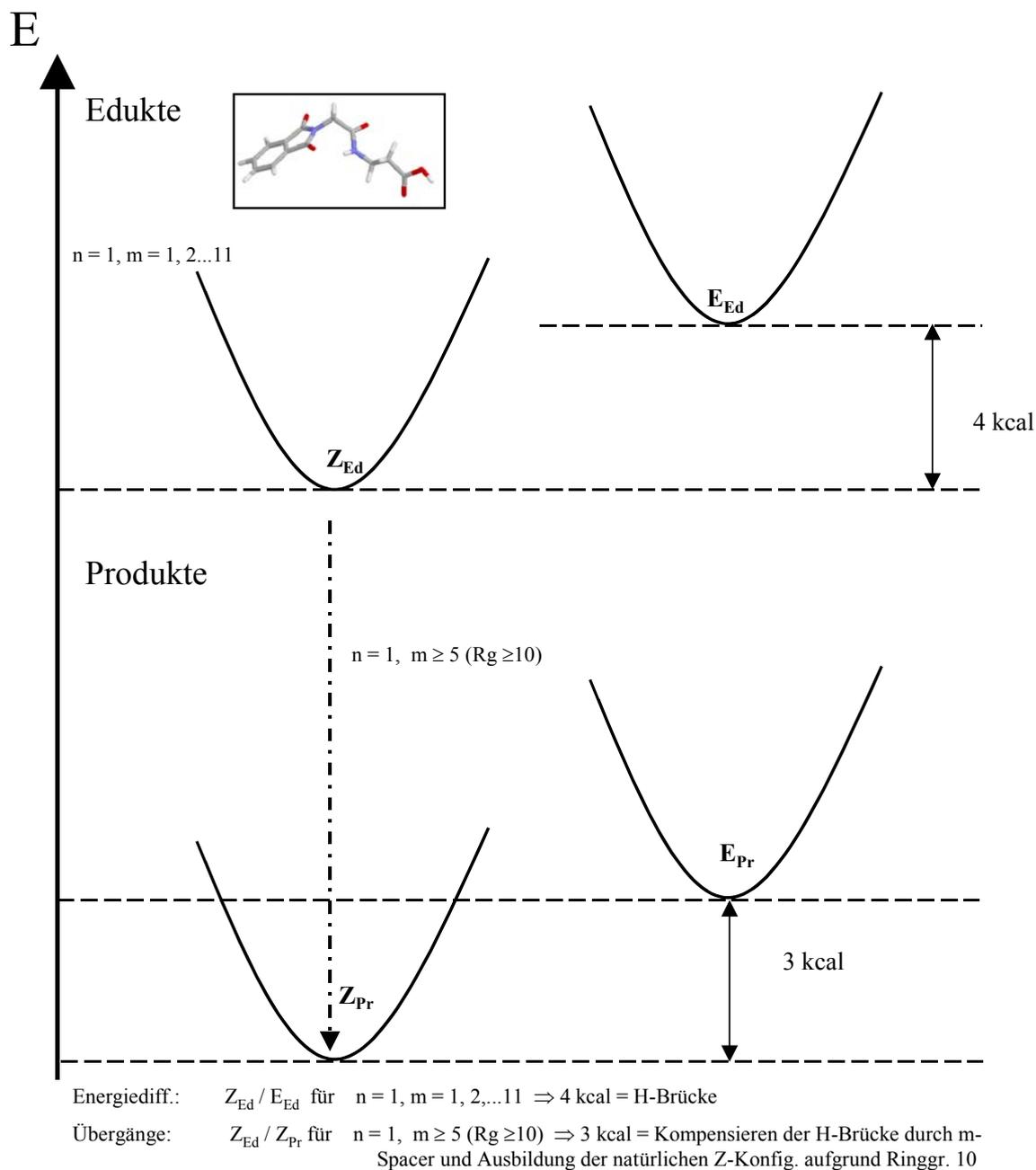


Abbildung 4.17: Energiekorrelationsdiagramm II für  $n \geq 1, m = 1, 2, 3$ .

Im Fall **III** für  $n = 1$  und  $m \geq 5$  (Pht-Gly- $\epsilon$ Aca-OH, Pht-Gly-Auda-OH; Abbildung 4.18) geht wieder die Stabilisierung der Wasserstoffbrücke verloren, allerdings bleibt die *Z*-Konfiguration aufgrund der entstehenden 10- und 15-Ringe erhalten. Diese ist um ca. 3 kcal stabiler als die entsprechende *E*-Konfiguration.



**Abbildung 4.18:** Energiekorrelationsdiagramm **III** für  $n = 1, m \geq 5$ .

Im vierten Fall **IV** für  $n \geq 2$  und  $m \geq 5$  (Pht- $\beta$ Ala- $\epsilon$ Aca-OH, Pht- $\beta$ Ala-Auda-OH, Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-OH, Pht- $\epsilon$ Aca- $\beta$ Ala-OH, Pht- $\epsilon$ Aca- $\gamma$ Abu-OH, Pht-Auda-Gly-OH; Abbildung 4.19) wird keine Wasserstoffbrücke ausgebildet, so daß auch kein Energieverlust bei der Cyclisierung

auftreten kann. Desweiteren muß auch keine Energie für Konfigurationsumwandlungen aufgewendet werden. Die Produkte behalten alle die *Z*-Konfiguration, welche um ca. 1.5 kcal stabiler als die entsprechende *E*-Konfiguration ist.

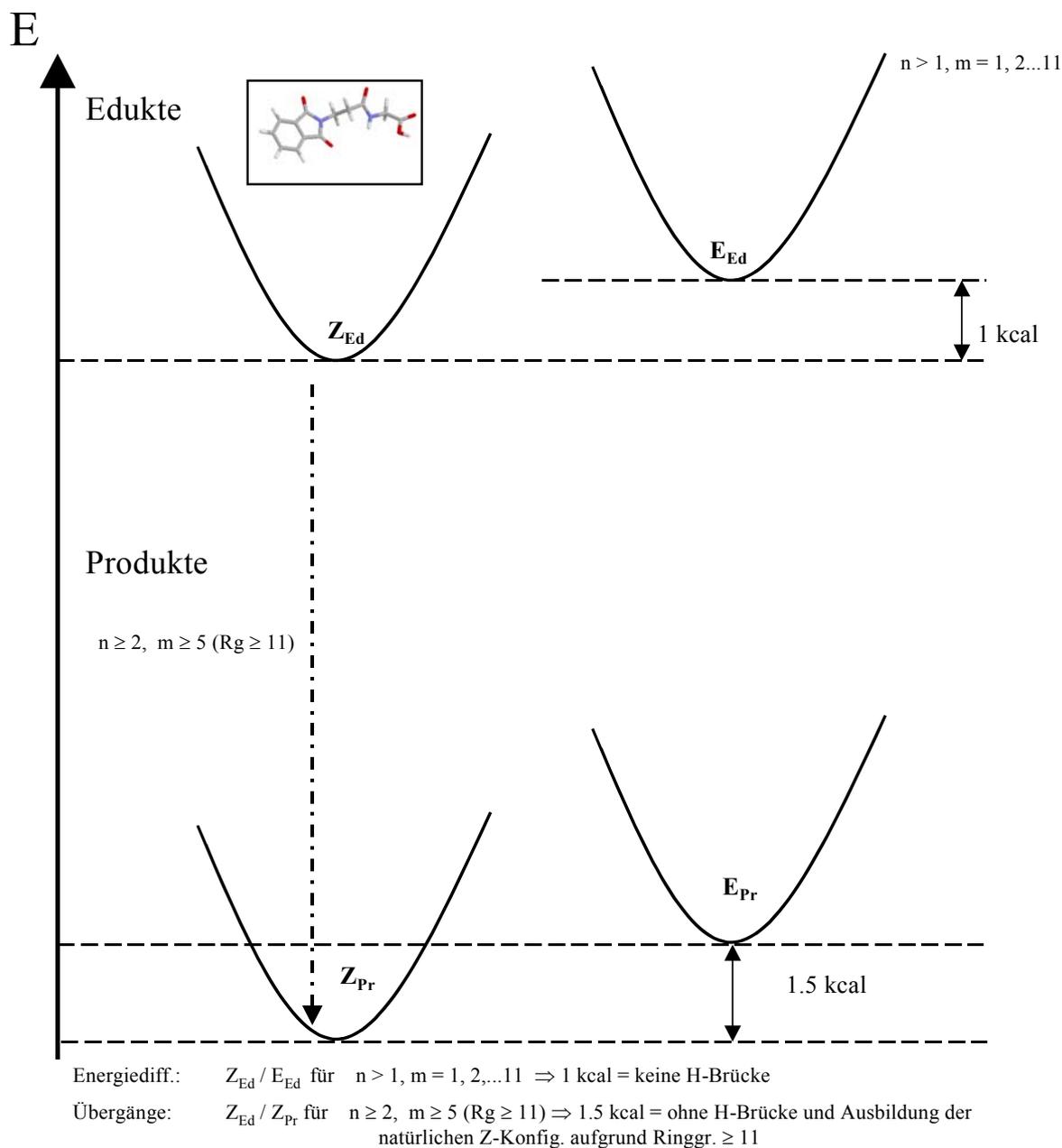
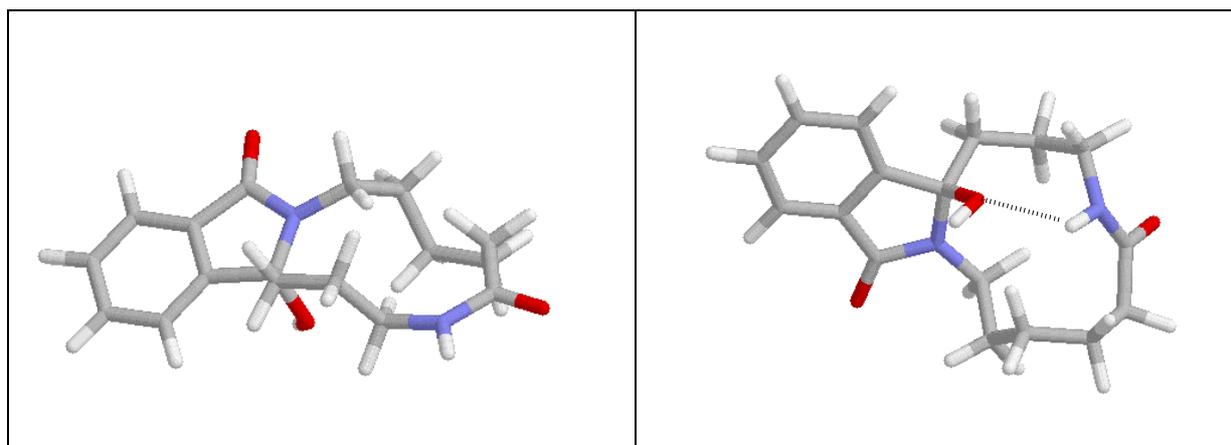


Abbildung 4.19: Energiekorrelationsdiagramm IV für  $n \geq 2, m \geq 5$ .

Die einzige Abweichung wird bei Pht- $\epsilon$ Aca- $\gamma$ Abu-OH mit ca. 3.4 kcal zugunsten der *Z*-Konfiguration im Cyclisierungsprodukt beobachtet. Diese größere Stabilisierung wird aber durch die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke im Cyclisierungsprodukt zwischen dem Wasserstoff der Amidbindung und dem Sauerstoff der Hydroxylgruppe hervorgerufen (Abbildung 4.20).



**Abbildung 4. 20:** Ausbildung einer stabilisierenden intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung in der AM1 optimierten *Z*-Konfiguration (rechts) und keine Wasserstoffbrückenbindung in der *E*-Konfiguration (links) der Verbindung Pht- $\epsilon$ Aca- $\gamma$ Abu-OH.

Vergleicht man nun die Ergebnisse dieser vier Fälle, so wird deutlich, dass der Fall I infolge des Verlustes der Wasserstoffbrückenbindung und der Umwandlung der Konfiguration die ungünstigste Energiebilanz aufweist. Der zweite Fall weist eine um ca. 2.3 kcal günstigere Energiebilanz auf, da keine Wasserstoffbrückenbindung eingebüßt wird. Jedoch muß wieder die Umwandlung der Konfiguration erfolgen. Der dritte Fall weist eine wesentlich günstigere Energiebilanz auf. Obwohl hier der Verlust der Stabilisierungsenergie der Wasserstoffbrückenbindung auftritt, ist die Energiebilanz durch das Beibehalten der Konformation um ca. 3-4 kcal günstiger als für den Fall II. Fall IV ist noch mal um ca. 2-3 kcal begünstigt, da hier weder der Verlust einer Wasserstoffbrückenbindung auftreten noch eine Umwandlung in die andere Konfiguration erfolgen muß.

Eine Korrelation mit den experimentellen Ergebnissen muß aufgrund der doch sehr kleinen Energieunterschiede bezüglich der Fehlermöglichkeiten, die bei den flexiblen Eduktstrukturen zu lokalen Minima führen können, mit gebotener Vorsicht geschehen. Jedoch ist die Übereinstimmung mit dem Experiment und unabhängig von diesen Ergebnissen gemachten Berechnungen für Peptide (z. B. Rotationsbarriere für Gly-Gly = 3-4 kcal)<sup>[52]</sup> erstaunlich gut, so daß eine Korrelation hier durchaus gerechtfertigt erscheint.

Die Verbindungen Pht-Gly-Gly-OH **2**, Pht-Gly- $\beta$ Ala-OH **14a** und Pht-Gly- $\gamma$ Abu-OH **14b** sollten für die Cyclisierung nach den Betrachtungen aus Fall I ungünstige Ausgangsverbindungen (Blockierung durch H-Brücke) sein. Tatsächlich bilden Verbindung **2** und **14a** nur das Photodecarboxylierungsprodukt. Erst Verbindung **14b** cyclisiert mit einer moderaten Ausbeu-

te (48 %). Die Verbindungen aus dem zweiten Fall Pht- $\beta$ Ala-Gly-OH **14e**, Pht- $\beta$ Ala- $\beta$ Ala-OH **14f** und Pht- $\beta$ Ala- $\gamma$ Abu-OH **14g** bilden zwar Cyclisierungsprodukte, jedoch nur in geringen bis moderaten Ausbeuten (24, 32 und 43 %), so daß auch hier die Ergebnisse aus dem theoretischen Modell, geringe Cyclisierungseffizienzen zu erwarten, gut mit dem Experiment korrelieren. Die aus den Rechnungen hervorgehende größere Stabilität der *E*-Konformation von Verbindung **32c** konnte durch Kristallstrukturanalyse bestätigt werden. Die experimentelle Ergebnisse der zu Fall III bzw. IV äquivalenten Peptide korrelieren gut mit den Vorhersagen, dass die Blockierung der intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung umgangen wird bzw. sich *Z*-konfigurierte Produkte bilden sollten (Kristallstrukturanalyse von Verbindung **31f**). Alle untersuchten Dipeptide zeigen ausschließlich Cyclisierung mit guten bis sehr guten Ausbeuten (55-83 %).

### 4.2.2 Photoreaktionen der *N*-Phthaloyltri-peptide

Für die Reaktionen der Phthaloyltri-peptide sollten im Prinzip dieselben Faktoren wie für die Reaktionen der Dipeptide ausschlaggebend sein, mit dem entscheidenden Unterschied, dass die zusätzliche Amidfunktion weitere geometrische Beschränkungen in das Molekül einführt, gleichzeitig aber die Gesamtlänge der Kette vergrößert. Diese Faktoren können sich unter Umständen stark auf die Chemoselektivität auswirken.

#### 4.2.2.1 Einfluss des pH-Wertes auf die Photoreaktionen

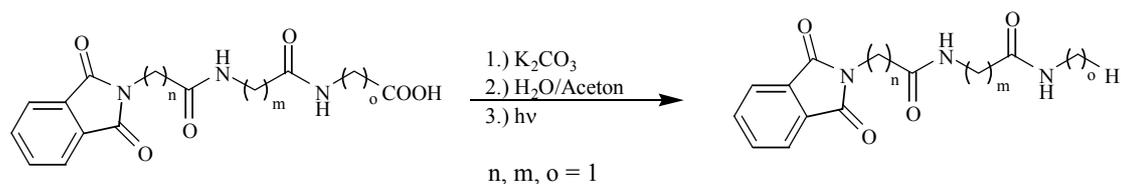
Die für die Phthaloyldi-peptide gemachten Beobachtungen sowie das allgemeine Reaktionsschema aus Abbildung 4.1 gelten analog genauso für die Phthaloyltri-peptide.

Analog zu den Kontrollbelichtungen der einfachen Phthalimide beobachtet man die Bildung der Phthalamidsäurederivate wieder nur bei solchen Peptiden, bei denen die Cyclisierung nicht möglich ist bzw. durch sterische oder konfigurative Wechselwirkungen behindert ist (Pht-Gly-Gly-Gly-OH und Pht-Gly-Gly- $\beta$ Ala-OH).

## 4.2.2.2 Decarboxylierung oder Cyclisierung bei Phthaloyltriptiden

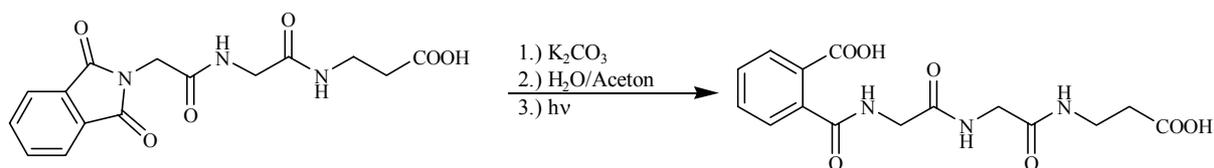
Analog zu den Dipeptiden wurden als erstes wieder Peptide mit Glycin als erster Aminosäurekomponente untersucht. Bei den Triptiden wurde aber noch eine weitere Glycineinheit als zweite Aminosäurekomponente verwendet, wodurch sich starke geometrische Beschränkungen ergeben, da sowohl analog zu den Dipeptiden eine inaktivierende Wasserstoffbrückenbindung ausgebildet werden kann als auch die Beweglichkeit der Kette stark eingeschränkt wird. Trotz der Kettenverlängerung durch die dritte Aminosäure sollte daher eine Cyclisierung nur schwer ablaufen.

Die Belichtung des Triglycinderivates Pht-Gly-Gly-Gly-OH **3** ergab kein Cyclisierungsprodukt, da die geometrischen Behinderungen (Wasserstoffbrückenbildung) in diesem Tripeptid zu groß sind. Man beobachtete wie bei Pht-Gly-Gly-OH nur die Bildung des einfachen Decarboxylierungsproduktes.



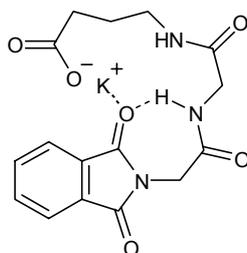
**Schema 4.16:** Photoreaktion der Verbindung Pht-Gly-Gly-Gly-OH **3**.

Verlängerung der dritten Aminosäure um eine Methylengruppe zum  $\beta$ -Alaninderivat Pht-Gly-Gly- $\beta$ Ala-OH **21a** führt ebenfalls noch nicht zu einem cyclisierbaren Edukt, da die Kette weiterhin zu starr ist, um die Blockierung durch die Wasserstoffbrückenbindung zu umgehen. Jedoch wird auch keine Bildung des einfachen Decarboxylierungsproduktes beobachtet. Man erhält vielmehr das ringgeöffnete Phthalamidsäurederivat **37d** wahrscheinlich infolge einer zu hohen Basenkonzentration während der Belichtung.



**Schema 4.17:** Photoreaktion der Verbindung Pht-Gly-Gly- $\beta$ Ala-OH **21a**.

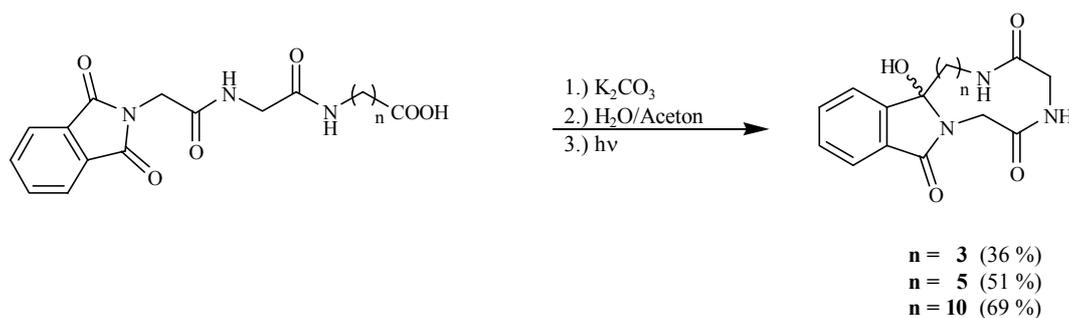
Erst bei Verwendung von  $\gamma$ -Aminobuttersäure als dritter Aminosäurekomponente erhält man aus Verbindung Pht-Gly-Gly- $\gamma$ Abu-OH **21b** das entsprechende Cyclisierungsprodukt. Hier ist die Kette der endständigen Aminosäure lang und flexibel genug, um die geometrischen Behinderungen der ersten beiden Aminosäuren zu kompensieren und die kaliumvermittelte Vororientierung kann in Konkurrenz zur deaktivierenden Wasserstoffbrücke treten (Abbildung 4.21).



**Abbildung 4.21:** Kompensierung der intramolekularen Wasserstoffbrücke durch lange flexible Spacer am Beispiel des Pht-Gly-Gly- $\gamma$ Abu-OH **21b**.

Die entsprechenden Peptide mit den Aminosäuren  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure und 11-Aminoundecansäure cyclisierten wie ihre Dipeptidanaloga, ohne einfache Decarboxylierungsprodukte als Neben- oder Hauptprodukte zu ergeben.

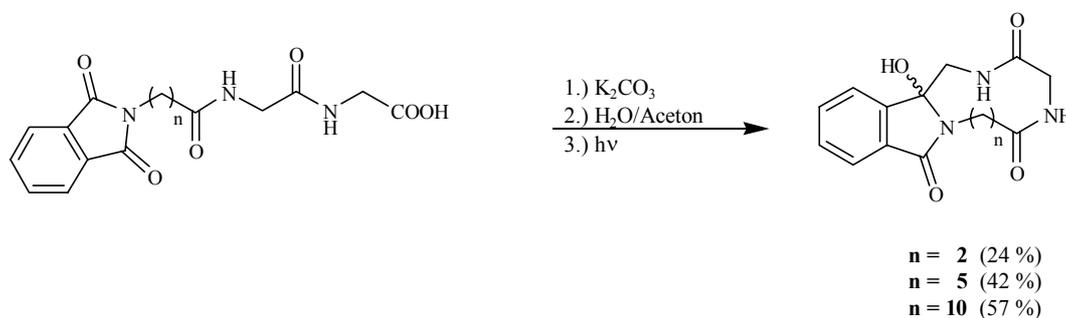
Je länger der flexible Spacer der dritten Aminosäure ist, desto größer ist die Cyclisierungseffizienz, da die Blockierung der intramolekularen Wasserstoffbrücke immer besser umgangen werden kann.



**Schema 4.18:** Erhöhung der Ausbeute an Cyclisierungsprodukt durch Verlängerung der Spacer der dritten Aminosäure.

## 4.2.2.3 Einfluss der Amidbindung auf die Decarboxylierung / Cyclisierung von Phthaloyltri-peptiden

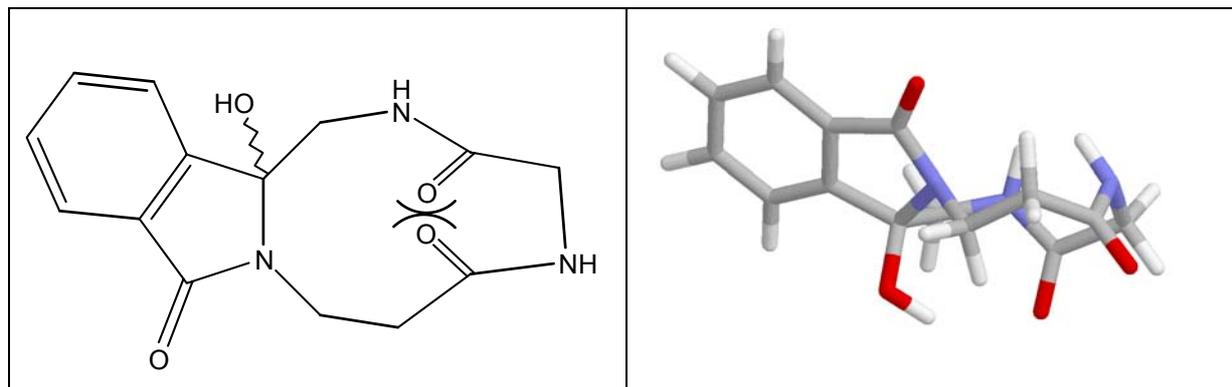
Bei den Belichtungen der Verbindungen Pht- $\beta$ Ala-Gly-Gly-OH **22a**, Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-Gly-OH **22b** und Pht-Auda-Gly-Gly-OH **22c** ist eine umgekehrte Situation verwirklicht. Hier finden sich die beiden Glycineinheiten am Ende der Kette und der Phthalimidchromophor ist nicht über eine  $\alpha$ -Aminosäure an die Kette gebunden. Daraus ergibt sich, dass zwar wieder geometrische Faktoren eine starke Rolle spielen, aber keine deaktivierende Wasserstoffbrücke ausgebildet werden kann. Durch die verlängerte Startkette cyclisiert schon Verbindung **22a**. Die Starrheit der Kette, bedingt durch zwei Glycin und einem  $\beta$ -Alanin, wirkt sich aber noch stark auf die Cyclisierungseffizienz aus; Cyclisierungsprodukte sind erst nach fünf Stunden Bestrahlung nachweisbar. Verbindung **22b** kann dagegen durch den längeren ersten Spacer schon effizient cyclisiert werden, ebenso Verbindung **22c**, bei der die geometrischen Beschränkungen noch weiter in den Hintergrund treten. Die Chemoselektivität steigt also auch hier analog zu den schon beschriebenen Dipeptiden.



**Schema 4.19:** Erhöhung der Chemoselektivität des Cyclisierungsprodukt durch Verlängerung der Spacer zwischen Chromophor und erster Amidgruppe.

Für die Tripeptide kann man zusätzlich einen Faktor diskutieren, der aus der Konfiguration der beiden Amidbindungen resultiert und besonders bei kürzeren Ketten die Cyclisierungseffizienz beeinflussen kann. So bildet das Cyclisierungsprodukt des Pht- $\beta$ Ala-Gly-Gly-OH **22a** einen Ring mit 10 Ringatomen. Bei dieser Ringgröße sollten die Peptidbindungen in der *Z*-Konformation vorliegen, bei der beide Carbonylsauerstoffatome nach innen stehen. Vermutlich kommt es dabei aufgrund der Nähe der beiden Carbonylgruppen innerhalb des Rings zu

starken repulsiven Wechselwirkungen der freien Elektronenpaare der Sauerstoffatome (Abbildung 4.22).

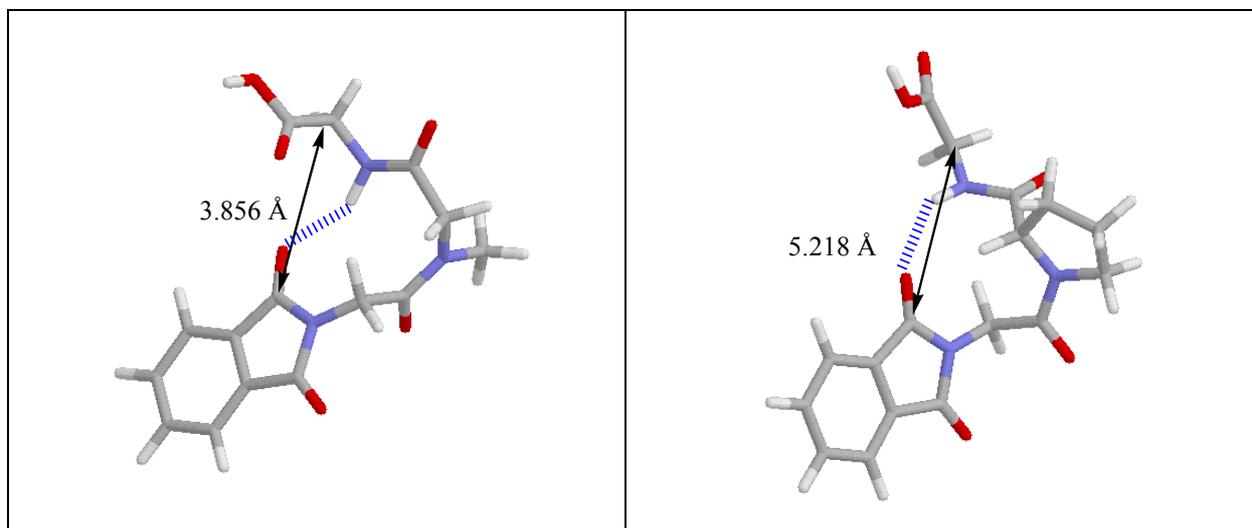


**Abbildung 4.22:** Repulsive Wechselwirkungen der Sauerstoffatome im Cyclisierungsprodukt von Pht-βAla-Gly-Gly-OH **22a** mit hypothetischer *Z,Z*-Konfiguration der Amidbindungen: rechts planare Chemdraw-Darstellung; links AM 1 optimierte Symapps-Darstellung.

Diese Abstoßungskräfte könnten bewirken, dass eine oder beide Amidfunktionen die weniger bevorzugte *E*-Konfiguration einnehmen, bei der die Sauerstoffatome nach außen zeigen. In diesem Versuch konnten die Konfigurationen der Amidfunktionen in den Cyclisierungsprodukten nicht bestimmt werden. Möglicherweise behindert jedoch eine hypothetische Repulsion der Sauerstoffatome bei *Z,Z*-Konfiguration oder die Ausbildung der *E*-Konfiguration von wenigstens einer Amidfunktion die Cyclisierungsreaktion, da erst nach fünf Stunden Bestrahlung eine höhere Cyclisierungsausbeute erhalten wurde. Je länger die Spacerketten und je größer die sich bei der Cyclisierung bildenden Ringe werden, umso weniger kommt es zu abstoßenden Wechselwirkungen der Amidfunktionen, wenn beide Peptidbindungen die *Z*-Konfiguration der Ausgangsverbindungen beibehalten. Daher könnte die Cyclisierungseffizienz bei einer Verlängerung der Spacerketten auch deshalb zunehmen, da sich die Sauerstoffatome der Amidfunktionen in den resultierenden Ringen weniger stark behindern.

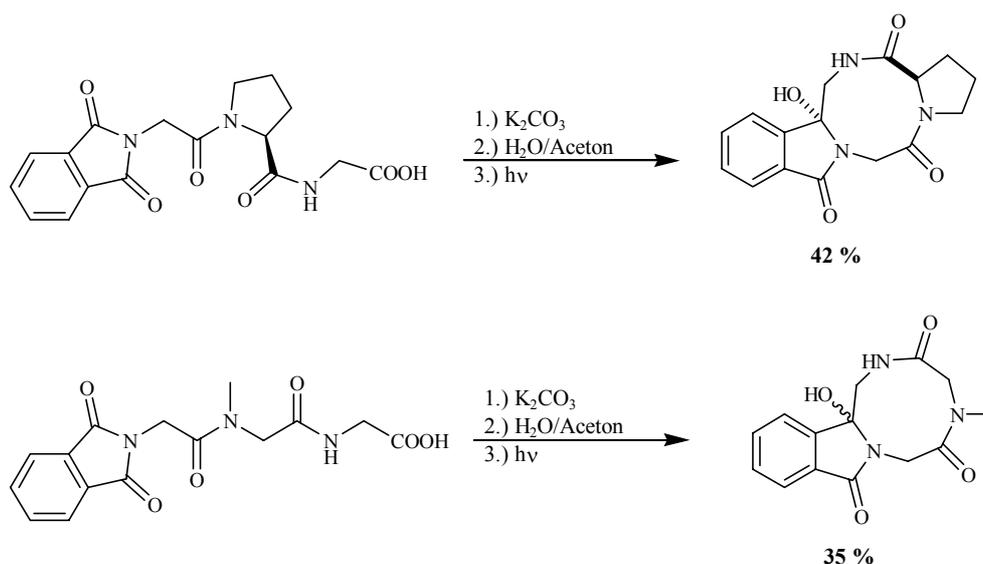
Anhand des Pht-Gly-Sar-Gly-OH **24** sollte überprüft werden, ob auch bei diesem Tripeptid (analog zu den Ergebnissen des entsprechenden Dipeptides) Cyclisierung, infolge der nicht vorhandenen Blockierung durch die Wasserstoffbrückenbindung, erfolgte. Des weiteren wurde ein Tripeptid aus zwei Glycineinheiten und einer Prolineinheit hergestellt (Pht-Gly-Pro-Gly-OH **23**), um durch die Photoreaktion ein „echtes“ cyclisches Tripeptid, welches nur aus proteinogenen Aminosäuren besteht, zu erhalten.

Untersuchungen mit den AM1 optimierten Ausgangsverbindungen des Sarcosins und des Prolins deuteten daraufhin, dass das Tripeptid des Sarcosins leichter zu cyclisieren sein sollte als das des Prolins.



**Abbildung 4.23:** AM1 optimierte Strukturen des Pht-Gly-Sar-Gly-OH **24** (links) und des Pht-Gly-Pro-Gly-OH **23** (rechts).

Beide Verbindungen können zwischen der zweiten Amidbindung und der Carbonylgruppe des Chromophores eine Wasserstoffbrückenbindung ausbilden. Die kaliumvermittelte Vororientierung sollte somit erschwert sein. Zusätzlich weist im Prolinderivat die endständige Carboxylgruppe räumlich weg von der Carbonylgruppe des Chromophores bedingt durch die eingeschränkte Beweglichkeit des Prolinringes, wohingegen diese im Sarcosinderivat nahezu über dieser platziert ist und somit im Sarcosinderivat die Deaktivierung durch die Wasserstoffbrücke einen geringeren Einfluß auf die Bildung des Cyclisierungsproduktes ausüben sollte. Der Unterschied in den Abständen der sich bildenden Radikalzentren für beide Verbindungen ist mit 1.3 Angström zugunsten des Sarcosinderivates bemerkenswert. Aufgrund dieser Umstände sollte die Annäherung der sich bildenden beiden Radikalzentren und damit die Cyclisierung, im Prolinderivat erschwert sein. Die Belichtungen zeigen jedoch, dass beide Verbindungen in moderaten Ausbeuten die Cyclisierungsprodukte ausbilden.

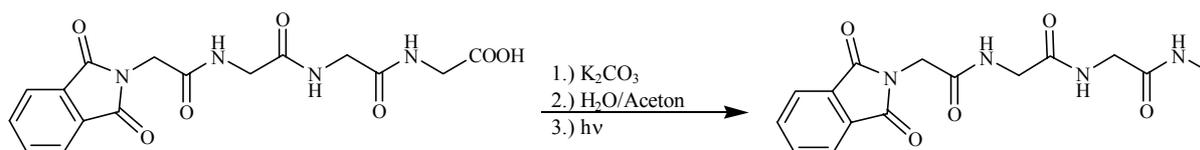


**Schema 4.20:** Photoreaktion der Verbindungen Pht-Gly-Pro-Gly-OH **23** und Pht-Gly-Sar-Gly-OH **24**.

Bei der Belichtung des Prolinderivates konnte nur ein einziges Diastereomer detektiert werden. Aufgrund der Arbeiten von W. Kramer<sup>[49]</sup>, der bei den Belichtungen von Phthaloylanthranilsäurederivaten des Prolins ebenfalls nur ein Diastereomer, welches sich in allen Fällen als das *trans*-Diastereomer erwies, nachweisen konnten, wird vermutet, dass es sich auch bei dieser Verbindung um das *trans*-Diastereomer handelt. Ein Vergleich der chemischen Verschiebung der CH-Gruppe in Nachbarschaft zum Prolin-Stickstoff unterstützt diese Vermutung. Im *trans*-Diastereomeren, in dem die Hydroxygruppe und das Proton der CH-Gruppe *cis*-ständig zueinander angeordnet sind, sollte eine deutliche Tieffeldverschiebung im Vergleich zur *trans*-ständigen Anordnung zu beobachten sein (hier chemische Verschiebung NCH = 4.10-4.50 ppm). Ein Vergleich von Literaturdaten<sup>[24,34]</sup> entsprechender cyclischer Prolinderivate unterstützt diese Vermutung (*trans*-NCH/OH = 4.24 ppm; *cis*-NCH/OH = 3.96 ppm).

### 4.2.3 Photoreaktionen der *N*-Phthaloyltetrapeptide

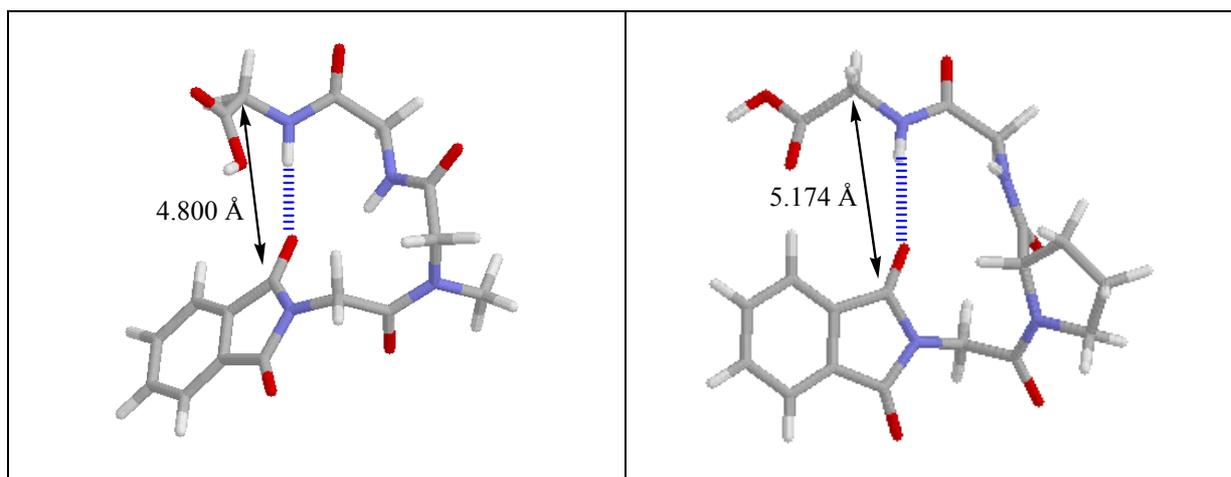
Die Belichtung des Tetrapeptides Pht-Gly-Gly-Gly-Gly-OH **30b** ergab erwartungsgemäß, aufgrund der Blockierung durch die Wasserstoffbrückenbindung und der starren Peptidkette, ausschließlich das einfache Decarboxylierungsprodukt.



**Schema 4.21:** Photoreaktion der Verbindungen Pht-Gly-Gly-Gly-Gly-OH **30b**

Die Aufhebung der Blockierung durch die Wasserstoffbrücke wurde durch das Tetrapeptidderivat des Sarcosins Pht-Gly-Sar-Gly-Gly-OH **28** überprüft. Es gelang auch hier, ein Tetrapeptid aus einer Prolin- und drei Glycineinheiten zu synthetisieren (Pht-Gly-Pro-Gly-Gly-OH **27**), aus dem nach der Photoreaktion ein cyclisches Tetrapeptid, mit ausschließlich proteino-genen Aminosäuren, entstehen sollte.

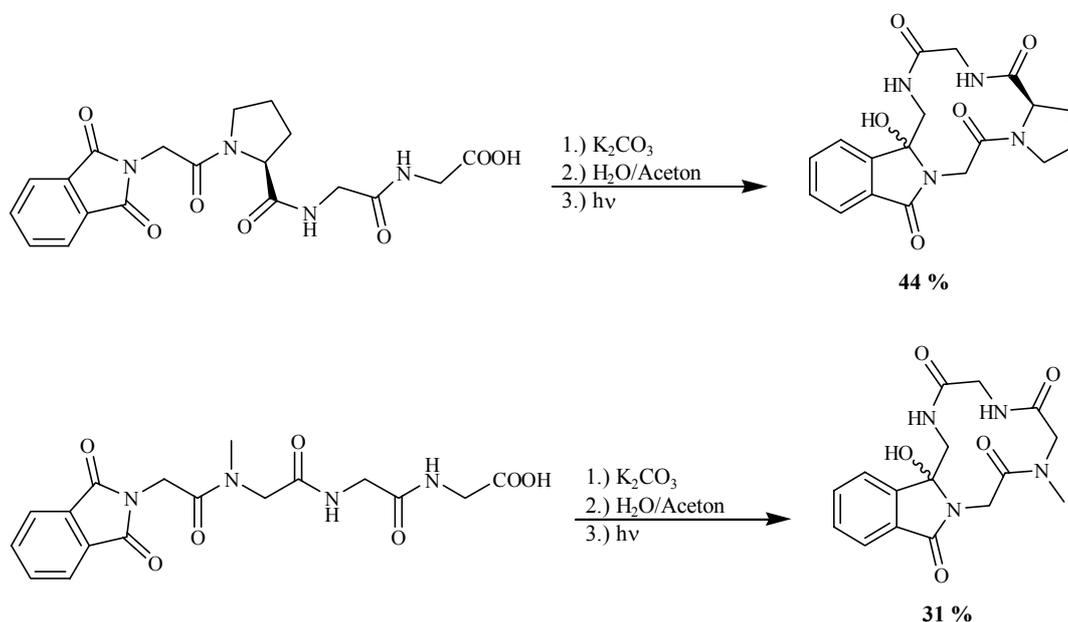
Die Untersuchungen an den AM1 optimierten Ausgangsverbindungen suggerieren wie bei den Tripeptiden, dass die Cyclisierung aufgrund der Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung (hier allerdings über die dritte Amidbindung), erschwert sein sollte.



**Abbildung 4.24:** AM1 optimierte Strukturen des Pht-Gly-Sar-Gly-Gly-OH **28** (links) und des Pht-Gly-Pro-Gly-Gly-OH **27** (rechts).

Diese Blockierung wird aber dadurch kompensiert, dass in beiden Verbindungen die Carboxylgruppe über der Carbonylgruppe des Phthalimidchromophores plaziert ist. Die eingeschränkte Beweglichkeit des Prolinringes wird durch die Verlängerung der Kette kompensiert, so dass nur noch geringe Unterschiede in den Abständen der sich bildenden Radikalzentren für beide Verbindungen (mit 0.4 Angström zugunsten des Sarcosinsderivates) auftreten.

Anhand der experimentellen Ergebnisse für die Tripeptide wurde erwartet, dass sich die Blockierung durch die Wasserstoffbrücke nicht auf die Cyclisierungseffizienz auswirken sollte. Beide Verbindungen bildeten das Cyclopeptid in annehmbaren Ausbeuten.



**Schema 4.22:** Photoreaktion der Verbindungen Pht-Gly-Pro-Gly-Gly-OH **27** und Pht-Gly-Sar-Gly-Gly-OH **28**.

Von der Verbindung Pht-Gly-Pro-Gly-Gly-Cycl **39b** konnte nur ein Diastereomer detektiert werden. Aufgrund analoger Überlegungen wie für das Tripeptidderivat wird auch hier angenommen, dass es sich um das *trans*-Diastereomer handelt. Die Verschiebung der CH-Gruppe liegt in dieser Verbindung bei 4.01-4.44 ppm.

#### 4.2.4 Einfluss des Lösungsmittels auf die Photoreaktion

Das von F. Nerowski<sup>[4]</sup> entwickelte optimale experimentelle Vorgehen zum Erhalt der Cyclisierungsprodukte bei der decarboxylativen Cyclisierung beinhaltet die Herstellung des Kaliumsalzes der entsprechenden Säure in einer kleinen Menge an Wasser. Gibt man anschließend dazu das übrige Lösungsmittelgemisch, meist Aceton und Wasser zu gleichen Teilen, so wird bei der Belichtung die einfache Decarboxylierung gegenüber der Cyclisierung zurückgedrängt. Das Mischungsverhältnis der beiden Lösungsmittelkomponenten spielte bei den von

Nerowski untersuchten Systemen keine Rolle. Für die *N*-Phthaloylpeptide muß der Wasseranteil größer als der Acetonanteil sein, da sonst zunehmend die einfachen Decarboxylierungsprodukte entstehen. Ein ausreichend hoher Wasseranteil in der Belichtungslösung scheint für die Protonierung der Radikalanions essentiell wichtig zu sein. Spindichteberechnungen haben ergeben, dass durch Protonierung die Elektronendichte von Sauerstoff auf den Kohlenstoff übergeht<sup>[4]</sup>.

Auch bei den Peptidsystemen wurden bei allen gewählten Lösungsmittelverhältnissen (Aceton/Wasser von 1/1 bis 1/10 Volumenanteilen) Cyclisierungsprodukte erhalten, so dass davon ausgegangen werden kann, daß immer eine Protonierung des Radikalanions nach Elektronentransfer stattfindet.

