# Kombinatorische Variation von festphasengebundenen Peptidkatalysatoren für die Enon-Epoxidierung

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von
Norbert Gasch
aus Köln
Köln, 2002

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Prof. Dr. A. Berkessel<br>Prof. Dr. H.G. Schmalz |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 12.11.2002 |

## Danksagung:

Die hier vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1999 bis September 2002 am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Albrecht Berkessel durchgeführt.

Mein besonderer und inniger Dank gilt an erster Stelle Herrn Professor Dr. Albrecht Berkessel für die interessante Themenstellung, seine stetige Diskussionsbereitschaft und für die wertvollen Anregungen, durch die er maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beitrug.

Herrn Prof. Dr. Schmalz möchte ich an dieser Stelle für die Übernahme der Zweitbegutachtung ebenfalls herzlich danken.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises möchte ich für die gute Zusammenarbeit und die vielen interessanten Diskussionen danken.

Besonderer Dank gebührt auch den Mitarbeitern der Analytik-Abteilungen des Instituts für Organische Chemie, namentlich Herrn Dr. Schmickler, Frau Ermer und Frau Hoven für die Aufnahme einer Vielzahl von NMR-Spektren und Herrn Schmitz für verschiedene Elementaranalysen und eine Reihe von Infrarotspektren. Herrn Dr. Schmickler sei ganz besonders für die unkomplizierte und zeitnahe Abwicklung einiger aufwendiger Spektren gedankt. Frau Dr. Uría Fernández, Herrn Dr. Matthias Schäfer und natürlich Herrn Neihs danke ich für die Messung verschiedener Massenspektren, insbesondere für die Aufnahme von Spektren der $PEG_{5000}$-gebundenen Aminosäureoligomere via MALDI-TOF und diverse Massenfeinbestimmungen. Herrn Dr. Lex und Herrn Dr. Neudörfl danke ich für eine Reihe von Röntgenstrukturen.

Herrn Dr. W Klug danke ich besonders herzlich für die Korrektur des Manuskriptes und verschiedene Anregungen.

Den Herren Hartmann, Küpper und Schäfer sei für die stete Unterstützung in technischen Fragen und die rasche und umsichtige Erledigung von Sonderanfertigungen gedankt.

Außerdem möchte ich allen nicht namentlich genannten Mitgliedern der Chemischen Institute der Universität zu Köln, insbesondere den Mitgliedern der Arbeitskreise Berkessel und Schmalz, für die nette Arbeitsatmosphäre danken.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. C. Toniolo, Padua, für die Überlassung einiger wertvoller Oligomere.

*meinen Lehrern*

**Inhaltsverzeichnis** ..... I

**1 Zusammenfassung** ..... 1

**2 Einleitung** ..... 5

**3 Kenntnisstand** ..... 7
3.1 Die Geschichte der Juliá-Colonna-Epoxidation ..... 7
3.2 Elektrophile und nukleophile Epoxidationsreaktionen ..... 15
3.3 Polyaminosäuren ..... 16
3.4 Proteinstrukturen ..... 18
3.4.1 Helikale Strukturen ..... 18
3.4.2 Faltblattstrukturen ..... 22
3.4.3 Turns und sonstige Motive ..... 23
3.4.4. Peptidkonformationen ..... 24
3.5 Festphasensynthese ..... 26
3.6 Flüssigphasensynthese ..... 27
3.7 Peptidkupplung und Schutzgruppenstrategie ..... 28
3.7.1 Peptidsynthese in C-N-Richtung ..... 28
3.7.2 Peptidsynthese in N-C-Richtung („inverse Synthesis“) ..... 30
3.8 Kombinatorische Synthese ..... 32

**4 Konzeption** ..... 35
4.1 Feststellung der kleinsten katalytisch aktiven Einheit ..... 35
4.2 Vergleich der katalytischen Aktivität verschiedener Aminosäuren ..... 37
4.3 Einfluss von Modifikationen am N-Terminus ..... 38
4.4 Lage und Verhalten des aktiven Zentrums ..... 39
4.5 Strukturelle Variationen ..... 40
4.6 Synergistische und antergistische Effekte ..... 43
4.7 Steigerung der Leistungsfähigkeit des Leucin-Katalysators ..... 46
4.8 Spezielle Verbindungen ..... 46
4.8.1 Synthese von *(E)*-Chalkon und Chalkonepoxid ..... 46
4.8.2 Synthese von *(S)*-Leucin-Trimethylbetainiodid ..... 47
4.8.3 Synthese von *(S)*-Carbamoyl-Leucin ..... 47
4.8.4 Synthese von *(S)*-Leucin-O-Fluorenylmethylester Hydrochlorid ..... 47
4.9 Allgemeine Anmerkungen zur Arbeitstechnik ..... 48

**5 Durchführung und Ergebnisse ..... 49**
5.1 Versuche mit Leucin-Oligomeren ..... 49
5.1.1 Synthese von Leucin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$® ..... 49

5.1.2 Epoxidation mit Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Leucin-Oligomeren ..... 50
5.1.3 Synthese von Leucin-Oligomeren an AM-Harz ..... 52
5.1.4 Epoxidation mit AM-Harz-gebundenen Leucin-Oligomeren ..... 53
5.1.5 Synthese von Leucin-Oligomeren an Tentagel-COOH® ..... 54
5.1.6 Epoxidation mit Tentagel-COOH®-gebundenen Leucin-Oligomeren .... 55
5.1.7 Synthese von Leucin-Oligomeren an Wang-Harz und Abspaltung ..... 56
5.1.8 Epoxidation mit freien Leucin-Oligomeren ..... 57
5.1.9 Synthese von $PEG_{5000}$-gebundenen Leucin-Oligomeren ..... 58
5.1.10 Epoxidation mit $PEG_{5000}$-gebundenen Leucin-Oligomeren ..... 59
5.2 Versuche mit Aminosäure-Dekameren ..... 60
5.2.1 Synthese diverser Aminosäure-Dekamere an Tentagel-$NH_2$® ..... 60
5.2.2 Epoxidation mit diversen Aminosäure-Dekameren ..... 61
5.3 Versuche mit N-terminal alkylierten Leucin-Oligomeren ..... 62
5.3.1 Synthese von N-alkylierten Leucin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$® ..... 62
5.3.2 Synthese von Leucin-Alkylammonium-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$® 63
5.3.3 Epoxidation mit N-alkylierten Leucin-Oligomeren ..... 64
5.4 Versuche mit N-Methyl-Leucin enthaltenden Oligomeren ..... 65
5.4.1 Synthese von N-methylierten Leucin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$® ... 65
5.4.2 Epoxidation mit N-methylierten Leucin-Penta- und -Dekameren ..... 66
5.5 Versuche mit *(R)*-Leucin-haltigen Pentameren ..... 68
5.5.1 Synthese von *(R)*-Leucin-haltigen Pentameren an Tentagel-$NH_2$® ..... 68
5.5.2 Epoxidation mit modifizierten Leucin-Penta- und -Dekameren ..... 69
5.6 Versuche mit Leucin-Glycin-Oligomeren ..... 69
5.6.1 Synthese von Leucin-Glycin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$® ..... 69
5.6.2 Epoxidation mit Leucin-Glycin-Oligomeren ..... 70
5.7 Versuche mit Leucin-ω-Aminosäure-Dekameren ..... 72
5.7.1 Synthese von Leucin-ω-Aminosäure-Dekameren an Tentagel-$NH_2$® I . 72
5.7.2 Epoxidation mit Leucin-ω-Aminosäure-Dekameren I ..... 73
5.7.3 Synthese von Leucin-ω-Aminosäure-Dekameren an Tentagel-$NH_2$® II 75
5.7.4 Epoxidation mit Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren II ..... 77
5.7.5 Synthese von Ureido- und Diamid-Peptiden an Tentagel-$NH_2$® ..... 79
5.7.6 Epoxidation mit Diamid- und Ureido-Peptiden ..... 80
5.8 Versuche mit binären Kombinationen ..... 81
5.8.1 Synthese binärer Kombinationen an Tentagel-$NH_2$® ..... 81
5.8.2 Epoxidation mit binären Kombinationen ..... 85
5.8.3 Synthese von Leucin-β-Alanin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$® ..... 86
5.8.4 Epoxidationsversuche zur Beurteilung des Reaktionsfortschritts ..... 88
5.9 Synthese benötigter Verbindungen ..... 92
5.9.1 Synthese von *(E)*-Chalkon und Chalkonepoxid ..... 92