### 4.2.5 Photoreaktionen bei konstantem pH-Wert

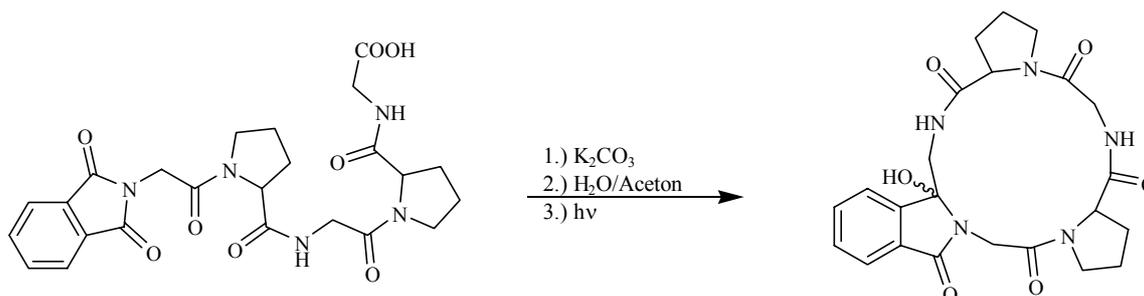
Da einige Cyclisierungen trotz recht guter Ausbeuten nur Umsätze unter 50 % zeigten und bei der Reinigung immer auch die Abtrennung des Eduktes notwendig war, was sich teilweise als schwierig erwies, wurde nach einer Möglichkeit gesucht, die Umsätze der Reaktionen zu verbessern. Einfache Verlängerung der Belichtungsdauer war unter den verwendeten Bedingungen, aufgrund der Basenlabilität der Phthaloylpeptide bei längeren Verweilzeiten, problematisch. Durch Einsatz einer Pufferlösung aus Kaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat wurde ein konstanter pH-Wert von 7 über den gesamten Belichtungszeitraum erhalten. Verlängerung der Reaktionszeiten sollte also zu keiner hydrolytischen Ringöffnung des Phthalimidchromophores führen. Diese Belichtungsbedingungen wurden an Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-OH **14o** und Pht-Gly-Gly-Gly-OH **3** getestet. Der Umsatz der Photoreaktion für Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-OH **14o** konnte von 55 % auf über 90 % und die Ausbeute an Cyclisierungsprodukt von 60 % auf 80 % gesteigert werden. Man beobachtet keine Bildung der offenkettigen Phthalamidsäuren.

Für Pht-Gly-Gly-Gly-OH **3** konnte nur eine geringere Verbesserung des Umsatzes und der Ausbeute für die Bildung des einfachen Decarboxylierungsproduktes und keine erkennbare Tendenz zur Ausbildung der Cyclisierungsprodukte beobachtet werden.

Daraus erkennt man, dass längere Reaktionszeiten ein probates Mittel sind, um den Umsatz für Systeme, die Photocyclisierung zeigen, zu steigern. Sie können aber nicht verwendet werden, um Systeme, die aufgrund elektronischer oder sterischer Effekte keine Cyclisierungsprodukte ausbilden, in den Reaktionskanal für die Photocyclisierungen zu lenken.

## 5 Ausblick

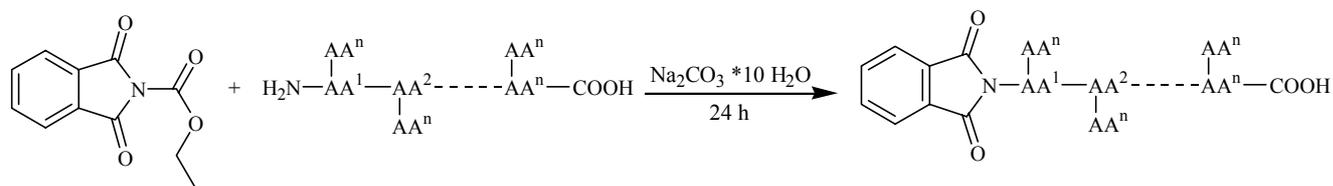
Die in dieser Arbeit entwickelte Methode der PET-induzierten Cyclisierung von Di-, Tri- und Tetrapeptiden sollte auf längere bzw. verzweigte Peptide ausgeweitet werden, womit Makrocyclen mit Ringgrößen jenseits von 20 erhalten werden. Für das phthaloylierte Pentapeptid aus Gly-Pro-Gly-Pro-Gly wurden bereits Untersuchungen vorgenommen.



Schema 5.1

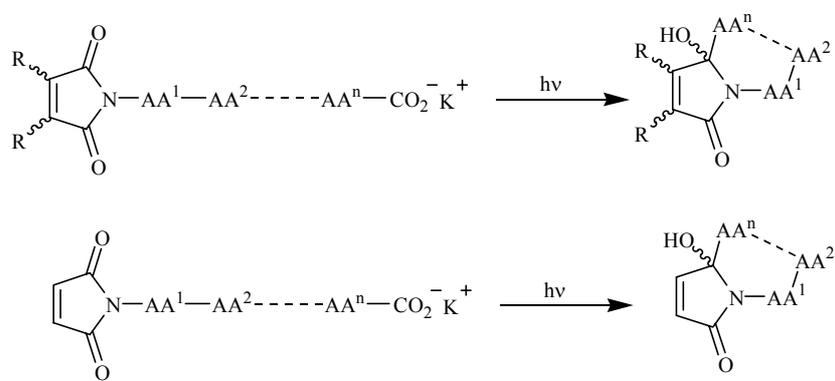
Insbesondere sollten durch die Belichtungen bei konstantem pH-Wert (Puffersystem) die Umsätze und Cyclisierungseffizienzen für alle Phthaloylpeptide noch erheblich gesteigert werden können.

Die Nefkens analoge Methode zur nachträglichen Einführung des Chromophores sollte für Peptidsequenzen mit wechselnden bzw. verzweigten Peptiden getestet werden, da dann der mit großem Aufwand verbundene sukzessive Aufbau der Ausgangspeptide entfiel.



Schema 5.2

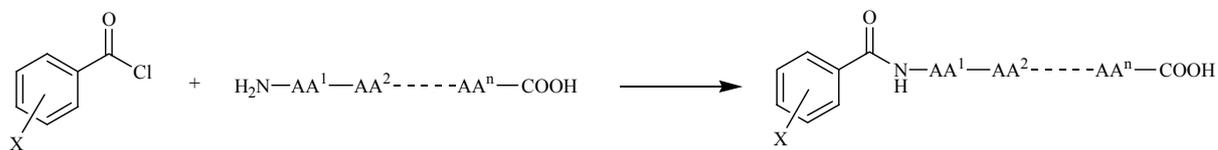
Weitere strukturelle Vielfalt ließe sich durch Ersatz des Phthalimidchromophors durch einen Maleimidchromophor erreichen. Hierbei würde der in den Endprodukten häufig doch recht unerwünschte und sehr schwer zu entfernende Benzolring durch eine reaktive Doppelbindung ersetzt, die eine Vielzahl von Derivatisierungsmöglichkeiten bietet. Ausgehend von chiralen Maleimiden könnten diese die Stereochemie des während der Photoreaktion neu entstehenden asymmetrischen Zentrums steuern. Beim Einsatz an der Doppelbindung unsubstituierter Maleimide könnte nach der Photoreaktion das neu gebildete chirale Kohlenstoffatom des Cyclisierungsproduktes auch die Stereochemie weiterer Additionen an die Doppelbindung steuern.



**Schema 5.3**

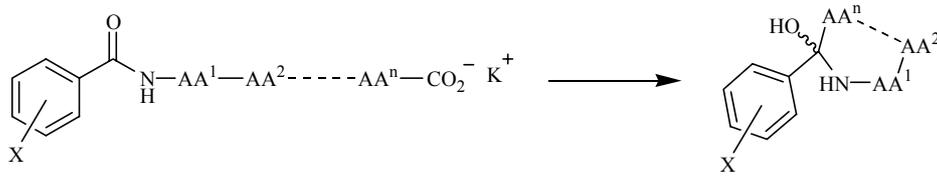
Abschließend sollten neue Chromophore untersucht werden, die sich besonders dadurch auszeichnen, dass sie wesentlich leichter zu entfernen sein sollten als Phthalimide bzw. Maleimide. Ein Beispiel hierfür könnten substituierte Benzoylverbindungen sein. Dabei gilt es drei Probleme zu lösen:

1. Kupplung des Chromophores an das Peptid: Dies sollte durch den Einsatz von Arylchloriden leicht zu erreichen sein.



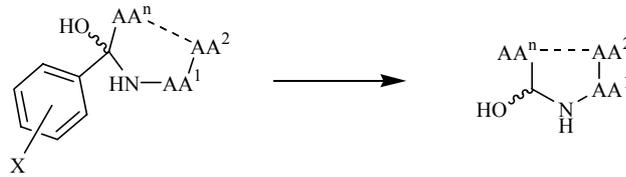
**Schema 5.4**

2. Aktivierung des Chromophors für die Belichtung.



Schema 5.5

3. Entfernen des aktivierten Chromophors aus dem Cyclisierungsprodukt.



Schema 5.6

## 6 Experimenteller Teil

„A chemical experiment stands forever“ (A. G. Griesbeck)

### 6.1 Allgemeine Methoden

#### Spektroskopische Methoden

**<sup>1</sup>H-NMR:** Die <sup>1</sup>H-NMR Spektren wurden an einem Bruker DPX 300 (300 MHz) oder an einem Bruker AC 300 F (300 MHz) Spektrometer aufgenommen. Als interner Standard diente TMS ( $\delta = 0.0$  ppm) oder das Lösungsmittelsignal. Als Lösungsmittel wurden CDCl<sub>3</sub> (über Ag gelagert;  $\delta = 7.24$  ppm), DMSO-d<sub>6</sub> ( $\delta = 2.49$  ppm), D<sub>2</sub>O ( $\delta = 4.65$  ppm), Methanol-d<sub>4</sub> ( $\delta = 3.35, 4.78$  ppm) und Aceton-d<sub>6</sub> ( $\delta = 2.04$  ppm) verwendet. Zum Teil wurden auch Gemische aus CDCl<sub>3</sub> bzw. Aceton-d<sub>6</sub> mit 10% DMSO-d<sub>6</sub> oder Gemische aus CDCl<sub>3</sub> mit 10% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H bzw. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D eingesetzt.

**<sup>13</sup>C-NMR:** Die <sup>13</sup>C-NMR Spektren wurden an einem Bruker DPX 300 (75.5 MHz) oder an einem Bruker AC 300 F (75.5 MHz) Spektrometer mit Protonenbreitbandentkopplungs- oder DEPT-Technik aufgenommen. Als interner Standard wurde TMS ( $\delta = 0.0$  ppm) oder das Lösungsmittelsignal verwendet. Als Lösungsmittel dienten CDCl<sub>3</sub> (über Ag gelagert;  $\delta = 77.0$  ppm), DMSO-d<sub>6</sub> ( $\delta = 39.7$  ppm), Methanol-d<sub>4</sub> ( $\delta = 49.3$  ppm) und Aceton-d<sub>6</sub> ( $\delta = 29.8, 206.3$  ppm). Teilweise wurden auch Gemische aus CDCl<sub>3</sub> bzw. Aceton-d<sub>6</sub> mit 10% DMSO-d<sub>6</sub> oder Gemische aus CDCl<sub>3</sub> mit 10% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H bzw. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D verwendet. Für Messungen in D<sub>2</sub>O wurden ca. 5 Vol.-% 1,4-Dioxan ( $\delta = 67.6$  ppm) als Standard zugesetzt.

**IR-Spektroskopie:** Die IR-Spektren wurden als KBr- oder CsI-Preßling an einem Perkin-Elmer FT-IR-S 1600 Fourier-Transform IR-Spektrometer aufgenommen.

**Massenspektrometrie:** Die Direkteinlaß-Massenspektren [Elektronenstoß- (70 eV) oder Chemische Ionisation (CH<sub>4</sub>)] wurden am Finnigan Incos 500 Massenspektrometer aufgenommen. Die FAB-Massenspektren wurden am Finnigan MAT H-SQ 30 der Firma Finnigan MAT mit BEqQ-Geometrie und FAB-Kanone Modell NF11 der Firma Ion Tech Ltd. aufgenommen. Als FAB-Gas wurde Xenon eingesetzt; das FAB-Potential betrug 8 kV. Alle Messungen wurden als Positiv-FAB im Peak-Matching Modus mit einer Auflösung >4500 (10% Valley) gefahren. Als Matrix wurden Glycerin und 3-Nitrobenzylalkohol (3-NBA) verwendet.

**GC-MS-Kopplung:** Die GC/MS-Kopplungen [Elektronenstoß- (70 eV) oder Chemische Ionisation (CH<sub>4</sub>)] wurden am Finnigan Incos 500 Massenspektrometer in Verbindung mit einem Varian 3400 Gaschromatographen mit Split/Splitless Injektor und Elektronen-Vervielfältiger mit einer angelegten Spannung von 1200 V (EI) durchgeführt. Die GC/MS-Daten wurden mit einem Data General DG-20 erhalten. Als Kapillarsäule wurde eine SE-54-Säule (25 m Länge, 0.25 mm Innendurchmesser, 0.25 µm Filmdicke), als Trägergas He (55 kPa) verwendet. Alternativ wurden die GC/MS-Kopplungen [Elektronenstoß- (70 eV)] am Hewlett-Packard 5973 Mass Selective Detector in Verbindung mit einem Hewlett-Packard 6890 Series GC System Gaschromatographen aufgenommen. Als Kapillarsäule wurde eine HP-5 MS (30 m Länge, 0.25 mm Innendurchmesser, 0.25 µm Filmdicke), als Trägergas He (72 kPa) verwendet. Um die GC-Gängigkeit zu steigern, wurden bei einigen Substanzen die Hydroxy- und Carboxyfunktionen mit *N*-Methyl-*N*-trimethylsilyltrifluoracetamid (MSTFA) in die entsprechenden TMS-Ether bzw. -Ester überführt.

**HR-MS:** Die hochaufgelösten Massenspektren wurden als FAB-Massenspektren am Finnigan MAT H-SQ 30 der Firma Finnigan MAT aufgenommen. Als Referenzsubstanzen wurden Gly-Ala-Ala, *N*-CBz-Phe, *N*-Boc-Thr, Gly-Leu-Ala und Leu-Gly-Phe verwendet.

**UV/VIS-Spektroskopie:** Die UV/VIS-Spektren wurden am Perkin-Elmer Lambda 7 UV/VIS-Spektrophotometer aufgenommen. Als Lösungsmittel diente Acetonitril (Merck, puriss. p.a.).

**Drehwerte:** Die Drehwerte wurden am Polarimeter 343 Plus der Firma Perkin Elmer gemessen. Als Lösungsmittel wurden Methanol ( $c = 1$ ) und Chloroform ( $c = 1$ ) verwendet.

### **Chromatographische Methoden**

**Säulenchromatographie<sup>[53]</sup>:** Als stationäre Phase wurde Merck Kieselgel 60 der Korngröße 0.063–0.200 mm (70–230 mesh ASTM) oder Macherey & Nagel Kieselgel 60 0.040–0.063 mm (230–240 mesh ASTM) eingesetzt. Als mobile Phase wurden *n*-Hexan/Essigester- oder Methanol/Dichlormethan Lösungsmittelgemische verwendet. Blitzsäulenchromatographische Trennungen wurden mit Preßluft an einem LKB Radi Rac<sup>®</sup> mit LKB Uvicord Type 4701 A (Optical und Control Unit) UV-Detektor und LKB Fraction Collector Type 3403 B durchgeführt.

**Dünnschichtchromatographie:** Als stationäre Phase dienten Merck DC-Alufohlen, Kieselgel 60 F<sub>254</sub> oder Macherey & Nagel Polygram<sup>®</sup> Fertigfohlen SIL G/UV<sub>254</sub>. Als mobile Phasen wurden *n*-Hexan/Essigester- oder Methanol/Dichlormethan Lösungsmittelgemische eingesetzt. Die Detektion erfolgte mit einer UV-Lampe (254 bzw. 366 nm).

**Rotationschromatographie:** Es wurde ein Gerät der Firma Harrison Research (Chromatotron) eingesetzt. Als stationäre Phase diente Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (gipshaltig) mit einer Schichtdicke von 2 oder 4 mm. Als mobile Phasen wurden *n*-Hexan/Essigester- oder Methanol/Dichlormethan Lösungsmittelgemische eingesetzt. Die Detektion erfolgte mit einer UV-Lampe (254 bzw. 366 nm).

**Präparative Dünnschichtchromatographie:** Die präparativen dünn-schichtchromatographischen Trennungen wurden auf Merck PSC-Fertigplatten, Aluminiumoxid F<sub>254</sub> (1.5 mm Schichtdicke; Typ T) oder auf Merck DC-Fertigplatten Kieselgel F<sub>254</sub> (0.25 mm Schichtdicke) durchgeführt.

### Analytische Methoden

**Röntgenstrukturanalysen:** Die Röntgenstrukturanalysen wurden am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln auf einem Enraf-Nonius CAD4-Diffraktometer oder am Max-Planck Institut für Festkörperforschung in Stuttgart auf einem Siemens R3m/V Diffraktometer durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit den Programmen Siemens SHELXTL-93 und SHELX-92, die Visualisierung mit dem CS Chem3D Pro<sup>TM</sup>[54] und Symypps 5.1<sup>[55]</sup>.

**Elementaranalysen:** Die Elementaranalysen wurden mit einem Elementar Vario EL Gerät durchgeführt.

**Schmelzpunkte:** Die Schmelzpunkte wurden mit der Büchi B-535 Schmelzpunktapparatur in einem offenen Kapillarröhrchen gemessen. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

### Photolysen

**Glasapparaturen:** In den Bestrahlungsversuchen wurden Quarzglas- oder Pyrex<sup>®</sup>-Belichtungsapparaturen eingesetzt. Durch die Verwendung von Pyrex<sup>®</sup>-Glas wird der Wellenlängenbereich unterhalb ca. 300 nm nahezu vollständig absorbiert.

**Reaktoren:** Die Belichtungen wurden in einem Rayonet Photochemical Reactor RPR 208/110V (RPR-3000Å Lampen: 8·3000 Å, ca. 800 W,  $\lambda$  300±10 nm) oder

RPR-100 (RPR-3500Å Lampen: 16·3500 Å, ca. 400 W,  $\lambda$  350±25 nm) der Firma Southern New England UV Company durchgeführt.

**Lösungsmittel und Reagenzien:** Als Lösungsmittel fanden Aceton (Fluka, puriss. p.a.) oder Acetonitril (Fluka, puriss. p.a.) Verwendung. In den Belichtungsversuchen unter basischen Bedingungen wurde wasserfreies Kaliumcarbonat (Fluka, puriss. p.a.) eingesetzt.

### Gase

Als Gase fanden Chlorwasserstoff (Messer-Griesheim, 2.8), Wasserstoff (Linde, 5.0) und Stickstoff (Linde, 4.6 und 5.0) Verwendung.

### Lösungsmittel und Reagenzien

Die außerhalb der Belichtungen verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Verfahren gereinigt und absolutiert<sup>[56]</sup>. Die kommerziell erhältlichen Reagenzien sind, wenn nicht anders erwähnt, ohne weitere Reinigung eingesetzt worden. Verbindungen, deren Synthesen nicht beschrieben sind, wurden analog den angegebenen Literaturvorschriften hergestellt oder freundlicherweise von Mitarbeitern des Arbeitskreises zur Verfügung gestellt.

### Umsatz, Rohausbeute, Ausbeute und Fehlergrenzen

Der Umsatz und die Rohausbeute wurden <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch aus den Peakflächen charakteristischer, basisliniengetrennter Signale ermittelt. Der Fehler bei diesen Angaben sollte ±5% nicht überschreiten. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf NMR-spektroskopisch reine Produkte, die nach entsprechender Aufarbeitung bzw. Umkristallisation erhalten worden sind.

### Nomenklatur

Die Benennung der dargestellten Verbindungen erfolgte mit dem Programm Autonom 1.0<sup>[57]</sup>.

## 6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Phthalimidoalkylcarbonsäuren (AAV-1)<sup>[26]</sup>

In einem offenen Rundkolben werden äquimolare Mengen an Phthalsäureanhydrids und der Aminosäure in wenig DMF (etwa 10 ml je 100 mmol) unter gelindem Rühren auf ca. 140 – 145 °C erhitzt. Die maximale Reaktionstemperatur richtet sich dabei nach der thermischen Labilität der jeweiligen Ausgangsverbindungen. Die Reaktion verläuft im allgemeinen jedoch quantitativ in einem Temperaturbereich von 140 – 150°C. Die Reaktionsmischung wird etwa 1 – 3 h bei der jeweiligen Temperatur gehalten und anschließend auf etwa 50°C abgekühlt. Nun wird gerade so viel Aceton zugegeben, um die viskose Schmelze vollständig in Lösung zu überführen. Zur Fällung wird die Lösung im Becherglas zum Sieden erhitzt und in der Hitze solange mit Wasser versetzt, bis sich der Niederschlag vollständig abgeschieden hat. Dieser wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung vom Aminosäurebenzylester-*p*-toluolsulfonaten (AAV-2)<sup>[31,32]</sup>

Eine Lösung von äquimolaren Mengen Aminosäure und *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat in trockenem Toluol (etwa 50 ml je 150 mmol Aminosäure) wird mit einem gelinden Überschuß Benzylalkohol versetzt und am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch auf R.T. abgekühlt und das Aminosäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat durch Zugabe von Diethylether gefällt. Nach dem Abfiltrieren wird der Rückstand mit Diethylether gewaschen und das Salz im Vakuum getrocknet. In den meisten Fällen wird das Produkt ohne weitere Reinigung oder Charakterisierung weiter eingesetzt.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Pht-As<sup>1</sup>-As<sup>n</sup>-OBn (AAV-3)<sup>[32]</sup>

Eine Lösung von äquimolaren Mengen an *N*-Phthaloylaminosäure, Aminosäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat, 1-Hydroxybenzotriazol und Triethylamin in DMF (etwa 200 ml DMF auf 40 mmol *N*-Phthaloylaminosäure) wird auf mindestens – 20 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur mit der äquimolaren Menge DCC versetzt. Es wird 1 h bei dieser Temperatur und 7 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung vom unlöslichen Rückstand

abfiltriert und das Filtrat mit Ethylacetat versetzt. Danach wird je drei mal mit 5%-iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 10%-iger HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung zur Hydrierung eingesetzt.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Pht-As<sup>1</sup>-As<sup>n</sup>-OH (AAV-4)<sup>[32]</sup>

Die Lösung des *N*-Phthaloyldi-, tri- oder tetrapeptidbenzylesters in 200 ml Methanol (Fluka, puriss. p.a.) wird ca. 5 min mit Stickstoff entgast und vorsichtig im Stickstoffgegenstrom in kleinen Portionen mit 0.5 g Palladium/Aktivkohle (5–10% Pd) versetzt. Der Kolben wird mit einem Vakuumvorstoß mit aufgesetztem Wasserstoffballon verschlossen und anschließend 16 h\* gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird über Celite<sup>®</sup> filtriert, der Filtrerrückstand mit Methanol gewaschen und das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt, wobei die Temperatur des Wasserbades nicht über 30°C betragen sollte\*. Falls zur Reinigung erforderlich, wird der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mit 5%-iger NaHCO<sub>3</sub> extrahiert. Beim Ansäuern der wäßrigen Phase mit konz. HCl fällt das *N*-Phthaloylpeptid aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

\*

Bei längeren Reaktionszeiten bzw. bei höheren Wasserbadtemperaturen beobachtet man die Bildung der Methyl ester.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung Pht-As<sup>1</sup>-As<sup>n</sup>-OH (AAV-5)<sup>[33]</sup>

#### Methode a)

Äquimolare Mengen des freien Peptides und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·10 H<sub>2</sub>O werden in 10 ml Wasser (pro 5 mmol Peptid) gelöst. Zu dieser Lösung gibt man eine äquimolare Menge *N*-Ethoxycarbonylphthalimid. Nach dem Rühren über Nacht bei R.T. wird vom unlöslichen Rückstand abfiltriert und mit konz. HCl angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird unter Erwärmen gelöst und durch langsames Abkühlen kristallisiert. Gegebenenfalls wird das *N*-Phthaloylpeptid mit Essigester ausgeschüttelt und die organische Phase mit 10%-iger HCl- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das gewünschte *N*-Phthaloylpeptid, das gegebenenfalls, wie oben beschrieben, durch Umkristallisation gereinigt wird.

#### Methode b)

Äquimolare Mengen des freien Peptides und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·10 H<sub>2</sub>O werden in 5 ml Wasser (pro 5 mmol Peptid) gelöst. Zu dieser Lösung gibt man eine äquimolare Menge *N*-Ethoxycarbonyl-

phthalimid in 5ml Wasser. Man rührt solange bei R.T. bis fast alles in Lösung gegangen ist, filtert vom unlöslichen Rückstand ab und säuert sofort mit konz. HCl an. Das ausgefallene Produkt wird unter Erwärmen gelöst und durch langsames Abkühlen kristallisiert. Gegebenenfalls wird das *N*-Phthaloylpeptid mit Essigester ausgeschüttelt und die organische Phase mit 10%-iger HCl- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das gewünschte *N*-Phthaloylpeptid, das gegebenenfalls, wie oben beschrieben, durch Umkristallisation gereinigt wird.

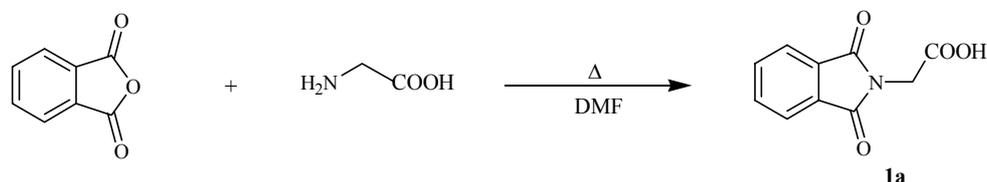
### 6.3 Darstellung der Ausgangsverbindungen

#### 6.3.1 Synthese der phthaloylierten Aminosäuren und *N*-Alkylphthalimiden

*Versuch 1*

##### *N*-Phthaloylglycin (**1a**)

(hein0993)



Nach AAV 1 erhielt man aus 22.5 g (300 mmol) Glycin und 44.4 g (300 mmol) Phthalsäureanhydrid 60.1 g (287 mmol, 96%) *N*-Phthaloylglycin **1a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 186 - 188 °C (Lit.: 191 °C [33a])

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 4.27 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.71 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.79 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

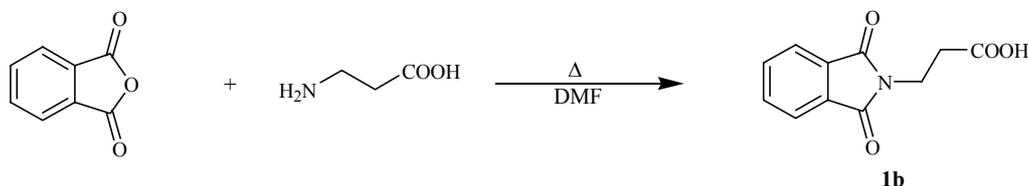
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 38.6 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 123.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 167.1 (s, 2 C, CON), 168.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 2

***N*-Phthaloyl- $\beta$ -alanin (1b)**

(P3-2)



Nach AAV 1 erhielt man aus 17.8 g (200 mmol)  $\beta$ -Alanin und 29.6 g (200 mmol) Phthalsäureanhydrid 42.5 g (194 mmol, 97%) *N*-Phthaloyl- $\beta$ -alanin **1b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 191 - 192 °C (Lit.: 191 °C [33a])

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

$\delta$  (ppm) = 2.78 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.99 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.71 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.84 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

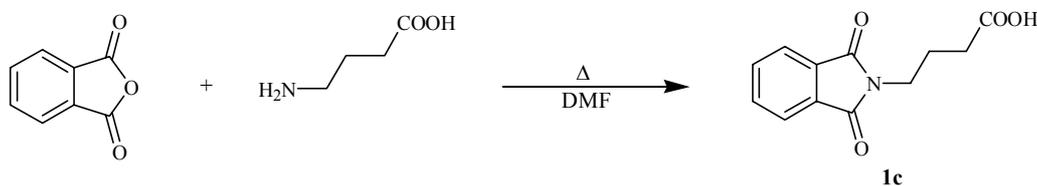
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

$\delta$  (ppm) = 32.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 33.4 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 123.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.8 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.3 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 168.3 (s, 2 C, CON), 176.2 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 3

***N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure (1c)**

(P3-3)



Nach AAV 1 erhielt man aus 10.2 g (100 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäure und 14.8 g (100 mmol) Phthalsäureanhydrid 21.8 g (95.0 mmol, 95%) *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **1c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 116 - 117 °C (Lit.: 117-118 °C <sup>[58]</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

δ (ppm) = 2.03 (m, <sup>3</sup>J = 7.3, 6.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.50 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.79 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.72 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.86 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

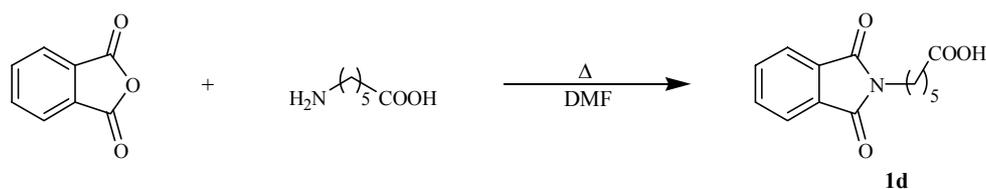
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

δ (ppm) = 23.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 31.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 37.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 123.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.4 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 168.4 (s, 2 C, CON), 178.3 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

#### Versuch 4

#### 6-Phthalimidohexansäure (**1d**)

(P3-5)



Nach AAV 1 erhielt man aus 26.2 g (200 mmol) 6-Aminohexansäure und 29.6 g (200 mmol) Phthalsäureanhydrid 52.9 g (194 mmol, 97%) 6-Phthalimidohexansäure **1d** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt :** 104 – 106 °C (Lit.: 107-108 °C <sup>[59]</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

δ (ppm) = 1.37 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.66 (m, 4 H, 2·CH<sub>2</sub>), 2.35 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.66 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.69 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.82 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

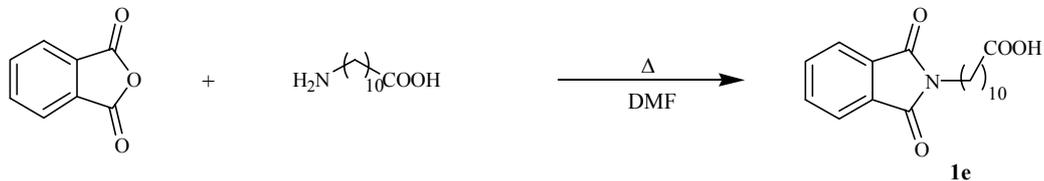
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

δ (ppm) = 24.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 37.7 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 123.3 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.9 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 168.8 (s, 2 C, CON), 179.4 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 5

11-Phthalimidoundecansäure (**1e**)

(P3-10)



Nach AAV-1 erhielt man aus 60.4 g (300 mmol) 11-Aminoundecansäure und 44.4 g (300 mmol) Phthalsäureanhydrid 92.2 g (283 mmol, 93 %) 11-Phthalimidoundecansäure **1e** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 60 – 62 °C (Lit.: 62-64 °C <sup>[60]</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

δ (ppm) = 1.24 (br. m, 12 H, 6·CH<sub>2</sub>), 1.60 (m, 4 H, 2·CH<sub>2</sub>), 2.35 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.65 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.70 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.83 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

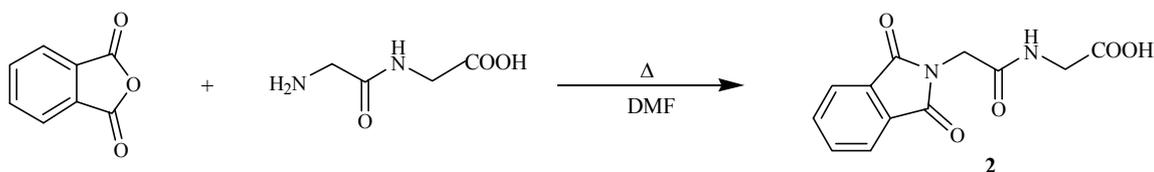
**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

δ (ppm) = 24.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 30.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 38.2 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 123.4 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.8 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.2 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 169.2 (s, 2 C, CON), 180.5 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 6

N-Phthaloyldiglycin (**2**)

(P7-hein1174)



Nach AAV-1 erhielt man aus 26.4 g (200 mmol) Diglycin und 29.6 g (200 mmol) Phthalsäureanhydrid 45.2 g (172 mmol, 85 %) N-Phthaloyldiglycin **2** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 228 °C (Lit.: 228-229 °C [61])

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 3.77 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 4.28 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.72 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.79 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.40 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH).

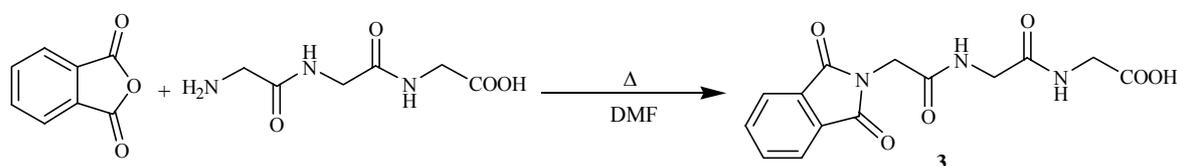
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

δ (ppm) = 39.7 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 40.7 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 122.9 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.7 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.0 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 166.4 (s, 2 C, CON), 167.3 (s, 1 C, CONH), 170.8 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 7

#### N-Phthaloyldiglycylglycin (**3**)

(TH-V91-hein0638, P7-hein1213)



Nach AAV-1 erhielt man aus 2.00 g (10 mmol) Diglycylglycin und 1.48 g (10 mmol) Phthalsäureanhydrid 3.10 g (9.60 mmol, 96 %) N-Phthaloyldiglycylglycin **3** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 229 °C (Lit.: 228-231 °C [62])

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 3.80 (t, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 4 H, NHCH<sub>2</sub>), 4.31 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.73 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.80 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.90 (t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, NH), 8.40 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH).

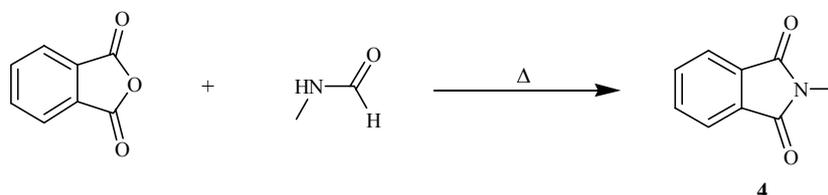
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 39.9 (t, 2 C, NHCH<sub>2</sub>), 41.4 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 122.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.0 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.0 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 165.7 (s, 2 C, CON), 166.5 (s, 1 C, CONH), 168.0 (s, 1 C, CONH), 170.1 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 8

***N*-Methylphthalimid (4)**

(P7-hein1121)



7.50 g (50.0 mmol) Phthalsäureanhydrid wurden in 75 ml *N*-Methylformamid 6 h bei 180°C gerührt. Beim Abkühlen auf R.T. fiel das Produkt als farbloser Niederschlag, der abgesaugt und im Vakuum getrocknet wurde, aus. Das Filtrat wurde auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingengt. Beim Stehen über Nacht kristallisierte weiteres *N*-Methylphthalimid in Form farbloser Nadel aus. Insgesamt erhielt man 6.50 g (40.0 mmol, 80 %, Lit.: 95 %) *N*-Methylphthalimid **4** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 131 - 133 °C (Lit.: 135 °C<sup>[27]</sup>)

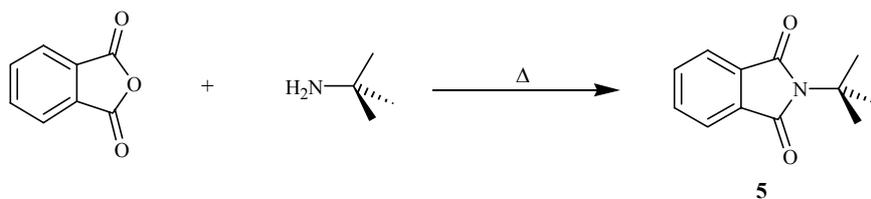
**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 3.02 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 7.57 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.68 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 23.6 (q, 1 C, NCH<sub>3</sub>), 122.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.9 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 168.2 (s, 2 C, CON).

## Versuch 9

***N*-tert.-Butylphthalimid (5)**(P7-hein1105a)<sup>[28,29]</sup>

29.6 g (200 mmol) Phthalsäureanhydrid und 30 ml *tert.*-Butylamin wurden in einem offenem Kolben 6 h auf 180°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die erstarrte Schmelze in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und mit 5 %-iger NaHCO<sub>3</sub>, 10 %-iger HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Petrolether gelöst. Der unlösliche Rückstand wurde heiß abfiltriert. In der Kälte kristallisierte das Produkt aus, das abfiltriert und im Vakuum getrocknet wurde. Man erhielt 32.7 g (161 mmol, 81 %, Lit.: 83 %<sup>[28,29]</sup>) *N-tert.*-Butylphthalimid **5** in Form eines farblosen Feststoffs.

**Schmelzpunkt** : 52 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.64 (s, 9 H, CH<sub>3</sub>), 7.60 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.70 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

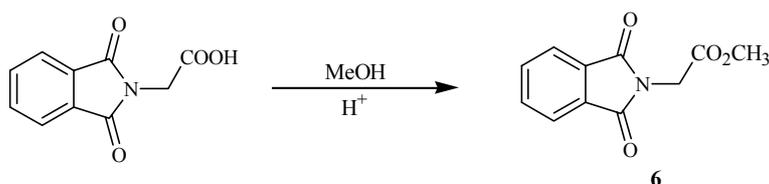
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 29.0 (q, 3 C, CH<sub>3</sub>), 57.7 (s, 1 C, NC), 122.4 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.0 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 169.5 (s, 2 C, CON).

### Versuch 10

#### *N*-Phthaloylglycinmethylester (**6**)

(P7-hein1194)



2.52 g (12.0 mmol) *N*-Phthaloylglycin **1a** wurden in 200 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 1 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde 5 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend auf R.T. abgekühlt und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Methanol weitgehend am Rotationsverdampfer entfernt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5 %-iger NaHCO<sub>3</sub> und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel entfernt, der verbleibende Rückstand in Aceton aufgenommen und im Eisschrank kristallisiert. Man erhielt 1.65 g (7.50 mmol, 63 %) *N*-Phthaloylglycinmethylester **6** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 108 - 110 °C (Lit.: 113 °C [30])

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.41 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.71 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.79 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

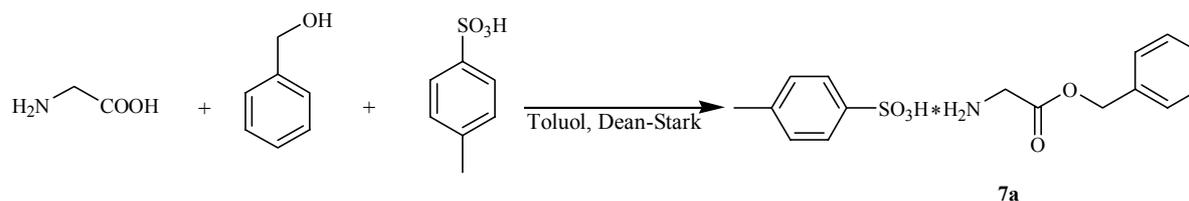
δ (ppm) = 38.7 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 52.6 (q, 1 C, OCH<sub>3</sub>), 123.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.9 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.2 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 167.4 (s, 2 C, CON), 167.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### 6.3.2 Darstellung der Aminosäurebenzylester-*p*-toluolsulfonate

*Versuch 11*

#### Glycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat (7a)

(P3-1OBn, P6-V7-heinP611)



Nach AAV 2 erhielt man aus 15.0 g (200 mmol) Glycin, 38.6 g (200 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 106 ml Benzylalkohol in 80 ml abs. Toluol 63.5 g (188 mmol, 94 %) Glycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **7a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 130 - 131 °C (Lit.: 132-134 °C [32a]).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 2.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.14 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.04 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.27 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.62 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>).

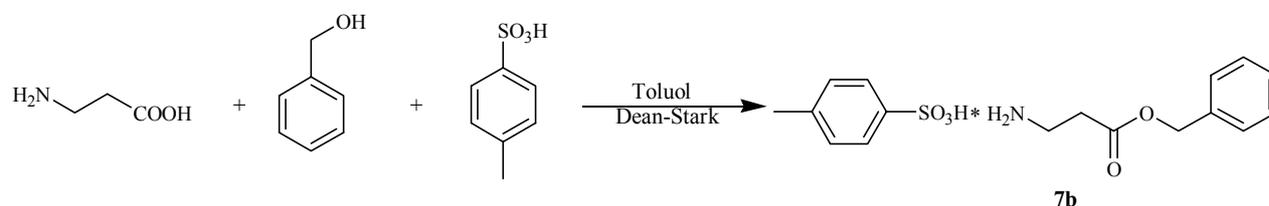
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 20.0 (q, 1 C, ArCH<sub>3</sub>), 40.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 66.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 124.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 125.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 126.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 127.2 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.4 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 133.6 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 137.7 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 142.7 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 166.0 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 12

 **$\beta$ -Alaninbenzylester-*p*-toluolsulfonat (7b)**

(P3-2OBn)



Nach AAV 2 erhielt man aus 18.2 g (200 mmol)  $\beta$ -Alanin, 38.1 g (200 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 70 ml Benzylalkohol in 80 ml abs. Toluol 68.9 g (197 mmol, 99 %)  $\beta$ -Alaninbenzylester-*p*-toluolsulfonat **7b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 131 °C.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Dioxan)

$\delta$  (ppm) = 2.25 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.71 (t,  $^3J = 6.6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.15 (t,  $^3J = 6.6$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.07 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.22 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.31 (br. m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.55 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

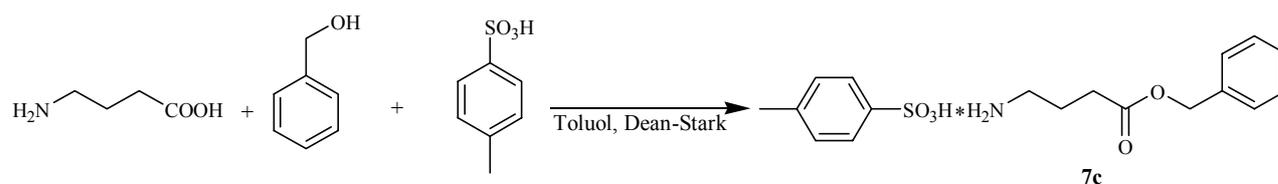
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Dioxan)

$\delta$  (ppm) = 21.5 (q, 1 C,  $\text{CH}_3$ ), 32.2 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2$ ), 36.0 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 68.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 126.4 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.5 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.8 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.9 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.5 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.3 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 140.5 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 143.5 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 173.3 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

## Versuch 13

 **$\gamma$ -Aminobuttersäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat (7c)**

(P6-V1-heinP605)



Nach AAV 2 erhielt man aus 15.1 g (146 mol)  $\gamma$ -Aminobuttersäure, 27.7 g (146 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 80 ml Benzylalkohol in 60 ml abs. Toluol 49.2 g (135 mmol, 92 %)  $\gamma$ -Aminobuttersäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 82 – 85 °C.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.82 (quin.,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.27 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.38 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.82 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.02 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.05 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.26 (br. m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.63 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

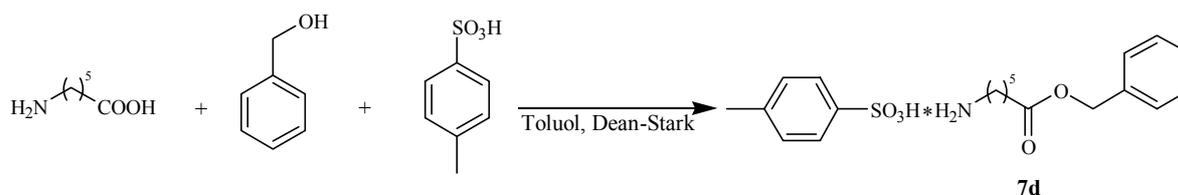
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 20.1 (q, 1 C,  $\text{CH}_3$ ), 21.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 29.7 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2$ ), 37.9 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 65.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 124.7 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.0 (d, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.1 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.4 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.5 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.6 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 137.9 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 142.7 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 175.7 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

#### Versuch 14

#### 6-Aminohexansäure-*p*-toluolsulfonat (**7d**)

(P3-5OBn)



Nach AAV 2 erhielt man aus 15.0 g (114 mmol) 6-Aminohexansäure, 21.8 g (114 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 150 ml Benzylalkohol in 60 ml abs. Toluol 41.8 g (106 mmol, 93 %) 6-Aminohexansäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7d** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt :** 97 – 99 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, D<sub>2</sub>O, Dioxan)

δ (ppm) = 1.20 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.52 (m, 2 H, 2·CH<sub>2</sub>), 2.26 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.29 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.81 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.03 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.22 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.30 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.57 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>).

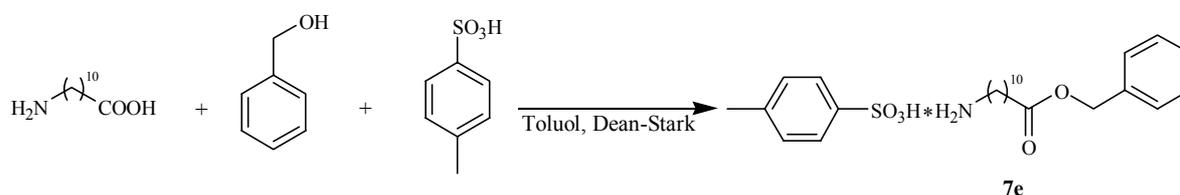
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O, Dioxan)

δ (ppm) = 21.5 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 24.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 34.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 40.3 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 67.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 126.4 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 129.3 (d, 2 H, CH<sub>arom</sub>), 129.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.9 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 130.4 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 136.7 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 140.6 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 143.4 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 177.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 15

#### 11-Aminoundecansäure-*p*-toluolsulfonat (7e)

(P3-10OBn)



Nach AAV 2 erhielt man aus 17.0 g (84.4 mol) 11-Aminoundecansäure, 16.1 g (84.4 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 80 ml Benzylalkohol in 60 ml abs. Toluol 38.1 g (82 mmol, 97 %) 11-Aminoundecansäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7e** als oranges Öl, das bei längerem Stehenlassen fest wird.