5.9.2 Synthese von *(S)*-Leucin-Trimethylbetainiodid ..... 92
5.9.3 Synthese von *(S)*-Carbamoyl-Leucin ..... 92
5.9.4 Synthese von *(S)*-Leucin-O-Fluorenylmethylester Hydrochlorid ..... 93

**6 Diskussion** ..... 94
6.1 Spektroskopische Untersuchungen ..... 94
6.2 Epoxidationsexperimente ..... 95
6.2.1 Die kleinste aktive Einheit ..... 95
6.2.2 Aktiväten am C- und N-Terminus ..... 100
6.2.3 Vergleich mit anderen Aminosäure-Dekameren ..... 100
6.2.4 Alkylierung des N-Terminus ..... 102
6.2.5 N-methylierter Leucin-Einheiten in Leucin-Oligomeren ..... 104
6.2.6 *(R)*-Leucin-Einheiten in *(S)*-Leucin-Oligomeren ..... 104
6.2.7 N-terminale Glycin-Residuen ..... 107
6.2.8 Die Insertion von ω-Aminosäuren ..... 107
6.2.9 Der Einfluss von ω-Aminosäuren auf die Sekundärstruktur ..... 112
6.2.10 Synergistische und antergistische Effekte ..... 117
6.2.11 Beschleunigter Reaktionsverlauf durch β-Alanin ..... 120
6.3 Eine Modellvorstellung ..... 120

**7 Ausblick** ..... 127

**8 Experimenteller Teil** ..... 128
8.0 Allgemeine experimentelle Bedingungen ..... 128
8.1 Versuche mit Leucin-Oligomeren ..... 130
8.1.1 Eichgerade zur Bestimmung der Kopplungsumsätze ..... 130
8.1.2 Synthese von Leucin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$® ..... 131
8.1.3 Epoxidation mit Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Leucin-Oligomeren ..... 139
8.1.4 Eichgerade zur Bestimmung der Kopplungsumsätze ..... 143
8.1.5 Synthese von Leucin-Oligomeren an AM-Harz ..... 144
8.1.6 Epoxidation mit AM-Harz-gebundenen Leucin-Oligomeren ..... 146
8.1.7 Eichgerade zur Bestimmung der Kopplungsumsätze ..... 148
8.1.8 Synthese von Leucin-Oligomeren an Tentagel-COOH® ..... 149
8.1.9 Epoxidation mit Tentagel-COOH®-gebundenen Leucin-Oligomeren ..... 151
8.1.10 Eichgerade zur Bestimmung der Kopplungsumsätze ..... 153
8.1.11 Synthese von Leucin-Oligomeren an Wang-Harz ..... 154
8.1.11.1 Synthese der Peptide ..... 154
8.1.11.2 Abspaltung und Isolierung der Peptide ..... 156
8.1.11.3 Massenspektrometrische Untersuchung der Peptide ..... 157

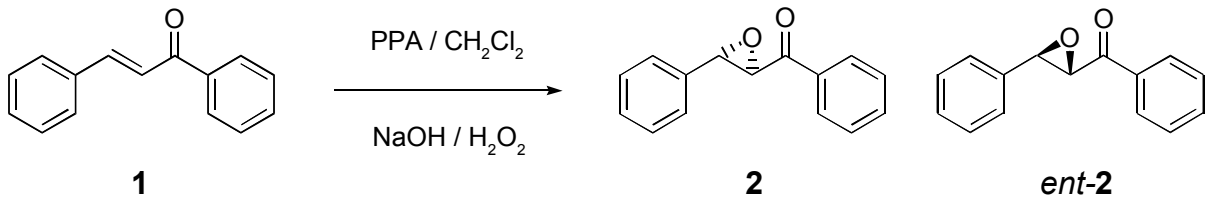
8.1.11.4 CD-spektrometrische Untersuchung der Peptide ..... 159
8.1.12 Epoxidation mit freien Leucin-Oligomeren ..... 160
8.1.13 Synthese von $PEG_{5000}$-gebundenen Leucin-Oligomeren ..... 162
8.1.13.1 Synthese der $PEG_{5000}$-gebundenen Leucin-Oligomere ..... 162
8.1.13.2 Massenspektrometrische Untersuchung der Peptide ..... 164
8.1.13.3 CD-spektrometrische Untersuchung der Peptide ..... 166
8.1.14 Epoxidation mit $PEG_{5000}$-gebundenen Leucin-Oligomeren ..... 167
8.2 Versuche mit weiteren Aminosäure-Dekameren ..... 169
8.2.1 Synthese von Aminosäure-Dekameren an Tentagel-$NH_2$® ..... 169
8.2.2 Epoxidation mit Aminosäure-Dekameren ..... 173
8.3 Versuche mit speziellen Peptiden ..... 175
8.3.1 Synthese von Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Oligomeren ..... 175
8.3.2 Epoxidation mit speziellen Peptiden ..... 178
8.4 Versuche mit modifizierten Leucin-Oligomeren ..... 180
8.4.1 Synthese von N-methylierten Leucin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$® ..... 180
8.4.2 Synthese von *(R)*-Leucin-haltigen Pentameren an Tentagel-$NH_2$® ..... 182
8.4.3 Epoxidation mit N-methylierten *(S)*-Leucin-Pentameren ..... 184
8.4.4 Epoxidation mit *(R)*-Leucin-haltigen Pentameren ..... 184
8.5 Versuche mit Leucin-Glycin-Oligomeren ..... 186
8.5.1 Synthese von Leucin-Glycin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$® ..... 186
8.5.2 Epoxidation mit Leucin-Glycin-Oligomeren ..... 190
8.6 Versuche mit Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren ..... 192
8.6.1 Synthese von Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren I ..... 192
8.6.2 Epoxidation mit Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren I ..... 198
8.6.3 Synthese von Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren II ..... 201
8.6.4 Epoxidation mit Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren II ..... 205
8.7 Versuche mit binären Kombinationen ..... 208
8.7.1 Synthese von binären Aminosäure-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$® ..... 208
8.7.2 Epoxidation mit binären Oligomeren ..... 216
8.8 Synthese benötigter Chemikalien ..... 221
8.8.1 Umkristallisation von Chalkon ..... 221
8.8.2 Synthese von racemischem Chalkonepoxid ..... 222
8.8.3 Synthese von *(S)*-Leucin-Trimethylbetainiodid ..... 223
8.8.4 Synthese von *(S)*-Carbamoyl-Leucin ..... 225
8.8.5 Synthese von *(S)*-Leucin-O-Fluorenylmethylester Hydrochlorid ..... 226
8.8.5.1 Synthese von Boc-*(S)*-Leucin-O-Fluorenylmethylester Hydrochlorid ..... 226
8.8.5.2 Synthese von *(S)*-Leucin-O-Fluorenylmethylester Hydrochlorid ..... 227

**9 Anhang** ..... 229
9.1 Literaturverzeichnis ..... 229
9.2 Abkürzungsverzeichnis ..... 235
9.3 Kurz-Zusammenfassung ..... 236
9.4 Erklärung ..... 237
9.5 Wichtige Strukturformeln ..... 238

# 1. Zusammenfassung

Ziel der hier vorliegenden Dissertation war die Untersuchung der enantioselektiven Variante der Epoxidation von $\alpha,\beta$-ungesättigten Enonen durch alkalisches Wasserstoffperoxid, gewöhnlich *Weitz-Scheffer-Reaktion* genannt. In der Anwendung von Polyaminosäuren als enantioselektive Katalysatoren stellt die *Juliá-Colonna-Epoxidation* einen Spezialfall dieser Reaktion dar. Es sollte versucht werden herauszufinden, ob sich die Ursache für die enantioselektive katalytische Aktivität der Polyaminosäuren eingrenzen oder ermitteln lässt und ob die im Rahmen dieser Reaktion bis zu diesem Zeitpunkt verwendeten Katalysatoren eine Verbesserung hinsichtlich Umsatz und Enantioselektivität erfahren können.

Die Epoxidationsreaktion findet vorwiegend in einem Dreiphasensystem statt, das aus einer organischen Phase besteht, die das Substrat (hier: *(E)*-Chalkon **1**) löst, einer wässrigen Phase, die alkalisches Wasserstoffperoxid enthält, und einer festen Phase, die eine Polyaminosäure (in der Regel: Poly-*(S)*-Leucin) darstellt. In diesem System wird das Substrat unter Durchmischung bei Raumtemperatur innerhalb von 24 Stunden in guten Ausbeuten und hoher Enantioselektivität umgesetzt. Unter Verwendung von Poly-*(S)*-Aminosäuren erfolgt die Umsetzung zum Chalkonepoxid, das in Form seiner beiden Enantiomere **2** und *ent*-**2** entsteht. Poly-*(S)*-Aminosäuren ergeben dabei hauptsächlich das Produkt **2**.




**1** **2** ***ent*-2**

**Abb. 1-1**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon mittels Polyaminosäuren (PAA).

Anschließend an die Ergebnisse zu Untersuchungen an Polyaminosäuren im Rahmen meiner Diplomarbeit[1] wurde dabei folgende Strategie verfolgt:

Da Polyaminosäuren in den meisten Lösungsmitteln unlöslich sind, ein in Herstellung und Anwendung nicht sonderlich gut reproduzierbares Erscheinungsbild zeigen und analytisch außerdem kaum zugänglich sind, wurde zunächst versucht, die katalytischen Eigenschaften der Polyaminosäure durch den Einsatz moderner Peptidsynthesetechniken auf eine gut handhabbare und quantifizierbare Basis zu übertragen. Die aktuelle Fest- und Flüssigphasensynthese an Polymerträgern bot sich hierzu an. Es ent-

stand so eine Reihe von Peptidsequenzen, die anschließend in einem standardisierten dreiphasigen Reaktionsprotokoll zu Epoxidationsexperimenten herangezogen wurden.

Ausgehend von dieser Möglichkeit wurden folgende Punkte bearbeitet:

• Durch den Aufbau einer festphasengebundenen Peptidsequenz von C-terminal an Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomeren der Länge 1 bis 20 mit jeweils freiem N-Terminus konnte die kleinste katalytisch wirksame Einheit als *(S)*-Leucin-Tetramer bestimmt werden. Ab dem Pentamer erreichte der Katalysator bereits eine Enantioselektivität von mehr als 95 Prozent. Umsatz und Enantioselektivität näherten sich ab dem Pentadekamer der quantitativen Ausbeute. Versuche mit Aminomethylharz- oder Polyethylenglycol-gebundenen Oligomeren zeigten ein analoges Verhalten, während freie *(S)*-Leucin-Oligomere ab dem Dekamer das Einsetzen einer deutlichen katalytischen Wirkung erkennen ließen.

• Versuche mit einer festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Sequenz von N-terminal an Tentagel-COOH® gebundenen Oligomeren der Länge 1 bis 20 mit jeweils freiem C-Terminus ergaben die Inaktivität dieser Spezien. Insgesamt lässt sich daraus ableiten, dass die katalytische Aktivität nur am N-Terminus auftritt.

• Vergleiche des katalytischen Verhaltens von festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Dekameren mit analog aufgebauten Dekameren anderer *(S)*-Aminosäuren machten deutlich, dass die katalytische Aktivität im Wesentlichen auf $\alpha$-Helix-bildende Aminosäuren beschränkt ist und hier bei jenen besonders hervortritt, die eine Verzweigung der Alkylseitenkette am $\gamma$-Kohlenstoffatom besitzen.

• Durch Epoxidationsexperimente mit verschiedenen N-terminal alkylierten *(S)*-Leucin-Penta- und -Dekameren konnte nachgewiesen werden, dass das Reaktionszentrum zwar am N-Terminus liegt, aber die terminale $NH_2$-Funktion nicht von essenzieller Bedeutung ist.

• Das Anknüpfen von Glycin-Einheiten am N-Terminus von *(S)*-Leucin-Oligomeren führte zu der Einsicht, dass die Glycin-Residuen – Glycin ist kein Helixformer – keinen sichtbaren Anteil an der katalytischen Eigenschaft besitzen. Vielmehr stellte sich heraus, dass Umsatzverhalten und Enantioselektivität allein von der Anzahl der *(S)*-Leucin Einheiten abhingen.

Auf der Basis dieser Ergebnisse erhärtete sich der Verdacht, dass das reaktive Zentrum am Ende eines $\alpha$-helikalen Abschnittes der *(S)*-Leucin-Sequenz liegt, aber nicht

unbedingt am Ende des Peptids liegen muss.

• Modifikationen des Gerüstes von *(S)*-Leucin-Dekameren durch Substitution jeweils einer *(S)*-Leucin-Einheit durch eine ω-Aminosäure ergaben in einigen Fällen Katalysatoren von deutlich beschleunigtem Umsatz- und verbessertem Selektivitätsverhalten.