**Schmelzpunkt :** 129 – 132 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.15 – 1.35 (br. m, 12 H, 6·CH<sub>2</sub>), 1.51 (m, 4 H, 2·CH<sub>2</sub>), 2.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.33 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.74 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.01 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.11 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.35 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.48 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.62 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

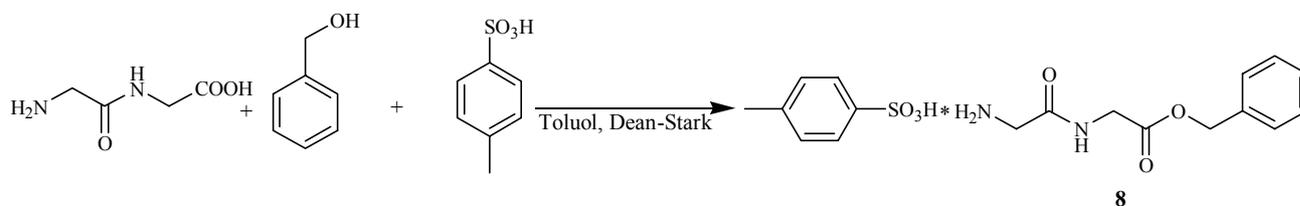
$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 20.9 (q, 1 C,  $\text{CH}_3$ ), 24.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 25.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 27.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.9 (t, 2 C,  $\text{CH}_2$ ), 33.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 39.1 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 65.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 125.7 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.1 (d, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.2 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.3 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.6 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.5 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 137.6 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 143.4 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 173.0 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

### Versuch 16

#### Glycylglycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat (**8**)

(TH-V149-hein1202)



Nach AAV 2 erhielt man aus 13.2 g (100 mmol) Glycylglycin, 19.0 g (100 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 150 ml Benzylalkohol in 60 ml Toluol 30.3 g (77.0 mmol, 77 %) Glycylglycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **8** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 128 - 131°C.

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 2.28 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.66 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.98 (d,  $^3\text{J} = 5.9$  Hz 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.11 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.11 (d,  $^3\text{J} = 7.9$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.32 (br. s, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.61 (d,  $^3\text{J} = 8.1$  Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.82 (t,  $^3\text{J} = 5.9$  Hz, 1 H, NH).

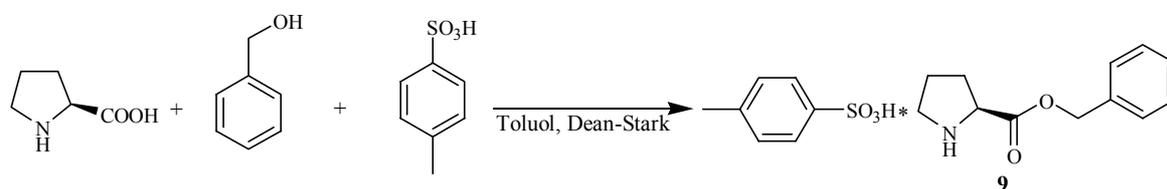
$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 20.9 (q, 1 C,  $\text{CH}_3$ ), 40.3 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 40.7 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 66.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 125.6 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.9 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.0 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.2 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.3 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.6 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 138.4 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 144.2 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 166.5 (s, 1 C, CON), 169.1 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

## Versuch 17

**L-Prolinbenzylester-*p*-toluolsulfonat (9)**

(V-WOK-92)



Nach AAV 2 erhielt man aus 17.3 g (150 mmol) *L*-Prolin, 28.9 g (150 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 100 ml Benzylalkohol in 100 ml abs. Toluol 47.3 g (126 mmol, 84 %) *L*-Prolinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **9** als oranges Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,)

δ (ppm) = 1.65 – 1.86 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>), 2.09 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.43 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.56 (m, 1 H, NCHCOOBn), 4.94 (d, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.08 (d, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.21 (m, 6 H, NH + H<sub>arom</sub>), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>).

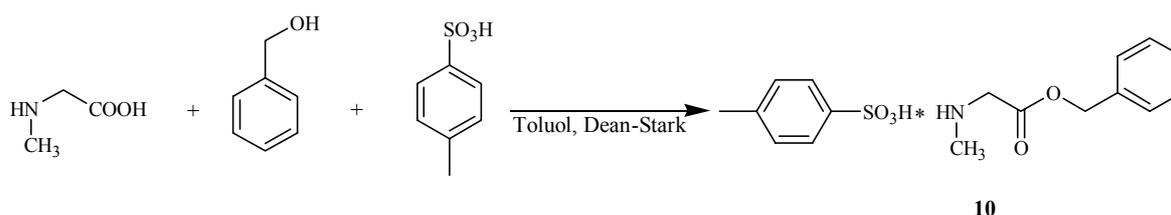
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>,)

δ (ppm) = 21.1 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 23.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 46.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 59.3 (t, 1 C, NCH), 67.9 (t, 1 C, OCH<sub>2</sub>Ph), 125.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 126.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 127.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.4 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 134.4 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 140.2 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 141.0 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 168.3 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 18

**Sarcosinbenzylester-*p*-toluolsulfonat (10)**

(TH-V148-hein1283)



Nach AAV 2 erhielt man aus 13.4 g (150 mmol) Sarcosin, 28.5 g (150 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 200 ml Benzylalkohol in 80 ml Toluol 52.3 g (149 mmol, 99 %) Sarcosinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **10** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 72 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 2.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.69 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.05 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.32 (m, 6 H, NH + H<sub>arom</sub>), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

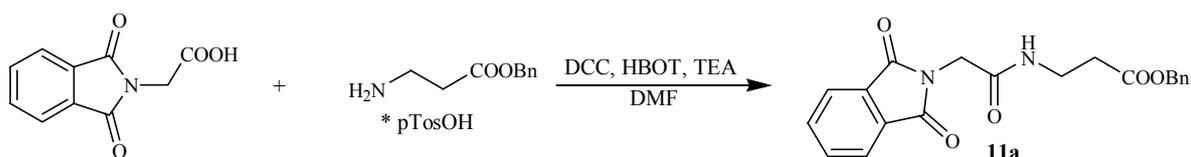
δ ppm) = 21.3 (q, 1 C, H<sub>3</sub>CAr), 33.4 (q, 1 C, NCH<sub>3</sub>), 49.0 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 67.8 (t, 1 C, OCH<sub>2</sub>Ph), 125.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.3 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 128.9 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 130.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 134.4 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 140.4 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 143.5 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 166.2 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## 6.3.3 Synthese der Phthaloyldipeptidbenzylester

Versuch 19

*N*-Phthaloylglycyl- $\beta$ -alaninbenzylester (**11a**)Pht-Gly- $\beta$ Ala-OBn

(P3-12OBn)



Nach AAV 3 wurden 4.10 g (20.0 mmol) *N*-Phthaloylglycin **1a**, 7.00 g (20.0 mmol)  $\beta$ -Alaninbenzylester-*p*-toluolsulfonat **7b**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 4.76 g (13.0 mmol, 65 %) Pht-Gly- $\beta$ Ala-OBn **11a** als farblosen Feststoff.

Schmelzpunkt : 101 °C

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.56 (t, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.54 (dt, <sup>3</sup>J = 5.9, 6.0 Hz, 2 H, NDCH<sub>2</sub>), 4.27 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.11 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.42 (br. t, 1 H, NH), 7.33 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.70 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.85 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 33.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 35.1 (t, 1 C, NDCH<sub>2</sub>), 40.7 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 66.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 123.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.2 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.4 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.6 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.0 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.2 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 166.0 (s, 2 C, CON), 167.7 (s, 1 C, CONH), 172.4 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

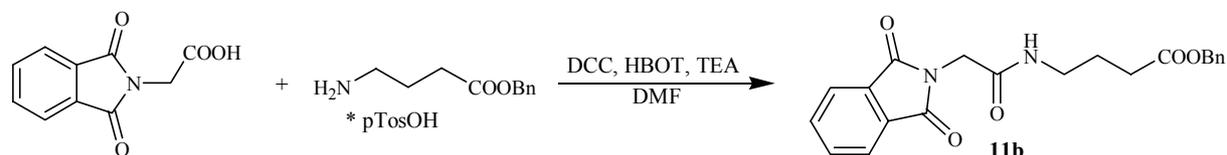
Elementaranalyse: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, M = 366.37 g mol<sup>-1</sup>

ber.:	C 65.57 %	H 4.95 %	N 7.65 %
gef.:	C 64.99 %	H 5.61 %	N 8.07 %

## Versuch 20

4-(*N*-Phthaloylglycyl)aminobuttersäurebenzylester (**11b**)Pht-Gly- $\gamma$ Abu-OBn

(P3-13OBn)



Nach AAV 3 wurden 4.10 g (20.0 mmol) *N*-Phthaloylglycin **1a**, 7.30 g (20.0 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7c**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 4.78 g (12.5 mmol, 62.5 %) Pht-Gly- $\gamma$ Abu-OBn **11b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 123 - 125 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.80 (quin., 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.39 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.28 (dt, <sup>3</sup>J = 5.7, 6.6 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 4.28 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.00 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.54 (br. t, 1 H, NH), 7.30 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.70 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.85 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

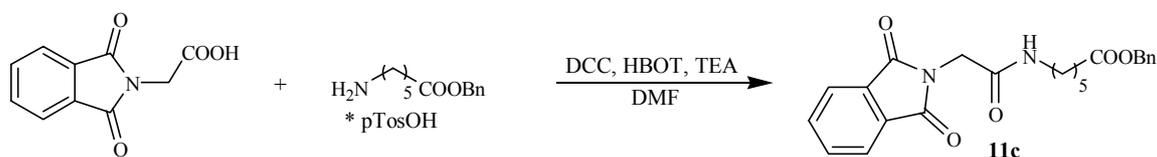
**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 24.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 31.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 39.4 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 40.8 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 66.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 123.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.2 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.3 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.1 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.1 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 166.3 (s, 2 C, CON), 167.8 (s, 1 C, CONH), 173.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 21

6-(*N*-Phthaloylglycyl)aminohexansäurebenzylester (**11c**)Pht-Gly- $\epsilon$ Aca-OBn

(P3-15OBn)



Nach AAV 3 wurden 4.10 g (20.0 mmol) *N*-Phthaloylglycin **1a**, 7.87 g (20.0 mmol) 6-Aminohexansäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7d**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 6.18 g (15.1 mmol, 75.5 %) Pht-Gly- $\epsilon$ Aca-OBn **11c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 157 - 158 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.33 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.62 (m, 4 H, 2·CH<sub>2</sub>), 2.33 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.22 (dt, <sup>3</sup>J = 6.0, 7.1 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 4.28 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.07 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.97 (br. t, 1 H, NH), 7.32 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.70 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.85 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

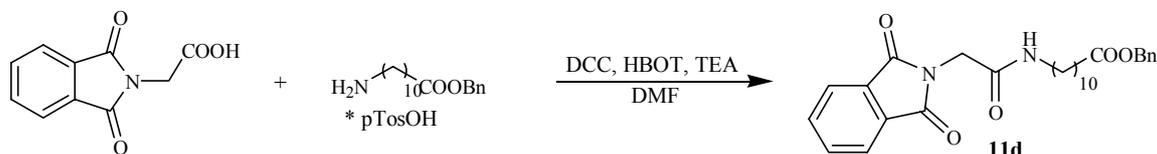
$\delta$  (ppm) = 24.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 34.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 39.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 40.8 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 66.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 123.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 126.9 (s, 1 C, C<sub>q</sub>arom), 128.2 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.0 (d, 2 C, C<sub>q</sub>arom), 134.1 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 136.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 166.0 (s, 2 C, CON), 167.8 (s, 1 C, CONH), 173.4 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 22

#### 11-(*N*-Phthaloylglycyl)aminoundecansäurebenzylester (**11d**)

##### Pht-Gly-Auda-OBn

(TH-V141-hein1151)



Nach AAV 3 wurden 6.16 g (30.0 mmol) *N*-Phthaloylglycin **1a**, 13.9 g (30.0 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7e**, 4.60 g (30.0 mmol) HBOT, 4.20 ml (30.0 mmol) Triethylamin und 6.19 g (30.0 mmol) DCC in 200 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 1.30 g (2.70 mmol, 9.00 %) Pht-Gly-Auda-OBn **11d** als schwach gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 196 - 200 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.21-1.77(br. m, 16 H, CH<sub>2</sub>), 2.14 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.06 (dt, <sup>3</sup>J = 6.0, 6.9 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 4.18 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.07 (d, <sup>2</sup>J = 7.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.26 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.74 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.82 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.00 (t, <sup>2</sup>J = 5.4 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

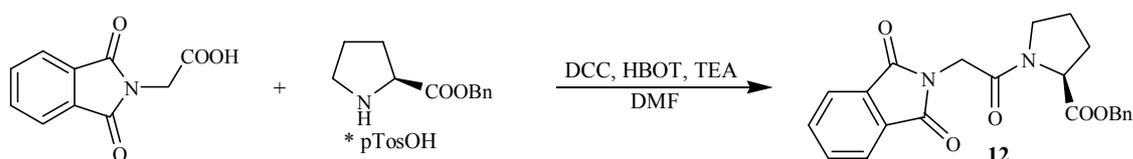
δ (ppm) = 25.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 33.6 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 38.8 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 65.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 122.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.7 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.0 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.7 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.8 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 165.6 (s, 2 C, CON), 167.2 (s, 1 C, CONH), 174.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

### Versuch 23

#### *N*-Phthaloylglycyl-*L*-prolinbenzylester (**12**)

#### Pht-Gly-Pro-OBn

(TH-V145-hein1180)



Nach AAV 3 wurden 16.2 g (79.0 mmol) *N*-Phthaloylglycin **1a**, 30.0 g (79.0 mmol) *L* - Prolinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **9**, 12.1 g (79.0 mmol) HBOT, 11.1 ml (79.0 mmol) Triethylamin und 16.3 g (79.0 mmol) DCC in 300 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 28.6 g (72.8 mmol, 92 %) Pht-Gly-Pro-OBn **12** als gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 115 - 117 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 2.07 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.55 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.39 (m, 1 H, CH), 4.54 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 5.00 (d,  $^2J = 12.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.15 (d,  $^2J = 12.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.28 (br. m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.66 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.81 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 24.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 39.5 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 46.1 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 59.1 (d, 1 C, CH), 64.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 123.3 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.8 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.3 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 127.9 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.0 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.9 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.4 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 164.4 (s, 2 C, CON), 167.7 (s, 1 C, CONH), 171.3 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

### Versuch 24

#### *N*-Phthaloylglycylsarcosinbenzylester (**13**)

#### Pht-Gly-Sar-OBn

(TH-V157-hein1300)



Nach AAV 3 wurden 30.8 g (150 mmol) *N*-Phthaloylglycin **1a**, 52.7 g (150 mmol) Sarcosinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **10**, 23.0 g (150 mmol) HBOT, 21.0 ml (150 mmol) Triethylamin und 31.0 g (150 mmol) DCC in 400 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 36.0 g (98.0 mmol, 65 %) Pht-Gly-Sar-OBn **13** als gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 95 - 96 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 3.14 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.14 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2$ ), 4.53 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.12 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.31 (br. m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.67 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.83 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 35.5 (q, 1 C,  $\text{CH}_3$ ), 39.0 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 49.7 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2$ ), 66.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 123.4 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.2 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.3 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 128.5 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.1 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.9 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.2 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 166.3 (s, 2 C,  $\text{CON}$ ), 167.7 (s, 1 C,  $\text{CONCH}_3$ ), 168.4 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ ,  $M = 366.37 \text{ g mol}^{-1}$

ber.: C 65.57 % H 4.95 % N 7.65 %

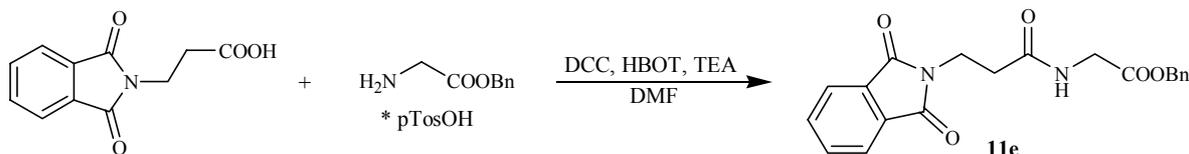
gef.: C 65,53 % H 5.40 % N 7.92 %

Versuch 25

### 2-[3-(Phthalimido)propanoamino]essigsäurebenzylester (**11e**)

Pht- $\beta$ Ala-Gly-OBn

(P3-21OBn)



Nach AAV 3 wurden 4.38 g (20.0 mmol) *N*-Phthaloyl- $\beta$ -alanin **1b**, 6.74 g (20.0 mmol) Glycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **7a**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 3.85 g (10.5 mmol, 52.5 %) Pht- $\beta$ Ala-Gly-OBn **11e** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 129 - 131 °C

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 2.67 (t,  $^3J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 3.99 (t,  $^3J = 7.1 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.05 (d,  $^3J = 5.2 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 5.12 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.30 (br. t, 1 H,  $\text{NH}$ ), 7.31 (br. m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.67 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.81 m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 33.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 34.4 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 41.4 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 67.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 123.3 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.3 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.5 (d, 1 C,

$C_{q_{arom}}$ , 128.6 (s, 2 C,  $CH_{arom}$ ), 132.0 (d, 2 C,  $C_{q_{arom}}$ ), 134.0 (s, 2 C,  $CH_{arom}$ ), 135.1 (d, 1 C,  $CH_{arom}$ ), 168.1 (s, 2 C, CON), 169.7 (s, 1 C, CONH), 169.9 (s, 1 C,  $CO_2$ ).

**Elementaranalyse:**  $C_{20}H_{18}N_2O_5$ ,  $M = 366.37 \text{ g mol}^{-1}$

ber.: C 65.57 % H 4.95 % N 7.65 %

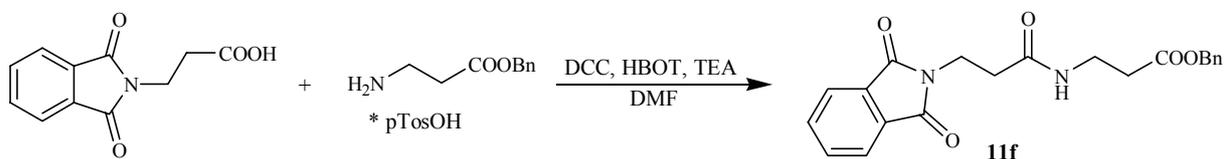
gef.: C 65.46 % H 4.92 % N 8.05 %

Versuch 26

## 2-[3-(Phthalimido)propanoylamino]propionsäurebenzylester (**11f**)

### Pht- $\beta$ Ala- $\beta$ Ala-OBn

(TH-hein1284a)



Nach AAV 3 wurden 4.38 g (20.0 mmol) *N*-Phthaloyl- $\beta$ -alanin **1b**, 7.02 g (20.0 mmol)  $\beta$ -Alaninbenzylester-*p*-toluolsulfonat **7b**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 5.93 g (15.6 mmol, 78 %) Pht- $\beta$ Ala- $\beta$ Ala-OBn **11f** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 127 - 128 °C

**$^1H$ -NMR:** (300 MHz,  $CDCl_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 2.31 (t,  $^3J = 6.9 \text{ Hz}$ , 2 H,  $CH_2CON$ ), 2.41 (t,  $^3J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2 H,  $CH_2CO_2$ ), 3.21 (dt,  $^3J = 5.9, 6.8 \text{ Hz}$ , 2 H,  $NHCH_2$ ), 3.79 (t,  $^3J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2 H,  $NCH_2$ ), 5.01 (s, 2 H,  $CH_2Ph$ ), 5.97 (br. t, 1 H, NH), 7.32 (br. m, 5 H,  $H_{arom}$ ), 7.72 (m, 2 H,  $H_{arom}$ ), 7.78 (m, 2 H,  $H_{arom}$ ).

**$^{13}C$ -NMR:** (75.5 MHz,  $CDCl_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 31.7 (t, 1 C,  $CH_2CON$ ), 34.3 (t, 1 C,  $CH_2CO_2$ ), 34.8 (t, 1 C,  $NHCH_2$ ), 39.0 (t, 1 C,  $NCH_2$ ), 66.4 (t, 1 C,  $CH_2Ph$ ), 123.3 (d, 2 C,  $CH_{arom}$ ), 128.2 (s, 2 C,  $CH_{arom}$ ), 128.4 (d, 1 C,  $C_{q_{arom}}$ ), 128.5 (s, 2 C,  $CH_{arom}$ ), 131.9 (d, 2 C,  $C_{q_{arom}}$ ), 134.0 (s, 2 C,  $CH_{arom}$ ), 135.8 (d, 1 C,  $CH_{arom}$ ), 168.1 (s, 2 C, CON), 169.7 (s, 1 C, CONH), 173.2 (s, 1 C,  $CO_2$ ).

## Versuch 27

4-[3-(Phthalimido)propanoylamino]buttersäurebenzylester (**11g**)Pht- $\beta$ Ala- $\gamma$ Abu-OBn

P3-23OBn)



Nach AAV 3 wurden 4.38 g (20.0 mmol) *N*-Phthaloyl- $\beta$ -alanin **1b**, 7.31 g (20.0 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7c**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 7.13 g (18.1 mmol, 90 %) Pht- $\beta$ Ala- $\gamma$ Abu-OBn **11g** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 122 - 123 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 1.80 (quin.,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.36 (t,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.55 (t,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.25 (dt,  $^3\text{J} = 5.9, 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.95 (t,  $^3\text{J} = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.01 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.97 (br. t, 1 H, NH), 7.32 (br. m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.67 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.81 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 33.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 33.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 34.2 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 34.6 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 66.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 122.7 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.2 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.4 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 128.5 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.6 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.8 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.8 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 167.3 (s, 2 C, CON), 169.5 (s, 1 C, CONH), 172.82 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

**Elementaranalyse**:  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ ,  $M = 394.43 \text{ g mol}^{-1}$

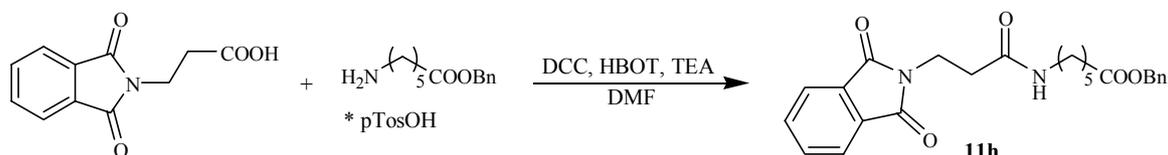
ber.: C 66.99 % H 5.62 % N 7.10 %

gef.: C 67.47 % H 5.66 % N 7.27 %

## Versuch 28

**6-[3-(Phthalimido)propanoylamino]hexansäurebenzylester (11h)****Pht-βAla-εAca-OBn**

(P3-25OBn)



Nach AAV 3 wurden 4.38 g (20.0 mmol) *N*-Phthaloyl-β-alanin **1b**, 7.87 g (20.0 mmol) 6-Aminohexansäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7d**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 6.03 g (14.3 mmol, 71.5 %) Pht-βAla-εAca-OBn **11h** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 127 - 129 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.27 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.44 (quin., <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.60 (quin., <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.58 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.18 (dt, <sup>3</sup>J = 5.9, 6.8 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.97 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.09 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.72 (br. t, 1 H, NH), 7.33 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.67 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.82 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

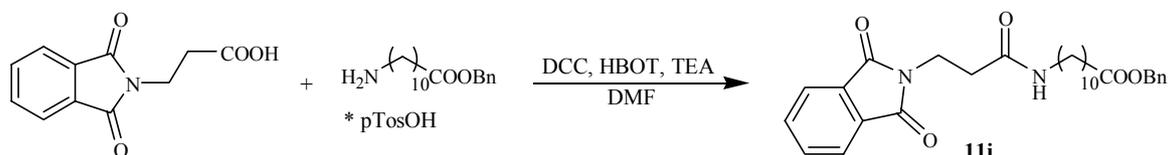
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 24.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 34.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 34.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 34.9 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 39.2 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 66.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 123.3 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.7 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.2 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.0 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.0 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 136.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 168.1 (s, 2 C, CON), 169.5 (s, 1 C, CONH), 173.4 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 29

11-[3-(Phthalimido)propanoylamino]undecansäurebenzylester (**11i**)Pht- $\beta$ Ala-Auda-OBn

(P4-14.hein0491)



Nach AAV 3 wurden 4.38 g (20.0 mmol) *N*-Phthaloyl- $\beta$ -alanin **1b**, 9.27 g (20.0 mmol) 11-Aminoundecansäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7e**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 6.80 g (13.7 mmol, 68.5 %) Pht- $\beta$ Ala-Auda-OBn **11i** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 123 - 124 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.15-1.54 (br. m, 16 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.27 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.44 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.00 (dt,  $^3J = 5.9, 6.9$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.82 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.02 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.27 (br. m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.70 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.76 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 24.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 26.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 32.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 33.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 34.0 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 34.2 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 38.5 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 65.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 122.5 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.5 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.5 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 128.0 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.5 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.6 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.8 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 167.2 (s, 2 C,  $\text{CON}$ ), 169.1 (s, 1 C,  $\text{CONH}$ ), 172.5 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

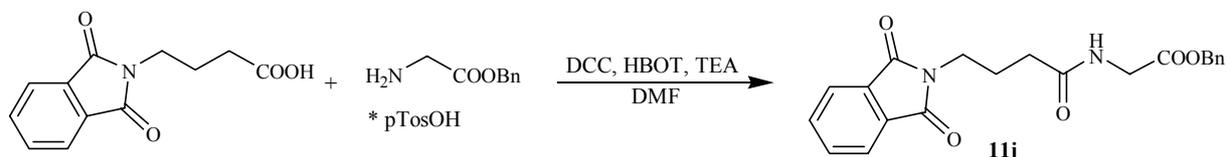
**Elementaranalyse**:  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ ,  $M = 492.62 \text{ g mol}^{-1}$

ber.:	C 70.71 %	H 7.37 %	N 5.69 %
gef.:	C 70.12 %	H 7.91 %	N 6.00 %

## Versuch 30

2-[4-(Phthalimido)butanoylamino]essigsäurebenzylester (**11j**)Pht- $\gamma$ Abu-Gly-OBn

(P3-31OBn)



Nach AAV 3 wurden 4.66 g (20.0 mmol) *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **1c**, 6.75 g (20.0 mmol) Glycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **7a**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 6.50 g (17.1 mmol, 86.5 %) Pht- $\gamma$ Abu-Gly-OBn **11j** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 134 - 136 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

$\delta$  (ppm) = 2.03 (quin., <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.26 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.75 (t, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 4.07 (d, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 5.16 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.60 (br. t, 1 H, NH), 7.33 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.77 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.83 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

$\delta$  (ppm) = 25.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 37.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 41.4 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 67.2 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>Ph), 123.3 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.4 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.5 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.6 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.9 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.1 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 168.7 (s, 2 C, CON), 169.8 (s, 1 C, CONH), 172.3 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, M = 380.40 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 66.31 % H 5.30 % N 7.36 %

gef.: C 66.65 % H 5.81 % N 8.07 %

## Versuch 31

3-[4-(Phthalimido)butanoylamino]propionsäurebenzylester (**11k**)Pht- $\gamma$ Abu- $\beta$ Ala-OBn

(P3-32OBn)



Nach AAV 3 wurden 4.66 g (20.0 mmol) *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **1c**, 7.02 g (20.0 mmol)  $\beta$ -Alaninbenzylester-*p*-toluolsulfonat **7b**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 5.96 g (15.1 mmol, 75.5 %) Pht- $\gamma$ Abu- $\beta$ Ala-OBn **11k** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 110 - 111 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 1.98 (quin.,  $^3J = 6.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.13 (t,  $^3J = 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.53 (t,  $^3J = 6.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.47 (dt,  $^3J = 6.0, 6.3$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.64 (t,  $^3J = 6.3$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.08 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.28 (br. t, 1 H, NH), 7.27 (br. m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.64 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.77 m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ .

**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

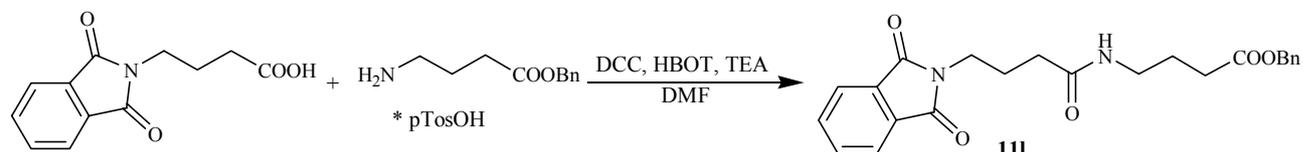
$\delta$  (ppm) = 25.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 34.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 34.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 35.4 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 37.6 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 66.9 (t, 2 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 123.7 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.7 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.7 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 129.0 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.4 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 134.4 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.1 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 169.0 (s, 2 C, CON), 172.2 (s, 1 C, CONH), 172.8 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

## Versuch 32

## 4-[4-(Phthalimido)butanoylamino]buttersäurebenzylester (111)

Pht- $\gamma$ Abu- $\gamma$ Abu-OBn

(P3-33OBn)



Nach AAV 3 wurden 4.66 g (20.0 mmol) *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **1c**, 7.31 g (20.0 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7c**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 3.91 g (9.60 mmol, 48 %) Pht- $\gamma$ Abu- $\gamma$ Abu-OBn **111** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 88 °C **$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 1.78 (quin.,  $^3J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.92 (quin.,  $^3J = 6.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.10 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.34 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.18 (dt,  $^3J = 6.2, 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.63 (t,  $^3J = 6.2$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.03 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.19 (br. t, 1 H, NH), 7.25 (br. m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.62 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.74 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

 **$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 24.6 (t, 2 C,  $\text{CH}_2$ ), 24.8 (t, 2 C,  $\text{CH}_2$ ), 31.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 33.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 37.1 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 38.8 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 66.2 (t, 2 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 123.2 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.1 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.1 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 128.5 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.9 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.9 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.8 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 168.5 (s, 2 C, CON), 171.9 (s, 1 C, CONH), 173.0 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

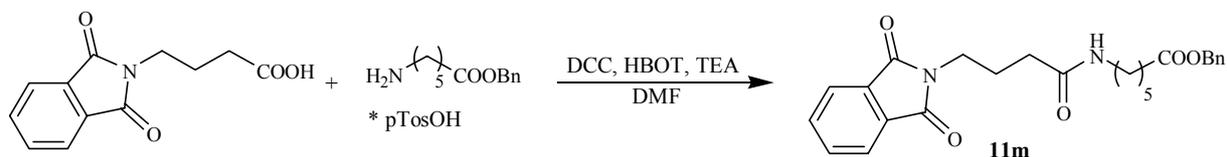
**Elementaranalyse**:  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ ,  $M = 408.45 \text{ g mol}^{-1}$ 

ber.:	C 67.63 %	H 5.92 %	N 6.86 %
gef.:	C 67.25 %	H 6.28 %	N 6.96 %

## Versuch 33

6-[4-(Phthalimido)butanoylamino]hexansäurebenzylester (**11m**)Pht- $\gamma$ Abu- $\varepsilon$ Aca-OBn

(P3-35OBn)



Nach AAV 3 wurden 4.66 g (20.0 mmol) *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **1c**, 7.87 g (20.0 mmol) 6-Aminohexansäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7d**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 5.32 g (12.2 mmol, 61 %) Pht- $\gamma$ Abu- $\varepsilon$ Aca-OBn **11m** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 92 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 1.34 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.48-1.67 (m, 6 H,  $3 \cdot \text{CH}_2$ ), 2.00 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.34 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.19 (dt,  $^3J = 5.9, 6.9$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.71 (t,  $^3J = 6.2$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.08 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.98 (br. t, 1 H, NH), 7.32 (br. m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.69 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.82 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 24.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 25.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 26.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 29.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 30.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 34.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 37.2 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 39.3 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 66.1 (t, 2 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 123.3 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.2 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.2 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 128.5 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.0 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 134.1 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.4 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 168.7 (s, 2 C, CON), 171.8 (s, 1 C, CONH), 173.4 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

## Versuch 34

11-[4-(Phthalimido)butanoylamino]undecansäurebenzylester (**11n**)Pht- $\gamma$ Abu-Auda-OBn

(P4-15.hein0492)



Nach AAV 3 wurden 4.66 g (20.0 mmol) *N*-Phthaloyl- $\gamma$ -aminobuttersäure **1c**, 9.27 g (20.0 mmol) 11-Aminoundecansäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7e**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 8.83 g (17.3 mmol, 86.5 %) Pht- $\gamma$ Abu-Auda-OBn **11n** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 90 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.19-1.36 (br. m, 14 H, 6·CH<sub>2</sub>), 1.53 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.86 (quin., <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.10 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CONH), 2.27 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.96 (dt, <sup>3</sup>J = 6.0, 6.9 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.60 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.02 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.27 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.46 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1 H, NH), 7.71 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.77 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 24.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 24.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 32.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 33.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 37.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 38.5 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 65.1 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>Ph), 122.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.4 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.5 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 127.9 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.5 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.6 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 167.5 (s, 2 C, CON), 171.0 (s, 1 C, CONH), 172.4 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

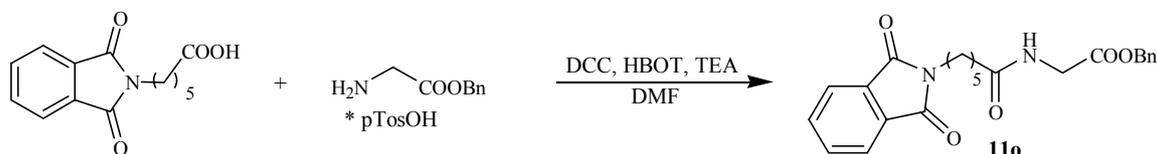
**Elementaranalyse:** C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, M = 506.64 g mol<sup>-1</sup>

ber.:	C 71.12 %	H 7.56 %	N 5.53 %
gef.:	C 71.14 %	H 7.67 %	N 5.97 %

## Versuch 35

2-[6-(Phthalimido)hexanoylamino]essigsäurebenzylester (**11o**)Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-OBn

(TH-hein1285)



Nach AAV 3 wurden 5.22 g (20.0 mmol) 6-Phthalimidohexansäure **1d**, 6.74 g (20.0 mmol) Glycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **7a**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 5.07 g (12.4 mmol, 75.5 %) Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-OBn **11o** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 114 - 117 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.28 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.58 (m, 4 H, 2·CH<sub>2</sub>), 2.14 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.36 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.88 (d, <sup>3</sup>J = 2 Hz, NCH<sub>2</sub>), 5.03 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.24 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.42 (t, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1 H, NH), 7.64 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.73 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 24.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 37.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 40.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 66.0 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>Ph), 122.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.6 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.7 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.0 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.5 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.4 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 167.7 (s, 2 C, CON), 169.4 (s, 1 C, CONH), 172.8 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse**: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> \* 0.5 H<sub>2</sub>O<sup>[\*]</sup>, M = 417.46 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 66.17 % H 6.04 % N 6.71 %

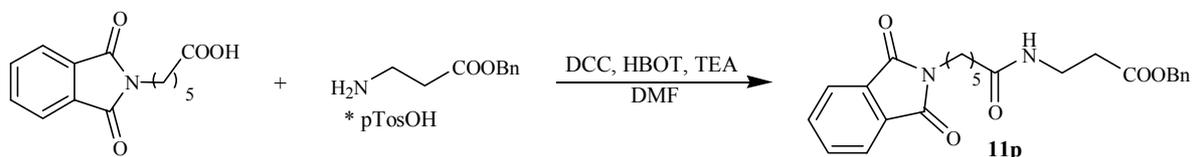
gef.: C 66.28 % H 5.96 % N 7.36 %

\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 0.5 Äquivalente Kristallwasser enthält.

## Versuch 36

3-[6-(Phthalimido)hexanoylamino]propionsäurebenzylester (**11p**)Pht- $\epsilon$ Aca- $\beta$ Ala-OBn

(P3-52OBn)



Nach AAV 3 wurden 5.22 g (20.0 mmol) 6-Phthalimidohexansäure **1d**, 7.03 g (20.0 mmol)  $\beta$ -Alaninbenzylester-*p*-toluolsulfonat **7b**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 4.98 g (11.8 mmol, 59 %) Pht- $\epsilon$ Aca- $\beta$ Ala-OBn **11p** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 92 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 1.34 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.66 (m, 4 H,  $2 \cdot \text{CH}_2$ ), 2.10 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.56 (t,  $^3J = 6.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.49 (dt,  $^3J = 5.9, 6.0$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.65 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.12 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.97 (br. t, 1 H, NH), 7.33 (br. m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.68 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.82 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

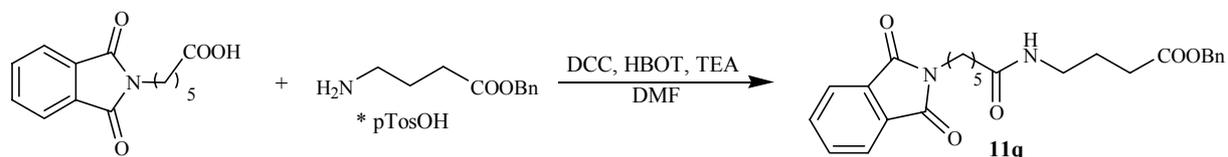
**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 25.0 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 26.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 34.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 34.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 36.4 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 37.7 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 66.5 (t, 2 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 123.1 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.2 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.4 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 128.6 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.1 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.9 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.6 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 168.4 (s, 2 C, CON), 172.4 (s, 1 C, CONH), 172.6 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

## Versuch 37

4-[6-(Phthalimido)hexanoylamino]buttersäurebenzylester (**11q**)Pht- $\epsilon$ Aca- $\gamma$ Abu-OBn

(P4-12.hein0489)



Nach AAV 3 wurden 5.22 g (20.0 mmol) 6-Phthalimidohexansäure **1d**, 7.31 g (20.0 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7c**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 7.07 g (16.2 mmol, 81 %) Pht- $\epsilon$ Aca- $\gamma$ Abu-OBn **11q** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 84 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.26 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.55 (m, 4 H, 2·CH<sub>2</sub>), 1.68 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.05 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.09 (dt, <sup>3</sup>J = 6.0, 6.8 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.55 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.02 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.26 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.43 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH), 7.67 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.75 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 24.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 24.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 30.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 35.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 37.1 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 37.7 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 65.3 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>Ph), 122.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.5 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 127.9 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.4 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 167.5 (s, 2 C, CON), 172.2 (s, 1 C, CONH), 172.3 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

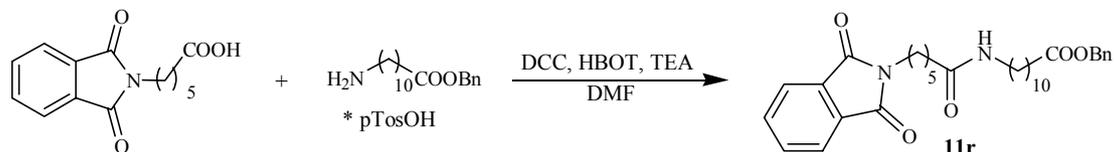
**Elementaranalyse:** C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, M = 436.51 g mol<sup>-1</sup>

ber.:	C 68.79 %	H 6.47 %	N 6.42 %
gef.:	C 69.40 %	H 6.47 %	N 6.19 %

## Versuch 38

11-[6-(Phthalimido)hexanoylamino]undecansäurebenzylester (**11r**)Pht- $\epsilon$ Aca-Auda-OBn

(P4-16.hein0493)



Nach AAV 3 wurden 5.22 g (20.0 mmol) 6-Phthalimidohexansäure **1d**, 9.27 g (20.0 mmol) 11-Aminoundecansäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7e**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 6.37 g (11.9 mmol, 81 %) Pht- $\epsilon$ Aca-Auda-OBn **11r** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 101 - 103 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.18–1.36 (br. m, 16 H, 8·CH<sub>2</sub>), 1.50–1.61 (br. m, 6 H, 3·CH<sub>2</sub>), 2.06 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.26 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.02 (dt, <sup>3</sup>J = 5.4, 6.9 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.56 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.00 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.26 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.67 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.75 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

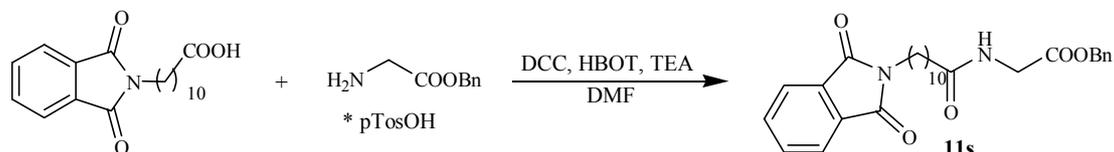
$\delta$  (ppm) = 24.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 24.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 35.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 37.1 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 38.6 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 65.2 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>Ph), 122.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.4 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.5 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 127.9 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.4 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.7 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 167.5 (s, 2 C, CON), 172.3 (s, 1 C, CONH), 172.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 39

2-[11-(Phthalimido)undecanoylamino]essigsäurebenzylester (**11s**)

## Pht-Auda-Gly-OBn

(P3-101OBn)



Nach AAV 3 wurden 6.63 g (20.0 mmol) 11-Phthalimidoundecansäure **1e**, 6.75 g (20.0 mmol) Glycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **7a**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 6.80 g (14.2 mmol, 71 %) Pht-Auda-Gly-OBn **11s** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 95 °C**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.24–1.30 (br. m, 12 H, 6·CH<sub>2</sub>), 1.55–1.64 (m, 4 H, 2·CH<sub>2</sub>), 2.20 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.65 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 4.06 (d, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 5.17 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.92 (br. t, 1 H, NH), 7.33 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.68 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.82 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 25.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 36.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 38.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 41.3 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 67.1 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>Ph), 123.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.3 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.5 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.6 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.1 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.8 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.1 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 168.4 (s, 2 C, CON), 170.0 (s, 1 C, CONH), 173.3 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse**: C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> \* 0.5 H<sub>2</sub>O<sup>[\*]</sup>, M = 487.60 g mol<sup>-1</sup>

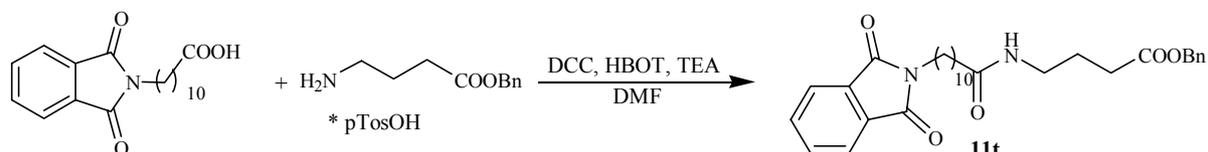
ber.:	C 68.97 %	H 7.24 %	N 5.75 %
gef.:	C 68.75 %	H 7.51 %	N 6.66 %

\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 0.5 Äquivalente Kristallwasser enthält.