• Nebenher ließen sich aus dem Reaktionsmuster dieser festphasengebundenen Peptide Rückschlüsse auf das mögliche Auftreten anderer Peptid-Sekundärstrukturen wie Turn-Motive ziehen, die durch geeignete Peptidsequenzen initiiert oder verhindert werden können.

• Der Aufbau von binär zusammengesetzten festphasengebundenen Dodekameren aus *(S)*-Leucin und, als Partner, jeweils einer anderen Aminosäure wie *(S)*-Alanin, Glycin β-Alanin und Aminoisobuttersäure, erbrachte unter Berücksichtigung aktueller molekulardynamischer Simulationsberechnungen Hinweise auf einen Reaktionsmechanismus, in dem sich aus den gern in ungeordnetem Zustand vorliegenden Peptid-Oligomeren in der Nähe der Phasengrenze von organischem und wässrigem Lösungsmittel helicale Strukturen formen, die allerdings im Rahmen eines dynamischen Prozesses auftreten.

Abschließend konnten aus den vorliegenden Daten Anhaltspunkte für die Erstellung eines mechanistischen Konzepts und einer Modellvorstellung gewonnen werden.

Hiernach assoziiert das *(E)*-Chalkon **1** an die N-terminalen Aminofunktionen des Peptid-Oligomers, in dem es über die Carbonylfunktion eine doppelte Wasserstoffbrückenbindung zu zwei terminalen Amid-Funktionen ausbildet. Durch diese Wasserstoffbrückenbindung kann nun neben einer Fixierung des Moleküls auch eine Aktivierung der C-C-Doppelbindung durch Polarisierung erzielt werden. Gleichzeitig vermag der N-Terminus Hydroperoxid-Anionen zu assoziieren an enantioselektiv an die C-C-Doppelbindung des aktivierten *(E)*-Chalkons zu dirigieren.

Letztlich erklärt sich der enantioselektive Schritt des Mechanismus also durch das Auftreten der α-Helix an einer Phasengrenze unter gleichzeitiger Assoziation des Eduktes und des Oxidationsmittels.

Das Modell vermag verschiedene Beobachtungen zu erklären:

• die hohe Enantioselektivität der Reaktion.

• das unterschiedliche Verhalten der Aminosäuren als Katalysator

• die Einschränkung des Substratspektrums auf *(E)*-Enone.

• das Verhalten N-terminal funktionalisierter Peptide

Auf der Basis dieses Modells konnten Verbesserungen an der Katalysatorstruktur vorgenommen werden, die zu einer deutlichen Beschleunigung des Umsatzverhaltens und zu einer Steigerung der Enantioselektivität führten.

Über das entwickelte Katalysatormodell wurde bereits vorab berichtet[2].

# 2 Einleitung

Viele biochemisch wirksame Verbindungen sind chiral. Moderne pharmazeutisch bedeutsame Substanzen besitzen oft einen komplizierten Aufbau und verknüpfen die Präsenz essenzieller funktioneller Gruppen mit deren räumlicher Anordnung. Die Synthese solcher Verbindungen unter Berücksichtigung des korrekten stereochemischen Aufbaus ist daher eine große Herausforderung für die moderne Synthese. Reaktionen, die die gewünschten Zielverbindungen in guter Ausbeute und unter hoher Enantioselektivität liefern, sind folglich von Bedeutung.

Die Produktion der gewünschten Zielverbindung erfordert in der Regel in mindestens einem Schritt die Anwesenheit eines enantioselektiven Katalysators. Eine große Vielfalt solcher Katalysatoren ist heute bekannt. Oft stellen chirale Liganden, die um ein Metallatom angeordnet sind, solch einen Katalysator dar. Aus wirtschaftlichen Gründen ist die Komplexität eines solchen Katalysators natürlich ein Diskussionsgegenstand, genau wie seine Standzeit und seine mögliche Rückgewinnbarkeit. Aus Umweltschutzgründen stehen die Toxizität und die Mobilität eines solchen Katalysators mitunter im Focus der Betrachtung.

Infolgedessen besteht ein Interesse an biologisch harmlosen und ökonomischen Katalysatoren, die außerdem noch eine gute Haltbarkeit aufweisen sollten.

Die *Juliá-Colonna-Epoxidation* bietet die Möglichkeit, eine Reihe von Chalkon-Derivaten hochselektiv und mit sehr guten Ausbeuten zu den analogen Oxiranen umzusetzen. Als Katalysator dienen preiswerte Polyaminosäuren, die in ihrer Herstellung an sich unproblematisch, in beliebigen Mengen verfügbar und außerdem wiederverwendbar und umweltfreundlich, da biologisch abbaubar, sind.

Die industrielle Anwendung der Julia-Colonna-Epoxidation ist folglich durchaus von Interesse. Seit 1980, dem Jahr der Veröffentlichung erster Ergebnisse, hat es allerdings hauptsächlich Bestrebungen gegeben, die technisch eher schlecht handhabbaren Polyaminosäuren – sie liegen in der Reaktionsmischung als hochviskoses, schwer filtrierbares Gel vor – durch das Aufbringen auf Trägermaterialien anwendungsfreundlicher zu gestalten. Die Untersuchung mechanistischer Aspekte, so die Feststellung der eigentlich reaktiven Einheit und die Abschätzung ihrer Größe, war bisher nur ansatzweise erfolgt. Auch gab es bisher keine Bestrebung, die kleinstmögliche operative Einheit des Katalysators gezielt als eine Art „Minizym“ oder „Synzym“ herzustellen und diese durch Variation der Aminosäuresequenz zu optimieren und zum Einsatz zu bringen.

Native Aminosäuren verfügen über einen eher beschränkten Umfang an funktionellen Gruppen, der sicherlich die Vielfalt an Kontrolle in elektronischer Hinsicht nicht erlaubt, wie sie beispielsweise die riesige Zahl von Komplex-Katalysatoren mit nach Eigenschaft auswählbaren Liganden und Zentralatomen ermöglicht[3,4], natürlich auch auf dem Gebiet der Alken-Epoxidation. Metallkomplex-Katalysatoren mit Liganden aus Aminosäuren oder Aminosäurederivaten, auch teilweise als Enzymmimetika aufzufassen[5], ermöglichen zur Zeit bemerkenswerte Erfolge. Polyaminosäuren oder andere reine peptidischen Strukturen sind demgegenüber derzeit nicht so sehr im Gespräch. Die Wirksamkeit von Polyaminosäuren als enantioselektiver Katalysator ist bislang nur im Rahmen der Juliá-Colonna-Epoxidation wirklich hervorgetreten.

Genauere mechanistische Einsicht in den Ablauf der Reaktion und die Berücksichtigung sterischer wie elektronischer Erfordernisse sowohl auf Seiten des Katalysators als auch auf Seiten des Substrates bieten in der Regel immer die Möglichkeit, gezielt weitere kalytisch wirksame Strukturen aufzubauen. Ferner besteht natürlich der Anknüpfungspunkt zur Katalyse an Metallatomen. Durch die Kombination von Aminosäure-Derivaten als Ligandensysteme um Metallatome herum wird unter Verwendung von Peptid-Sekundärstrukturen der Aufbau vereinfachter Strukturmodelle oder sogar effiziente Katalysatoren realisierbar[6].

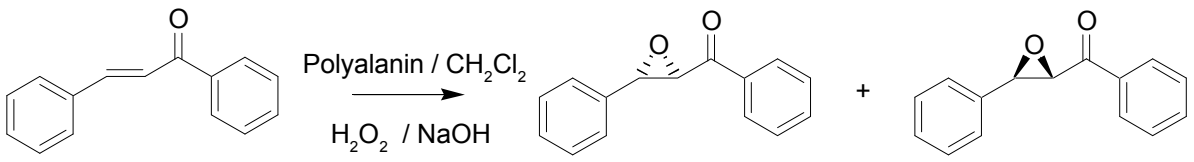
Vielleicht wird es in Zukunft möglich sein, durch geeignete Auswahl von Aminosäuren, Design geeigneter funktioneller Gruppen oder Verwendung zweckmäßiger Substituenten in sterischer wie elektronischer Hinsicht peptoide Strukturen zu erstellen, die einen Zugang zu einem erweiterten Spektrum an Substraten für eine größere Zahl von enantioselektiven Reaktionsführungen erlauben.

# 3 Kenntnisstand

## 3.1 Die Geschichte der Juliá-Colonna-Epoxidation

An der Universität Tokio beschäftigten sich S. Inoue, S. Ohashi, H. Fukushima et al. in den 60er und 70er Jahren mit der Synthese optisch aktiver Polymere. Dabei entdeckten sie, dass optisch aktive Amine und Polyamine die nukleophile Addition von Mercaptanen an $\alpha,\beta$-ungesättigte Substrate wie Methacrylsäure- und Crotonsäurester enantioselektiv steuern[7]. Es erschien bis 1975 eine Reihe von Aufsätzen[8-12], in denen das Substratspektrum auf Enone ausgeweitet und schließlich von den Polyaminen auf Polyaminosäuren als Katalysator übergegangen wurde. Als Katalysatoren wurden Poly-5-Benzyl-*(S)*-Glutaminsäure und Poly-4-Benzyl-*(S)*-Asparaginsäure eingesetzt. In Reaktionszeiten von Tagen bis Wochen wurden gute Ausbeuten der Additionsverbindungen erzielt. Über die Enantioselektivität gaben die am Produktgemischbgemessenen Drehwerte Auskunft; eine systematische Übertragung der Drehwerte in Enantiomerenüberschüsse fand jedoch nicht statt. Aus den Untersuchungen leiteten die Autoren ab, dass polymere Amine bessere Katalysatoreigenschaften aufweisen als monomere Amine und dabei selbst von den Polyaminosäuren übertroffen werden. Nach der Postulierung eines durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Aminofunktionen des Katalysators einerseits und der Carbonylfunktion des Enon-Substrates bzw. des negativ geladenen Enolat-Intermediates andererseits stabilisierten Übergangszustandes[8, 9] kamen die Autoren schließlich zur Annahme einer helikalen Konformation der Polyaminosäuren[11]. Nach 1976 wurde das Thema allerdings aufgegeben.

Die katalytische Wirkung synthetischer Homo-Oligomere von Aminosäuren in Epoxidationsreaktionen wurde 1980 bekannt. S. Juliá, J. Mesana und J.C. Vega berichteten über die enantioselektive Epoxidation von 1,3-*(E)*-Diphenylpropenon **1**, auch *(E)*-Chalkon genannt, zu den Chalkonepoxiden **2** und *ent*-**2** in einem Dreiphasensystem aus einer organischen flüssigen Phase, die das *(E)*-Chalkon aufnimmt, einer wässrigen flüssigen Phase, die Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel und Natriumhydroxid als Base enthält und einer Polyaminosäure als feste Phase (in diesem Falle Polyalanin), die als enantioselektiv wirksamer Katalysator fungiert[13].




**1** **2** *ent*-**2**

**Abb. 3-1**: Die enantioselektive Juliá-Colonna-Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1**.

Dabei stellte sich heraus, dass Poly-*(S)*-Alanin sehr gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten ergab (85 % Umsatz, 93 % ee), während Poly-5-Benzyl-*(S)*-Glutamat und Poly-5-butyl-*(S)*-Glutamat nur geringe Umsätze und Enantioselektivitäten zeitigten. Die Wahl dieser seitenkettenfunktionalisierten Aminosäuren wurde zunächst durch die Arbeiten von Inoue, Ohashi, und Fukushima angeregt und wegen Wirkungslosigkeit in diesem Reaktionssystem zugunsten rein alkylketten-substituierter Aminosäuren aufgegeben. Die absolute Konfiguration der Chalkonepoxide war zu diesem Zeitpunkt bereits bekannt[14]. Bei Verwendung einer Poly-*(S)*-Aminosäure entsteht **2**, das ist 1-Phenyl-1-(2*R*,3*S*)-3-phenyloxiranylmethanon, als bevorzugtes Reaktionsprodukt, bei Nutzung von Poly-*(R)*-Aminosäure hingegen *ent*-**2**, also 1-Phenyl-1-(2*S*,3*R*)-3-phenyloxiranylmethanon. Die cis- bzw. *(Z)*-Verbindungen, so *(Z)*-Chalkon **3**, reagieren nicht.

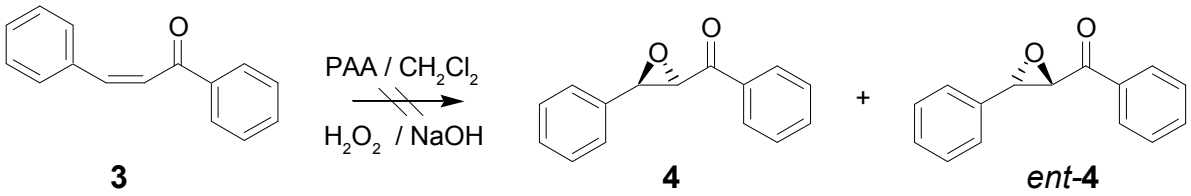



**Abb. 3-2**: *(Z)*-Chalkon **3** reagiert in Anwesenheit von Polyaminosäuren (PAA) nicht.

Schon Substitutenten geringfügiger Größe in der α- und β-Position wie Methylgruppen bringen die Reaktivität des Substrates völlig zum Erliegen.