## Versuch 40

4-[11-(Phthalimido)undecanoylamino]buttersäurebenzylester (**11t**)Pht-Auda- $\gamma$ Abu-OBn

(TH-V132-hein1049)



Nach AAV 3 wurden 8.29 g (25.0 mmol) 11-Phthalimidoundecansäure **1e**, 9.14 g (25.0 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7c**, 3.88 g (25.0 mmol) HBOT, 3.85 ml (25.0 mmol) Triethylamin und 5.16 g (25.0 mmol) DCC in 180 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 6.85 g (13.5 mmol, 54 %) Pht-Auda- $\gamma$ Abu-OBn **11t** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 95 - 97 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.23–1.28 (br. m, 12 H, 6·CH<sub>2</sub>), 1.56–1.67 (m, 6 H, 3·CH<sub>2</sub>), 2.09 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.39 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.25 (dt, <sup>3</sup>J = 5.9, 6.8 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.64 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.09 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.65 (br. t, 1 H, NH), 7.32 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.67 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.81 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

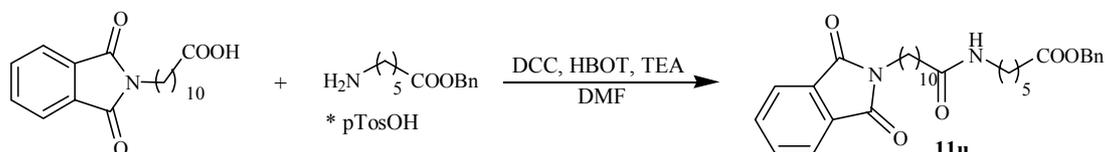
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 24.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.3 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>), 31.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 34.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 36.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 38.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 38.8 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 66.4 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>Ph), 123.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.2 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.4 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.6 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.2 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.8 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 168.5 (s, 2 C, CON), 173.2 (s, 1 C, CONH), 176.4 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 41

6-[11-(Phthalimido)undecanoylamino]hexansäurebenzylester (**11u**)Pht-Auda- $\epsilon$ Aca-OBn

(P3-105OBn)



Nach AAV 3 wurden 6.63 g (20.0 mmol) 11-Phthalimidoundecansäure **1e**, 7.87 g (20.0 mmol) 6-Aminohexansäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7d**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 9.45 g (17.7 mmol, 88.5 %) Pht-Auda- $\epsilon$ Aca-OBn **11u** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 100 - 101 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.24–1.63 (br. m, 22 H, 11·CH<sub>2</sub>), 2.11 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.34 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.20 (dt, <sup>3</sup>J = 5.9, 7.0 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.64 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.09 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.44 (br. t, 1 H, NH), 7.33 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.68 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.82 m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

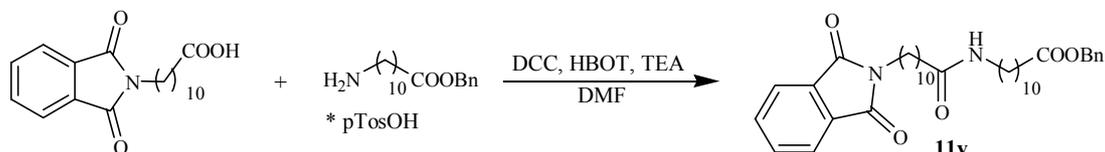
$\delta$  (ppm) = 24.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.2 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>), 29.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 34.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 36.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 38.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 39.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 66.1 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>Ph), 123.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.8 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.2 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.2 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.8 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 136.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 168.5 (s, 2 C, CON), 173.0 (s, 1 C, CONH), 173.4 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 42

## 11-[11-(Phthalimido)undecanoylamino]undecansäurebenzylester (11v)

## Pht-Auda-Auda-OBn

(P3-1010OBn)



Nach AAV 3 wurden 6.63 g (20.0 mmol) 11-Phthalimidoundecansäure **1e**, 9.27 g (20.0 mmol) 11-Aminoundecansäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7e**, 3.10 g (20.0 mmol) HBOT, 2.80 ml (20.0 mmol) Triethylamin und 4.13 g (20.0 mmol) DCC in 120 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 8.15 g (13.5 mmol, 67.5 %) Pht-Auda-Auda-OBn **11v** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 89 - 92 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.24–1.29 (br. m, 24 H, 12·CH<sub>2</sub>), 1.56–1.66 (m, 8 H, 4·CH<sub>2</sub>), 2.11 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.34 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.19 (dt, <sup>3</sup>J = 6.2, 7.1 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.65 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.09 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.41 (br. t, 1 H, NH), 7.32 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.67 (dd, <sup>3</sup>J = 5.5, <sup>4</sup>J = 3.0 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.82 (dd, <sup>3</sup>J = 5.5, <sup>4</sup>J = 3.0 Hz, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

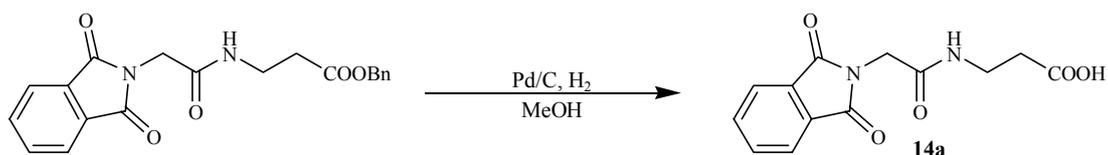
$\delta$  (ppm) = 24.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.2 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>), 29.2 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>), 29.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 31.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 34.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 36.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 38.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 39.5 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 66.1 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>Ph), 123.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.8 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.2 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.2 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.8 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 136.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 168.4 (s, 2 C, CON), 173.0 (s, 1 C, CONH), 173.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## 6.3.4 Synthese der Phthaloyldipeptide

Versuch 43

N-Phthaloylglycyl- $\beta$ -alanin (**14a**)Pht-Gly- $\beta$ Ala-OH

(TH-V142-hein1120)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (5.46 mmol) Pht-Gly- $\beta$ Ala-OBn **11a** 1.35 g (4.90 mmol, 90 %) Pht-Gly- $\beta$ Ala -OH **14a** als farblosen Feststoff.

Schmelzpunkt : 184 - 185 °C

 $^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 2.35 (t,  $^3J = 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.29 (dt,  $^3J = 5.9, 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.18 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.76 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.82 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.20 (t,  $^3J = 5.6$  Hz, 1 H, NH).

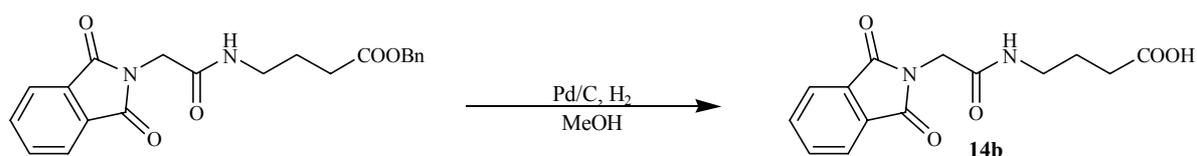
 $^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 33.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 34.8 (t, 1 C,  $\text{NDCH}_2$ ), 40.4 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 122.8 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.7 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.9 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 165.1 (s, 2 C, CON), 167.1 (s, 1 C, CONH), 172.6 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

Versuch 44

4-(N-Phthaloylglycyl)aminobuttersäure (**14b**)Pht-Gly- $\gamma$ Abu-OH

(P3-13)



Nach AAV 4 erhielt man aus Pht-Gly- $\gamma$ Abu-OBn **11b** 2.00 g (5.30 mmol) 1.40 g (4.85 mmol, 91.5 %) Pht-Gly- $\gamma$ Abu-OH **14b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 213 - 214 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.60 (quin., 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.11 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.04 (dt,  $^3J = 5.1$ , 6.6, Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.11 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.41 (t,  $^3J = 5.1$  Hz, 1 H, NH), 7.53 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.65 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 23.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 30.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 32.9 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 37.7 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 122.2 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.2 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.1 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 165.4 (s, 2 C, CON), 166.7 (s, 1 C, CONH), 173.9 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

**IR**: (CsI)

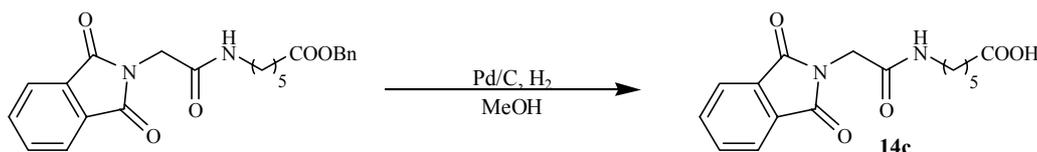
$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3297, 2930, 1778, 1729, 1714, 1658, 1461, 1421, 1089, 807, 722, 716, 676

*Versuch 45*

### 6-(*N*-Phthaloylglycyl)aminohexansäure (**14c**)

#### Pht-Gly- $\epsilon$ Aca-OH

(TH-V87-hein0506)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.88 mmol) Pht-Gly- $\epsilon$ Aca-OBn **11c** 1.25 g (3.93 mmol, 80.5 %) Pht-Gly- $\epsilon$ Aca-OH **14c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 140 - 141 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Aceton- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.30 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.45-1.64 (m, 4 H,  $2 \cdot \text{CH}_2$ ), 2.22 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 4.13 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.46 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.88 (br. m, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Aceton- $\text{d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 24.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 25.2 (t, 2 C,  $\text{CH}_2$ ), 30.0 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2$ ), 34.0 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 39.3 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 124.1 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.6 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 135.6 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 168.9 (s, 2 C,  $\text{CON}$ ), 169.0 (s, 1 C,  $\text{CONH}$ ), 177.7 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

**IR:** (CsI)

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3293, 2936, 1777, 1733, 1711, 1656, 1627, 1564, 1468, 1421, 1089, 803, 745, 716, 686

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ ,  $M = 318.33 \text{ g mol}^{-1}$

ber.: C 60.37 % H 5.70 % N 8.80 %

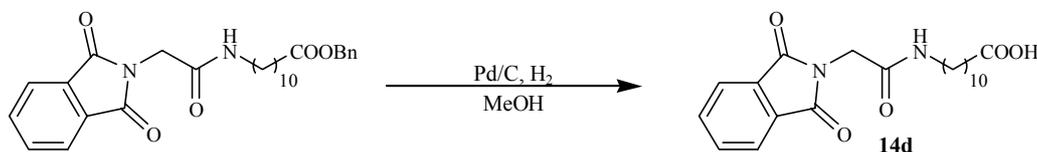
gef.: C 60.76 % H 5.82 % N 7.11 %

Versuch 46

### 11-(*N*-Phthaloylglycyl)aminoundecansäure (**14d**)

**Pht-Gly-Auda-OH**

(TH-V147-hein1201)



Nach AAV 4 erhielt man aus 1.30 g (2.70 mmol) Pht-Gly-Auda-OBn **11d** 1.02 g (2.63 mmol, 97 %) Pht-Gly-Auda-OBn **14d** als hellgelben Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 160 - 162 °C

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.20-1.56 (br. m, 16 H, 8  $\text{CH}_2$ ), 2.13 (t,  $^3\text{J} = 7.4 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.37 (dt,  $^3\text{J} = 6.2, 6.8 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.17 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.72 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.80 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.94 (t,  $^3\text{J} = 6.4 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NH}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 25.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 26.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 33.5 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2$ ), 33.3 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 38.8 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 122.7 (d, 2 C,

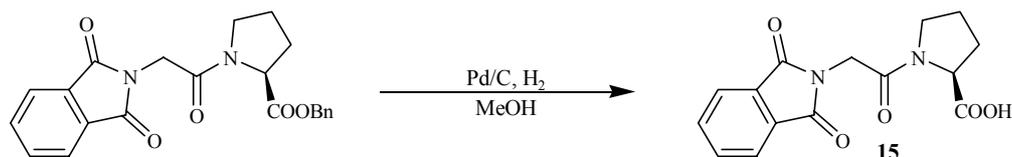
CH<sub>arom</sub>), 133.7 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 135.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 167.2 (s, 2 C, CON), 172.4 (s, 1 C, CONH), 174.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

*Versuch 47*

**N-Phthaloylglycyl-L-prolin (15)**

**Pht-Gly-Pro-OH**

(TH-V146-hein1193)



Nach AAV 4 erhielt man aus 13.0 g (33.1 mmol) Pht-Gly-Pro-OBn **12** 9.60 g (31.8 mmol, 96 %) Pht-Gly-Pro-OH **15** als gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 112 - 114 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.82-2.23 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.66 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.26 (m, 1 H, CH), 4.42 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.72 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.78 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

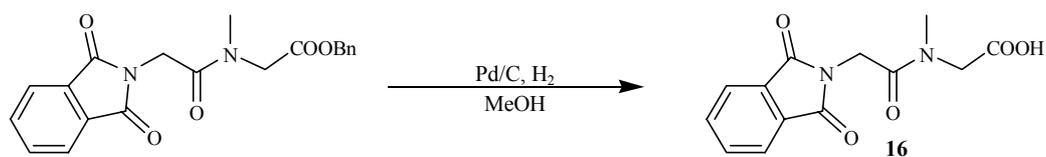
δ (ppm) = 24.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 39.6 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 46.5 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 59.6 (d, 1 C, CH), 123.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.0 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.1 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 165.9 (s, 2 C, CON), 167.8 (s, 1 C, CONH), 173.8 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

*Versuch 48*

**N-Phthaloylglycylsarcosin (16)**

**Pht-Gly-Sar-OH**

(V158-hein1305)



Nach AAV 4 erhielt man aus 32.0 g (87.0 mmol) Pht-Gly-Sar-OBn **13** 15.7 g (56.8 mmol, 65 %) Pht-Gly-Sar-OH **16** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 128 - 129 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 3.11 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4.48 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.68 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.77 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 35.0 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 38.7 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 49.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 122.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.8 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 165.8 (s, 2 C, CON), 167.2 (s, 1 C, CONCH<sub>3</sub>), 170.0 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, M = 276.25 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 56.52 % H 4.38 % N 10.14 %

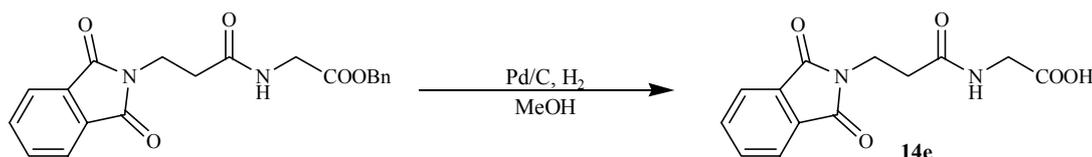
gef.: C 53.316 % H 5.32 % N 10.47 %

*Versuch 49*

### 2-[3-(Phthalimido)propanoylamino]essigsäure (**14e**)

#### Pht-βAla-Gly-OH

(P3-21)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (5.45 mmol) Pht-βAla-Gly-OBn **11e** 1.45 g (5.23 mmol, 96 %) Pht-βAla-Gly-OH **14e** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt :** 200 - 202 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

δ (ppm) = 2.87 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 4.06 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 4.14 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 7.17 (br. t, 1 H, NH), 7.77 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.85 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TFA)

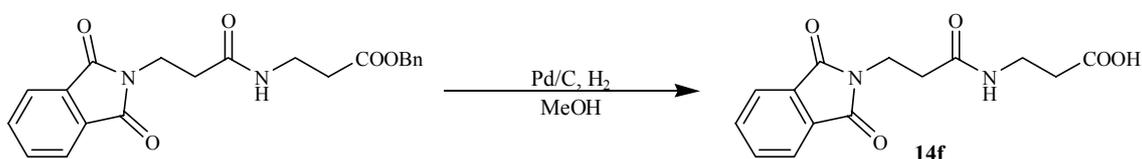
$\delta$  (ppm) = 32.5 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CON}$ ), 34.4 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 41.5 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 124.1 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.1 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 135.1 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 169.7 (s, 2 C, CON), 174.9 (s, 1 C, CONH), 175.0 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

Versuch 50

### 2-[3-(Phthalimido)propanoylamino]propionsäure (**14f**)

Pht- $\beta$ Ala- $\beta$ Ala-OH

(TH-hein1284)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (5.26 mmol) Pht- $\beta$ Ala- $\beta$ Ala-OBn **11f** 1.36 g (4.64 mmol, 88 %) Pht- $\beta$ Ala- $\beta$ Ala-OH **14f** als farblosen Feststoff.

Schmelzpunkt : 226 °C

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 2.31 (t,  $^3\text{J} = 6.9$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.41 (t,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.21 (dt,  $^3\text{J} = 5.9, 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.79 (t,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.72 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.78 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.91 (t,  $^3\text{J} = 5.4$  Hz, 1 H, NH).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 33.5 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CON}$ ), 33.9 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2$ ), 34.2 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 34.6 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 122.7 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.6 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.8 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 167.31 (s, 2 C, CON), 169.5 (s, 1 C, CONH), 172.8 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

Elementaranalyse:  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ ,  $M = 290.28 \text{ g mol}^{-1}$

ber.: C 57.93 % H 4.86 % N 9.65 %

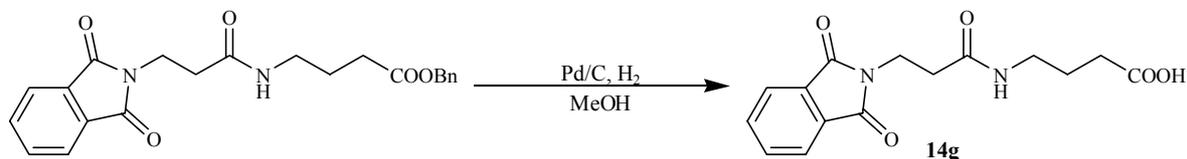
gef.: C 57.23 % H 4.86 % N 9.74 %

## Versuch 51

## 4-[3-(Phthalimido)propanoylamino]buttersäure (14g)

Pht- $\beta$ Ala- $\gamma$ Abu-OH

(P3-23)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (5.10 mmol) Pht- $\beta$ Ala- $\gamma$ Abu-OBn **11g** 1.50 g (4.88 mmol, 96 %) Pht- $\beta$ Ala- $\gamma$ Abu-OH **14g** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 153 - 154 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.61 (quin., <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.13 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.42 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.06 (dt, <sup>3</sup>J = 5.7, 6.8 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.81 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 6.89 (br. t, 1 H, NH), 7.55 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.66 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

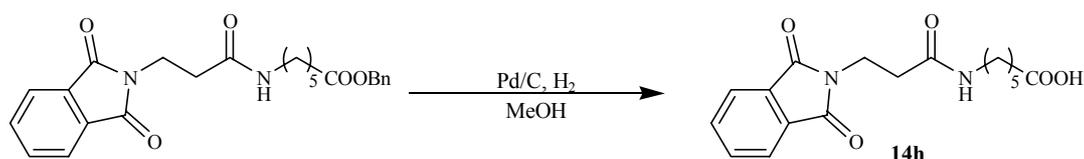
$\delta$  (ppm) = 24.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 31.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 34.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 38.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 39.9 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 122.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.7 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 167.7 (s, 2 C, CON), 169.8 (s, 1 C, CONH), 175.0 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 52

## 6-[3-(Phthalimido)propanoylamino]hexansäure (14h)

Pht- $\beta$ Ala- $\epsilon$ Aca-OH

(P4-03.hein0481)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.75 mmol) Pht- $\beta$ Ala- $\epsilon$ Aca-OBn **11h** 1.49 g (4.47 mmol, 94 %) Pht- $\beta$ Ala- $\epsilon$ Aca-OH **14h** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 135 - 136 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.20 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.36 (quin.,  $^3J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.48 (quin.,  $^3J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.13 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.46 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.03 (dt,  $^3J = 6.0, 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.86 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.29 (t, 1 H, NH), 7.66 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.75 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 23.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 25.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 30.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 33.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 34.0 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 38.5 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 122.5 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.5 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.4 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 167.3 (s, 2 C, CON), 169.3 (s, 1 C, CONH), 174.8 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

**Elementaranalyse**:  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ ,  $M = 332.36 \text{ gmol}^{-1}$

ber.: C 61.44 % H 6.07 % N 8.43 %

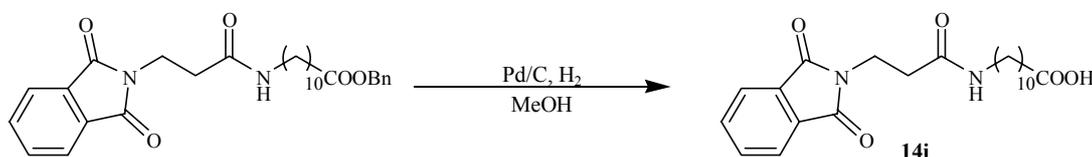
gef.: C 62.00 % H 6.32 % N 8.61 %

*Versuch 53*

### 11-[3-(Phthalimido)propanoylamino]undecansäure (**14i**)

Pht- $\beta$ Ala-Auda-OH

(P4-14.hein0536)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.03 mmol) Pht- $\beta$ Ala-Auda-OBn **11i** 1.51 g (3.76 mmol, 93 %) Pht- $\beta$ Ala-Auda-OH **14i** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 137 - 138 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.15-1.51 (br. m, 16 H, 8 CH<sub>2</sub>), 2.14 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.47 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.99 (dt, <sup>3</sup>J = 5.9, 6.8 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.83 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.56 (t, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 1 H, NH), 7.68 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.75 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 23.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 32.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 33.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 33.3 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 37.7 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 121.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 130.6 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 132.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 166.4 (s, 2 C, CON), 168.3 (s, 1 C, CONH), 173.9 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, M = 402.49 g mol<sup>-1</sup>

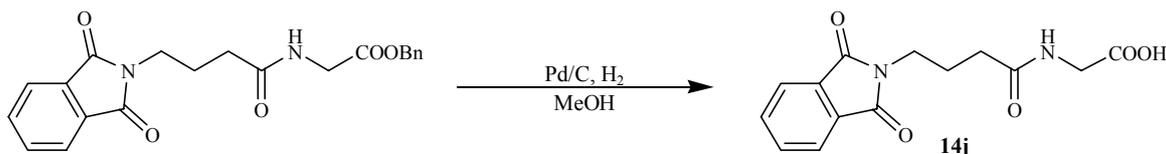
ber.:	C 65.65 %	H 7.51 %	N 6.96 %
gef.:	C 65.08 %	H 7.45 %	N 6.93 %

### Versuch 54

#### 2-[4-(Phthalimido)butanoylamino]essigsäure (**14j**)

##### Pht-γAbu-Gly-OH

(P3-31)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (5.27 mmol) Pht-γAbu-Gly-OBn **11j** 1.52 g (5.15 mmol, 98 %) Pht-γAbu-Gly-OH **14j** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt :** 164 - 167 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

δ (ppm) = 2.06 (quin., <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.45 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.81 (t, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 4.19 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 7.45 (br. t, 1 H, NH), 7.78 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.87 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TFA)

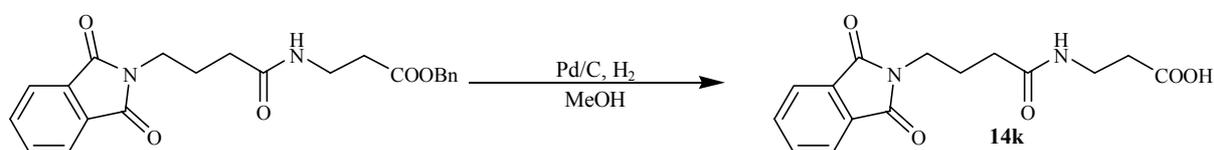
$\delta$  (ppm) = 24.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 32.9 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CON}$ ), 37.0 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 41.6 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 124.0 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.2 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 135.1 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 170.4 (s, 2 C, CON), 175.2 (s, 1 C, CONH), 176.3 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

Versuch 55

### 3-[4-(Phthalimido)butanoylamino]propionsäure (**14k**)

Pht- $\gamma$ Abu- $\beta$ Ala-OH

(P3-32)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (5.24 mmol) Pht- $\gamma$ Abu- $\beta$ Ala-OBn **11k** 1.46 g (4.79 mmol, 91 %) Pht- $\gamma$ Abu- $\beta$ Ala-OH **14k** als farblosen Feststoff.

Schmelzpunkt : 136 - 137 °C

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TFA)

$\delta$  (ppm) = 2.03 (quin.,  $^3\text{J} = 5.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.39 (t,  $^3\text{J} = 6.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.73 (t,  $^3\text{J} = 4.9$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.62 (br. s, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.74 (t,  $^3\text{J} = 5.9$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.37 (br. s, 1 H, NH), 7.77 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.87 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

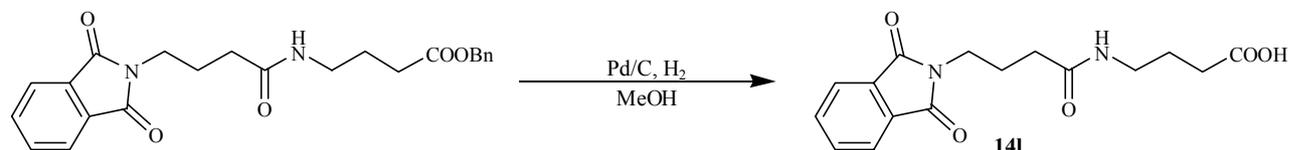
$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TFA)

$\delta$  (ppm) = 24.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 32.5 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2$ ), 33.2 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CON}$ ), 35.6 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 37.0 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 124.0 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.2 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 135.1 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 167.3 (s, 2 C, CON), 170.2 (s, 1 C, CONH), 173.1 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

## Versuch 56

4-[4-(Phthalimido)butanoylamino]buttersäure (**14l**)Pht- $\gamma$ Abu- $\gamma$ Abu-OH

(P3-33)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.90 mmol) Pht- $\gamma$ Abu- $\gamma$ Abu-OBn **11l** 1.49 g (4.67 mmol, 95 %) Pht- $\gamma$ Abu- $\gamma$ Abu-OH **14l** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 108 - 110 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.65 (quin.,  $^3J = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.87 (quin.,  $^3J = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.11 (t,  $^3J = 8.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.18 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.05 (dt,  $^3J = 6.1, 6.6$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.59 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.33 (br. t, 1 H, NH), 7.65 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.72 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

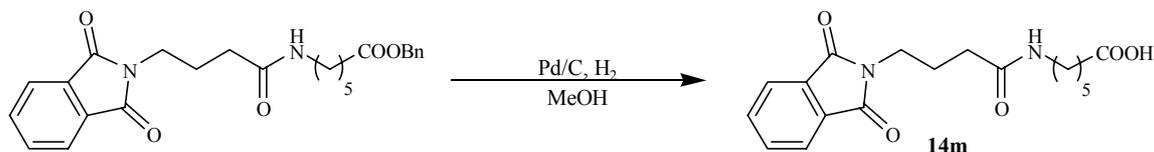
**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 23.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 30.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 32.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 32.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 36.4 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 37.5 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 122.0 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.9 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.0 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 167.1 (s, 2 C, CON), 171.0 (s, 1 C, CONH), 174.0 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

## Versuch 57

6-[4-(Phthalimido)butanoylamino]hexansäure (**14m**)Pht- $\gamma$ Abu- $\varepsilon$ Aca-OH

(P3-35)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.59 mmol) Pht- $\gamma$ Abu-Acs-OBn **11m** 1.51 g (4.33 mmol, 94 %) Pht- $\gamma$ Abu-Acs-OH **14m** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 112 - 114 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

$\delta$  (ppm) = 1.36 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.58 (m, 4 H, 2·CH<sub>2</sub>), 2.00 (quin., <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.33 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.48 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.32 (br. m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.70 (t, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.68 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.79 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.24 (br. s, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TFA)

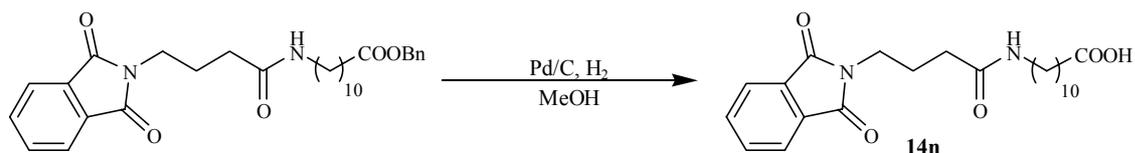
$\delta$  (ppm) = 23.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 32.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 33.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 36.6 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 40.9 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 123.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 169.2 (s, 2 C, CON), 176.0 (s, 1 C, CONH), 179.5 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

*Versuch 58*

### 11-[4-(Phthalimido)butanoylamino]undecansäure (**14n**)

**Pht- $\gamma$ Abu-Auda-OH**

(P4-15.hein0538)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (3.95 mmol) Pht- $\gamma$ Abu-Auda-OBn **11n** 1.60 g (3.82 mmol, 97 %) Pht- $\gamma$ Abu-Auda-OH **14n** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 105 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.18-1.36 (br. m, 14 H, 7·CH<sub>2</sub>), 1.48 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.87 (quin., <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.11 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.14 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.98 (dt, <sup>3</sup>J = 6.2, 6.9 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.61 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2 H,

NCH<sub>2</sub>), 7.25 (br. t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1 H, NH), 7.68 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.75 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 23.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 23.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 32.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 32.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 36.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 38.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 39.6 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 121.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 130.7 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 132.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 166.8 (s, 2 C, CON), 170.5 (s, 1 C, CONH), 174.1 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> \* 0.5 H<sub>2</sub>O<sup>[\*]</sup>, M = 425.53 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 64.92 % H 7.82 % N 6.58 %

gef.: C 64.34 % H 7.70 % N 6.63 %

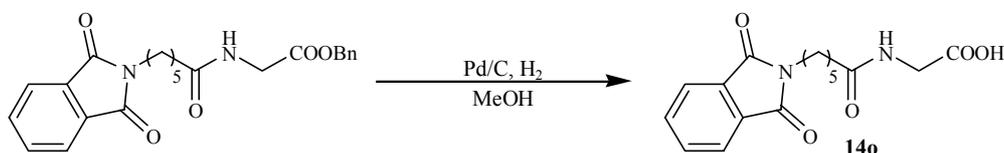
\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 0.5 Äquivalente Kristallwasser enthält.

### Versuch 59

#### 2-[6-(Phthalimido)hexanoylamino]essigsäure (**14o**)

##### Pht-εAca-Gly-OH

(P4-10.hein0487)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.89 mmol) Pht-εAca-Gly-OBn **11o** 1.42 g (4.44 mmol, 91 %) Pht-εAca-Gly-OH **14o** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 142 - 144 °C

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.30 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.58 (m, 4 H, 2·CH<sub>2</sub>), 2.12 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.56 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.73 (d, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.69 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.75 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 24.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 37.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 40.4 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 122.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.4 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.6 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 167.5 (s, 2 C, CON), 171.2 (s, 1 C, CONH), 172.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**IR:** (CsI)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3301, 2940, 1774, 1722, 1647, 1547, 1460, 1439, 1075, 796, 723, 712, 622

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, M = 318.33 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 60.37 % H 5.70 % N 8.80 %

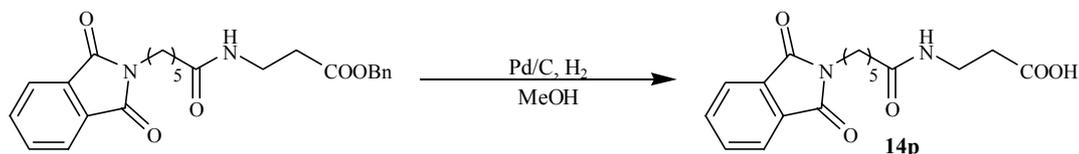
gef.: C 60.81 % H 6.16 % N 9.11 %

Versuch 60

### 3-[6-(Phthalimido)hexanoylamino]propionsäure (**14p**)

**Pht- $\epsilon$ Aca- $\beta$ Ala-OH**

(P4-11.hein0488)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.73 mmol) Pht- $\epsilon$ Aca- $\beta$ Ala-OBn **11p** 1.42 g (4.25 mmol, 90 %) Pht- $\epsilon$ Aca- $\beta$ Ala-OH **14p** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 138 - 139 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.25 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.55 (quin., <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 4 H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.03 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.34 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.25 (dt, <sup>3</sup>J = 5.9, 6.6 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.55 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.55 (t, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz 1 H, NH), 7.70 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.76 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 24.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 34.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 35.2 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 37.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 122.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.5 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 167.6 (s, 2 C, CON), 172.3 (s, 1 C, CONH), 173.0 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, M = 332.36 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 61.44 % H 6.07 % N 8.43 %

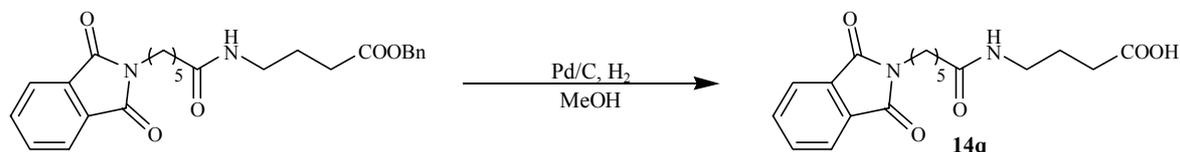
gef.: C 59.65 % H 6.06 % N 8.17 %

## Versuch 61

## 4-[6-(Phthalimido)hexanoylamino]buttersäure (14q)

Pht- $\epsilon$ Aca- $\gamma$ Abu-OH

(P4-12.hein0535)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.60 mmol) Pht- $\epsilon$ Aca- $\gamma$ Abu-OBn **11q** 1.47 g (4.21 mmol, 91.5 %) Pht- $\epsilon$ Aca- $\gamma$ Abu-OH **14q** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 103 - 105 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.28 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.51-1.70 (br. m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ), 2.05 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.18 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.07 (dt,  $^3J = 5.9, 6.7$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.56 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.42 (t,  $^3J = 5.4$  Hz, 1 H, NH), 7.68 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.75 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

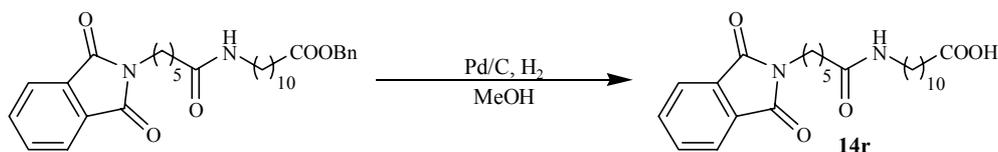
$\delta$  (ppm) = 23.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 23.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 25.0 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 26.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 30.1 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2$ ), 34.4 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CON}$ ), 36.2 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 37.0 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 121.6 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.5 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 132.7 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 166.6 (s, 2 C, CON), 171.4 (s, 1 C, CONH), 173.4 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

## Versuch 62

## 11-[6-(Phthalimido)hexanoylamino]undecansäure (14r)

Pht- $\epsilon$ Aca-Auda-OH

(P4-16.hein0697)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (3.74 mmol) Pht- $\epsilon$ Aca-Auda-OBn **11r** 1.62 g (3.65 mmol, 98 %) Pht- $\epsilon$ Aca-Auda-OH **14r** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 136 - 137 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 0.94–1.15 (br. m, 14 H, 7· $\text{CH}_2$ ), 1.20–1.38 (br. m, 8 H, 4· $\text{CH}_2$ ), 1.83 (t,  $^3\text{J} = 7.7$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 1.92 (t,  $^3\text{J} = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.82 (dt,  $^3\text{J} = 6.4$ , 7.0 Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.33 (t,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.50 (t,  $^3\text{J} = 6.4$  Hz, 1 H, NH), 7.42 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.50 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

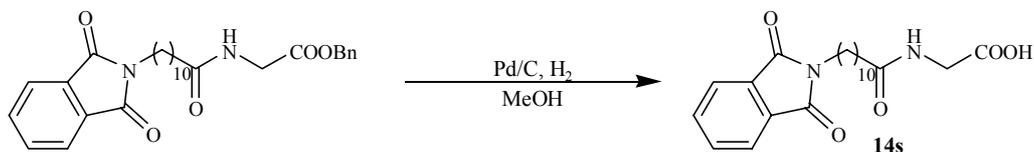
$\delta$  (ppm) = 24.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 24.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 25.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 26.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 27.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 33.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 33.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 35.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 37.0 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 38.6 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 122.3 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.3 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.3 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 167.5 (s, 2 C, CON), 172.2 (s, 1 C, CONH), 175.1 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

### Versuch 63

#### 2-[11-(Phthalimido)undecanoylamino]essigsäure (**14s**)

##### Pht-Auda-Gly-OH

(P3-101)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.18 mmol) Pht-Auda-Gly-OBn **11s** 1.55 g (4.00 mmol, 96 %) Pht-Auda-Gly-OH **14s** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 83 - 84 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.24–1.29 (br. m, 12 H, 6·CH<sub>2</sub>), 1.59–1.63 (m, 4 H, 2·CH<sub>2</sub>), 2.27 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.64 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 4.05 (d, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 6.44 (br. t, 1 H, NH), 7.68 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.82 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

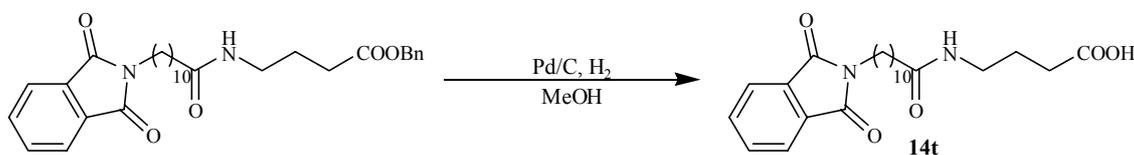
δ (ppm) = 24.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 36.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 38.1 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 41.5 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 123.2 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.1 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.9 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 168.6 (s, 2 C, CON), 172.2 (s, 1 C, CONH), 175.3 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

#### Versuch 64

#### 4-[11-(Phthalimido)undecanoylamino]buttersäure (14t)

#### Pht-Auda-γAbu-OH

(TH-V138-hein1067)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.00 mmol) Pht-Auda-γAbu-OBn **11t** 1.56 g (3.70 mmol, 92.5 %) Pht-Auda-γAbu-OH **14t** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt :** 78 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.19–1.24 (br. m, 12 H, 6·CH<sub>2</sub>), 1.47–1.67 (m, 6 H, 3·CH<sub>2</sub>), 2.13 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.18 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.04 (dt, <sup>3</sup>J = 5.9, 6.8 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.55 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.70 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.78 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 24.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.7 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>), 28.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 31.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 35.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 37.2 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 37.8 (t, 1 C,

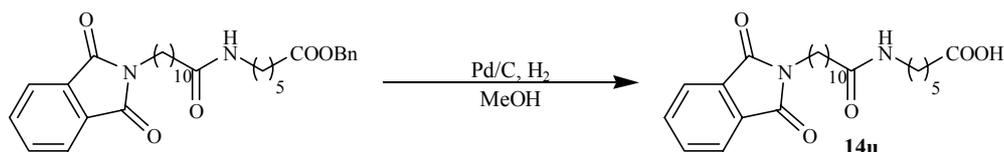
NCH<sub>2</sub>), 122.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.5 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 167.6 (s, 2 C, CON), 172.5 (s, 1 C, CONH), 174.2 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

Versuch 65

6-[11-(Phthalimido)undecanoylamino]hexansäure (**14u**)

Pht-Auda-εAca-OH

(P4-18.hein0495)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (3.74 mmol) Pht-Auda-εAca-OBn **11u** 1.63 g (3.68 mmol, 98 %) Pht-Auda-εAca-OH **14u** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 112 - 115 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.20–1.59 (br. m, 22 H, 11·CH<sub>2</sub>), 2.01 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.14 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.01 (dt, <sup>3</sup>J = 6.0, 6.7 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.55 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.47 (t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, NH), 7.72 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.78 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 24.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 24.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 37.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 38.2 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 39.2 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 123.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.1 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 168.5 (s, 2 C, CON), 173.4 (s, 2 C, CONH, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse**: C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, M = 444.57 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 67.54 % H 8.16 % N 6.30 %

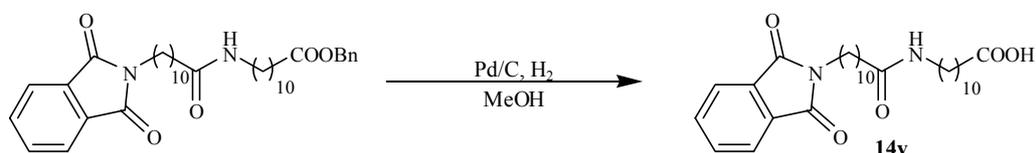
gef.: C 67.22 % H 8.23 % N 6.47 %

## Versuch 66

## 11-[11-(Phthalimido)undecanoylamino]undecansäure (14v)

## Pht-Auda-Auda-OH

(TH-V131-hein0992)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (3.31 mmol) Pht-Auda-Auda-OBn **11v** 1.36 g (2.60 mmol, 78.5 %) Pht-Auda-Auda-OH **14v** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 110 - 111 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.20–1.74 (br. m, 30 H, 15·CH<sub>2</sub>), 2.01 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.14 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.00 (dt, <sup>3</sup>J = 6.0, 6.6 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.55 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.74 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.79 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

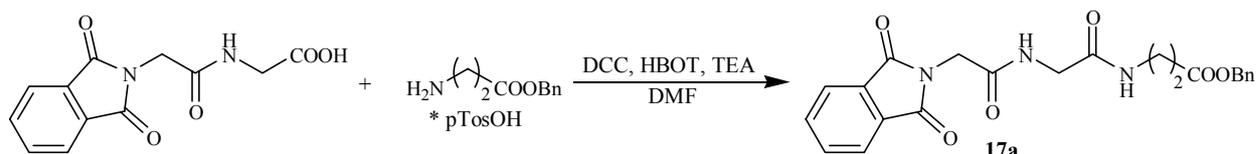
δ (ppm) = 24.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>), 28.7 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>), 28.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 35.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 37.3 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 38.4 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 122.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.5 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 167.6 (s, 2 C, CON), 172.3 (s, 1 C, CONH), 174.5 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## 6.3.5 Phthaloyltri-peptidbenzylester

Versuch 67

*N*-Phthaloylglycylglycin- $\beta$ -alaninbenzylester (**17a**)Pht-Gly-Gly- $\beta$ Ala-OBn

(P4-05.hein0482)



Nach AAV 3 wurden 7.90 g (30.0 mmol) *N*-Phthaloylglycylglycin **2**, 10.5 g (30.0 mmol)  $\beta$ -Alaninbenzylester-*p*-toluolsulfonat **7b**, 4.60 g (30.0 mmol) HBOT, 4.20 ml (30.0 mmol) Triethylamin und 6.19 g (30.0 mmol) DCC in 180 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 7.82 g (18.5 mmol, 62 %) Pht-Gly-Gly- $\beta$ Ala-OBn **17a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 164 - 165 °C**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.52 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.43 (dt, <sup>3</sup>J = 6.0, 6.6 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.74 (d, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CO), 4.31 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.04 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.26 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.39 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH), 7.68 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.77 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.22 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 33.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 34.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 40.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO), 42.4 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 65.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 122.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.6 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 127.9 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.6 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.3 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 166.4 (s, 2 C, CON), 167.2 (s, 1 C, CONH), 168.4 (s, 1 C, CONH), 170.9 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse**: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, M = 423.43 gmol<sup>-1</sup>

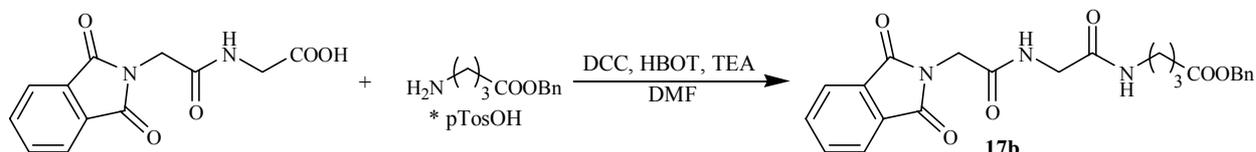
ber.: C 62.41 % H 5.00 % N 9.92 %

gef.: C 62.04 % H 5.68 % N 10.35 %

## Versuch 68

4-(*N*-Phthaloylglycylglycin)aminobuttersäurebenzylester (**17b**)Pht-Gly-Gly- $\gamma$ Abu-OBn

(TH-V122-hein0970)



Nach AAV 3 wurden 7.90 g (30.0 mmol) *N*-Phthaloylglycylglycin **2**, 11.0 g (30.0 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7c**, 4.60 g (30.0 mmol) HBOT, 4.20 ml (30.0 mmol) Triethylamin und 6.19 g (30.0 mmol) DCC in 180 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 3.32 g (7.59 mmol, 23 %) Pht-Gly-Gly- $\gamma$ Abu-OBn **17b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 118 - 120 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.76 (quint., <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.33 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.18 (dt, <sup>3</sup>J = 6.0, 6.8 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.74 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CO), 4.30 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.02 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.26 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.40 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH), 7.69 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.77 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.36 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH).

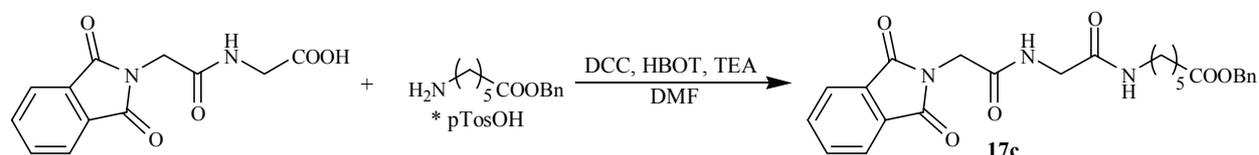
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 24.1 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 30.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 37.9 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 40.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO), 42.3 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 65.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 122.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.6 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.0 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.7 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 166.4 (s, 2 C, CON), 167.2 (s, 1 C, CONH), 168.4 (s, 1 C, CONH), 172.2 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 69

6-(*N*-Phthaloylglycylglycin)aminohexansäurebenzylester (**17c**)Pht-Gly-Gly- $\epsilon$ Aca-OBn

(TH-V123-hein0972)



Nach AAV 3 wurden 7.90 g (30.0 mmol) *N*-Phthaloylglycylglycin **2**, 11.8 g (30.0 mmol)  $\gamma$ -Aminobuttersäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7d**, 4.60 g (30.0 mmol) HBOT, 4.20 ml (30.0 mmol) Triethylamin und 6.19 g (30.0 mmol) DCC in 180 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 5.24 g (11.1 mmol, 37.5 %) Pht-Gly-Gly- $\epsilon$ Aca-OBn **17c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 127 - 128 °C**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.21-1.40 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.45 (quint., <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.58 (quint., <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.28 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.11 (dt, <sup>3</sup>J = 5.9, 6.9 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.76 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CO), 4.31 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.02 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.04 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1 H, NH), 7.26 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.66 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.78 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.22 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 24.0 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.7 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.4 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 38.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 40.1 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO), 42.6 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 65.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 122.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.6 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.0 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.7 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 166.5 (s, 2 C, CON), 167.3 (s, 1 C, CONH), 168.2 (s, 1 C, CONH), 172.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse**: C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> \* 3.5 H<sub>2</sub>O<sup>[\*]</sup>, M = 528.56 gmol<sup>-1</sup>

ber.:	C 56.81 %	H 5.15 %	N 7.95 %
gef.:	C 56.88 %	H 5.18 %	N 8.24 %

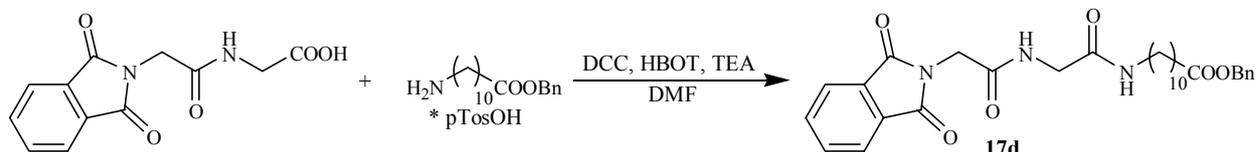
\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 3.5 Äquivalente Kristallwasser enthält.