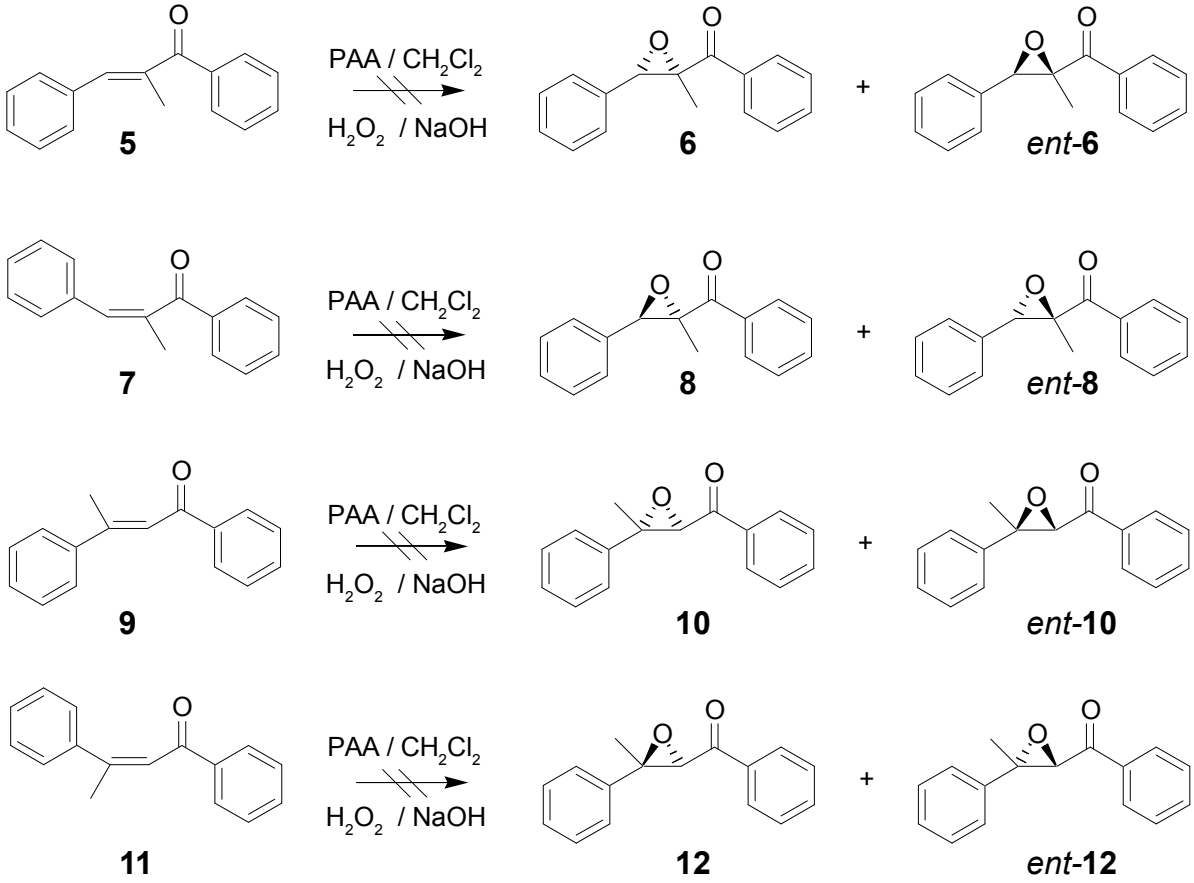



**Abb. 3-3**: *(E)*- und *(Z)*-Isonon **5**, **7** und *(E)*- und *(Z)*-Dypnon **9**, **11** reagieren in Gegenwart von Polyaminosäuren (PAA) ebenfalls nicht.

Die Verbindungen *(E)*- und *(Z)*-Isonon **5** und **7** reagieren daher genausowenig zu ihren Epoxiden wie *(E)*- und *(Z)*-Dypnon **9** und **11.**

Sich anschließende Untersuchungen[15,16] ergaben, dass die Reaktion auf ein Substratspektrum beschränkt ist, das folgende Eigenschaften besitzt:

a.) Das Substrat muss ein α,β-ungesättigtes Keton sein.

b.) Das Substrat muss in trans- bzw. *(E)*-Konfiguration vorliegen.

c.) Am α- wie β-Kohlenstoffatom dürfen keine weitere Substituenten sitzen.

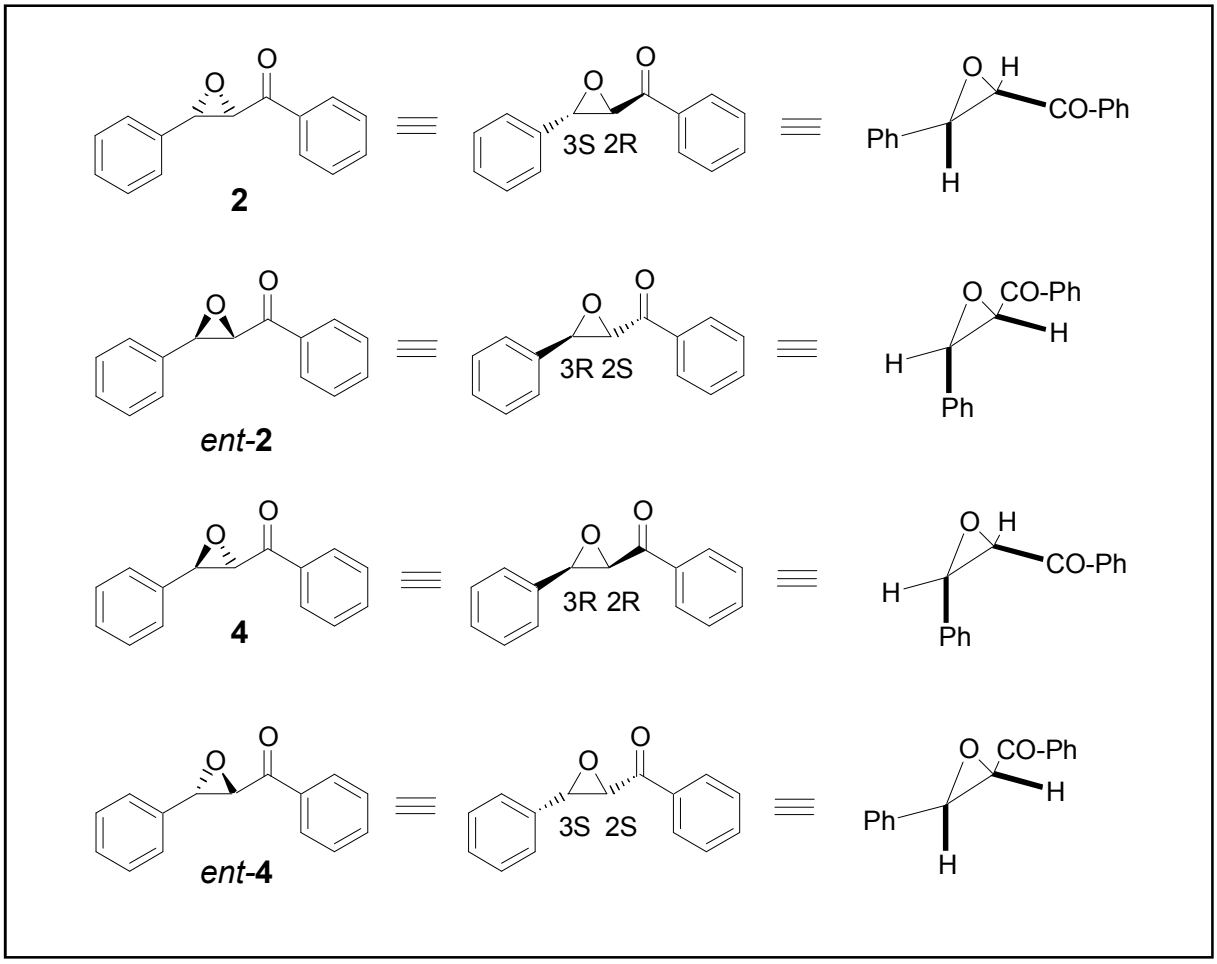



**Abb. 3-4**: Chalkon tritt als *(E)*- und *(Z)*-Chalkon in Erscheinung; beide Formen sind ineinander überführbar. So bildet sich bei Bestrahlung mit Licht aus der *(E)*-Form die *(Z)*-Form, bei Anwesenheit katalytischer Mengen Säure und Base wandelt sich die *(Z)*-Form in die *(E)*-Form um. Diese relativ leichte Isomerisierbarkeit läßt sich auch bei den Derivaten des Chalkons nachweisen, solange die beiden Wasserstoffatome an der Doppelbindung nicht gegen andere Reste substituiert sind. Aus den beiden Isomeren ergeben sich zwei Enantiomerenpaare des Chalkonepoxids, wobei sich eines dieser Paare, nämlich **2** und *ent*-**2** auf das *(E)*- bzw. trans-Chalkon, und das andere, nämlich **4** und *ent*-**4**, auf das *(Z)*- bzw. cis-Chalkon zurückführen läßt.