## Versuch 70

11-(*N*-Phthaloylglycylglycin)aminoundecansäurebenzylester (**17d**)

## Pht-Gly-Gly-Auda-OBn

(P4-06.hein0483)



Nach AAV 3 wurden 7.90 g (30.0 mmol) *N*-Phthaloylglycylglycin **2**, 13.9 g (30.0 mmol) Aminoundecansäurebenzylester-*p*-toluolsulfonat **7e**, 4.60 g (30.0 mmol) HBOT, 4.20 ml (30.0 mmol) Triethylamin und 6.19 g (30.0 mmol) DCC in 180 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 12.5 g (23.3 mmol, 78 %) Pht-Gly-Gly-Auda-OBn **17d** als schwach gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 134 - 136 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.20 (br. m, 12 H, 6 CH<sub>2</sub>), 1.42-1.57 (br. m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.27 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.11 (dt, <sup>3</sup>J = 6.3, 6.8 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.76 (d, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CO), 4.32 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.02 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.27 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.70 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.79 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.36 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1 H, NH).

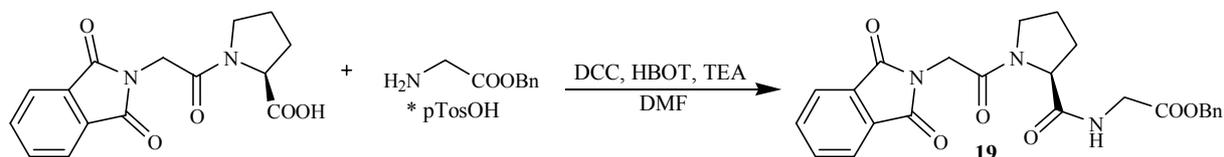
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 24.3 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.3 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.4 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.6 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.6 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.7 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.8 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.3 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.6 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 38.7 (t; 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 40.0 (t; 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO), 42.4 (t; 1 C, NCH<sub>2</sub>), 65.2 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 122.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.4 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.5 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 127.9 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.7 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.7 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 166.4 (s, 2 C, CON), 167.2 (s, 1 C, CONH), 168.1 (s, 1 C, CONH), 172.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 71

**N-Phthaloylglycyl-L-prolylglycinbenzylester (19)****Pht-Gly-Pro-Gly-OBn**

(TH-V150-hein1215)



Nach AAV 3 wurden 4.80 g (16.0 mmol) N-Phthaloylglycyl-L-prolin **15**, 5.40 g (16.0 mmol) Glycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **7a**, 2.45 g (16.0 mmol) HBOT, 2.24 ml (16.0 mmol) Triethylamin und 3.30 g (16.0 mmol) DCC in 100 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 4.90 g (10.9 mmol, 68 %) Pht-Gly-Pro-Gly-OBn **19** als gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 87 - 89 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.90 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.12 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.56 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.00 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 4.41 (s, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4.61 (m, 1 H, CH), 5.08 (d, <sup>3</sup>J = 12.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.14 (d, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.27 (br. t, 1 H, NH), 7.32 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.71 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.85 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 24.9 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 39.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 41.4 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 46.6 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 60.2 (d, 1 C, CH), 67.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 123.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.4 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.5 (d, 1 C, C<sub>q</sub>arom), 128.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.1 (d, 2 C, C<sub>q</sub>arom), 134.1 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.7 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 166.1 (s, 2 C, CON), 167.8 (s, 1 C, CONH), 169.4 (s, 1 C, CONH), 170.8 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 72

**N-Phthaloylglycylsarcosylglycinbenzylester (20)****Pht-Gly-Sar-Gly-OBn**

(TH-V159-hein1359)



Nach AAV 3 wurden 6.91 g (25.0 mmol) N-Phthaloylglycylsarcosin **16**, 8.44 g (25.0 mmol) Glycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **7a**, 3.83 g (25.0 mmol) HBOT, 3.50 ml (25.0 mmol) Triethylamin und 5.16 g (25.0 mmol) DCC in 200 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 5.85 g (13.8 mmol, 55 %) Pht-Gly-Sar-Gly-OBn **20** als gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 123 - 125 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 3.08 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.89-4.06 (m, 4 H, CH<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>), 4.52 (d, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.06 (d, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.25 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.68 (m, H<sub>arom</sub>), 7.78 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.03 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1 H, NH).

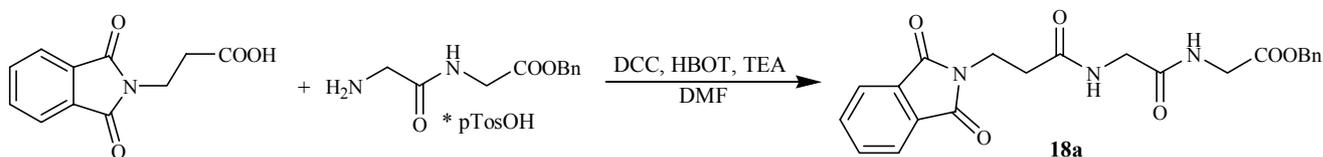
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 34.9 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 40.5 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 50.4 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 63.5 (t, 1 C, CH<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>), 66.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 122.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.7 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.8 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.0 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.7 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 165.9 (s, 2 C, CON), 167.2 (s, 1 C, CONCH<sub>3</sub>), 168.2 (s, 1 C, NHCO), 169.0 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 73

**N-Phthaloyl- $\beta$ -alanindiglycinbenzylester (18a)****Pht- $\beta$ Ala-Gly-Gly-OBn**

(P4-211OBn)



Nach AAV 3 wurden 6.57 g (30.0 mmol) N-Phthaloyl- $\beta$ -alanin **1b**, 11.8 g (30.0 mmol) Diglycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **8**, 4.60 g (30.0 mmol) HBOT, 4.20 ml (30.0 mmol) Triethylamin und 6.19 g (30.0 mmol) DCC in 180 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 5.94 g (13.9 mmol, 46 %) Pht- $\beta$ Ala-Gly-Gly-OBn **18a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 124 - 125 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TFA)

$\delta$  (ppm) = 2.63 (t,  $^3J = 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 3.95 (d,  $^3J = 5.5$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.01 (t,  $^3J = 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.06 (d,  $^3J = 5.5$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2\text{CO}_2$ ), 5.02 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.54 (t,  $^3J = 5.0$  Hz, 1 H, NH), 6.84 (t,  $^3J = 5.2$  Hz, 1 H, NH), 7.32 (br. m, 5 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.67 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.79 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TFA)

$\delta$  (ppm) = 33.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 34.2 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 41.3 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 43.2 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CO}_2$ ), 67.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 123.3 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.3 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.5 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 128.6 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.9 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 134.0 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.3 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 168.1 (s, 2 C, CON), 169.3 (s, 1 C, CONH), 169.5 (s, 1 C, CONH), 170.7 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

Versuch 74

### 6-Phthalimidohexanoyldiglycinbenzylester (**18b**)

#### Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-Gly-OBn

(P4-08.hein0485)



Nach AAV 3 wurden 7.85 g (30.0 mmol) 6-Phthalimidohexansäure **1d**, 11.8 g (30.0 mmol) Diglycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **8**, 4.60 g (30.0 mmol) HBOT, 4.20 ml (30.0 mmol) Triethylamin und 6.19 g (30.0 mmol) DCC in 180 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 9.20 g (19.7 mmol, 66 %) Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-Gly-OBn **18b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 118 - 119 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.28 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.57 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.15 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 3.56 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.77 (d, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.89 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 5.07 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.27 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.66 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.75 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), ca. 7.72 (verd. t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1 H, NH), 7.96 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 24.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 37.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 40.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 41.9 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 65.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 122.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.6 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.7 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.0 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.4 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.6 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 167.5 (s, 2 C, CON), 169.1 (s, 1 C, CONH), 169.5 (s, 1 C, CONH), 172.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, M = 465.51 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 64.50 % H 5.85 % N 9.03 %

gef.: C 64.56 % H 6.07 % N 9.25 %

*Versuch 75*

### 11-Phthalimidoundecanoyldiglycinbenzylester (18c)

#### Pht-Auda-Gly-Gly-OBn

(P4-09.hein0486)



Nach AAV 3 wurden 9.95 g (30.0 mmol) 11-Phthalimidoundecansäure **1e**, 11.8 g (30.0 mmol) Diglycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **8**, 4.60 g (30.0 mmol) HBOT, 4.20 ml (30.0 mmol) Triethylamin und 6.19 g (30.0 mmol) DCC in 180 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 9.81 g (17.4 mmol, 58 %) Pht-Auda-Gly-Gly-OBn **18c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 91 - 94 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.20 (br. m, 12 H, 6 CH<sub>2</sub>), 1.47-1.61 (br. m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.12 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 3.56 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.77 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.89 (d, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 5.08 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.28 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.70 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.77 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.80 (halb verd. t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH), 8.05 (t, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

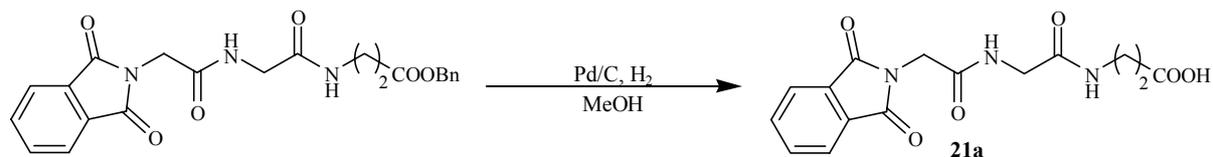
δ (ppm) = 24.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 37.2 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 40.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 41.9 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 65.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 122.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.6 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 127.7 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.0 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.5 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.6 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.3 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 167.6 (s, 2 C, CON), 169.1 (s, 1 C, CONH), 169.6 (s, 1 C, CONH), 172.9 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## 6.3.6 Synthese der Phthaloyltri-peptide

Versuch 76

*N*-Phthaloylglycylglycin- $\beta$ -alanin (**21a**)Pht-Gly-Gly- $\beta$ Ala-OH

(P4-05.hein0563)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.73 mmol) Pht-Gly-Gly- $\beta$ Ala-OBn **17a** 1.47 g (4.42 mmol, 93 %) Pht-Gly-Gly- $\beta$ Ala-OH **21a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 204 - 206 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.39 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.32 (dt, <sup>3</sup>J = 5.9, 6.8 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.72 (d, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CO), 4.29 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.60 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH), 7.73 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.80 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.37 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 32.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 33.6 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 39.4 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO), 41.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 121.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 130.6 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 132.8 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 165.2 (s, 2 C, CON), 166.2 (s, 1 C, CONH), 167.3 (s, 1 C, CONH), 171.8 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, M = 285.30 g mol<sup>-1</sup>

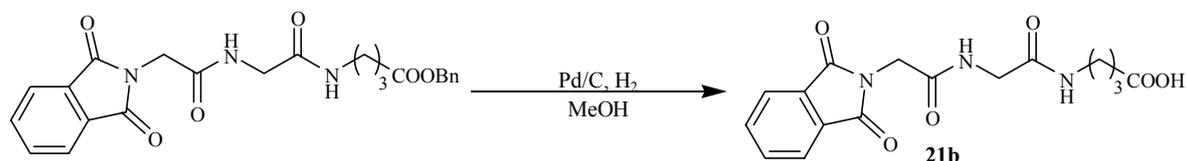
ber.: C 54.05 % H 4.54 % N 12.61 %

gef.: C 54.33 % H 5.04 % N 12.49 %

## Versuch 77

4-(*N*-Phthaloylglycylglycin)aminobuttersäure (**21b**)Pht-Gly-Gly- $\gamma$ Abu-OH

(TH-V128-hein0989)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.60 mmol) Pht-Gly-Gly- $\gamma$ Abu-OBn **17b** 1.46 g (4.20 mmol, 91 %) Pht-Gly-Gly- $\gamma$ Abu-OH **21b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 185 - 186 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.67 (quint.,  $^3J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.20 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.20 (dt,  $^3J = 6.1, 6.3$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.71 (d,  $^3J = 5.4$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2\text{CO}$ ), 4.30 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.69 (br. t, 1 H, NH), 7.74 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.80 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.47 (br. t, 1 H, NH).

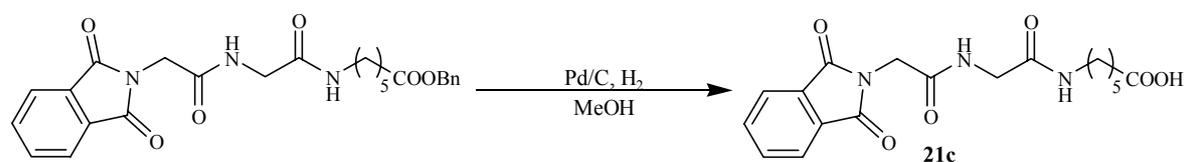
**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 24.1 (t; 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 31.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 38.1 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 40.1 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CO}$ ), 42.3 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 123.0 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.7 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 134.1 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 166.5 (s, 2 C, CON), 167.4 (s, 1 C, CONH), 168.5 (s, 1 C, CONH), 174.3 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

## Versuch 78

6-(*N*-Phthaloylglycylglycin)aminohexansäure (**21c**)Pht-Gly-Gly- $\epsilon$ Aca-OH

(TH-V129-hein0990)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.30 mmol) Pht-Gly-Gly- $\epsilon$ Aca-OBn **17c** 1.56 g (4.16 mmol, 97 %) Pht-Gly-Gly- $\epsilon$ Aca-OH **21c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 191 - 192 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.21-1.40 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.45 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.16 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.05 (dt,  $^3J = 6.2, 6.5$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.71 (d,  $^3J = 5.6$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2\text{CO}$ ), 4.30 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.73 (t,  $^3J = 5.3$  Hz, 1 H, NH), 7.79 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.85 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.52 (t,  $^3J = 5.6$  Hz, 1 H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 24.2 (t; 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 25.9 (t; 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.8 (t; 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 33.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 38.5 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 40.1 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CO}$ ), 42.2 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 123.0 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.7 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 134.3 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 166.4 (s, 2 C, CON), 167.4 (s, 1 C, CONH), 168.2 (s, 1 C, CONH), 174.4 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

**IR**: (CsI)

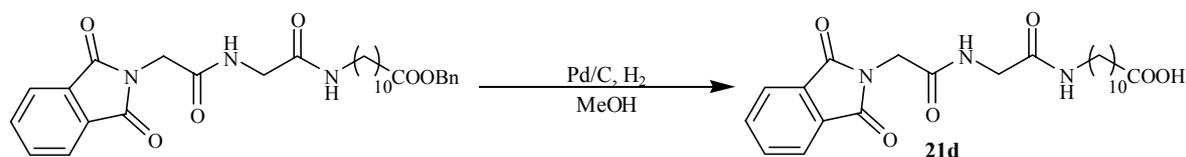
$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3318, 2927, 1775, 1721, 1707, 1684, 1634, 1562, 1469, 1426, 1090, 916, 716, 663

*Versuch 79*

### 11-(*N*-Phthaloylglycylglycin)aminoundecansäure (**21d**)

#### Pht-Gly-Gly-Auda-OH

(P4-06.hein0564)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (3.73 mmol) Pht-Gly-Gly-Auda-OBn **17d** 1.55 g (3.48 mmol, 93 %) Pht-Gly-Gly-Auda-OH **21d** als schwach gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 170 - 172 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.20 (br. m, 12 H, 6  $\text{CH}_2$ ), 1.38-1.48 (br. m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.14 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.08 (dt,  $^3J = 6.0, 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.73 (d,  $^3J = 5.7$

H<sub>z</sub>, 1 H, NHCH<sub>2</sub>CO), 4.30 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.72 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.79 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.52 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH), 8.79 (t, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 23.5 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.4 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.6 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.8 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.9 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.0 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.8 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 32.7 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.6 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 39.1 (t; 1 C, NHH<sub>2</sub>), 40.0 (t; 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO), 42.4 (t; 1 C, NCH<sub>2</sub>), 121.9 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 130.8 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 132.9 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 165.5 (s, 2 C, CON), 166.3 (s, 1 C, CONH), 167.8 (s, 1 C, CONH), 173.9 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> \* 0.5 H<sub>2</sub>O<sup>[\*]</sup>, M = 454.52 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 60.78 % H 6.87 % N 9.25 %

gef.: C 60.29 % H 7.51 % N 9.12 %

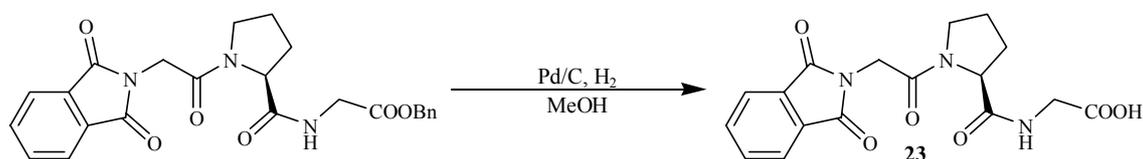
\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 0.5 Äquivalente Kristallwasser enthält.

### Versuch 80

#### N-Phthaloylglycyl-L-prolylglycin (**23**)

#### Pht-Gly-Pro-Gly-OH

(TH-V152-hein1220)



Nach AAV 4 erhielt man aus 4.90 g (10.9 mmol) Pht-Gly-Pro-Gly-OBn **19** 3.95 g (10.9 mmol, quantitativ) Pht-Gly-Pro-Gly-OH **23** als gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 89 - 91 °C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$  : -102.7° (Chloroform, c=1)

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.86-2.29 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3.50-4.04 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>), 4.38-4.60 (s, m, 3 H, NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, CH), 7.41 (br. t, 1 H, NH), 7.67 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.82 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 24.9 (t; 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.0 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 39.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 41.4 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 46.8 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CO}_2$ ), 60.4 (d, 1 C, CH), 123.6 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.0 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 134.2 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 166.1 (s, 2 C, CON), 167.9 (s, 1 C, CONH), 171.5 (s, 1 C, CONH), 172.2 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

**IR:** (CsI)

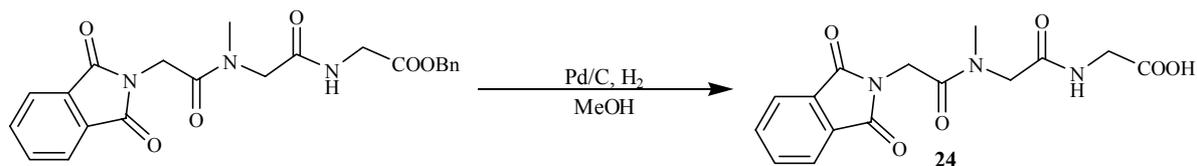
$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3806, 3662, 3293, 2933, 1775, 1753, 1728, 1686, 1657, 1642, 1572, 1552, 1536, 1513, 1468, 1090, 966, 873, 713

### Versuch 81

#### *N*-Phthaloylglycylsarcosylglycin (**24**)

#### Pht-Gly-Sar-Gly-OH

(TH-V166-hein1363)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.10 g (5.00 mmol) Pht-Gly-Sar-Gly-OBn **20** 1.30 g (3.9 mmol, 78 %) Pht-Gly-Sar-Gly-OH **24** als grauen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 69 °C

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 2.88 (d, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74-4.09 (m, 4 H,  $\text{CH}_3\text{NCH}_2$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.51 (d, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.71 (m,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.79 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.96 (t,  $^3J = 5.4$  Hz, 1 H, NH).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 35.0 (q, 1 C,  $\text{CH}_3$ ), 38.8 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 41.0 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 50.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_3\text{NCH}_2$ ), 122.8 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.6 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.8 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 165.9 (s, 2 C, CON), 166.2 (s, 1 C,  $\text{CONCH}_3$ ), 167.1 (s, 1 C,  $\text{NHCO}$ ), 167.8 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

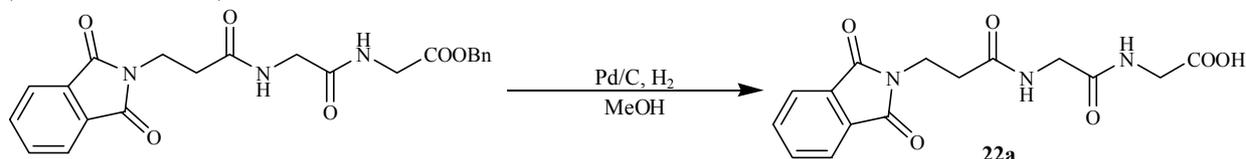
**IR:** (CsI)

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3330, 2935, 1775, 1721, 1665, 1572, 1547, 1468, 1431, 1115, 958, 795, 716

## Versuch 82

**N-Phthaloyl- $\beta$ -alanindiglycin (22a)****Pht- $\beta$ Ala-Gly-Gly-OH**

(P4-07.hein0484)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.68 mmol) Pht- $\beta$ Ala-Gly-Gly-OBn **18a** 1.35 g (4.06 mmol, 87 %) Pht- $\beta$ Ala-Gly-Gly-OH **22a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 142 - 145 °C

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 2.54 (t,  $^3\text{J} = 7.4$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 3.76 (dd,  $^2\text{J} = 3.1$ ,  $^3\text{J} = 5.6$ , 4 H, 2  $\text{NHCH}_2$ ), 3.86 (t,  $^3\text{J} = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.68 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.76 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), ca. 7.73 (t,  $^3\text{J} = 5.4$  Hz, 1 H, NH), 8.08 (t,  $^3\text{J} = 5.4$  Hz, 1 H, NH).

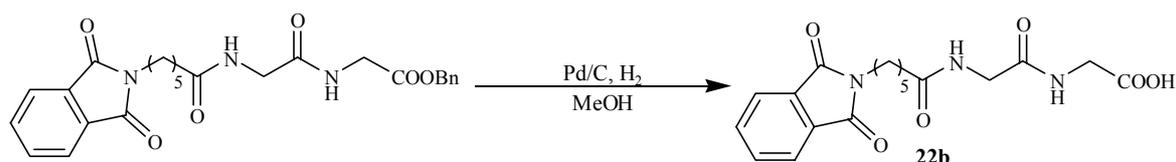
**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) =  $\delta$  (ppm) = 33.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 33.8 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 40.6 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CO}_2$ ), 42.2 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 122.6 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.5 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.6 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 167.4 (s, 2 C, CON), 169.0 (s, 1 C, CONH), 170.1 (s, 1 C, CONH), 170.9 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

## Versuch 83

**6-Phthalimidohexanoyldiglycin (22b)****Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-Gly-OH**

(P4-08.hein0565)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (4.59 mmol) Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-Gly-OBn **18b** 1.64 g (4.38 mmol, 95 %) Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-Gly-OH **22b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 158 - 159 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.30 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.59 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.14 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 3.56 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.78 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 4 H, NHCH<sub>2</sub>), 7.68 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.75 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), ca. 7.72 (verd. t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 2 H, 2 NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

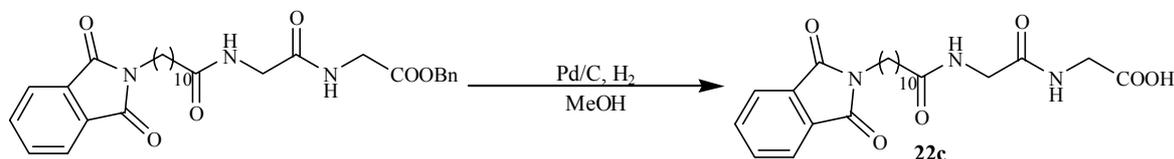
δ (ppm) = 24.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 34.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 37.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 40.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 41.2 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 65.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 12.7 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 130.6 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 132.7 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 166.7 (s, 2 C, CON), 169.1 (s, 1 C, CONH), 169.5 (s, 1 C, CONH), 171.8 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

*Versuch 84*

### 11-Phthalimidoundecanoyldiglycin (22c)

**Pht-Auda-Gly-Gly-OH**

(P4-09.hein566)



Nach AAV 4 erhielt man aus 2.00 g (3.55mmol) Pht-Auda-Gly-Gly-OBn **18c** 1.38 g (3.31 mmol, 58 %) Pht-Auda-Gly-Gly-OH **22c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 180 - 181 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.20 (br. m, 12 H, 6 CH<sub>2</sub>), 1.47-1.59 (br. m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.12 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 3.56 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.78 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 4 H, 2 NHCH<sub>2</sub>), 7.70 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.77 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.80 (halb verd. t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH), 8.05 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 24.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>),

35.3 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CON}$ ), 37.2 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 40.5 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 41.9 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CO}_2$ ), 121.4 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.3 (d, 2 C,  $\text{Cq}_{\text{arom}}$ ), 132.5 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 167.6 (s, 2 C,  $\text{CON}$ ), 169.1 (s, 1 C,  $\text{CONH}$ ), 169.6 (s, 1 C,  $\text{CONH}$ ), 173.6 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

**IR:** (CsI)

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3411, 3376, 3336, 2928, 2851, 1698, 1667, 1631, 1530, 1467, 1401, 1088, 1018, 725

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}^{[*]}$ ,  $M = 499.56 \text{ gmol}^{-1}$

ber.: C 55.30 % H 7.47 % N 8.41 %

gef.: C 55.21 % H 7.62 % N 9.02 %

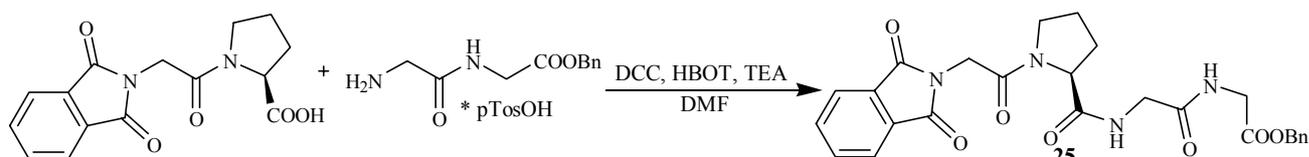
\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 3 Äquivalente Kristallwasser enthält.

## 6.3.7 Phthaloyltetrapeptidbenzylester

Versuch 85

**N-Phthaloylglycyl-L-prolylglycylglycinbenzylester (25)****Pht-Gly-Pro-Gly-Gly-OBn**

(TH-V151-hein1217)



Nach AAV 3 wurden 4.80 g (16.0 mmol) N-Phthaloylglycyl-L-prolin **15**, 6.30 g (16.0 mmol) Glycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **8**, 2.45 g (16.0 mmol) HBOT, 2.24 ml (16.0 mmol) Triethylamin und 3.30 g (16.0 mmol) DCC in 100 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 6.94 g (13.7 mmol, 86 %) Pht-Gly-Pro-Gly-Gly-OBn **25** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 100 - 101 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.06 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.25 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.80-4.10 (m, 4 H, 2 NHCH<sub>2</sub>), 4.42 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 4.40-4.49 (m, 1 H, CH), 4.96 (d, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.07 (d, <sup>3</sup>J = 12.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.05 (t, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, NH), 7.27 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), ca. 7.25 (verd. t, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, NH), 7.64 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.79 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

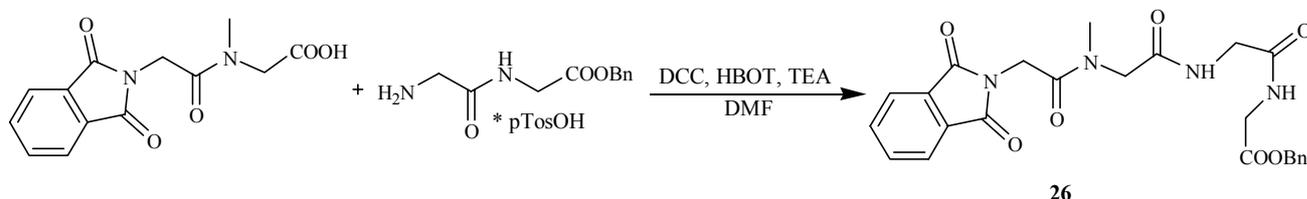
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 25.2 (t; 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 39.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 41.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 43.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 46.9 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 60.9 (d, 1 C, CH), 66.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 123.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.1 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.3 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.9 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.2 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 166.3 (s, 2 C, CON), 167.8 (s, 1 C, CONH), 169.4 (s, 1 C, CONH), 169.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## Versuch 86

**N-Phthaloylglycylsarcosylglycinbenzylester (26)****Pht-Gly-Sar-Gly-Gly-OBn**

(TH-V160-hein1360)



Nach AAV 3 wurden 6.91 g (25.0 mmol) N-Phthaloylglycylsarcosin **16**, 9.84 g (25.0 mmol) Diglycinbenzylester-*p*-toluolsulfonat **8**, 3.83 g (25.0 mmol) HBOT, 3.50 ml (25.0 mmol) Triethylamin und 5.16 g (25.0 mmol) DCC in 200 ml DMF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 7.13 g (14.8 mmol, 59 %) Pht-Gly-Sar-Gly-Gly-OBn **26** als orangenen Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 112 - 114 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.92 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.91-4.07 (m, 6 H, CH<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>, 2 NHCH<sub>2</sub>), 4.50 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.07 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.88 (t, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1 H, NH), 7.11 (t, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, NH), 7.29 (br. m, 5 H, H<sub>arom</sub>), 7.66 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.80 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

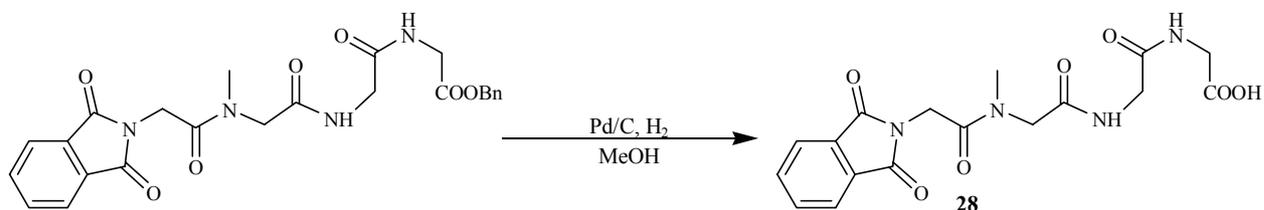
$\delta$  (ppm) = 36.4 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 39.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 41.2 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 42.9 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 52.8 (t, 1 C, CH<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>), 67.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 123.5 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.2 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 128.4 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 128.5 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.0 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.2 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 135.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 167.3 (s, 2 C, CON), 167.9 (s, 1 C, CONCH<sub>3</sub>), 168.7 (s, 1 C, NHCO), 169.2 (s, 1 C, NHCO), 169.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).



## Versuch 88

**N-Phthaloylglycylsarcosylglycylglycin (28)****Pht-Gly-Sar-Gly-Gly-OH**

(TH-V167-hein1364)



Nach AAV 4 erhielt man aus 5.00 g (10.0 mmol) Pht-Gly-Sar-Gly-Gly-OBn **26** 3.33 g (8.45 mmol, 84.5 %) Pht-Gly-Sar-Gly-Gly-OH **28** als gelben Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 96 - 97 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 2.85 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.72-4.11 (m, 6 H, CH<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>, 2 NHCH<sub>2</sub>), 4.52 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.72 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.79 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.98 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH), 8.14 (t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 35.8 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 38.9 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 40.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 41.9 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 47.5 (t, 1 C, CH<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>), 122.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 133.8 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 166.1 (s, 2 C, CON), 167.2 (s, 1 C, CONCH<sub>3</sub>), 167.7 (s, 1 C, NHCO), 168.1 (s, 1 C, NHCO), 168.9 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**IR:** (CsI)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3646, 3628, 3329, 2934, 2852, 1772, 1717, 1700, 1652, 1627, 1575, 1559, 1436, 1089, 959, 893, 717

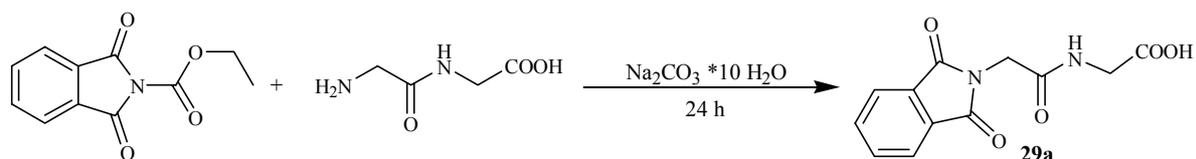
## 6.3.9 Nachtägliche Einführung des Phthalimidchromophores an die Peptide

Versuch 89

**N-Phthaloylglycylglycin (29a)**

Pht-Gly-Gly

(P7-hein1174)



Nach AAV 5a erhielt man aus 1.1 g (8.33 mmol) Diglycin mit 2.42 g (8.33 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> \* 10 H<sub>2</sub>O und 1.83 g (8.33 mmol) *N*-Ethoxycarbonylphthalimid 2.00 g (7.63 mmol, 92 %) Pht-Gly-Gly **29a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 228 °C (Lit.: 228-229 °C [61])

**<sup>1</sup>H-NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 3.70 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 4.28 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.72 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.79 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.40 (t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, NH).

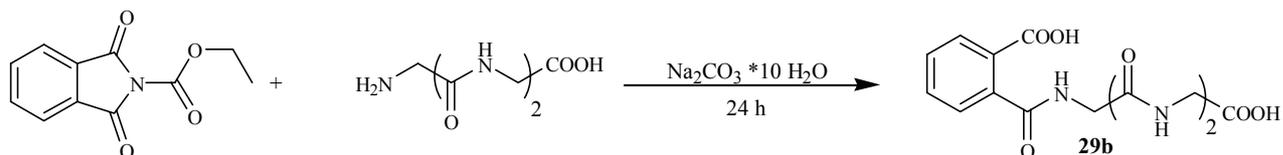
**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 39.7 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 40.7 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 122.9 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.7 (d, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.0 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 166.4 (s, 2 C, CON), 167.3 (s, 1 C, CONH), 170.8 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

Versuch 90

**N-Triglycylphthalamidsäure (29b)**

(P7-hein1206)



Nach AAV 5a erhielt man aus 1.1 g (5.81 mmol) Triglycin mit 1.68 g (5.81 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> \* 10 H<sub>2</sub>O und 1.27 g (5.81 mmol) *N*-Ethoxycarbonylphthalimid 1.80 g (5.34 mmol, 92 %) *N*-Triglycylphthalamidsäure **29b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 238 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 3.75 (d, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.83 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.89 (d, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 7.39 (dd, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.44 (dt, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.52 (dt, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.78 (dd, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.93 (t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, NH), 8.11 (t, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, NH), 8.65 (t, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 40.6 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 42.2 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 43.3 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 127.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.1 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.1 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 129.8 (s, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.7 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 138.3 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 168.0 (s, 1 C, CONH), 169.4 (s, 1 C, CONH), 169.7 (s, 1 C, CONH), 170.0 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>), 171.0 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>7</sub> \* 2 H<sub>2</sub>O<sup>[\*]</sup>, M = 373.32 gmol<sup>-1</sup>

ber.: C 45.04 % H 5.13 % N 11.26 %

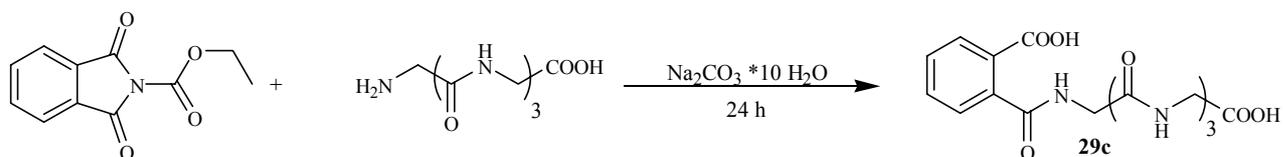
gef.: C 45.70 % H 4.69 % N 11.44 %

\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 2 Äquivalente Kristallwasser enthält.

### Versuch 91

#### *N*-Tetraglycylphthalamidsäure (**29c**)

(P7-hein1207)



Nach AAV 5a erhielt man aus 0.6 g (2.44 mmol) Tetraglycin mit 0.71 g (2.44 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> \* 10 H<sub>2</sub>O und 0.53 g (2.44 mmol) *N*-Ethoxycarbonylphthalimid 0.90 g (2.28 mmol, 95 %) *N*-Tetraglycylphthalamidsäure **29c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 178 - 180 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 3.72 (d, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.76 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.80 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.87 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 7.47 (dd, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.51 (dt, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.58 (dt, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.81 (dd, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 8.07 (br. m, 3 H, 3 NH), 8.67 (t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 40.6 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 41.8 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 42.2 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 43.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 127.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.5 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 129.7 (s, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 138.2 (d, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 168.0 (s, 1 C, CONH), 169.1 (s, 1 C, CONH), 169.2 (s, 1 C, CONH), 169.4 (s, 1 C, CONH), 169.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>), 171.0 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> \* 2 H<sub>2</sub>O<sup>[\*]</sup>, M = 430.37 g mol<sup>-1</sup>

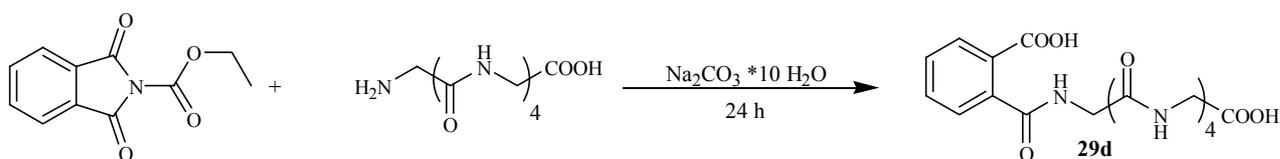
ber.:	C 46.60%	H 4.89 %	N 13.59 %
gef.:	C 46.75 %	H 5.00 %	N 13.52 %

\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 2 Äquivalente Kristallwasser enthält.

### Versuch 92

#### N-Pentaglycylphthalamidsäure (29d)

(P7-hein1208)



Nach AAV 5a erhielt man aus 0.75 g (2.47 mmol) Pentaglycin mit 0.72 g (2.47 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> \* 10 H<sub>2</sub>O und 0.54 g (2.47 mmol) N-Ethoxycarbonylphthalimid 1.02 g (2.26 mmol, 90 %) N-Pentaglycylphthalamidsäure **29d** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt :** 212 - 215 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 3.70-3.76 (3 d, 6 H, 3 NHCH<sub>2</sub>), 3.80 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.86 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 7.43 (dd, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>),

7.48 (dt,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.55 (dt,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 1 H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.82 (dd,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.97-8.12 (br. m, 4 H, 4 NH), 8.68 (t,  $^3J = 5.7$  Hz, 1 H, NH).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 41.8 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 42.2 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 42.4 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 43.1 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 43.4 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 127.6 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.1 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.5 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 131.5 (s, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 134.5 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 138.1 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 167.9 (s, 1 C, CONH), 169.0 (s, 1 C, CONH), 169.1 (s, 1 C, CONH), 169.3 (s, 1 C, CONH), 169.5 (s, 1 C, CONH), 169.7 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ), 170.9 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_9 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}^{[*]}$ ,  $M = 487.42 \text{ gmol}^{-1}$

ber.: C 44.36 % H 4.34 % N 14.37 %

gef.: C 44.63 % H 4.70 % N 15.09 %

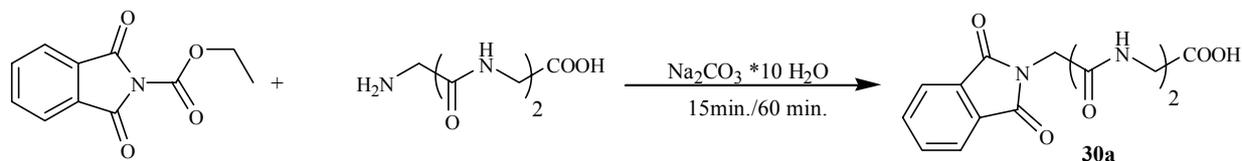
\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 2 Äquivalente Kristallwasser enthält.

### Versuch 93

#### *N*-Phthaloyldiglycylglycin (30a)

#### Pht-Gly-Gly-Gly

(P7-hein1213/1214)



Nach AAV 5b erhielt man aus 0.55g (2.91 mmol) Triglycin mit 0.84 g (2.91 mmol)  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$  und 0.63 g (2.91 mmol) *N*-Ethoxycarbonylphthalimid 0.85 g (2.66 mmol, 91 % für 15 min.) bzw. 0.57 g (1.79 mmol, 61 % für 60 min.) Pht-Gly-Gly-Gly **30a** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 229 °C (Lit.: 228-231 °C<sup>[62]</sup>)

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Aceton- $\text{d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 3.86 (s, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.89 (s, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.39 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.75 (m, 4 H,  $H_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , Aceton- $\text{d}_6$ )

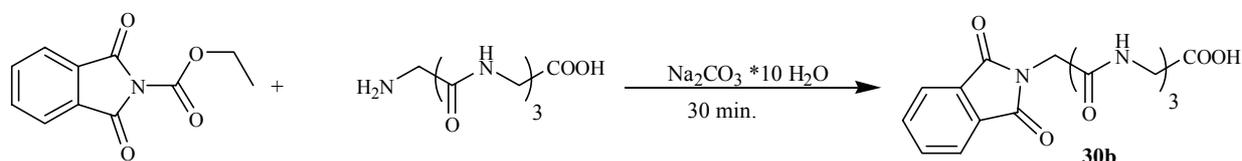
$\delta$  (ppm) = 40.4 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 41.2 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 42.6 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 124.0 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.8 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 135.5 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 169.0 (s, 2 C, CON), 169.3 (s, 1 C, CONH), 171.3 (s, 1 C, CONH), 172.9 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

Versuch 94

### ***N*-Phthaloyltriglycylglycin (**30b**)**

#### **Pht-Gly-Gly-Gly-Gly**

(P7-hein1271)



Nach AAV 5b erhielt man aus 0.40g (1.62 mmol) Tetraglycin mit 0.47 g (1.62 mmol)  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$  und 0.35 g (1.62 mmol) *N*-Ethoxycarbonylphthalimid 0.50 g (1.33 mmol, 82 %) Pht-Gly-Gly-Gly-Gly **30b** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 234 - 235 °C

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 3.78 (d,  $^3\text{J} = 5.8 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.83 (d,  $^3\text{J} = 5.8 \text{ Hz}$ , 4 H, 2  $\text{NHCH}_2$ ), 4.35 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.72 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.81 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.06 (t,  $^3\text{J} = 5.7 \text{ Hz}$ , 1 H, NH), 8.48 (t,  $^3\text{J} = 5.7 \text{ Hz}$ , 1 H, NH).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 40.3 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 40.8 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 41.3 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 42.1 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 42.6 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 122.9 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.8 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.7 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 167.2 (s, 2 C, CON), 167.6 (s, 1 C, CONH), 168.0 (s, 1 C, CONH), 168.8 (s, 1 C, CONH), 168.9 (s, 1 C, CONH), 170.7 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}^{[*]}$ ,  $M = 403.35 \text{ g mol}^{-1}$

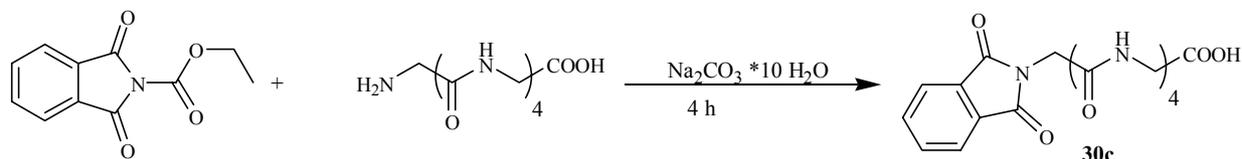
ber.:	C 47.65 %	H 4.75 %	N 13.89 %
gef.:	C 47.93 %	H 4.11 %	N 13.84 %

\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 1.5 Äquivalente Kristallwasser enthält.

## Versuch 95

**N-Phthaloyltetraglycylglycin (30c)****Pht-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly**

(P7-hein1272)



Nach AAV 5b erhielt man aus 0.25g (0.82 mmol) Pentaglycin mit 0.24 g (0.82 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> \* 10 H<sub>2</sub>O und 0.18 g (0.82 mmol) N-Ethoxycarbonylphthalimid 0.10 g (0.23 mmol, 28 %) Pht-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly **30c** als farblosen Feststoff.

**Schmelzpunkt** : 205 - 208 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 3.75 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 4 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.79 (d, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 4 H, 2 NHCH<sub>2</sub>), 4.31 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.70 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.79 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.95 (t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, NH), 8.42 (t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 40.1 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 40.4 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 42.0 (t, 2 C, NHCH<sub>2</sub>), 42.4 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 122.8 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (d, 2 C, C<sub>q</sub>arom), 133.7 (s, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 166.6 (s, 1 C, CONH), 167.2 (s, 2 C, CON), 168.8 (s, 1 C, CONH), 168.9 (s, 1 C, CONH), 170.7 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>).

## 6.4 Photochemische Reaktionen

### 6.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Belichtung von Pht-As<sup>1</sup>-As<sup>n</sup>-OH (AAV-6)

0.40 mmol Pht-As<sup>1</sup>-As<sup>n</sup>-OH und 0.20 mmol bzw. 0.10 mmol Kaliumcarbonat werden in 20 ml eines Wasser/Aceton Gemisches (Acetonanteil 10-100 %; abhängig von der Löslichkeit des Substrates) gerührt, bis das komplette Ausgangsmaterial in Lösung geht (gegebenfalls wird auf max. 50°C erhitzt). Die Lösung wird bei 300 nm in einem Rayonet Photoreaktor (Pyrex) unter Wasserkühlung und Durchleiten eines schwachen Stickstoffstromes 3-5h belichtet. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung dreimal mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die wässrige Phase (aus der CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extraktion) wird mit HCl<sub>konz</sub> auf pH = 1 gebracht und anschließend dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Vor und nach jeder Reaktion wird der pH-Wert bestimmt.

Alle Belichtungsreaktionen werden mittels NMR-Kontrolle in D<sub>2</sub>O/Aceton-d<sub>6</sub> (Probennahme alle 30 min.) überprüft. Zusätzlich wird eine Dunkelreaktion zur Hydrolysekontrolle (ebenfalls in D<sub>2</sub>O/Aceton-d<sub>6</sub>; <sup>1</sup>H-NMR-Spektren Aufnahme und pH-Wert Bestimmung vor und nach der Reaktion, ohne Probennahme) durchgeführt.

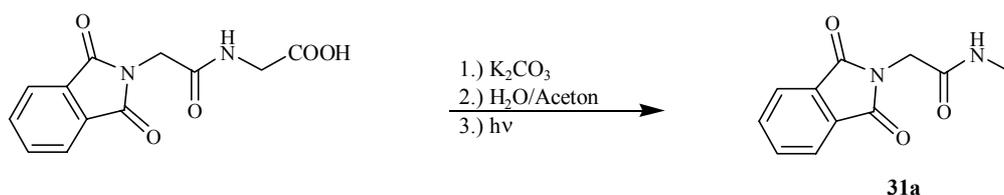
Alle Kontrollreaktionen werden mit den gleichen Konzentrationen und unter den schon beschriebenen Bedingungen der Belichtungsreaktion durchgeführt.

6.4.2 Photochemische Reaktionen der Phthaloyldipeptide Pht-As<sup>1</sup>-As<sup>2</sup>-OH

Versuch 96

Belichtung von Pht-Gly-Gly-OH (**2**)2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisindol-2-yl)-*N*-methylacetamid (**31a**)

(P4-11)



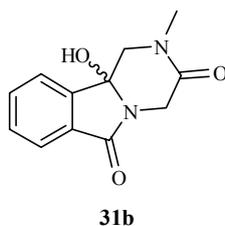
Nach AAV 6 wurden 105 mg (0.40 mmol) Pht-Gly-Gly-OH **2** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (10:1) 5 h belichtet. Man erhielt 70.3 mg (0.32 mmol, 81 %) Pht-Gly-Gly-Decarb **31a** als gelbes Öl.

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 2.83 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 4.31 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.71 - 7.92 (m, 5 H, NH, H<sub>arom</sub>).

Δ pH<sub>dunkel</sub> = - 0.42Δ pH<sub>hv</sub> = + 0.34

Datensammlung

4a-Hydroxy-3-methyl-4,4a-dihydro-3*H*-3,9a-diazafluorene-2,9-dion (**31b**)

Dieses Cyclisierungsprodukt aus Pht-Sar-Gly-OH wurde schon früher von Dr. M. Oelgemöller synthetisiert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

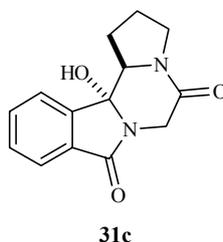
$\delta$  (ppm) = 2.78 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.19 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_3\text{NCH}_2$ ), 3.57 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_3\text{NCH}_2$ ), 3.68 (d,  $^2J = 18.2$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.34 (d,  $^2J = 18.2$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.48 (br. s, 1 H, COH), 7.22–7.56 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 34.6 (q, 1 C,  $\text{NCH}_3$ ), 40.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_3\text{NCH}_2$ ), 56.7 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 82.4 (s, 1 C, COH), 121.5 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 123.0 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.5 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.7 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 131.9 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 144.8 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 163.7 (s, 1 C, CON), 168.6 (s, 1C, CONH).

### Datensammlung

#### 12b-Hydroxy-2,3,12b,12c-tetrahydro-1H-pyrrolo[2',1':3,4]pyrazin[2,1-a]isoindol-5,8-dion (31c)



Dieses Cyclisierungsprodukt aus Pht-Pro-Gly-OH wurde schon früher von A. Bartoschek synthetisiert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 1.26 (m, 1 H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 1.63 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.70 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.17 (m, 1 H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 3.12 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.37 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.86 (dd,  $^3J = 10.4, 5.9$  Hz, 1 H,  $\text{NCHCOH}$ ), 4.30 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CON}$ ), 7.40 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.47 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.55 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

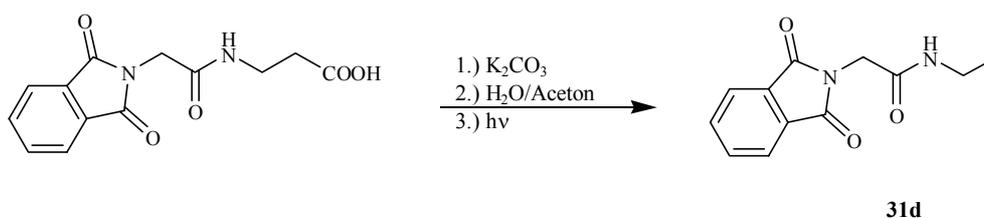
$\delta$  (ppm) = 22.9 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 30.8 (t, 1 C,  $\text{NCHCH}_2$ ), 44.0 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 50.7 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2\text{CON}$ ), 64.5 (d, 1 C,  $\text{NCHCH}_2$ ), 90.5 (s, 1 C, COH), 123.4 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 123.7 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.0 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.1 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 132.4 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 143.9 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 168.9 (s, 1 C, CON), 170.8 (s, 1 C, CONH).

Versuch 97

Belichtung von Pht-Gly- $\beta$ Ala-OH (**14a**)

2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisindol-2-yl)-*N*-ethylacetamid (**31d**)

(TH-V162-hein1344)



Nach AAV 6 wurden 113 mg (0.40 mmol) Pht-Gly- $\beta$ Ala-OH **14a** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (10:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 47.4 mg (0.21 mmol, 51 %) Pht-Gly- $\beta$ Ala-Decarb **31d** als gelbes Öl.

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.23 (t,  $^3J = 9.3$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.33 (m, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.19 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.70 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.76 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 20.9 (q, 1 C,  $\text{CH}_3$ ), 32.3 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 39.9 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 122.9 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.8 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 133.9 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 167.3 (s, 2 C, CON), 168.9 (s, 1 C, CONH).

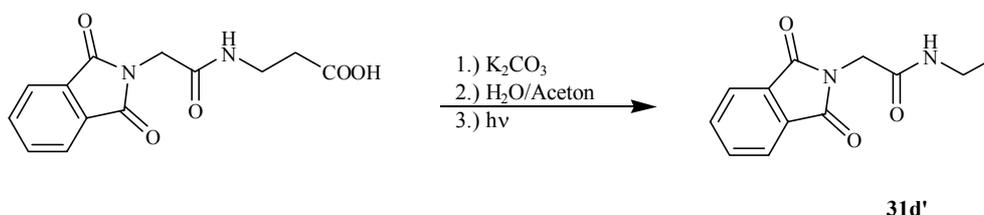
$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = + 0.25$

$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = + 1.10$

## Versuch 98

Belichtung von Pht-Gly- $\beta$ Ala-OH (**14a**)2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-*N*-ethylacetamid (**31d'**)

(TH-V175-hein1401)



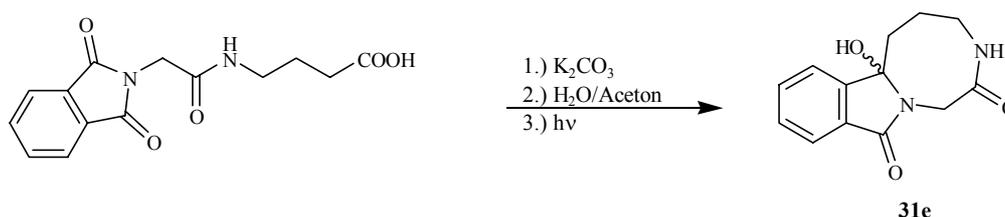
Nach AAV 6 wurden 113 mg (0.40 mmol) Pht-Gly- $\beta$ Ala-OH **14a** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (1:40) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 42.1 mg (0.19 mmol, 47 %) Pht-Gly- $\beta$ Ala-Decarb **31d'** als gelbes Öl.

Die  $^1H$  und  $^{13}C$ -NMR spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus Versuch 97 überein.

## Versuch 99

Belichtung von Pht-Gly- $\gamma$ Abu-OH (**14b**)6a-Hydroxy-4,5,6,6a-tetrahydro-3*H*-[1,4]diazocino[8,1-*a*]isoindol-2,11-dion (**31e**)

(TH-V88-hein0749)



Nach AAV 6 wurden 116 mg (0.40 mmol) Pht-Gly- $\gamma$ Abu-OH **14b** und 14.0 mg (0.10 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (10:1) 3 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/ $CH_2Cl_2$  1:7) 46.8 mg (0.19 mmol, 48 %) Pht-Gly- $\gamma$ Abu-Cycl **31e** als gelbes Öl.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.47-1.57 (br. m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.26 (t,  $^3J = 4.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 3.09 - 3.21 (br. m, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.88 (d,  $^3J = 17.9$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.79 (d,  $^3J = 17.9$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.21 (s, 1 H, OH), 6.96 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 1 H, NH), 7.34 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.43 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.45 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.93 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 32.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 37.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 39.8 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 40.4 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 89.5 (s, 1 C, COH), 121.3 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 122.7 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.9 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.4 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.3 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 146.3 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 168.4 (s, 1 C, CON), 170.6 (s, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ).

**IR:** (CsI)

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3387, 2957, 2357, 1652, 1578, 1551, 1497, 1295, 1150, 1049, 1026

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $M = 246.26 \text{ g mol}^{-1}$

ber.:	C 63.40%	H 5.73 %	N 11.38%
gef.:	C 62.96 %	H 5.51 %	N 11.67 %

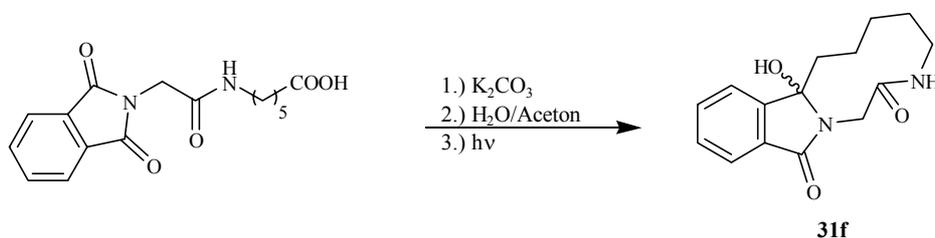
$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = - 0.06$

$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = + 1.22$

Versuch 100

**Belichtung von Pht-Gly- $\epsilon$ Aca-OH (14c)**

**4b-Hydroxy-5,6,7,8,9,10-hexahydro-4bH-10,12a-diazacyclodeca[a]inden-11,13-dion (31f)**  
(TH-V87-hein0784)



Nach AAV 6 wurden 130 mg (0.40 mmol) Pht-Gly- $\epsilon$ Aca-OH **14c** und 14.0 mg (0.10 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (10:1) 3 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 76.8 mg (0.28 mmol, 69 %) Pht-Gly- $\epsilon$ Aca-Cycl **31f** als gelben Feststoff.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 0.93 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.38 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.41 (m, 1 H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.43 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.79 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 1.93 (m, 1 H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.10 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 3.71 (dt,  $^3\text{J} = 11.3$  Hz, 1 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.75 (d,  $^3\text{J} = 17.1$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.49 (d,  $^3\text{J} = 17.2$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.80 (dt,  $^3\text{J} = 11.0$  Hz, 1 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 7.47 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.51 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.58 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.71 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 22.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 23.6 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 25.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 31.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 39.7 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 67.0 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 91.5 (s, 1 C,  $\text{COH}$ ), 121.9 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 123.6 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.7 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.6 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 132.8 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 146.0 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 166.9 (s, 1 C,  $\text{CON}$ ), 169.0 (s, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ).

**IR:** (CsI)

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3409, 2954, 2257, 1651, 1568, 1557, 1397, 1295, 1152, 1049, 1026, 1004, 824, 764

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $M = 274.13 \text{ g mol}^{-1}$

ber.:	C 65.68%	H 6.61 %	N 10.21%
gef.:	C 65.33 %	H 6.44 %	N 10.49 %

$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = 0.00$

$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = + 2.60$

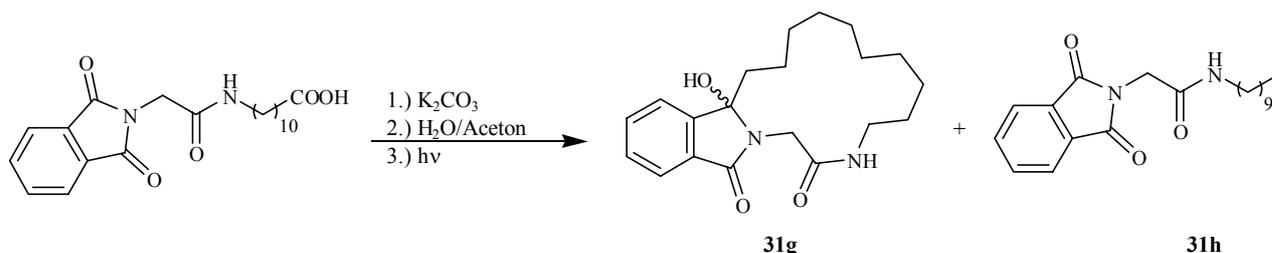
## Versuch 101

## Belichtung von Pht-Gly-Auda-OH (14d)

4b-Hydroxy-4b,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahydro-15,17a-diazacyclopentadeca-  
[a]inden-16,18-dion (31g)

## N-Decyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisindol-2-yl)-acetamid (31h)

(P4-13-hein1328, P4-13-hein1342)



Nach AAV 6 wurden 155 mg (0.40 mmol) Pht-Gly-Auda-OH **14d** und 14.0 mg (0.10 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (1:1) 5 h belichtet. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:10) 34.4 mg (0.10 mmol, 26 %) Pht-Gly-Auda-Cycl **31g** und 48.2 mg (0.14 mmol, 35 %) Pht-Gly-Auda-Decarb **31h** als gelbe Öle.

## Cyclisierungsprodukt (31g) : Extraktion Org.-Phase

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.10-1.69 (br. m, 16 H, 8 CH<sub>2</sub>), 1.84 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>COH), 1.88 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>COH), 3.36 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.90 (d, <sup>3</sup>J = 16.0 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.15 (d, <sup>3</sup>J = 16.0 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 7.45-7.55 (br. m, 4 H, H<sub>arom</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 24.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 24.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 36.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH), 39.1 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 43.5 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 91.7 (s, 1 C, COH), 122.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 123.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 130.1 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 132.1 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 147.2 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 167.9 (s, 1 C, CON), 170.0 (s, 1 C, CH<sub>2</sub>CO).

MS: (ESI, 3.6 kV, in MeOH, c ~ 3 · 10<sup>-8</sup> mol ml<sup>-1</sup>)

m/z (%) = 367.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, 70).

**HR-MS:** (ESI, Peak-Matching, Referenzion: (PPG 367), Auflösung > 7000)

ber.:  $M = 367.3793 \text{ g mol}^{-1}$  für  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ )

gef.: kein Peak-Matching möglich, da Referenz gleiche Masse wie das zu bestimmende Ion hat

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $M = 344.21 \text{ g mol}^{-1}$

ber.: C 69.74 % H 8.19 % N 8.13 %

gef.: C 68.89 % H 8.04 % N 7.78 %

### Decarboxylierungsprodukt (31h) : Extraktion $\text{H}_2\text{O}$ -Phase

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.06 (t,  $^3J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.11-1.39 (br. m, 16 H, 8  $\text{CH}_2$ ), 2.06 (t,  $^3J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.12 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.64 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.70 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 14.7 (q, 1 C,  $\text{CH}_3$ ), 25.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 27.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 29.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 29.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 29.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 29.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 29.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 34.6 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 40.8 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 60.6 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 123.8 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.6 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 134.8 (s, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 168.3 (s, 2 C, CON), 175.9 (s, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ).

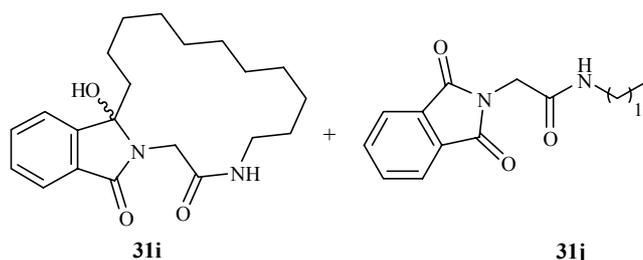
$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = + 0.14$

$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = + 1.30$

### Datensammlung

**4b-Hydroxy-4b,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-tridecahydro-16,18a-diazacyclohexadeca-[a]inden-17,19-dion (31i)**

**2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisindol-2-yl)-N-undecylacetamid (31j)**



Das Cyclisierungs- und das Decarboxylierungsprodukt aus Pht-Gly-Ada-OH wurden schon früher von Dr. A. Henz synthetisiert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

### Cyclisierungsprodukt (31i)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 0.67 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.00-1.52 (m, 17 H, 8.5 CH<sub>2</sub>), 2.10 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.92 (dt, <sup>3</sup>J = 13.5, 5.3 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.64 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.91 (d, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.12 (d, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.25 (s, 1 H, COH), 7.01 (s, 1 H, NH), 7.48 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.1, 1.4 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.45-7.63 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.73 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.4, 1.1 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 22.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 24.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 36.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 38.9 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 43.9 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 91.6 (s, 1 C, COH), 122.1 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 123.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 130.3 (s, 1 C, C<sub>q</sub>arom), 132.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 147.3 (s, 1 C, C<sub>q</sub>arom), 169.2 (s, 1 C, CON), 172.9 (s, 1C, CONH).

### Decarboxylierungsprodukt (31j)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 0.85 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.19 (m, 16 H, 8 CH<sub>2</sub>), 1.47 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.23 (dt, <sup>3</sup>J = 6.9, 6.5 Hz, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 4.30 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.92 (s, 1 H, NH), 7.73 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.84 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

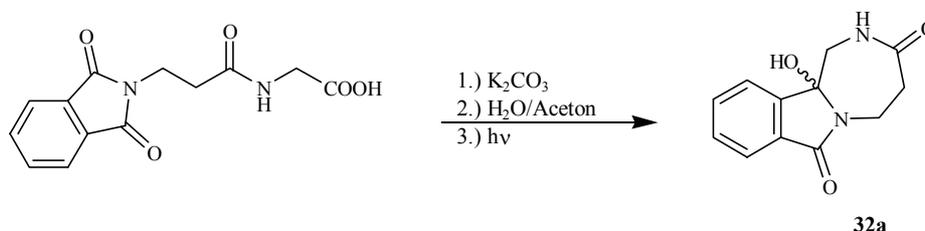
**<sup>13</sup>C-NMR:** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 14.1 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 22.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.1-29.5 (t, 7 C, 7 CH<sub>2</sub>), 31.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 39.9 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 40.8 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 123.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.0 (s, 2 C, C<sub>q</sub>arom), 134.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 165.9 (s, 2 C, CON), 167.8 (s, 1C, CONH).

## Versuch 102

Belichtung von Pht- $\beta$ Ala-Gly-OH (**14e**)11b-Hydroxy-1,4,5,11b-tetrahydro-2H-[1,4]diazepin[2,1-*a*]isoindol-3,7-dion (**32a**)

(TH-V163-hein1345)



Nach AAV 6 wurden 113 mg (0.40 mmol) Pht- $\beta$ Ala-Gly-OH **14e** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (10:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 22.3 mg (0.10 mmol, 24 %) Pht- $\beta$ Ala-Gly-Cycl **32a** als gelbes Öl.

**$^1H$ -NMR:** (300 MHz,  $CDCl_3/DMSO-d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 2.79 (m, 2 H,  $CH_2CON$ ), 3.79 (m, 2 H,  $NHCH_2$ ), 3.98 (m, 2 H,  $NCH_2$ ), 7.34 (m, 1 H,  $H_{arom}$ ), 7.46 (m, 2 H,  $H_{arom}$ ), 7.60 (m, 1 H,  $H_{arom}$ ).

**$^{13}C$ -NMR:** (75.5 MHz,  $CDCl_3/DMSO-d_6$ )

$\delta$  (ppm) = 36.0 (t, 1 C,  $CH_2CON$ ), 37.1 (t, 1 C,  $NHCH_2$ ), 40.0 (t, 1 C,  $NCH_2$ ), 104.5 (s, 1 C, OH), 121.2 (d, 1 C,  $CH_{arom}$ ), 122.5 (d, 1 C,  $CH_{arom}$ ), 128.1 (s, 1 C,  $C_{qarom}$ ), 130.2 (d, 1 C,  $CH_{arom}$ ), 131.3 (d, 1 C,  $CH_{arom}$ ), 140.0 (s, 1 C,  $C_{qarom}$ ), 168.0 (s, 1 C, CON), 169.1 (s, 1 C, CONH).

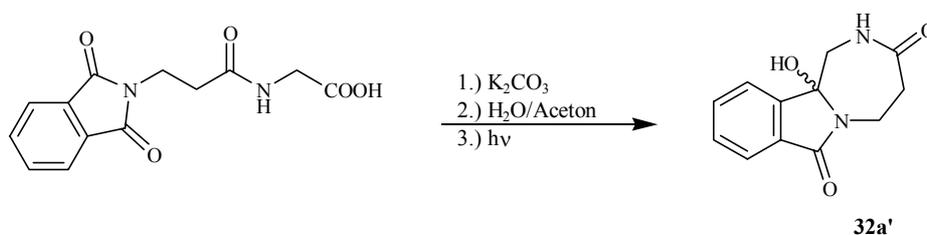
$\Delta pH_{dunkel} = + 0.08$

$\Delta pH_{hv} = + 1.40$

## Versuch 103

Belichtung von Pht- $\beta$ Ala-Gly-OH (**14e**)11b-Hydroxy-1,4,5,11b-tetrahydro-2H-[1,4]diazepin[2,1-*a*]isoindol-3,7-dion (**32a'**)

(TH-V176-hein1403)



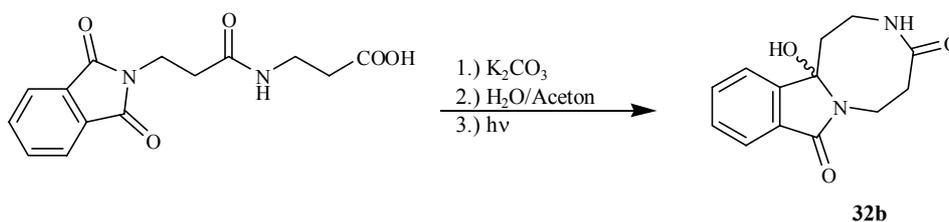
Nach AAV 6 wurden 113 mg (0.40 mmol) Pht- $\beta$ Ala-Gly-OH **14e** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (1:40) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 26.0 mg (0.11 mmol, 28 %) Pht- $\beta$ Ala-Gly-Cycl **32a'** als gelbes Öl.

Die <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C-NMR spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus Versuch 97 überein.

## Versuch 104

Belichtung von Pht- $\beta$ Ala- $\beta$ Ala-OH (**14f**)4b-Hydroxy-4b,5,6,7,9,10-hexahydro-7,10a-diazacycloocta[*a*]inden-8,11-dion (**32b**)

(P4-22)



Nach AAV 6 wurden 116 mg (0.40 mmol) Pht- $\beta$ Ala- $\beta$ Ala-OH **14f** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (10:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 31.5 mg (0.13 mmol, 32 %) Pht- $\beta$ Ala- $\beta$ Ala-Cycl **32b** als gelbes Öl.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 2.49 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 3.25 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 3.76 (m, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.05 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.39 (s, 1 H, OH), 6.68 (br. d,  $^3J = 9.4$  Hz, 1 H, NH), 7.65-7.73 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.78 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.93 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

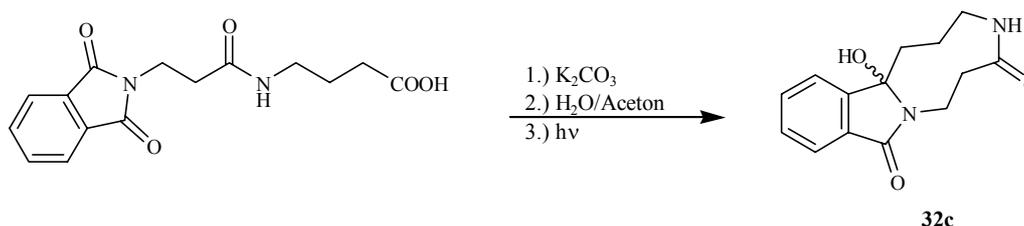
$\delta$  (ppm) = 33.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 35.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 40.5 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 47.9 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 90.4 (s, 1 C, COH), 121.8 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 122.5 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.8 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.2 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 132.2 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 146.7 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 167.3 (s, 1 C, CON), 174.8 (s, 1 C, CONH).

### Versuch 105

#### Belichtung von Pht- $\beta$ Ala- $\gamma$ Abu-OH (**14g**)

#### 4b-Hydroxy-4b,5,6,7,9,10-hexahydro-7,10a-diazacycloocta[*a*]inden-8,11-dion (**32c**)

(P4-23)



Nach AAV 6 wurden 122 mg (0.40 mmol) Pht- $\beta$ Ala- $\gamma$ Abu-OH **14g** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (10:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 44.8 mg (0.17 mmol, 43 %) Pht- $\beta$ Ala- $\gamma$ Abu-Cycl **32c** als farblosen Feststoff.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 1.29 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.53 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 3.30 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 3.77 (m, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.09 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.34 (s, 1 H, OH), 6.80 (br. d,  $^3J = 9.4$  Hz, 1 H, NH), 7.65-7.73 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.78 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.93 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 24.5 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 33.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 35.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 39.5 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 47.9 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 89.4 (s, 1 C, COH), 121.6

(d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 122.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 128.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 130.9 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 132.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 146.7 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 167.3 (s, 1 C, CON), 175.8 (s, 1 C, CONH).

**IR:** (CsI)

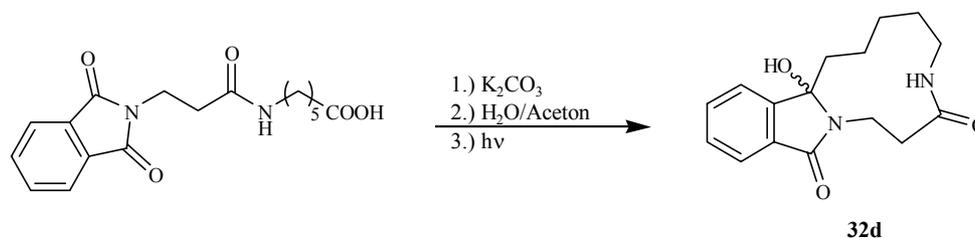
$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3409, 2954, 2257, 1651, 1568, 1557, 1397, 1295, 1152, 1049, 1026

### Versuch 106

#### Belichtung von Pht- $\beta$ Ala- $\epsilon$ Aca-OH (14h)

#### 4b-Hydroxy-5,6,7,8,9,10,12,13-octahydro-4bH-10,13a-diazacycloundeca[*a*]-inden-11,14-dion (32d)

(P4-03-hein561n)



Nach AAV 6 wurden 136 mg (0.40 mmol) Pht- $\beta$ Ala- $\epsilon$ Aca-OH **14h** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (10:1) 3 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 48.4 mg (0.17 mmol, 42 %) Pht- $\beta$ Ala- $\epsilon$ Aca-Cycl **32d** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.19-1.53 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2.40 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>COH), 2.69 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.31 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.65 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.81 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>COH) 4.15 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 6.54 (s, 1 H, OH), 7.65-7.73 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.31-7.36 (ddd, <sup>3</sup>J = 6.4, 1.3 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.38-7.43 (ddd, <sup>3</sup>J = 6.5, 1.5 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.44-7.54 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.96 (t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 25.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 36.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 38.4 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 38.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 57.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH), 90.2 (s, 1 C, COH), 122.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 122.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 130.9 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 131.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 144.8 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>),

169.0 (s, 1 C, CON), 173.1 (s, 1 C, CONH).

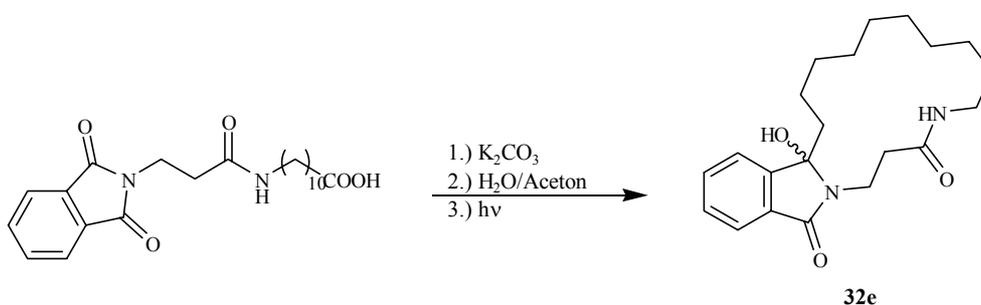
$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = 0.00$        $\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = + 1.30$

Versuch 107

**Belichtung von Pht- $\beta$ Ala-Auda-OH (14i)**

**4b-Hydroxy-4b,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,17,18-tetradecahydro-15,18a-diazacyclohexadeca-[a]inden-16,19-dion (32e)**

(P4-14-hein1157)



Nach AAV 6 wurden 165 mg (0.40 mmol) Pht- $\beta$ Ala-Auda-OH **14i** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (5:1) 3 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:10) 77.4 mg (0.22 mmol, 54 %) Pht- $\beta$ Ala-Auda-Cycl **32e** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.16-1.47 (m, 12 H, 6 CH<sub>2</sub>), 2.42 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 2.68 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 2.94-3.00 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3.02 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>COH), 3.30 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.63 (dt, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>COH), 3.80 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 4.12 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 7.45 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.50 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.56 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.64 (d, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 24.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 30.3 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 35.2 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 35.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 57.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH), 90.3 (s, 1 C, COH), 122.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 123.1 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>),

129.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 132.0 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 145.0 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 165.9 (s, 1 C, CON), 173.2 (s, 1 C, CONH).

**Elementaranalyse:** C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, M = 358.23 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 70.36 % H 8.44 % N 7.81 %

gef.: C 69.83 % H 8.02 % N 7.21 %

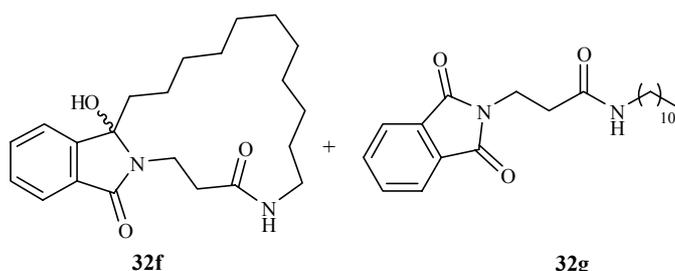
$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = + 0.12$

$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = + 1.50$

### Datensammlung

**4b-Hydroxy-4b,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,18,19-pentadecahydro-16,19a-diazacycloheptadeca-[a]inden-17,20-dion (32f)**

**3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisindol-2-yl)-N-undecylpropionamid (32g)**



Das Cyclisierungs- und das Decarboxylierungsprodukt aus Pht-βAla-Ada-OH wurden schon früher von Dr. A. Henz synthetisiert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

### Cyclisierungsprodukt (32f)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 0.84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.18-1.40 (m, 14 H, 7 CH<sub>2</sub>), 1.47 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.16 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.66 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.93 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.46 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.68 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.95 (dt, <sup>3</sup>J = 14.5, 6.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 5.45 (s, 1 H, COH), 6.64 (dd, <sup>3</sup>J = 5.5, 3.2 Hz, 1 H, NH), 7.44 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.4, 1.8 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.52-7.57 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.69 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.4, 1.8 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 22.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.0-27.4 (t, 7 C, 7 CH<sub>2</sub>), 35.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 36.4 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 39.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH), 91.6

(s, 1 C, COH), 121.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 123.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.3 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 130.9 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 132.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 147.0 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 168.5 (s, 1 C, CON), 171.9 (s, 1C, CONH).

### Decarboxylierungsprodukt (32g)

<sup>1</sup>H-NMR: (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 0.87 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (m, 16 H, 8 CH<sub>2</sub>), 1.44 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.61 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 3.21 (dt, <sup>3</sup>J = 6.7, 6.6 Hz, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 4.00 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 5.71 (br. s, 1 H, NH), 7.72 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.84 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 14.1 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 22.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 23.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 24.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 31.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 34.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 39.6 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 40.8 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 123.6 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.0 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 165.9 (s, 2 C, CON), 167.8 (s, 1C, CONH).

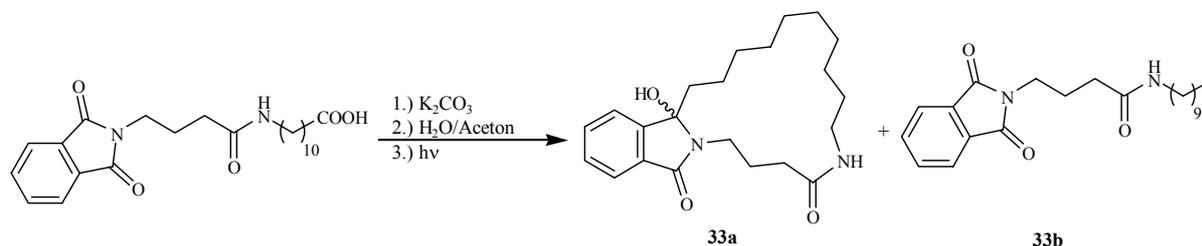
### Versuch 108

#### Belichtung von Pht-γAbu-Auda-OH (14n)

#### 4b-Hydroxy-4b,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,17,18,19-pentadecahydro-15,19a-diazacycloheptadeca-[a]inden-16,20-dion (33a)

#### N-Decyl-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-butyramid (33b)

(P4-15-hein1158)



Nach AAV 6 wurden 171 mg (0.40 mmol) Pht-γAbu-Auda-OH **14i** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (5:1) 3 h belichtet. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:7) 37.3 mg (0.10 mmol, 25 %) Pht-γAbu-Auda-Cycl **33a** und 22.4 mg (0.06 mmol, 14 %) Pht-γAbu-Auda-Decarb **33b** als gelbe Öle.

**Cyclisierungsprodukt (33a) : Extraktion Org.-Phase****<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.19-1.49 (m, 12 H, 6 CH<sub>2</sub>), 1.81 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>COH), 1.84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.88 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 1.96 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>COH), 2.10 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.20 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 2.94 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.30 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.39 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 6.19 (s, 1 H, OH), 7.39 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.42 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.51 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.58 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.64 (t, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 20.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 24.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 25.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH), 26.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 34.3 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 35.6 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 37.4 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 37.9 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 90.5 (s, 1 C, COH), 121.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 121.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 128.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.3 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 131.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 147.4 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 166.6 (s, 1 C, CON), 171.8 (s, 1 C, CONH).

**MS:** (ESI, 3.6 kV, in MeOH, c ~ 4 · 10<sup>-8</sup> mol ml<sup>-1</sup>)m/z (%) = 395.4 ([M+Na]<sup>+</sup>, 40).**HR-MS:** (ESI, Peak-Matching, Referenzion: (PPG 389), Auflösung > 7000)ber.: M = 395.2311 g mol<sup>-1</sup> für C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>)gef.: M = 395.231 ± 0.005 g mol<sup>-1</sup>**Elementaranalyse:** C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, M = 372.24 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 70.94 % H 8.66 % N 7.52 %

gef.: C 70.33 % H 8.12 % N 7.71 %

**Decarboxylierungsprodukt (33b) : Extraktion H<sub>2</sub>O-Phase****<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.19-1.21 (m, 10 H, 5 CH<sub>2</sub>), 1.20 (verd. t, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.39-1.51 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1.78 (q, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.14 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CON), 2.17 (t, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>COH), 3.04 (dt, <sup>3</sup>J = 5.6, 6.6 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.25 (dt, <sup>3</sup>J = 5.0, 6.0 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 7.35 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.47 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 8.03 (t, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, NH).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

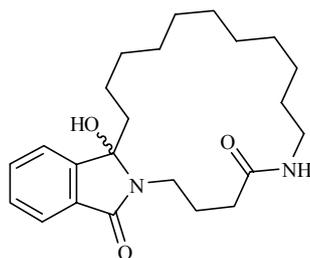
$\delta$  (ppm) = 12.7 (q, 1 C,  $\text{CH}_3$ ), 23.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 24.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 25.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 27.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 27.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 27.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 27.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 28.0 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 32.5 (t, 1 C,  $\underline{\text{CH}_2\text{CON}}$ ), 37.3 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 37.6 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 126.3 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.8 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 129.8 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 168.1 (s, 2 C,  $\text{CON}$ ), 171.2 (s, 1 C,  $\text{CONH}$ ).

$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = + 0.11$

$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = + 1.10$

*Datensammlung*

**4b-Hydroxy-4b,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,18,19,20-hexadecahydro-16,20a-diazacyclooctadeca-[a]inden-17,21-dion (33c)**



33c

Das Cyclisierungsprodukt aus Pht- $\gamma$ Abu-Ada-OH wurden schon früher von Dr. A. Henz synthetisiert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

**$^1\text{H}$ -NMR:** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 0.64 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.04-1.32 (m, 14 H, 7  $\text{CH}_2$ ), 1.44 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.80-2.31 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ), 2.90 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.10 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.17 (t,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.45-3.61 (m, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 5.96 (s, 1 H,  $\text{COH}$ ), 7.13 (dd,  $^3\text{J} = 7.8, 3.4$  Hz, 1 H,  $\text{NH}$ ), 7.36 (ddd,  $^3\text{J} = 7.3, 1.5$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.44 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.60 (d,  $^3\text{J} = 5.6$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm) = 22.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 25.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 26.0 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 26.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 26.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 27.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 27.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 27.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ),

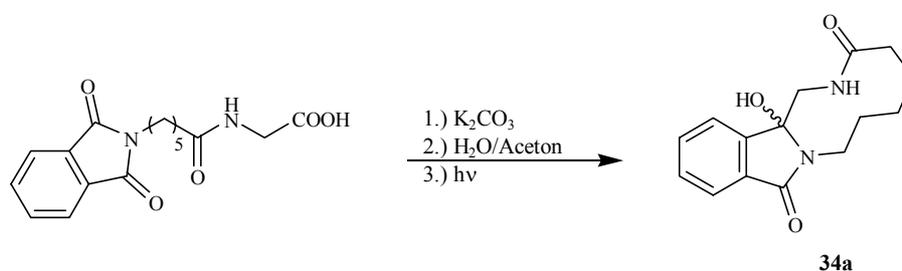
27.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 29.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 34.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 36.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 37.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 39.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH), 91.7 (s, 1 C, COH), 121.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 122.7 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.1 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 132.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 147.0 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 168.2 (s, 1 C, CON), 173.0 (s, 1 C, CONH).

### Versuch 109

#### Belichtung von Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-OH (**14o**)

#### 4b-Hydroxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4bH,8H-6,12a-diaza-cyclodeca[*a*]inden-7,13-dion (**34a**)

(P4-10-hein0758)



Nach AAV 6 wurden 130 mg (0.40 mmol) Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-OH **14o** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (9:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:7) 65.8 mg (0.24 mmol, 60 %) Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-Cycl **34a** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 0.94-1.62 (br. m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2.00 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 3.30 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.51 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.74 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 6.54 (s, 1 H, OH), 7.42-7.63 (m, 4 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 24.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 36.2 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 46.6 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 88.2 (s, 1 C, COH), 121.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 122.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.1 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.5 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 146.3 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 166.7 (s, 1 C, CON), 174.7 (s, 1 C, CONH).

**IR:** (CsI)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3288, 2933, 2256, 1770, 1703, 1699, 1694, 1661, 1652, 1634, 1563, 1557, 1470, 1398, 1301, 1153, 1055, 823, 764

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> \* 1.5 H<sub>2</sub>O<sup>[\*]</sup>, M = 301.15 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 59.79 % H 7.02 % N 9.30 %

gef.: C 60.24 % H 6.84 % N 8.94 %

\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 1.5 Äquivalente Kristallwasser enthält.

$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = -0.13$

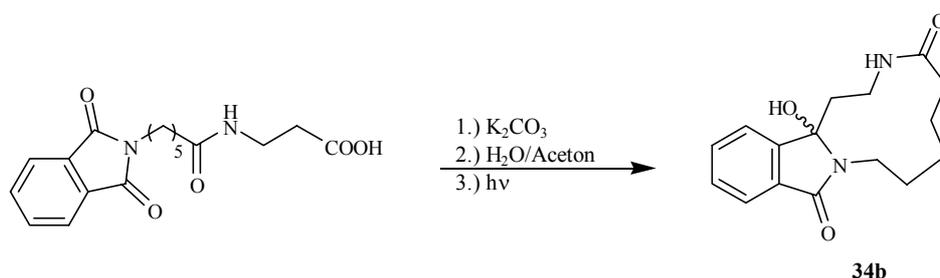
$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = +2.20$

*Versuch 110*

**Belichtung von Pht- $\epsilon$ Aca- $\beta$ Ala-OH (14p)**

**4b-Hydroxy-4b,5,6,7,10,11,12,13-octahydro-9H-7,13a-diaza-cycloundeca[a]-inden-8,14-dion (34b)**

(P4-11-hein0606)



Nach AAV 6 wurden 136 mg (0.40 mmol) Pht- $\epsilon$ Aca- $\beta$ Ala-OH **14p** und 14.0 mg (0.10 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (10:1) 3 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:7) 63.4 mg (0.22 mmol, 55 %) Pht- $\epsilon$ Aca- $\beta$ Ala-Cycl **34b** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.22-1.30 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.49-1.62 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.05 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>COH), 2.37 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 3.29 (dt, <sup>3</sup>J = 5.9, 6.3 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.55 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.04 (t, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1 H, NH), 7.34-7.56 (m, 4 H, H<sub>arom</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR: (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 23.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 23.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 25.1 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 34.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 36.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 37.1 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 39.1 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 90.2 (s, 1 C, COH), 121.5 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 122.8 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.7 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.4 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 131.6 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 146.8 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 167.7 (s, 1 C, CON), 170.0 (s, 1 C, CONH).

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $M = 288.15 \text{ g mol}^{-1}$

ber.: C 66.65 % H 6.99 % N 9.72 %

gef.: C 66.37 % H 6.23 % N 9.35 %

$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = -0.16$

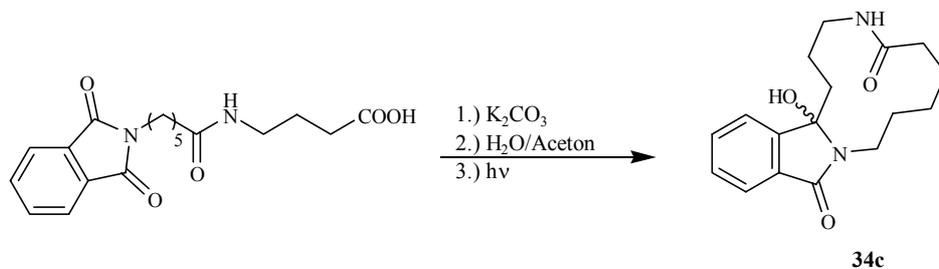
$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = +2.10$

*Versuch 111*

**Belichtung von Pht- $\epsilon$ Aca- $\gamma$ Abu-OH (14q)**

**4b-Hydroxy-5,6,7,8,11,12,13,14-octahydro-4bH,10H-8,14a-diazacyclododeca[a]-inden-9,15-dion (34c)**

(P4-12-hein0694)



Nach AAV 6 wurden 142 mg (0.40 mmol) Pht- $\epsilon$ Aca- $\gamma$ Abu-OH **14q** und 14.0 mg (0.10 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (10:1) 3 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:7) 84.7 mg (0.28 mmol, 70 %) Pht- $\epsilon$ Aca- $\gamma$ Abu-Cycl **34c** als gelbes Öl.

$^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 0.73 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.23-1.33 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.51-1.65 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.04 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 2.19 (m, 1 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.07 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ),

3.19 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.34 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.51 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 6.07 (s, 1 H, OH), 7.36-7.57 (m, 4 H, H<sub>arom</sub>), 8.02 (br. t, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 23.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 23.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 24.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 31.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH), 35.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 36.9 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 37.8 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 90.6 (s, 1 C, COH), 121.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 121.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 128.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 133.7 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 145.3 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 167.6 (s, 1 C, CON), 172.0 (s, 1 C, CONH).

**MS:** (ESI, 3.6 kV, in MeOH, c ~ 4 · 10<sup>-8</sup> mol ml<sup>-1</sup>)

m/z (%) = 325.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, 20).