Die Juliá-Colonna-Epoxidation erfordert damit also eine Substrat-Struktur des Typs:

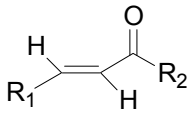
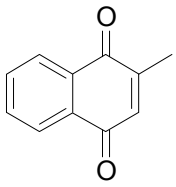
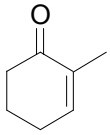



**Abb. 3-5**: Die erforderliche Struktur für ein Juliá-Colonna-aktives Substrat

Die Reste $R_1$ und $R_2$ können eine weite Varietät von Alkyl- oder Aryl-Substituenten darstellen, solange das Substrat unter den Reaktionsbedindungen stabil ist. Die Anwesenheit der Carbonyl-Funktion erwies sich als essenziell; $\alpha,\beta$-ungesättigte Nitroverbindungen ergaben keine signifikante Enantioselektivität bei durchaus gutem Umsatz. Leider verhielten sich ungesättigte Carbonylverbindungen wie 2-Methyl-1,4-Naphthochinon **13** und Cyclohex-2-enon **14** ähnlich. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Verbindungen unter den Reaktionsbedingungen vom alkalischen Wasserstoffperoxid auch ohne die Teilnahme des Katalysators epoxidiert werden, und dies natürlich mit der Folge, dass ein racemisches Enantiomerengemisch entsteht.




**13**




**14**

**Abb. 3-6**: Substrate, die unter den Reaktionsbedingungen der Juliá-Colonna-Epoxidation ohne Mitwirkung des Katalysators zu racemischen Produktgemischen epoxidiert werden.

Mit der Verwendung anderer Aminosäuren als Katalysator stellte sich heraus, dass Umsatz und Enantioselektivität der Katalyseversuche sowohl von der mittleren Kettenlänge der Polyaminosäuren als auch der Art der Aminosäure abhingen. So wurde beobachtet, dass die Polyaminosäuren mit durchschnittlich 30 Einheiten Länge besser wirkten als solche mit rund 10 Einheiten Länge. Gleichzeitig ergab sich, dass die Aminosäuren Alanin, Leucin und Isoleucin wirksame Katalysatoren sind, Valin und Phenylalanin hingegen nicht. Nun war bekannt, dass sich diese Aminosäuren hinsichtlich der Bildung von Sekundärstrukturen unterschiedlich verhalten. So tendieren Alanin und Leucin zur Bildung von $\alpha$-Helices, Valin und Isoleucin, genau wie Phenylalanin, zum Aufbau von $\beta$-Faltblattstrukturen. Es wurde erneut der Verdacht formuliert, dass womöglich helikale Bereiche in den Polyaminosäure-Agglomeraten die katalytische Funktion übernehmen und dass das Oxidationsmittel, i. e. das Hydroperoxid-Anion, an die Amid-Gruppen des Katalysators Wasserstoffbrückengebunden ist[17]. Es ergaben sich hinsichtlich des Polyisoleucins widersprüchliche Aussagen, da mal gute und mal schlechte Ausbeuten und Enantioselektivitäten beobachtet wurden. Die Blockierung des C-

Terminus der Polyaminosäure blieb im Wesentlichen ohne Effekt und die Blockierung des N-Terminus durch zwei Methylgruppen führte zu ähnlichen Resultaten wie die Verwendung der freien Polyaminosäure[13-18]. Es wurde die Vermutung geäußert, dass die helikale Struktur des Katalysators ausschlaggebend sei und man machte die Beobachtung, dass sowohl Poly-4-*(S)*-benzylaspartat als auch Poly-5-*(S)*-Benzylglutamat dasselbe Stereoisomer des Epoxichalkons liefern, obwohl erstere Polyaminosäure in Form einer *(S)*-Helix und letzterer in Form einer *(R)*-Helix vorlägen[17]. Allerdings waren die Ausbeuten, die diese beiden Polyaminosäuren liefern, sehr gering.

M. Narita et al. veröffentlichten zwischen 1984 und 1985 mehrere Arbeiten, in denen das Löslichkeitsverhalten von Leucin- und Alanin-reichen Oligopeptiden definierter Länge mit infrarot-spektroskopischen Daten korreliert wurde[19-26]. Man kam zu dem Ergebnis, dass die Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln mit der Kettenlänge der Oligomere stark abnimmt und sich für ein Oktamer bereits praktisch Unlöslichkeit ergibt. Diese Beobachtung fiel mit dem Auftreten von Signaturen von β-Faltblattstrukturen in den IR-Spektren zusammen. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die Löslichkeit mit dem Einbringen von Aminoisobuttersäure-Einheiten deutlich ansteigt und ausserdem dann die Signaturen von α- und $3_{10}$-helikalen Strukturen auftreten. Dies erlaubte den Schluss, dass Poly-Alanin und Poly-Leucin im Wesentlichen durch β-Faltblatt-Strukturen aufgebaut werden. Die durchschnittliche Kettenlänge eines Poly-Leucin-Kondensats konnte schließlich zu 15 bis 25 Aminosäure-Einheiten bestimmt werden[27, 28].

1993 fand die Juliá-Colonna-Epoxidierung Anwendung zur Herstellung einer Arzneimittelvorstufe[29]. 1995 erweiterten S.M. Roberts und M.E. Lasterra-Sánchez das Substratspektrum auf symmetrische Dienone **15** und symmetrische Analoga der Chalkone **16**[30], 1996 berichteten S.M. Roberts, S.R. Thornton et al. von der Epoxidation von α,β, γ,δ-Dienonen **17** und deren Symmetrieanaloga **18**, wobei allerdings nur die der Carbonylfunktion benachbarte Doppelbindung epoxidiert wurde[27-28].Die Reaktion lieferte dieselbe enantioselektive Induktion und führte zu **2**-analogen Reaktionsprodukten.