**HR-MS:** (ESI, Peak-Matching, Referenzion: (PPG 331), Auflösung > 7000)

ber.: M = 325.28793 g mol<sup>-1</sup> für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>)

gef.: M = 325.288 ± 0.005 g mol<sup>-1</sup>

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, M = 302.16 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 67.53 % H 7.33 % N 9.26 %

gef.: C 66.86 % H 7.11 % N 8.73 %

Δ pH<sub>dunkel</sub> = - 0.08

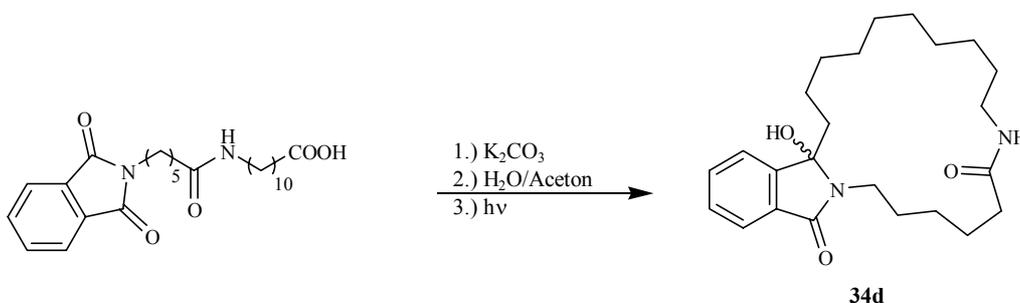
Δ pH<sub>hv</sub> = + 1.50

### Versuch 112

#### Belichtung von Pht-εAca-Auda-OH (14r)

#### 4b-Hydroxy-4b,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,17,18,19,20,21-heptadecahydro-15,21a-diaza-cyclononadeca-[a]inden-17,21-dion (34d)

(P4-16-hein1160)



Nach AAV 6 wurden 183 mg (0.40 mmol) Pht- $\epsilon$ Aca-Auda-OH **14r** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (1:1) 3 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:10) 133 mg (0.33 mmol, 83 %) Pht- $\epsilon$ Aca-Auda-Cycl **34d** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) 1.18-1.64 (m, 16 H, 8 CH<sub>2</sub>), 1.97 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>COH), 2.01-2.23 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2.80 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 2.94 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 2.96 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 3.31 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.36 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 7.39 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.43 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.51 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.58 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 23.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 24.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 36.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH), 37.5 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 38.9 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 90.4 (s, 1 C, COH), 121.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 121.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 128.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.3 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 147.4 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 166.9 (s, 1 C, CON), 172.6 (s, 1 C, CONH).

**Elementaranalyse:** C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, M = 400.27 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 70.96 % H 9.06 % N 6.99 %

gef.: C 70.24 % H 8.41 % N 7.49 %

$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = + 0.32$

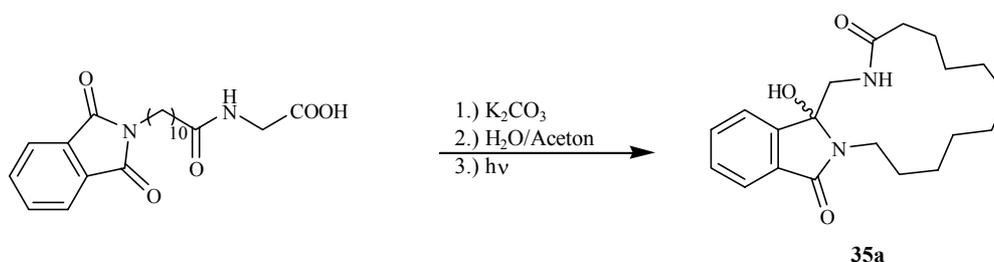
$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = + 1.10$

## Versuch 113

## Belichtung von Pht-Auda-Gly-OH (14s)

## 4b-Hydroxy-5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-undecahydro-4bH,8H-6,18a-diazacyclopentadeca[a]inden-7,18-dion (35a)

(P4-101)



Nach AAV 6 wurden 155 mg (0.40 mmol) Pht-Auda-Gly-OH **14s** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (1:1) 3 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 41.3 mg (0.12 mmol, 30 %) Pht-Auda-Gly-Cycl **35a** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) 1.20-1.32 (m, 12 H, 6 CH<sub>2</sub>), 1.48-1.88 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.26 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.34 (m, 3 H, NCH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>), 4.10 (dd, <sup>3</sup>J = 13.8, 4.9 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 6.02 (s, 1 H, OH), 6.71 (br. t, 1 H, NH), 7.38 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.2, 1.9 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.52 (m, 3 H, H<sub>arom</sub>).

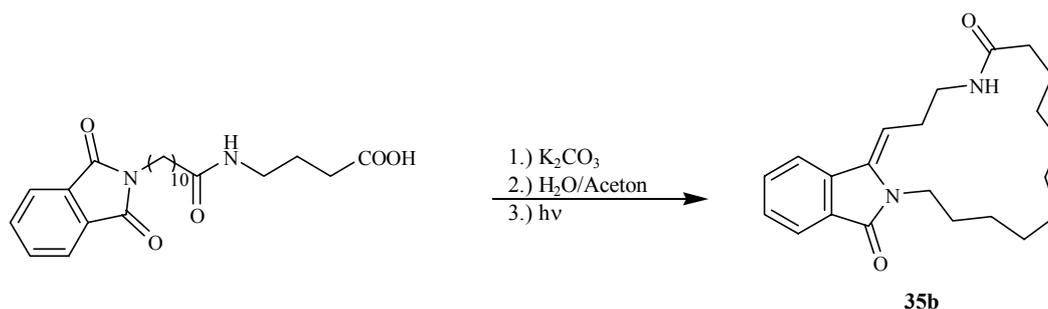
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 24.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 24.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 40.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 48.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 89.8 (s, 1 C, COH), 122.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 122.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.7 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 130.9 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 132.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 146.2 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 167.8 (s, 1 C, CON), 176.3 (s, 1 C, CONH).

## Versuch 114

Belichtung von Pht-Auda- $\gamma$ Abu-OH (**14t**)6,7,8,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19-Tridecahydro-8,19a-diazacycloheptadeca[*a*]inden-9,20-dion (**35b**)

(P4-22-hein1167)



Nach AAV 6 wurden 167 mg (0.40 mmol) Pht-Auda- $\gamma$ Abu **14t** und 14.0 mg (0.10 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (1:1) 5 h belichtet.

Eine Reinigung der Substanz war nicht möglich, da die Substanz nicht mehr von der Säule zu entfernen war. Aus dem Rohspektrum kann man jedoch auf obige Verbindung schließen, da das charakteristische Signal für das quaternäre Kohlenstoffatom C-OH ( $^{13}C$ -NMR = 90 ppm) nicht vorhanden war. Stattdessen beobachtete man charakteristische Doppelbindungssignale ( $^1H$ -NMR = 5.22 ppm;  $^{13}C$ -NMR = 111 und 134 ppm). Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 49.6 mg (0.14 mmol, 35 %) Rohprodukt als gelbes Öl, in welchem Pht-Auda- $\gamma$ Abu-CyclEI **35b** enthalten sein sollte.

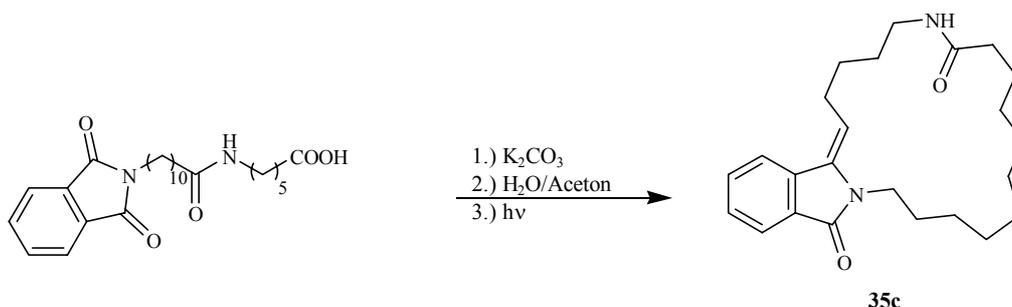
$$\Delta pH_{\text{dunkel}} = + 0.28$$

$$\Delta pH_{\text{hv}} = + 2.20$$

## Versuch 115

Belichtung von Pht-Auda- $\epsilon$ Aca-OH (14u)6,7,8,9,10,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21-Pentadecahydro-10,21a-diazacyclonadeca-  
[a]inden-11,22-dion (35c)

(P4-18-hein1161)



Nach AAV 6 wurden 178 mg (0.40 mmol) Pht-Auda- $\epsilon$ Aca **14u** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (1:1) 3 h belichtet.

Eine Reinigung der Substanz war auch hier nicht möglich, da die Substanz nicht mehr von der Säule zu entfernen war. Aus dem Rohspektrum kann man jedoch auf obige Verbindung schließen, da das charakteristische Signal für das quaternäre Kohlenstoffatom C-OH ( $^{13}\text{C}$ -NMR = 90 ppm) nicht vorhanden war. Stattdessen beobachtete man charakteristische Doppelbindungssignale ( $^1\text{H}$ -NMR = 5.40 ppm;  $^{13}\text{C}$ -NMR = 114 und 136 ppm). Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 55.1 mg (0.14 mmol, 36 %) Rohprodukt als gelbes Öl, in welchem Pht-Auda- $\epsilon$ Aca-CyclE1 **35c** enthalten sein sollte.

$$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = -0.17$$

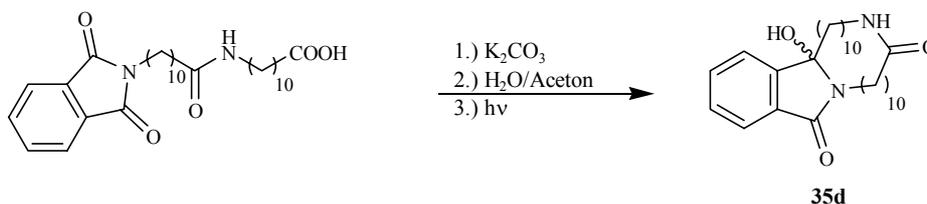
$$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = +2.00$$

## Versuch 116

## Belichtung von Pht-Auda-Auda-OH (14v)

4b-Hydroxy-4b,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,18,19,20,21,22,23,24,25,26-henicosahydro-  
17H-15,26a-diazacyclotetraicosa[a]inden-16,27-dion (35d)

(P4-21-hein1165)



Nach AAV 6 wurden 206 mg (0.40 mmol) Pht-Auda-Auda-OH **14v** und 14.0 mg (0.10 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (1:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 107 mg (0.18 mmol, 45 %) Pht-Auda-Auda-Cycl **35d** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) 1.18-1.64 (m, 16 H, 8 CH<sub>2</sub>), 1.97 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>COH), 2.01-2.23 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2.80 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 2.94 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 2.96 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 3.31 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.36 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 7.39 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.43 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.51 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.58 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 23.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 24.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 36.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH), 37.5 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 38.9 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 90.4 (s, 1 C, COH), 121.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 121.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 128.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.3 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.6 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 147.4 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 166.9 (s, 1 C, CON), 172.6 (s, 1 C, CONH).

**MS:** (ESI, 3.6 kV, in MeOH, c ~ 4.5 · 10<sup>-8</sup> mol ml<sup>-1</sup>)

m/z (%) = 493.4 ([M+Na]<sup>+</sup>, 60).

**HR-MS:** (ESI, Peak-Matching, Referenzion: (PPG 505), Auflösung > 7000)

ber.: M = 493.3406 g mol<sup>-1</sup> für C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>)

gef.: M = 493.341 ± 0.005 g mol<sup>-1</sup>

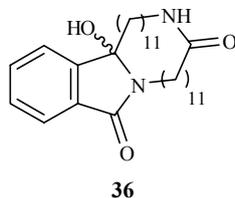
**Elementaranalyse:** C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, M = 470.70 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 74.00 % H 9.85 % N 5.95 %

gef.: C 72.99 % H 9.62 % N 5.59 %

Δ pH<sub>dunkel</sub> = - 0.04

Δ pH<sub>hv</sub> = + 1.10

*Datensammlung***4b-Hydroxy-4b,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28-docosa-hydro-18H-16,28a-diazacyclohexaicosalindolenin-18,29-dion (36)**

Das Cyclisierungs- und das Decarboxylierungsprodukt aus Pht-Ada-Ada-OH wurden schon früher von Dr. A. Henz synthetisiert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 0.59 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 0.85 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.15-1.34 (m, 30 H, 15 CH<sub>2</sub>), 1.46 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.60 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.02 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 2.12 (t, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.07-3.31 (m, 4 H, NHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 5.68 (s, 1 H, COH), 5.96 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1 H, NH), 7.39 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.2, 1.3 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.44 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.51 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.2, 1.3 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.57 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 23.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 25.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 28.6-29.5 (t, 14 C, 14 CH<sub>2</sub>), 36.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 36.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 38.6 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 39.3 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 91.4 (s, 1 C, COH), 121.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 123.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.3 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 132.1 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 146.8 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 167.8 (s, 1 C, CON), 173.2 (s, 1 C, CONH).

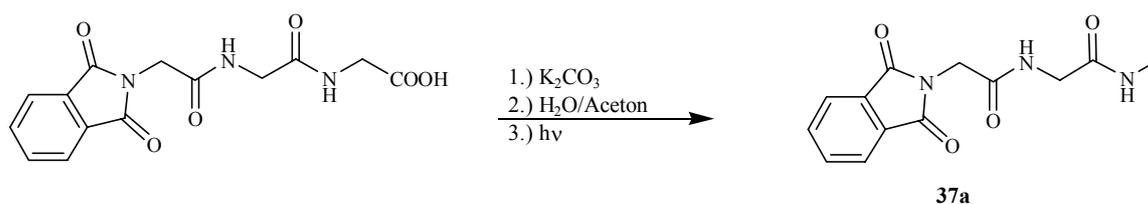
6.4.3 Photochemische Reaktionen der Phthaloyltri-peptide Pht-As<sup>1</sup>-As<sup>2</sup>-As<sup>3</sup>-OH

Versuch 117

## Belichtung von Pht-Gly-Gly-Gly-OH (3)

2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisindol-2-yl)-*N*-methylcarbamoylmethylacetamid (37a)

(TH-V164-hein1346)



Nach AAV 6 wurden 131 mg (0.40 mmol) Pht-Gly-Gly-Gly-OH **3** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (1:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 30.8 mg (0.11 mmol, 28 %) Pht-Gly-Gly-Gly-Decarb **37a** als gelbes Öl.

<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.13 (d, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.43-3.59 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.78 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 4.24 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 7.44 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.58 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 21.0 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 39.0 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 40.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 123.1 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 132.9 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.2 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 169.0 (s, 2 C, CON), 172.3 (s, 2 C, CONH).

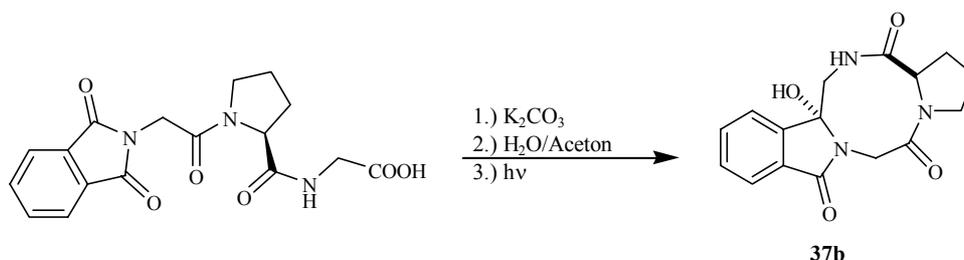
Δ pH<sub>dunkel</sub> = - 0.53

Δ pH<sub>hv</sub> = - 1.80

## Versuch 118

Belichtung von Pht-Gly-Pro-Gly-OH (**23**)4b-Hydroxy-8,9-prolyl-5,6,8,9-tetrahydro-4bH-6,9,11a-triazacyclonona[*a*]inden-7,10,12-trion (**37b**)

(P4-23-hein1265, P4-23-hein1446)



Nach AAV 6 wurden 144 mg (0.40 mmol) Pht-Gly-Pro-Gly-OH **23** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (4:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:5) 53.0 mg (0.17 mmol, 42 %) Pht-Gly-Pro-Gly-Cycl **37b** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 1.77-2.24 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3.65 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4.10-4.51 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>, CH), 7.38-7.71 (m, 4 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm) = 29.5 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 37.2 (t, 1 C, NCHCH<sub>2</sub>), 42.7 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 43.5 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 59.4 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>COH), 66.4 (d, 1 C, CH), 87.1 (s, 1 C, COH), 123.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 124.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 130.9 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 134.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 143.2 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 168.2 (s, 1 C, CON), 171.1 (s, 1C, CH<sub>2</sub>CON), 174.6 (s, 1C, CONH).

**IR:** (CsI)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3463, 2954, 1653, 1395, 1313, 696

**MS:** (ESI, 3.6 kV, in MeOH, c ~ 3 · 10<sup>-8</sup> mol ml<sup>-1</sup>)

m/z (%) = 315.2 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**HR-MS:** (ESI, Peak-Matching, Referenzion: (PPG 331), Auflösung > 7000)

ber.: M = 315.2193 g mol<sup>-1</sup> für C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>H ([M+H]<sup>+</sup>)

gef.: M = 315.219 ± 0.005 g mol<sup>-1</sup>

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, M = 315.12 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 60.94 % H 5.43 % N 13.33 %

gef.: C 60.33 % H 5.24 % N 13.49 %

$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = + 0.09$

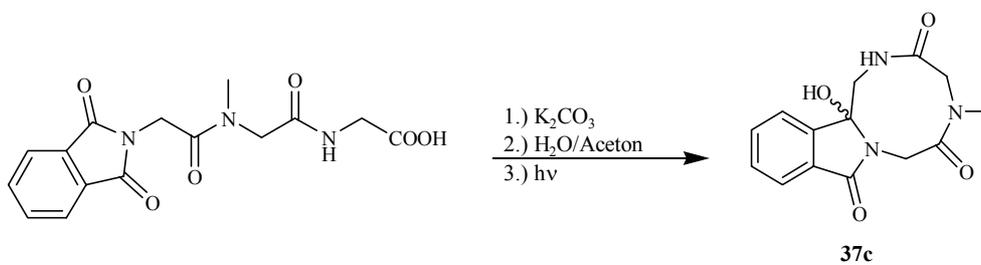
$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = + 2.19$

Versuch 119

**Belichtung von Pht-Gly-Sar-Gly-OH (24)**

**4b-Hydroxy-9-methyl-5,6,8,9-tetrahydro-4bH-6,9,11a-triazacyclonona[a]inden-7,10,12-trion (37c)**

(P4-25-hein1448)



Nach AAV 6 wurden 133 mg (0.40 mmol) Pht-Gly-Sar-Gly-OH **24** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (4:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 40.5 mg (0.14 mmol, 35 %) Pht-Gly-Sar-Gly-Cycl **37c** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.85 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.62 (m, 2 H, CH<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.85-4.28 (m, 4 H, NHCH<sub>2</sub>COH, NCH<sub>2</sub>), 7.34-7.69 (m, 4 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 37.2 (q, 1 C, NCH<sub>3</sub>), 42.7 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 51.4 (t, 1 C, CH<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>), 56.3 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 84.0 (s, 1 C, COH), 122.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 124.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 130.2 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 130.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 144.3 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 165.1 (s, 1 C, CON), 170.7 (s, 1C, CONCH<sub>3</sub>), 171.8 (s, 1C, CONH).

**IR:** (CsI)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3315, 2951, 2257, 1648, 1561, 1538, 1391, 1295, 1152, 1055, 1014, 893, 724

**MS:** (ESI, 3.6 kV, in MeOH, c ~ 3 · 10<sup>-8</sup> mol ml<sup>-1</sup>)

m/z (%) = 289.3 ([M+H]<sup>+</sup>, 80).

**HR-MS:** (ESI, Peak-Matching, Referenzion: (PPG 331), Auflösung > 7000)

ber.: M = 289.3146 g mol<sup>-1</sup> für C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>H ([M+H]<sup>+</sup>)

gef.: M = 289.315 ± 0.005 g mol<sup>-1</sup>

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, M = 289.11 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 58.13 % H 5.23 % N 14.53 %

gef.: C 58.33 % H 5.15 % N 14.21 %

$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = + 0.13$

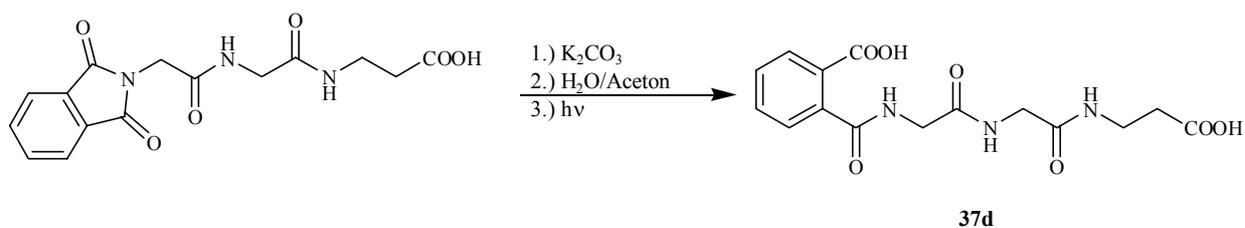
$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = + 2.03$

*Versuch 120*

**Belichtung von Pht-Gly-Gly-βAla-OH (21a)**

***N*-({[(2-Carboxy-ethylcarbamoyl)-methyl]-carbamoyl}-methyl)-phthalsäure (37d)**

(P4-05-hein0658)



Nach AAV 6 wurden 133 mg (0.40 mmol) Pht-Gly-Gly-βAla-OH **21a** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (10:1) 3 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 50.6 mg (0.14 mmol, 36 %) Pht-Gly-Gly-βAla-Solv **37d** als gelbes Öl.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 2.39 (q,  $^3\text{J} = 6.8$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.32 (dt,  $^3\text{J} = 6.6, 5.4$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.79 (d,  $^3\text{J} = 6.0$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.86 (d,  $^3\text{J} = 5.7$  Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 7.40-7.52 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.05 (t,  $^3\text{J} = 6.0$  Hz, 1 H, NH), 8.39 (t,  $^3\text{J} = 5.5$  Hz, 1 H, NH), 8.71 (t,  $^3\text{J} = 5.6$  Hz, 1 H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 32.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 33.5 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 38.8 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 41.0 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 126.3 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.7 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 127.8 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.6 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.5 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 137.2 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 166.1 (s, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 167.2 (s, 1 C, CON), 168.1 (s, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 171.5 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ), 171.6 (s, 1 C,  $\text{CO}_2$ ).

**MS:** (ESI, 3.6 kV, in MeOH,  $c \sim 3 \cdot 10^{-8}$  mol  $\text{ml}^{-1}$ )

$m/z$  (%) = 356.2 ( $[\text{MD}_4+\text{H}]^+$ , 100).

**HR-MS:** (ESI, Peak-Matching, Referenzion: (PPG 367), Auflösung > 7000)

ber.:  $M = 356.1430$  g  $\text{mol}^{-1}$  für  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_7\text{D}_4\text{H}$  ( $[\text{MD}_4+\text{H}]^+$ )

gef.:  $M = 356.143 \pm 0.005$  g  $\text{mol}^{-1}$

$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = -0.79$

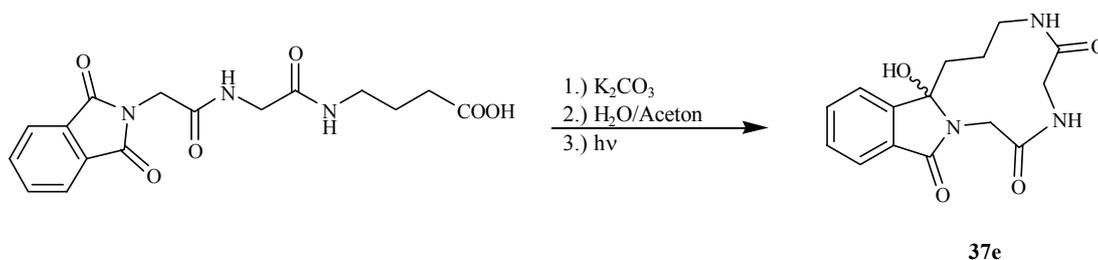
$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = -1.80$

Versuch 121

Belichtung von Pht-Gly-Gly- $\gamma$ Abu-OH (21b)

4b-Hydroxy-5,6,7,8,10,11-hexahydro-4bH-8,11,13a-triazacycloundeca[a]-inden-9,12,14-trion (37e)

(P4-19-hein1162)



Nach AAV 6 wurden 139 mg (0.40 mmol) Pht-Gly-Gly- $\gamma$ Abu-OH **21b** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (10:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:7) 43.7 mg (0.14 mmol, 36 %) Pht-Gly-Gly- $\gamma$ Abu-Cycl **37e** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.62 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>COH), 2.18 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.21 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.60 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CO), 3.72 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.27 (s, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 7.46 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.49 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.56 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.69 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 31.3 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH), 38.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 41.4 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 43.6 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO), 90.4 (s, 1 C, COH), 123.3 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 123.6 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.0 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 132.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 143.2 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 167.2 (s, 1 C, CON), 168.1 (s, 1 C, NCH<sub>2</sub>CO), 169.0 (s, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO).

**MS:** (ESI, 3.6 kV, in MeOH, c ~ 3 · 10<sup>-8</sup> mol ml<sup>-1</sup>)

m/z (%) = 326.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100).

**HR-MS:** (ESI, Peak-Matching, Referenzion: (PPG 331), Auflösung > 7000)

ber.: M = 326.1117 g mol<sup>-1</sup> für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>)

gef.: M = 326.111 ± 0.005 g mol<sup>-1</sup>

**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, M = 303.12 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 59.40 % H 5.65 % N 13.85 %

gef.: C 59.33 % H 5.04 % N 13.50 %

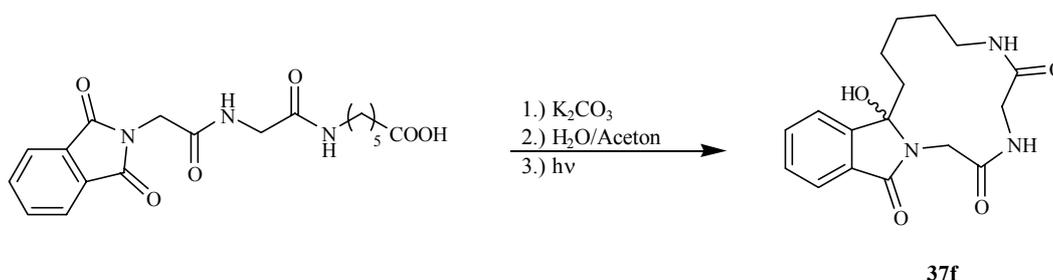
$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = - 0.05$

$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = + 1.60$

## Versuch 122

Belichtung von Pht-Gly-Gly- $\epsilon$ Aca-OH (**21c**)**4b-Hydroxy-5,6,7,8,9,10,12,13-octahydro-4bH-10,13,16a-triazacyclotrideca[a]-inden-11,14,16-trion (37f)**

(P4-20-hein1164)



Nach AAV 6 wurden 150 mg (0.40 mmol) Pht-Gly-Gly- $\epsilon$ Aca-OH **21c** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (10:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:7) 67.6 mg (0.20 mmol, 51 %) Pht-Gly-Gly- $\epsilon$ Aca-Cycl **37f** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.02-1.23 (br. m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 1.85 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>COH), 1.92 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>COH), 2.96 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.12 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.61 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CO), 3.79 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.25 (s, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 7.21 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH), 7.47 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.48 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.59 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.66 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 8.27 (t, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 25.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 27.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 33.7 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 37.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH), 39.8 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 41.6 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 44.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO), 90.8 (s, 1 C, COH), 122.2 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 123.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 130.7 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 132.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 148.2 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 167.9 (s, 1 C, CON), 169.5 (s, 1 C, NCH<sub>2</sub>CO), 169.9 (s, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO).

**IR:** (CsI)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3680, 3509, 3482, 3245, 2946, 2851, 1746, 1703, 1699, 1422, 1048, 822, 771

**MS:** (ESI, 3.6 kV, in MeOH,  $c \sim 3 \cdot 10^{-8} \text{ mol ml}^{-1}$ )

$m/z$  (%) = 354.2 ( $[M+Na]^+$ , 70).

**HR-MS:** (ESI, Peak-Matching, Referenzion: (PPG 367), Auflösung > 7000)

ber.:  $M = 354.1430 \text{ g mol}^{-1}$  für  $C_{17}H_{21}N_3O_4Na$  ( $[M+Na]^+$ )

gef.:  $M = 354.143 \pm 0.005 \text{ g mol}^{-1}$

**Elementaranalyse:**  $C_{17}H_{21}N_3O_4 \cdot 5 H_2O^{[*]}$ ,  $M = 421.23 \text{ g mol}^{-1}$

ber.: C 48.45 % H 7.41 % N 9.97 %

gef.: C 48.61 % H 7.24 % N 9.91 %

\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 5 Äquivalente Kristallwasser enthält.

$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = -0.16$

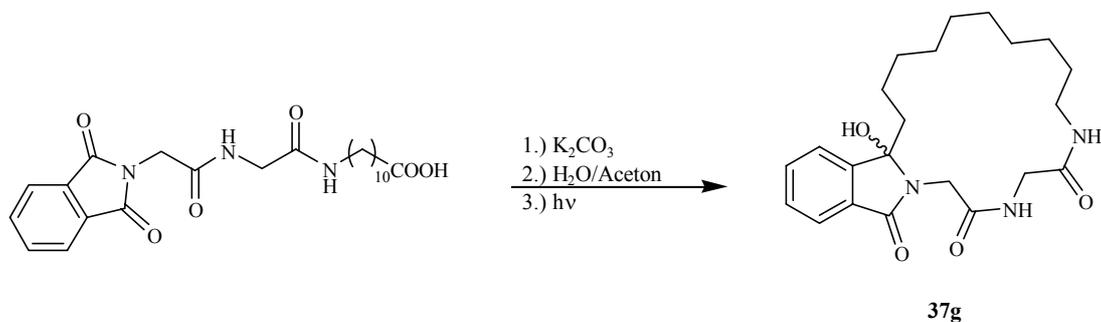
$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = +1.30$

### Versuch 123

#### Belichtung von Pht-Gly-Gly-Auda-OH (21d)

#### 4b-Hydroxy-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,17,18-tridecahydro-4bH-15,18,20a-triazacyclo-octadeca[a]-inden-16,19,21-trion (37g)

(P4-06-hein0822)



Nach AAV 6 wurden 183 mg (0.40 mmol) Pht-Gly-Gly-Auda-OH **21d** und 14.0 mg (0.10 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (1:1) 3 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:10) 111 mg (0.28 mmol, 69 %) Pht-Gly-Gly-Auda-Cycl **37g** als gelbes Öl.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 0.80 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.13 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 0.95-1.25 (br. m, 12 H, 6  $\text{CH}_2$ ), 1.34 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.37 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.86 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 1.96 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 2.90 (m, 1 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.41 (m, 1 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.68 (d,  $^3\text{J} = 4.1$  Hz, 1 H,  $\text{NHCH}_2\text{CO}$ ), 3.88 (d,  $^3\text{J} = 6.0$  Hz, 1 H,  $\text{NHCH}_2\text{CO}$ ), 3.94 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.09 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.13 (s, 1 H, OH), 7.27 (dd,  $^3\text{J} = 4.1, 2.8$  Hz, 1 H, NH), 7.40 (ddd,  $^3\text{J} = 7.2, 1.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.45 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.51 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.58 (verd. t, 1 H, NH), 7.66 (d,  $^3\text{J} = 7.5$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 22.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH}$ ), 23.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 25.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 25.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 26.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 26.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 27.9 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 28.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 36.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 36.9 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 41.9 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 42.0 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CO}$ ), 90.4 (s, 1 C, COH), 121.8 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 122.5 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.5 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.3 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 131.8 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 147.6 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 167.6 (s, 1 C, CON), 167.7 (s, 1 C,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 168.5 (s, 1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CO}$ ).

**MS:** (ESI, 3.6 kV, in MeOH,  $c \sim 4 \cdot 10^{-8}$  mol  $\text{ml}^{-1}$ )

$m/z$  (%) = 424.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 100).

**HR-MS:** (ESI, Peak-Matching, Referenzion: (PPG 389), Auflösung > 8000)

ber.:  $M = 424.2213$  g  $\text{mol}^{-1}$  für  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ )

gef.:  $M = 424.222 \pm 0.005$  g  $\text{mol}^{-1}$

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ ,  $M = 401.23$  g  $\text{mol}^{-1}$

ber.: C 65.81 % H 7.78 % N 10.47 %

gef.: C 64.97 % H 7.08 % N 10.11 %

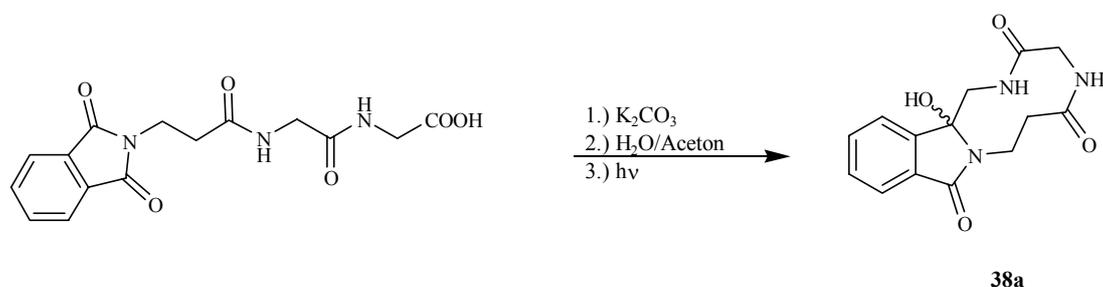
$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = -0.03$

$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = +1.60$

## Versuch 124

Belichtung von Pht- $\beta$ Ala-Gly-Gly-OH (**22a**)4b-Hydroxy-5,6,8,9,11,12-hexahydro-4bH-6,9,12a-triazacyclodeca[a]inden-7,10,13-trion (**38a**)

(P4-07-hein0753)



Nach AAV 6 wurden 137 mg (0.40 mmol) Pht- $\beta$ Ala-Gly-Gly-OH **22a** und 14.0 mg (0.10 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (5:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:7) 27.8 mg (0.10 mmol, 24 %) Pht- $\beta$ Ala-Gly-Gly-Cycl **38a** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 2.70 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.96 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CON), 3.35-3.46 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>COH), 3.90 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CON), 7.45-7.51 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.4, 1.2 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.55-7.61 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.4, 1.2 Hz, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.63-7.71 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 33.4 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 39.5 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 40.4 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 47.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>COH), 86.3 (s, 1 C, COH), 121.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 122.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 127.9 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 130.9 (s, 1 C, C<sub>q</sub>arom), 131.5 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 145.8 (s, 1 C, C<sub>q</sub>arom), 167.4 (s, 1 C, CON), 169.9 (s, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO), 173.2 (s, 1 C, CH<sub>2</sub>CON).

**Elementaranalyse:** C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> \* 1.5 H<sub>2</sub>O<sup>[\*]</sup>, M = 316.13 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 53.16 % H 5.26 % N 13.28 %

gef.: C 52.59 % H 5.03 % N 13.36 %

\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 1.5 Äquivalente Kristallwasser enthält.

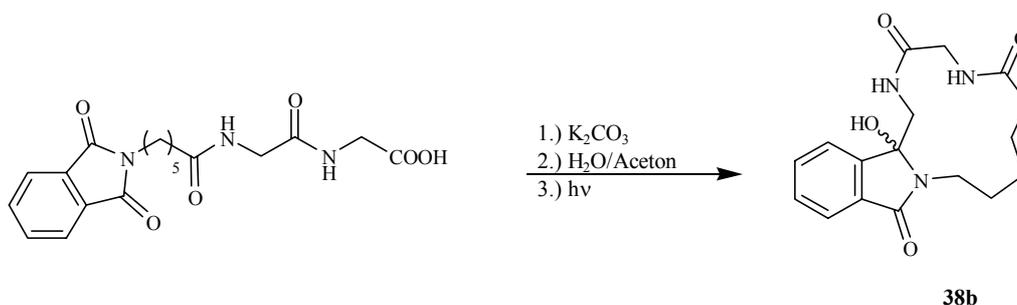
$\Delta$  pH<sub>dunkel</sub> = + 0.12

$\Delta$  pH<sub>hv</sub> = + 1.20

## Versuch 125

Belichtung von Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-Gly-OH (**22b**)4b-Hydroxy-5,6,8,9,11,12,13,14,15-nonahydro-4bH-6,9,16a-triazacyclotrideca[a]inden-7,10,16-trion (**38b**)

(P4-08-hein0968)



Nach AAV 6 wurden 154 mg (0.40 mmol) Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-Gly-OH **22b** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (10:1) 3 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:7) 55.7 mg (0.17 mmol, 42 %) Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-Gly-Cycl **38b** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.49 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.62 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.75 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.05 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CON), 2.15 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CON), 3.24 (dd, 1 H, NHCH<sub>2</sub>CON), 3.37 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.42 (dd, 1 H, NHCH<sub>2</sub>COH), 3.70 (dd, 1 H, NHCH<sub>2</sub>COH), 3.85 (dd, 1 H, NHCH<sub>2</sub>CON), 6.55 (s, 1 H, OH), 6.79 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 1 H, NH), 7.44 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.52 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.52 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.61 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 8.51 (t, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 22.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 24.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 26.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>), 35.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CON), 38.0 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 43.5 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CON), 45.4 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>COH), 87.8 (s, 1 C, COH), 121.1 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 122.1 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 129.1 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 131.0 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 131.7 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 146.1 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 167.5 (s, 1 C, CON), 169.1 (s, 1 C, NHCH<sub>2</sub>CO), 174.0 (s, 1 C, CH<sub>2</sub>CON).

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, M = 331.15 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 61.62 % H 6.39 % N 12.68 %

gef.: C 60.87 % H 6.42 % N 12.70 %

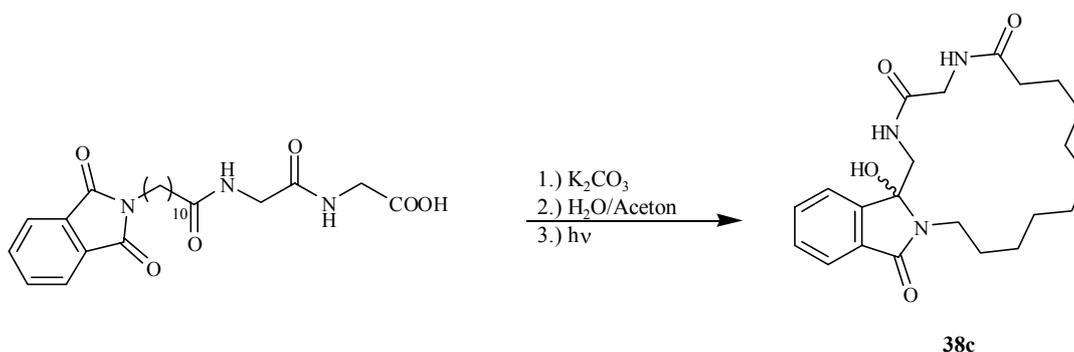
$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = + 0.17$        $\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = + 2.20$

*Versuch 126*

**Belichtung von Pht-Auda-Gly-Gly-OH (22c)**

**4b-Hydroxy-5,6,8,9,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20-tetradecahydro-4bH-6,9,20a-triaza-cyclooctadeca[a]inden-7,10,21-trion (38c)**

(P4-09-hein0884)



Nach AAV 6 wurden 183 mg (0.40 mmol) Pht- $\gamma$ Abu-Gly-Gly-OH **22c** und 14.0 mg (0.10 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (5:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1) 91.5 mg (0.23 mmol, 57 %) Pht- $\gamma$ Abu-Gly-Gly-Cycl **38c** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  (ppm) = 0.98-1.07 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.17-1.25 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON), 1.49 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON), 1.60 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.10 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CON), 3.18 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.34 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.42 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>CON), 3.59 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>CON), 3.71 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>COH), 3.74 (m, 1 H, NHCH<sub>2</sub>COH), 6.42 (s, 1 H, OH), 7.01 (d, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH), 7.41 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.49 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.49 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>), 7.54 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, NH), 7.60 (m, 1 H, H<sub>arom</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 24.2 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}$ ), 25.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 26.0 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CON}$ ), 26.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 27.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 27.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 32.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 34.7 (t, 1 C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CON}$ ), 38.2 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 42.4 (t, 1 C,  $\text{NH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CON}$ ), 43.2 (t, 1 C,  $\text{NH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COH}$ ), 88.4 (s, 1 C,  $\text{COH}$ ), 121.9 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 122.0 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.9 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.3 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 131.7 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 145.6 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ), 167.0 (s, 1 C,  $\text{CON}$ ), 168.9 (s, 1 C,  $\text{NHCH}_2\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 172.9 (s, 1 C,  $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{ON}$ ).

**IR:** (CsI)

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3612, 3519, 3475, 3245, 2951, 2845, 1746, 1709, 1695, 1414, 1048, 822, 778

**MS:** (ESI, 3.6 kV, in MeOH,  $c \sim 4 \cdot 10^{-8} \text{ mol ml}^{-1}$ )

$m/z$  (%) = 424.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 100).

**HR-MS:** (ESI, Peak-Matching, Referenzion: (PPG 389), Auflösung > 8000)

ber.:  $M = 424.2213 \text{ g mol}^{-1}$  für  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ )

gef.:  $M = 424.222 \pm 0.005 \text{ g mol}^{-1}$

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ ,  $M = 401.23 \text{ g mol}^{-1}$

ber.: C 65.81 % H 7.78 % N 10.47 %

gef.: C 65.01 % H 7.00 % N 10.24 %

$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = -0.12$

$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = +2.00$

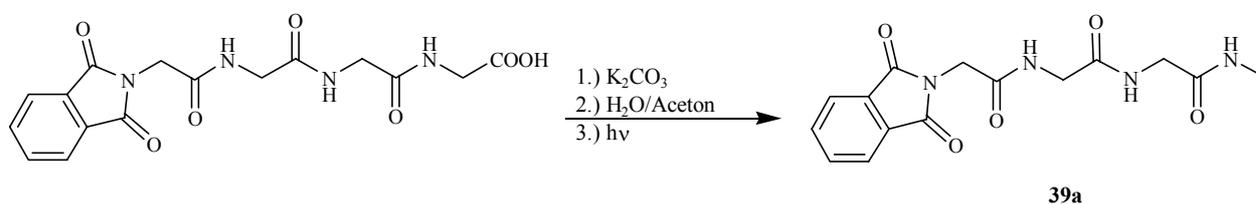
### 6.4.4 Photochemische Reaktionen der Phthaloyltetrapeptide Pht-As<sup>1</sup>-As<sup>2</sup>-As<sup>3</sup>-As<sup>4</sup>-OH

Versuch 127

#### Belichtung von Pht-Gly-Gly-Gly-Gly-OH (30b)

#### 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydroisindol-2-yl)-N-[(methylcarbamoylmethylcarbamoyl)-methyl]-acetamid (39a)

(TH-V165-hein1347)



Nach AAV 6 wurden 151 mg (0.40 mmol) Pht-Gly-Gly-Gly-Gly-OH **30b** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (1:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 27.9 mg (0.08 mmol, 21 %) Pht-Gly-Gly-Gly-Gly-Decarb **39a** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 1.12 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.71-3.81 (m, 4 H, 2 NHCH<sub>2</sub>), 4.29 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 7.44 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>), 7.58 (m, 2 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)

δ (ppm) = 21.1 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 40.2 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 40.8 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 42.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 128.4 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 133.0 (s, 2 C, C<sub>qarom</sub>), 134.3 (d, 2 C, CH<sub>arom</sub>), 167.6 (s, 2 C, CON), 169.0 (s, 2 C, CONH), 171.1 (s, 2 C, CONH), 172.3 (s, 2 C, CONH).

Δ pH<sub>dunkel</sub> = -0.29

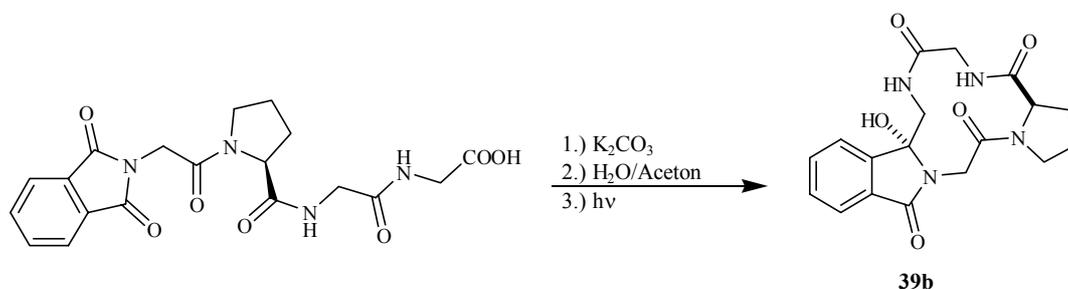
Δ pH<sub>hv</sub> = + 0.54

## Versuch 128

## Belichtung von Pht-Gly-Pro-Gly-Gly-OH (27)

## 4b-Hydroxy-11,12-prolyl-5,6,8,9,11,12-hexahydro-4bH-6,8,12,14a-tetraazacyclododeca-[a]inden-7,10,13,15-tetraon (39b)

(P4-24-hein1268, P4-24-hein1447)



Nach AAV 6 wurden 167 mg (0.40 mmol) Pht-Gly-Pro-Gly-Gly-OH **28** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (4:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:10) 65.5 mg (0.18 mmol, 44 %) Pht-Gly-Pro-Gly-Gly-Cycl **39b** als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 1.76-1.93 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3.65 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.01-4.52 (m, 6 H, 2 NHCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>), 4.74 (m, 1 H, CH), ca. 7.39 (verd. t, 1 H, NH), ca. 7.69 (verd. t, 1 H, NH), 7.38-7.78 (m, 4 H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  (ppm) = 26.0 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32.2 (t, 1 C, NCHCH<sub>2</sub>), 41.0 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>), 42.1 (t, 1 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.3 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>), 54.7 (t, 1 C, NHCH<sub>2</sub>COH), 58.2 (d, 1 C, CH), 86.5 (s, 1 C, COH), 123.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 123.7 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 130.0 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 132.1 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 132.4 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 143.9 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 168.9 (s, 1 C, CON), 170.8 (s, 1C, CONCH<sub>3</sub>), 171.9 (s, 1 C, CONH), 172.6 (s, 1 C, CONH).

**IR:** (CsI)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3468, 2934, 1652, 1399, 1312, 1088, 769, 703

**MS:** (ESI, 3.6 kV, in MeOH, c ~ 3 · 10<sup>-8</sup> mol ml<sup>-1</sup>)

m/z (%) = 354.1 ([M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 100).

**HR-MS:** (ESI, Peak-Matching, Referenzion: (PPG 367), Auflösung > 7000)

ber.:  $M = 354.1430 \text{ g mol}^{-1}$  für  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{H}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

gef.:  $M = 354.143 \pm 0.005 \text{ g mol}^{-1}$

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$ ,  $M = 372.14 \text{ g mol}^{-1}$

ber.: C 58.06 % H 5.41 % N 15.05 %

gef.: C 56.98 % H 5.18 % N 14.89 %

$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = +0.12$

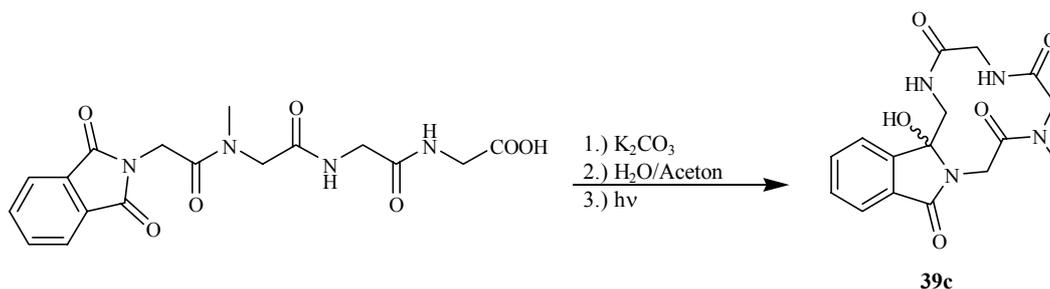
$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = +2.90$

*Versuch 129*

**Belichtung von Pht-Gly-Sar-Gly-Gly-OH (28)**

**4b-Hydroxy-12-methyl-5,6,8,9,11,12-hexahydro-4bH-6,9,12,14a-tetraazacyclododeca-  
[a]inden-7,10,13,15-tetraon (39c)**

(P4-26-hein1449)



Nach AAV 6 wurden 156 mg (0.40 mmol) Pht-Gly-Sar-Gly-OH **2** und 28.0 mg (0.20 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser/Aceton (4:1) 5 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der wässrigen Phase 42.9 mg (0.12 mmol, 31 %) Pht-Gly-Sar-Gly-Cycl **39c** als gelbes Öl.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 2.79 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.68 (s, 2 H,  $\text{CH}_3\text{NCH}_2$ ), 3.86-4.24 (m, 6 H, 2  $\text{NHCH}_2\text{COH}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), ca. 7.39 (verd. t, 1 H, NH), ca. 7.62 (verd. t, 1 H, NH), 7.36–7.71 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  (ppm) = 37.1 (q, 1 C,  $\text{CH}_3$ ), 42.0 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2$ ), 43.6 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2$ ), 51.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_3\text{NCH}_2$ ), 56.3 (t, 1 C,  $\text{NHCH}_2\text{COH}$ ), 84.1 (s, 1 C, COH), 122.8 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 123.9 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.3 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.4 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{qarom}}$ ),

130.8 (d, 1 C, CH<sub>arom</sub>), 138.7 (s, 1 C, C<sub>qarom</sub>), 164.9 (s, 1 C, CON), 170.6 (s, 1C, CONCH<sub>3</sub>), 171.3 (s, 1 C, CONH), 172.8 (s, 1 C, CONH).

**IR:** (CsI)

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3448, 2951, 2845, 2256, 1655, 1395, 1131, 699

**MS:** (ESI, 3.6 kV, in MeOH, c ~ 3 · 10<sup>-8</sup> mol ml<sup>-1</sup>)

m/z (%) = 333.2 ([M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 100).

**HR-MS:** (ESI, Peak-Matching, Referenzion: (PPG 331), Auflösung > 7000)

ber.: M = 333.0879 g mol<sup>-1</sup> für C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>H ([M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>)

gef.: M = 333.088 ± 0.005 g mol<sup>-1</sup>

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> · 1.5 H<sub>2</sub>O<sup>[\*]</sup>, M = 436.21 g mol<sup>-1</sup>

ber.: C 44.03 % H 6.47 % N 12.84 %

gef.: C 43.95 % H 5.81 % N 12.37 %

\* Die analytischen Daten lassen darauf schließen, dass diese Verbindung 5 Äquivalente Kristallwasser enthält.

$\Delta \text{pH}_{\text{dunkel}} = -0.21$

$\Delta \text{pH}_{\text{hv}} = +1.85$

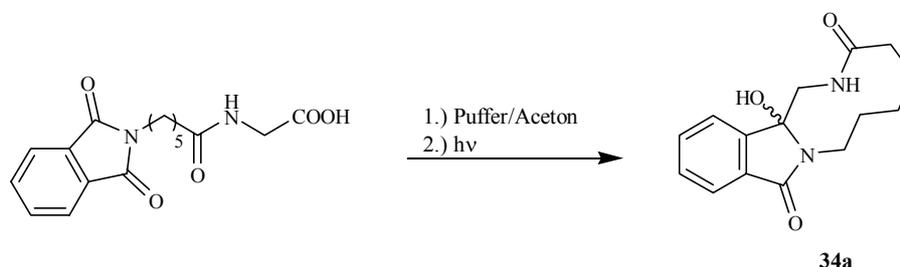
### 6.4.5 Photochemische Reaktionen bei konstantem pH-Wert

Versuch 130

**Belichtung von Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-OH (14o)**

**4b-Hydroxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4bH,8H-6,12a-diaza-cyclodeca[a]inden-7,13-dion (34a)**

(TH-hein1437)



130 mg (0.40 mmol) Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-OH **14o** wurden in 20 ml eines 1:1-Gemisches aus Aceton/Pufferlösung (A: Kaliumdihydrogenphosphat 1/15 mol/l und B: Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat 1/15 mol/l A/B = 41.3:58.7 für pH = 7) 10 h belichtet. Man erhielt aus

der Extraktion der organischen Phase 87.7 mg (0.32 mmol, 80 %) Pht- $\epsilon$ Aca-Gly-Cycl **34a** als gelbes Öl, bei einem Umsatz von >90 %.

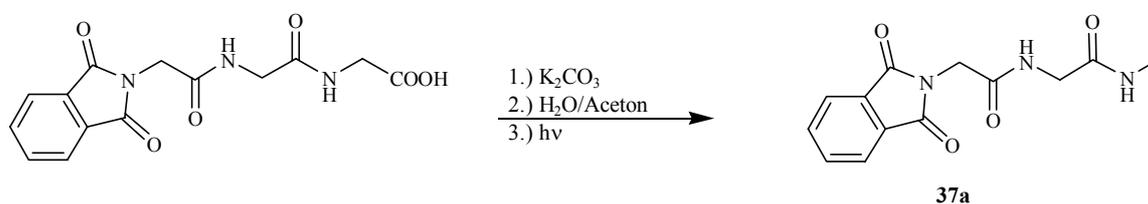
Die  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus Versuch 109 überein.

### Versuch 131

#### Belichtung von Pht-Gly-Gly-Gly-OH (**3**)

#### 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-*N*-methylcarbamoylmethyl-acetamid (**37a**)

(TH-hein1439)

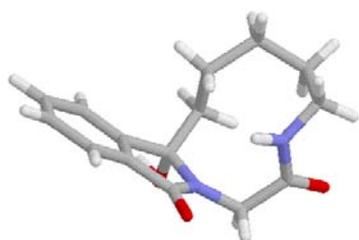


130 mg (0.40 mmol) Pht-Gly-Gly-Gly-OH **3** wurden in 20 ml eines 1:1-Gemisches aus Aceton/Pufferlösung (A: Kaliumdihydrogenphosphat 1/15 mol/l und B: Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat 1/15 mol/l A/B = 41.3:58.7 für pH = 7) 10 h belichtet. Man erhielt aus der Extraktion der organischen Phase 40.7 mg (0.15 mmol, 38 %) Pht-Gly-Gly-Gly-Decarb **37a** als gelbes Öl, bei einem Umsatz von 45 %.

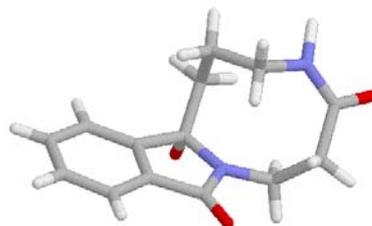
Die  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus Versuch 97 überein.

## 7 Anhang

„Crystal growth is a science and an art. The scientists' role in the crystal growth process is that of an assistant who helps molecules to crystallize.“<sup>[63]</sup>



31f



32c

	31f	32c
<b>Summenformel</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
<b>M [g mol<sup>-1</sup>]</b>	274.31	278.30
<b>Krist. dim. [mm]</b>	0.20x0.15x0.15	0.20x0.20x0.10
<b>a [Å]</b>	19.081	16.650
<b>b [Å]</b>	11.196	8.338
<b>c [Å]</b>	13.965	10.117
<b>α [°]</b>	90	90
<b>β [°]</b>	111.48	101.84
<b>γ [°]</b>	90	90
<b>V [Å<sup>3</sup>]</b>	2776.1	1382.8
<b>Z</b>	8	4
<b>ρ(ber.) [g cm<sup>-3</sup>]</b>	1.313	1.428
<b>Kristallsystem</b>	monoklin	monoklin
<b>Raumgruppe<sup>[lit.]</sup></b>	P21/c	P21/c
<b>gem. Reflexe</b>	6011	3317
<b>unabh. Reflexe</b>	6011	3317
<b>beob. Reflexe</b>	3208	2504
<b>R</b>	0.0653	0.0396
<b>R<sub>w</sub></b>	0.1377	0.0599
<b>größte Diff. Peak/hole [eÅ<sup>-3</sup>]</b>	0.286/-0,350	0.181/-0.167

für  $F > 2\sigma(F)$ ; Gewichtung :  $R_w = [\sum w(F_o^2 - F_c^2) / \sum w(F_o^2)]^{1/2}$

für  $F > 3\sigma(F)$ ; Gewichtung :  $w = 1/\sigma^2(F)$

Ergebnisse der AM1-Rechnungen zur Bestimmung der Energiedifferenzen der *E/Z*-Isomere von Phthaloyldipeptiden:

Ausgangspeptide					Belichtete Dipeptide					
n	m	Ringgröße	ber. stab. Konfig.E/Z	$\Delta E^a)$ [kcal/mol]	n	m	Ringgröße	ber. stab. Konfig.E/Z	$\Delta E^a)$ [kcal/mol]	reales Produkt
1	1	6	-85084.32 <b>-85088.54</b>	4.22	1	1	6	<b>-67346.41</b> b)	b)	PDC
1	2	7	-88678.33 <b>-88682.65</b>	4.32	1	2	7	<b>-70936.33</b> b)	b)	PDC
1	3	8	-92272.55 <b>-92276.55</b>	4.00	1	3	8	<b>-74527.44</b> -74523-39	4.05	Cycl.
1	5	10	-99460.65 <b>-99464.25</b>	3.60	1	5	10	-81712.81 <b>-81716.42</b>	3.61	Cycl.(Z)
1	10	15	-117429.6 <b>-117432.9</b>	3.23	1	10	15	-99681.13 <b>-99683.42</b>	2.29	Cycl./PDC
2	1	7	-88679.74 <b>-88680.84</b>	1.10	2	1	7	<b>-70938.70</b> b)	b)	Cycl.
2	2	8	-92273.98 <b>-92274.92</b>	0.94	2	2	8	<b>-74525.59</b> -74521.32	4.27	Cycl.
2	3	9	-95868.32 <b>-95868.67</b>	0.35	2	3	9	<b>-78118.44</b> -78114.82	3.62	Cycl.(E)
2	5	11	-103055.5 <b>-103056.4</b>	0.61	2	5	11	-85305.32 <b>-85307.02</b>	1.70	Cycl.
2	10	16			2	10	16	-103275.2 <b>-103276.2</b>	1.25	Cycl.
5	1	10	-99461.23 <b>-99462.82</b>	1.59	5	1	10	-81712.28 <b>-81713.76</b>	1.48	Cycl.
5	2	11	-103055.1 <b>-103055.9</b>	0.79	5	2	11	-85303.25 <b>-85304.46</b>	1.21	Cycl.
5	3	12	-106648.9 <b>-106650.5</b>	1.57	5	3	12	-88894.04 <b>-88897.47</b>	3.43	Cycl.
10	1	15	-117430.0 <b>-117431.6</b>	1.56	10	1	15	-99683.05 <b>-99685.08</b>	2.03	Cycl.

a) bzgl. der stabileren Konfiguration b) eine sinnvolle Energieminimierung konnte nur für die E-konfigurierte Verbindung erhalten werden.

Die stabilere Konfiguration ist jeweils in rot abgebildet.

pH-Werte der Dunkereaktionen und der Belichtungen:

Dunkelreaktion				Belichtung		
Nr.	pH <sub>Start</sub>	pH <sub>Ende</sub>	$\Delta$ pH <sub>dunkel</sub>	pH <sub>Start</sub>	pH <sub>Ende</sub>	$\Delta$ pH <sub>hv</sub>
1a	9.15	7.37	-1,78	8.27	10.83	2.56
1c	7.25	6.28	-0,97	6.91	10.84	+3,93
4	11.32	10.72	-0,60	11.06	10.26	-0,80
5	12.22	10.27	-1,95	12.70	10.48	-2,22
6	11.19	8.70	-2,49	11.47	7.93	-3,54
31a	7.47	7.05	-0,42	7.39	7.73	+0,34
31d	7.20	7.45	+0,25	6.91	8.01	+1,10
31e	6.23	6.17	-0,06	5.93	7.13	+1,20
31f	5.84	5.84	$\pm 0$	5.65	8.25	+2,60
31g	7.87	8.03	+0,14	7.50	8.80	+1,30
32a	6.85	6.93	+0,08	6.87	8.27	+1,40
32b	6.97	7.09	+0,12	6.94	8.34	+1,40
32c	6.12	6.06	-0,06	6.52	7.72	+1,20
32d	6.22	6.22	$\pm 0$	6.42	7.72	+1,30
32e	7.98	8.10	+0,14	8.13	9.43	+1,30
33a	7.29	7.40	+0,11	7.96	9.07	+1,11
34a	6.91	6.78	-0,13	7.06	9.26	+2,20
34b	6.23	6.07	-0,16	6.46	8.56	+2,10
34c	6.05	5.97	-0,08	6.23	7.73	+1,50
34d	7.01	7.33	+0,32	6.87	8.47	+1,60
35a	7.07	7.19	+0,12	7.14	8.54	+1,40
35b	7.25	7.08	-0,17	7.53	9.53	+2,00
35c	7.85	8.13	+0,28	7.68	9.88	+2,20
35d	7.24	7.20	-0,04	7.17	8.27	+1,10
37a	7.08	6.53	-0,53	7.56	5.68	-1,88
37b	7.47	7.56	+0,09	7.04	9.23	+2,19
37c	6.71	6.84	+0,13	6.47	8.50	+2,03
37d	7.58	6.21	-0,79	7.75	5.95	-1,80
37e	6.90	6.87	-0,03	7.02	8.62	+1,60
37f	7.28	7.12	-0,16	7.16	8.46	+1,30
37g	7.36	7.33	-0,03	7.30	9.90	+1,60
38a	8.91	9.03	+0,12	8.22	9.44	+1,20
38b	7.32	7.49	+0,17	7.57	9.77	+2,20
38c	7.92	7.80	-0,12	7.82	9.82	+2,00

**7 Anhang / Kapitel II**

---

<b>39a</b>	7.26	6.97	-0.29		7.84	8.38	+0.54
<b>39b</b>	6.68	6.80	+0.12		6.31	9.22	+2.90
<b>39c</b>	6.85	6.64	-0.21		6.74	8.59	+1.85

---

## 8      Literaturverzeichnis

- [1] P. J. Wagner, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 461–467.
- [2] A. G. Griesbeck, A. Henz, J. Hirt, *Synthesis* **1996**, 1261–1276.
- [3] a) G. J. Karvarnos, *Fundamentals of Photoinduced Electron Transfer*, VCH, Weinheim, **1993**.  
b) G. J. Kavarnos, *Top. Curr. Chem.* **1987**, *99*, 849-870.
- [4] a) F. Nerowski, Dissertation, Universität zu Köln, **1999**.  
b) M. Oelgemöller, Dissertation, Universität zu Köln, **1999**.
- [5] a) Y. Sato, H. Nakai, M. Wada, T. Mizuguchi, Y. Hatanaka, Y. Kanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3174-3180.  
b) Y. Hatanaka, Y. Sato, H. Nakai, M. Wada, T. Mizuguchi, Y. Kanaoka, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1113-1123.  
c) Y. Sato, H. Nakai, M. Wada, T. Mizuguchi, Y. Hatanaka, Y. Migita, Y. Kanaoka, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1099-1118.  
d) M. Wada, H. Nakai, Y. Sato, Y. Hatanaka, Y. Kanaoka, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2691-2698.  
e) M. Wada, H. Nakai, K. Aoe, K. Kotera, Y. Sato, Y. Hatanaka, Y. Kanaoka, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1273-1279.  
f) M. Wada, H. Nakai, Y. Sato, Y. Hatanaka, Y. Kanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 429-435.  
g) M. Wada, H. Nakai, Y. Sato, Y. Kanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3414-3417.  
h) M. Wada, H. Nakai, K. Kotera, Y. Sato, Y. Kanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2275-2278.  
i) M. Wada, H. Nakai, Y. Sato, Y. Kanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 3077-3080.  
j) Y. Sato, H. Nakai, T. Mizuguchi, Y. Kanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1889-1890.  
k) Y. Sato, H. Nakai, T. Mizuguchi, Y. Hatanaka, Y. Kanaoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2349-2351.  
l) Y. Sato, H. Nakai, H. Ogiwara, T. Mizoguchi, Y. Migita, Y. Kanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4565-4568.

- [6] P. H. Mazzocchi, C. R. King, H. L. Ammon, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2473–2476.
- [7] S. V. Kessar, T. Singh, R. Vohra, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5323–5326.
- [8] a) A. G. Griesbeck, J. Hirt, W. Kramer, P. Dallakian, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3169–3180.  
b) A. G. Griesbeck, J. Hirt, K. Peters, E.–M. Peters, H. G. von Schnering, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1388–1394.  
c) G. Griesbeck, H. Mauder, I. Müller, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 453–456.
- [9] a) U. C. Yoon, S. L. Lee, K. J. Lee, S. J. Cho, C. W. Lee, P. S. Mariano, *Bull. Korean Chem Soc.* **1994**, 15, 154–161.  
b) U. C. Yoon, W. Oh, *Heterocycles* **1995**, 41, 2665–2682.  
c) U. C. Yoon, J. H. Oh, S. J. Lee, D. U. Kim, J. G. Lee, K. T. Kang, P. S. Mariano, *Bull. Korean Chem Soc.* **1992**, 13, 166–172.  
d) U. C. Yoon, S. H. Oh, S. J. Lee, D. U. Kim, J. G. Lee, K. T. Kang, P. S. Mariano, *Bull. Korean Chem Soc.* **1991**, 12, 241–243.  
e) U. C. Yoon, H. J. Kim, P. S. Mariano, *Heterocycles* **1989**, 29, 1041–1064.
- [10] U. C. Yoon, J. W. Kim, J. Y. Ryu, S. J. Cho, S. W. Oh, P. S. Mariano, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1997**, 106, 145–154.
- [11] A. Henz, Dissertation, Universität Würzburg **1997**.
- [12] a) A. G. Griesbeck, A. Henz, K. Peters, E.–M. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 498–500.  
b) A. G. Griesbeck, A. Henz, J. Hirt, *J. Inf. Rec.* **1996**, 22, 409–412.  
c) A. G. Griesbeck, A. Henz, W. Kramer, J. Lex, F. Nerowski, M. Oelgemöller, K. Peters, E.–M. Peters, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 912–933.  
d) M. Oelgemöller, A. G. Griesbeck, W. Kramer, F. Nerowski, *J. Inf. Rec.* **1998**, 24, 87–94.  
e) W. Kramer, A. G. Griesbeck, F. Nerowski, M. Oelgemöller, *J. Inf. Rec.* **1998**, 24, 81–85.
- [13] D. J. Yoo, E. Y. Kim, M. Oelgemöller, S. C. Shim, *Heterocycles* **2001**, 54, 1049–1055.
- [14] A. G. Griesbeck, M. Oelgemöller, J. Lex, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9028–9032.
- [15] J. Rizo, L. M. Gierash, *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, 61, 387–418.
- [16] (a) R. Haubner, R. Gratias, B. Diefenbach, S. L. Goodman, A. Jonczyk, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7461–7472.

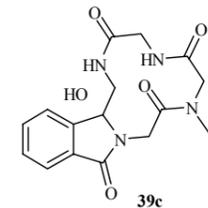
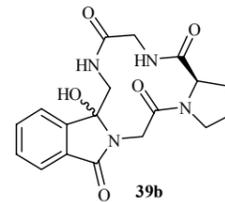
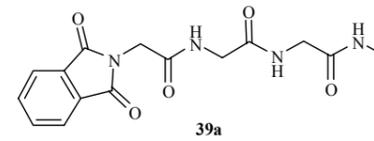
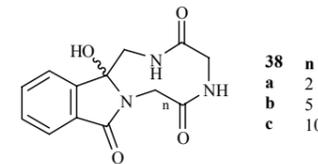
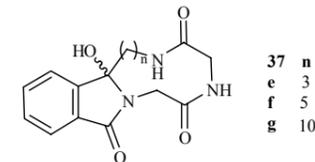
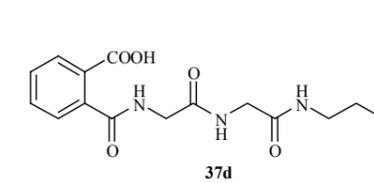
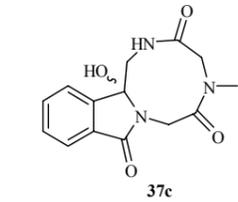
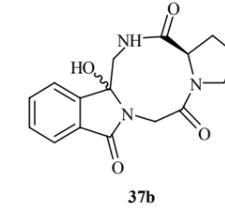
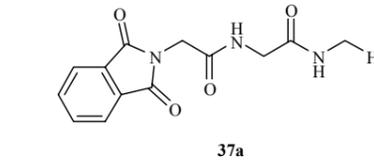
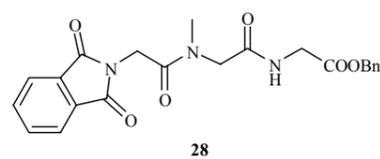
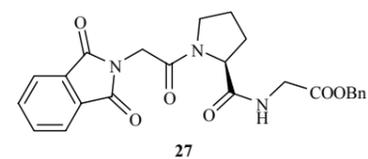
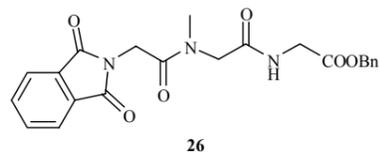
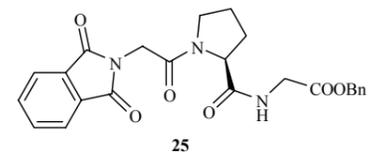
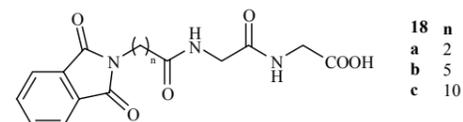
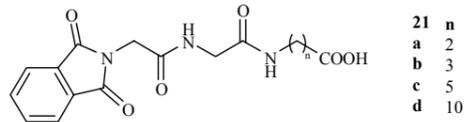
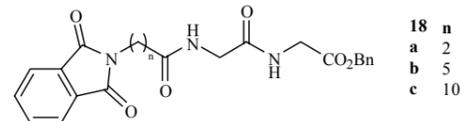
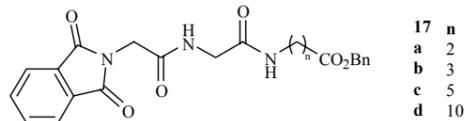
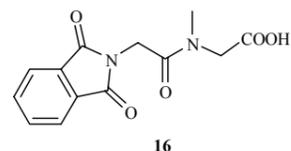
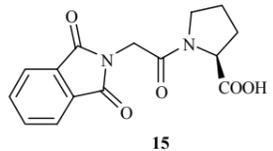
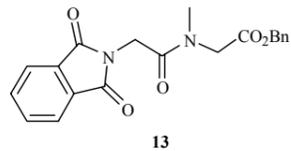
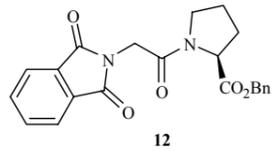
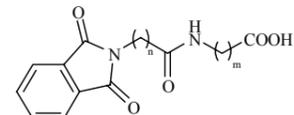
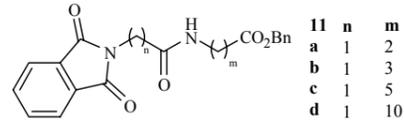
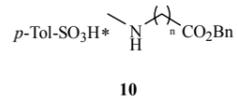
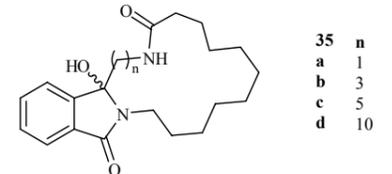
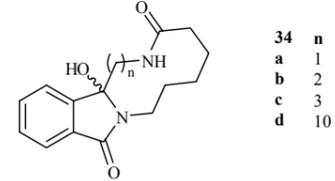
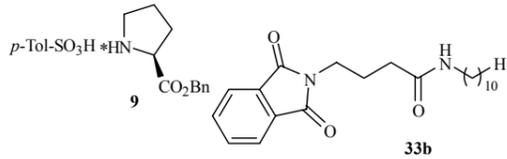
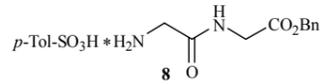
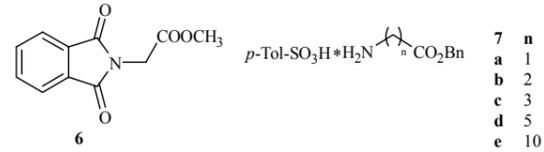
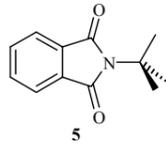
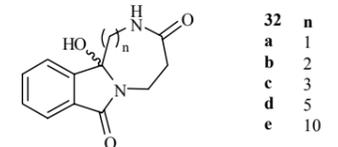
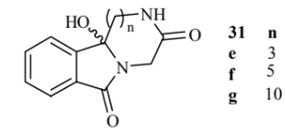
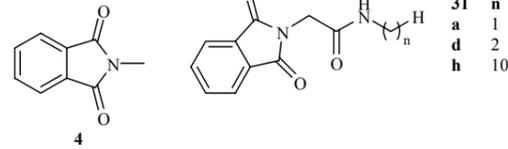
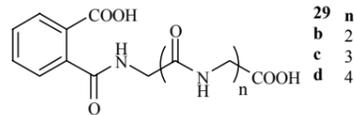
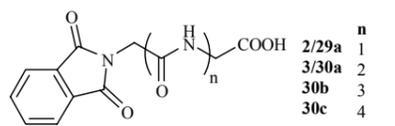
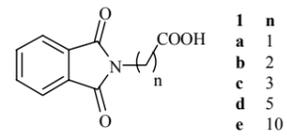
- (b) R. Haubner, W. Schmitt, G. Hölzemann, S. L. Goodman, A. Jonczyk, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7881-7891.
- (c) L. H. Zhang, J. A. Pesti, T. D. Costello, P. J. Sheeran, R. Uyeda, P. Ma, G. S. Kauffman, R. Ward, J. K. McMillan, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5180-5185.
- (d) M. A. Dechantsreiter, E. Planker, B. Mathä, E. Lohof, G. Hölzemann, A. Jonczyk, S. L. Goodman, H. Kessler, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3033.
- (e) L. Belvisi, A. Bernardi, A. Checchia, L. Manzoni, D. Potenza, C. Scolastico, M. Castorina, A. Cupelli, G. Giannini, P. Carminati, C. Pisano, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1001-1004.
- [17] (a) V. J. Hruby, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 389-397.
- (b) C. Toniolo, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, *35*, 287-300.
- (c) H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512-523.
- [18] (a) M. R. Ghadiri, J. R. Granja, L. K. Buehler, *Nature* **1994**, *369*, 301-304.
- (b) J. D. Hartgerink, J. R. Granja, R. A. Milligan, M. R. Ghardini, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 43-50.
- (c) K. Motesharei, M. R. Ghardini, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11306-11312.
- (d) H. S. Kim, J. D. Hartgerink, M. R. Ghardini, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4417-4424.
- (e) H. Rapaport, H. S. Kim, K. Kjaer, P. B. Howes, S. Cohen, J. Als-Nielsen, M. R. Ghardini, L. Leiserowitz, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1186-1191.
- (f) J. Sanchez-Quesada, M. R. Ghardini, H. Bayley, O. Braha, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11757-11766.
- [19] (a) C. Oehme, *Pure Appl. Chem.* **1974**, *2*, 405-424.
- (b) H. Lackner, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 400-411.
- [20] P. Hahn, *Antibiotics*, Springer Verlag, New York, 5., S. 1-17, **1979**.
- [21] (a) R. Zocher, N. Madry, H. Peeters, H. Kleinkauf, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 549.
- (b) B. Hill, *Lancet* **1978**, *2*, 1323-1327.
- (c) O. Hardy, *Dictionary of Antibiotics*, Chapman & Hall, London, 1, **1988**.
- (d) S. Laurel, *Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1982**, *14*, 237-239.
- [22] R. H. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1440-1456.
- [23] J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243-2266.
- [24] (a) J. Bitta, S. Kubik, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 223-230.
- (b) S. Kubik, R. Goddard, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9475-9486.

- [25] A. Napolitano, I. Bruno, P. Rovero, R. Lucas, M. P. Peris, L. Gomez-Paloma, R. Riccio, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6249-6255.
- [26] D. A. A. Kidd, F. E. King, *Nature* **1948**, *162*, 776-777.
- [27] H. Schindlbauer, *Monatshefte Chemie* **1973**, *104*, 848-853.
- [28] L. I. Smith, O. H. Emerson, *Org. Synth.* **1949**, 18-23.
- [29] R. P. Kreher, H. Hennige, F. Jelitto, J. Preut, *Z. Naturforsch. B* **1989**, *44*, 1132-1148.
- [30] G. B. Crippa, P. Galimberti, *Gazz. Chim. Ital.* **1933**, *63*, 81-96.
- [31] M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis in: Reactivity and Structure: Concepts in Organic Chemistry; Vol. 21* (Hrsg.: Hafner), Springer-Verlag, Berlin, **1984**.
- [32] a) E. Wünsch in: *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, Band 15/1, Synthese von Peptiden, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1974**.  
b) E. Wünsch in: *Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl)*, Band 15/2, Synthese von Peptiden, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1974**.
- [33] a) G. H. L. Nefkens, G. I. Tesser, R. J. F. Nivard, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1960**, *79*, 688-689.  
b) G. H. L. Nefkens, *Nature* **1960**, *185*, 309.
- [34] A. Bartoschek, Zulassungsarbeit, Universität zu Köln, **1999**.
- [35] A. Bartoschek, A. G. Griesbeck, M. Oelgemöller, *J. Inf. Recording* **2000**, *25*, 119-126.
- [36] Hyperchem version 6.03, Hypercube Inc. **2000**.
- [37] a) E. Wünsch, F. Drees, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 110-114.  
b) F. Weygand, D. Hoffmann, E. Wünsch, *Z. Naturf.* **1966**, *21 b*, 426-231.  
c) D. S. Kemp, Z. Bernstein, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4756-4768.
- [38] a) J. C. Sheehan, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067.  
b) E. Schmidt, M. Seefelder, *Liebigs. Ann.* **1951**, *571*, 83-87.  
c) J. C. Sheehan, P. A. Cruickshank, G. L. Boshart, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525-2531.  
d) J. C. Sheehan, J. J. Hlavka, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 439-446.  
e) H. G. Khorana, *Chem. Rev.* **1953**, *53*, 145.  
f) F. Kurzer, K. Donraghi-Zadeh, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 107  
g) O. Mitsunobu, K. Kato, M. Tomari, *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 5731-5739.
- [39] a) A. F. Hegarty, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6561-6578.  
b) R. B. Merryfield, D. W. Woolley, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4646-4656.

- [40] a) A. F. Hegarty, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1428-1437.  
b) D. F. DeTar, R. Silverstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1013-1017.  
c) D. F. DeTar, R. Silverstein, F. F. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1024-1032.
- [41] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788.
- [42] a) H. Takechi, M. Machida, Y. Kanaoka, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 859–868.  
b) H. Takechi, S. Tateuchi, M. Machida, Y. Nishibata, K. Aoe, Y. Sato, Y. Kanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3142–3152.  
c) M. Machida, H. Takechi, Y. Kanaoka, *Heterocycles* **1980**, *14*, 1255–1258.  
d) M. Machida, H. Takechi, Y. Kanaoka, *Heterocycles* **1977**, *7*, 273–276.
- [43] a) J. Nowick, E. M. Smith, M. Pairish, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 401 – 415.  
b) J. P. Schneider, J. W. Kelly, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2169 – 2187.  
c) J. S. Nowick, J. H. Tsai, Q.-C. Bui, S. Maitra, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8409 – 8410.  
d) J. S. Nowick, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 287 – 296; S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173 - 180.
- [44] C. Schmuck, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2432-2437.
- [45] S. K. Maji, R. Banerjee, D. Velmurugan, A. Razak, H. K. Fun, A. Banerjee, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 633-639.
- [46] a) A. G. Griesbeck, W. Kramer, T. Heinrich, J. Lex, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, advanced article.  
b) E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Organische Stereochemie* Wiley-VCH, Weinheim, 1. Auflage **1998**.
- [47] K. B. Wiberg, in *The Amide Linkage* Wiley-Interscience, New York, 1. Auflage **2000**.
- [48] a) V. Pophristic, L. Goodman, *Nature* **2001**, *411*, 565-568.  
b) C. Henry, *News of the Week* **2001**, *79*, 10.
- [49] W. Kramer, Dissertation, Universität zu Köln **2000**.
- [50] G. Quinkert, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 851–862.
- [51] Y. Endo, M. Ohno, M. Hirano, A. Itai, K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1841–1855.
- [52] a) Y. K. Kang, *J. Mol. Struct. Theochem* **2001**, *546*, 183-193.  
b) J. S. W. Holtz, P. S. Li, S. A. Asher, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3762-3766.  
c) P. S. Li, X. G. Chen, E. Shulin, S. A. Asher, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1116-1120.

- d) D. S. Kemp, J. H. Rithman, T. C. Curran, D. E. Blanchhard, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3809-3812.
- [53] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923 – 2925.
- [54] CS Chem3D Pro Version 3.5.1, Cambridge Soft Corporation **1996**.
- [55] Symapps Version 5.1, Bio-Rad Laboratories **1997**.
- [56] Autorenkollektiv, *Organikum*, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1990**.
- [57] Autonom 1.0, Beilstein-Institut, Beilstein Information System **1991**.
- [58] G. Talbot, R. Gaudery, L. Berlinguet, *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 593–594.
- [59] B. Taub, H. A. Leipold, J. B. Hino, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 2062–2063.
- [60] B. Chauvel, *Ann. Chim.* **1961**, *6*, 893–917.
- [61] G. Losse, H. Vietmeyer, *J. Prakt. Chem.* **1966**, *32*, 204–210.
- [62] Y. Kanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 1065-1074.
- [63] M. C. Etter, *Preprints Int. Workshop Cryst. Growth Org. Matter.* , Tokyo University, Tokyo **1989**, 1; entnommen aus: J. Hullinger, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 151 – 171.

# Formelübersicht Kapitel II:



---

## Danksagung

Seiner Stellung und Funktion gerecht danke ich zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. Axel Griesbeck. Ich danke ihm, daß er mich als Düsseldorfer vorurteilslos in seinen Kölner Arbeitskreis aufgenommen hat, sowie für die Einführung in das selbständige Arbeiten. Trotzdem, bei Bedarf hatte er immer wieder ein offenes Ohr für Wünsche, Probleme und Fragen. Ich danke ihm ferner für sein Wohlwollen und seine Unterstützung während der letzten 3 Jahre in Köln. Nicht zuletzt sei ihm für die nicht unwichtige finanzielle Unterstützung gedankt. Die Zeit in seinem Arbeitskreis war eine Bereicherung und besaß einen überdurchschnittlichen Spaßfaktor (beim Badminton war er einfach unschlagbar).

Prof. Dr. H.-G. Schmalz und Prof. Dr. L. Wesemann danke ich für die Übernahme des Korreferates bzw. des Prüfungsvorsitzes.

Dem AKG-Ältesten Jörg Steinwascher, Seineszeichens mein liebster Laborkollege sei für seine unendliche Geduld und seine Fähigkeit auch die derbsten Sprüche mit der Ruhe des Alters locker wegzustecken gedankt.

Den beiden von der anderen Seite des Ganges Stefan Schiefer (der letzte wahre Kölner) und Peter Cygon sei für ihre Heranführung an eine mir bis dahin fremde Kultur (*humanis colonis*), sowie für zwei unvergessliche Tagungen gedankt. Des weiteren für die Bestätigung, das es doch Korinthenbäume gibt, sowie für die Lösung jeglicher Rechnerprobleme („*Peter haste mal Zeit*“).

Wok und Oelge danke ich für ihre stetige Hilfe und Diskussionsbereitschaft, die viel zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen hat (einmal Japan hin und zurück).

Unserem Küken Axel Heidtman muß für die vielen mp3-files gedankt werden. Sollte er doch noch promovieren, wird er sicherlich ein würdiger Nachfolger für die Peptidsynthesen.

Unseren beiden Ägyptern Samir Bondock und Tamer El' Idressey für die vielen Löcher in meinem Bauch.

Den größten Dank von meinen AKG-Kollegen bin ich sicherlich meiner Laborkollegin Anna Bartoschek schuldig, die auch die schlimmsten Kampfkochphasen, goldene Hände, Palladiumbrände sowie andauernden Nikotingeruch nach einigem Erstaunen gelassen ertragen hat.

Die eigentlichen Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, sind die vielen Heinzelmännchen aus Köln, denen ich zu allergrößtem Dank verpflichtet bin.

---

Dr. Hans „Gott“ Schmickler die ihm zur Seite stehenden Kathrin König und Frau Ingrid Hoven danke ich ganz besonders herzlich für die vielen Spektren (Katrin es ist vorbei, nie wieder NMR-Kontrollexperimente).

Was wäre diese Arbeit ohne die vielen bunten Kugelhaufen? Ich danke Herrn Dr. Johann (Hans) Lex für die geduldige Suche nach Einkristallen und für die z. T. im Stundentakt gemessenen Röntgenstrukturanalysen.

Dem vielseitigen *Allroundanalytiker* Christoph Schmitz danke ich für die IR- und UV-Spektren sowie für die CHN-Analysen. Er ließ sich selbst von ca. 40 Proben nur unwesentlich aus der Ruhe bringen und meisterte alle Analysen in Rekordzeit.

Dr. D. Blunk sei für die Hilfe bei den Molekülsimulationen gedankt.

Ein ganz herzliches Dankeschön schulde ich den Mitgliedern vom Werkstattteam Herbert Hartmann, Peter Küpper und Karl-Heinz Schäfer. Immer lohnte sich ein Besuch im Feindesland, um zu klönen oder nach dem neuesten FC-Ergebnis zu fragen.

Den fleißigen Damen des Institutes Frau Ingrid Vongerichten und Frau Monika Boyo sei für die Versorgung mit Schreibmaterial und für die Erledigung von bürokratischen Aufgaben gedankt.

Herrn Dr. Wolfgang Klug danke ich für die Versorgung mit „*frischen*“ Praktikanten.

Einen weiter besonderer Dank gilt Herrn Heiner Henicke. Ohne seine ständige Bereitschaft mich seine Arbeit machen zu lassen, hätte diese Arbeit vielleicht mit einem geringeren Stressfaktor zu Papier gebracht werden können.

Gedankt sei an dieser Stelle auch allen Praktikant(Innen), die durch mich (und durch die ich) sicher an Reife und Fertigkeiten gewonnen haben (Muhamet Schabi; nach zwei Jahren endlich ein Bericht, Axel Heidtman; konnte man beim Arbeiten die Schuhe besohlen, Raman Arikaba; den Bericht sehe ich niemals, Arne Molis; der fleißigste Prakti der Welt, Ingo Spahn; es gibt einen Menschen der noch unleserlicher schreibt als ich, Sandra Engelskirchen; es gibt kein Laufmittel was sie nicht findet, Laura LeClerkle; Doktorand: Welche Farbe hat eine Stickstoffbombe? Praktikantin: Rot !!!).

Der GDCh, der Fachgruppe Photochemie und dem Verein der Freunde und Förderer der Universität zu Köln danke ich für die finanzielle Unterstützung.

---

Meinen Eltern gilt ein großes Dankeschön, da ich mir in jeder Situation ihrer vollen Unterstützung sicher sein konnte.

Meiner Lebensgefährtin Gabi und meiner Tochter Natalie bin ich zu riesigem Dank verpflichtet, da sie auch in schwierigen Zeiten stets zu mir hielten und stets Geduld und Verständnis aufbrachten, auch wenn dies sicher nicht immer leicht war..

Ich versichere, daß ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; daß diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; daß sie – abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, daß ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluß des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt.

Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Herrn Prof. Dr. A. G. Griesbeck betreut worden.

---

Thomas Heinrich

## Publikationen

1. „Time-Resolved Spectroscopy of Sulfur- and Carboxy-Substituted *N*-Alkylphthalimides“, H. Görner, A. G. Griesbeck, T. Heinrich, W. Kramer, M. Oelgemöller, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1530-1538.
2. „Photocyclisation of *N,N*-phthaloylanthranilic amides coupled to  $\omega$ -amino acids with increasing chain lengths“, A. G. Griesbeck, W. Kramer, T. Heinrich, J. Lex, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, 1, 237-239.
3. „A Photochemical Route for Efficient Cyclopeptide Formation with a Minimum of Protection and Activation Chemistry“, A. G. Griesbeck, T. Heinrich, M. Oelgemöller, J. Lex, A. Molis, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, eingereicht.

## Posterbeiträge

1. „Decarboxylative Photocyclization: Synthesis of Pyrrolizidines“ T. Heinrich, A. G. Griesbeck, *The 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2000 Conference)*, Honolulu, Hawaii (USA), 14.-19. Dezember 2000.
2. „Photochemistry Meets Chirality: Photochemistry and Photophysics of Activated Proteinogenic Amino Acids“ T. Heinrich, P. Cygon, A. G. Griesbeck, S. Schiefer, *First International Symposium on asymmetric Photochemistry (Photochirogenesis 2001)*, Osaka, Japan, 04.-06. September 2001.
3. „Influence of Rigid Linkers on PET-Cyclization Reactions of Phthalimides“ T. Heinrich, A. G. Griesbeck, E. Y. Kim, M. Oelgemöller, S. C. Shim, D. J. Yoo, *17. Vortragstagung der GDCh-Fachgruppe Photochemie*, Würzburg, 24.-26. September 2001.
4. „Photodecarboxylierung von  $\omega$ -Phthalimidoalkylcarboxylaten: eine effiziente Methode zur Synthese von Pyrrolizidinen, macrocyclischen Lactonen und Lactamen und Benzodiazepinen“ T. Heinrich, A. G. Griesbeck, W. Kramer, F. Nerowski, *17. Vortragstagung der GDCh-Fachgruppe Photochemie*, Würzburg, 24.-26. September 2001.
5. „GREEN PHOTOCHEMISTRY: Radikalchemie in Wasser durch Photodecarboxylierung von  $\omega$ -Imidoalkylcarboxylaten: eine effiziente Methode zur Synthese von Heterocyclen“ A. G. Griesbeck, T. Heinrich, W. Kramer, F. Nerowski, M. Oelgemöller, *17. Vortragstagung der GDCh-Fachgruppe Photochemie*, Würzburg, 24.-26. September 2001.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Vorname/Name: Thomas Heinrich  
Geburtsdatum/-ort: 06.10.1972, Düsseldorf  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Schulbildung:

1979 - 1983 Albert-Schweitzer-Grundschule, Neuss  
1983 - 1992 Alexander-von-Humboldt-Gymnasium, Neuss  
06 / 1992 Allgemeine Hochschulreife

### Studium:

1992 - 1998 Studium der Chemie an der Heinrich-Heine-Universität in  
Düsseldorf  
10 / 1995 Diplom-Chemiker-Vorprüfung  
03 / 1998 mündliche Diplom-Chemiker-Prüfung  
04 / 1998 – 12 / 1998 Diplom-Arbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. H. D. Martin  
Thema: Flavonoide als UV-Absorber  
1999 - 2002 Promotionsstudium an der Universität zu Köln im Arbeits-  
kreis von Prof. Dr. A. G. Griesbeck