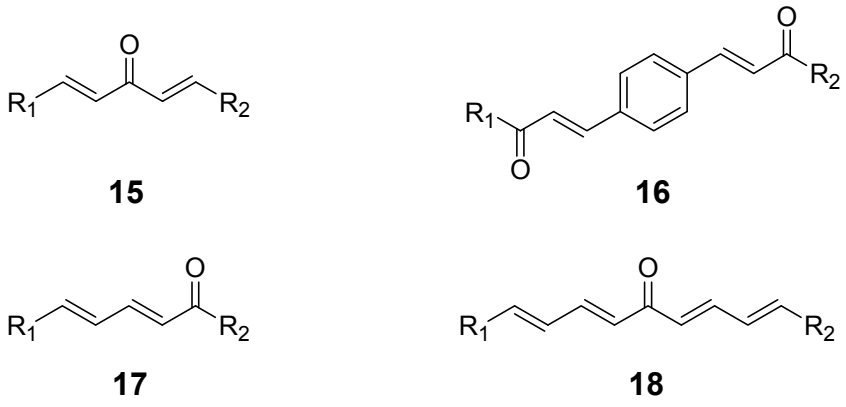
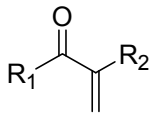
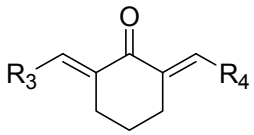



**Abb. 3-7**: Substrate, in denen die notwendige Enon-Grundstruktur auftritt und die im Zuge der Juliá-Colonna-Epoxidation reagieren.

Zusätzlich stellte sich heraus, dass auch Strukturen des Typs **19** und **20**, bei genauer Betrachtung als α-substituierte Derivate des *(E)*-Chalkons charakterisierbar, mit Hilfe von Polyaminosäuren epoxdierbar sind[31]*.




**19**




**20**

**Abb. 3-8**: Substrate, die als α-substituierte Chalkon-Derivate gelten können und die im Zuge der Juliá-Colonna-Epoxidation reagieren.

Damit wurden zwei Ausnahmen von der in den 80er Jahren aufgestellten Regel entdeckt. Unter der Bezeichnung „immobilized poly-L-Leucin“ wurde dabei auch die Idee aufgegriffen, Polyaminosäuren auf geeignete Kunststoffe aufzupolymerisieren. Dieses Verfahren war bereits 1990 durch S. Itsuno, M. Sakakura und K. Ito vorgestellt worden[32], litt aber in einigen Fällen an Mängeln des Polymerträgers.

1997 wurde ein Verfahren vorgestellt, anstatt wässriger, alkalischer Wasserstoffperoxid-Lösungen Harnstoff-Wasserstoffperoxid in Tetrahydrofuran als Oxidationsmittel zu verwenden, was bei gleichen Ausbeuten und Selektivitäten deutliche Zeitersparnisse erbrachte, die auch im Hinblick auf die Synthese einer Taxol-Seitenkette[33-35] von Interesse waren. Unter Aufgreifen der Ergebnisse von 1983 unternahmen Bentley, Littlechild und Roberts weitere Versuche mit Polyaminosäuren, die auf ein quervernetztes Aminopolystyrol aufpolymerisiert worden waren. Hierzu wurden neben enantiomerenreinen Polymaminosäuren auch Mischpolymerisate aus *(S)*- und *(R)*-Leucin aufgebaut, wobei blockweise *(S)*-Aminosäure-Einheiten auf die bereits aufpolymerisierten*(R)*-Aminosäureeinheiten gesetzt wurden. Bemerkenswerterweise korrelierte die beobachtete Enantioselektivität in Bezug auf das Produkt nicht mit dem Gehalt am jeweiligen Enantiomer der Aminosäure. Es konnte festgestellt werden, dass letztlich das N-terminale Ende die Enantioselektivität bestimmte. Versuche mit Blockcopolymerisaten aus *(S)*-Leucin und *(S)*-Phenylalanin bzw. *(S)*-*tert*-Butylglycin ergaben, dass *(S)*-Phenylalanin schlechtere Ergebnisse liefert als *(S)*-Leucin und dass *(S)*-*tert*-Butylglycin kaum Enantioselektivität aufweist[36].

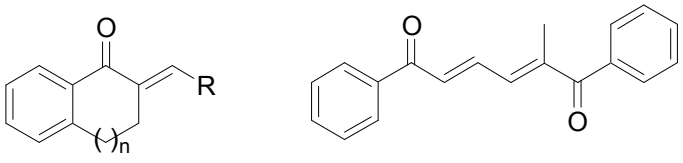
Versuche mit festphasengebundenen *(S)*- und *(R)*-Leucin-Oligomeren wurden 1998 unternommen und zeigten ebenfalls, dass die Stereoselektivität vom N-Terminus des Oligopeptides ausgeht, während die untersuchten Deka- und Ikosamere gute katalytische Eigenschaften und beachtliche Umsätze und Enantioselektivitäten aufwiesen[37].

* In dieser Darstellung ist die Konfiguration der Chalkon-Epoxide falsch angegeben.

1997 fassten S. Ebrahim und M. Wills[38] und 1998 L. Pu einen Teil der bisherigen Entwicklungen auf dem Gebiet der Juliá-Colonna-Epoxidation zusammen, Pu kombinierte diese mit Resultaten, die im Bereich asymmetrischer Polyharnstoffe, Polyamide und Polyester und deren Einsatz in der enantioselektiven Katalyse zugänglich geworden waren[39]. Über die Anwendung der Juliá-Colonna-Epoxidation mittels harnstoffgebundenem Wasserstoffperoxid im Rahmen der Synthese von δ-Lactonen und der Verwendung von Epoxychalkon aus der Juliá-Colonna-Epoxidation erschienen 1998 Mitteilungen[40, 41], und 1999 wurde eine Methode veröffentlicht, wie Natriumpercarbonat als Oxidationsmittel eingesetzt werden kann[42].

An dieser Stelle setzte dann die vorliegende Arbeit ein; es mag aber, um den Überblick zu vervollständigen, gestattet sein, die weitere Entwicklung des Themengebietes bis in die Gegenwart zu schildern.

Aufgegriffen wurde im Jahre 2000 die Möglichkeit, die an sich in größeren Mengen technisch schlecht handhabbaren Polyaminosäuren auf ein Silikaträgermaterial aufzupolymerisieren. Anstelle der oft gelartigen Niederschläge erhält man so ein körniges Material, das sich leichter abfiltrieren lässt. Erstmalig wurden die Polyaminosäuren Poly-*(S)*-Neopentylglycin, Poly-*(S)*-Leucin, Poly-*(S)*-Alanin, Poly-*(S)*-Valin und Poly-*(S)*-Phenylalanin gegenübergestellt. Es ergab sich, dass in dieser Reihenfolge die katalytischen Eigenschaften abnehmen[43]. Ein offenbar weniger beachteter Artikel von R. Takagi, A. Shiraki, T. Manabe, S. Kojima und K. Ohkata befasste sich mit der Flüssigphasensynthese von Leucin-Oligomeren definierter Länge, in die zur Erzeugung helikaler Strukturen einzelne Einheiten von Aminoisobuttersäure implementiert waren. Diese Katalysatoren zeigten gute Umsätze und Enantioselektivitäten[44]. Über den Stand der asymmetrischen Epoxidation elektronenarmer Olefine berichteten ferner M.J. Porter und J. Skidmore in einem Übersichtsartikel[45]. Interessant sind auch zwei Darstellungen zur möglichen Rolle von Polyaminosäuren an der Entstehung des Lebens auf der Erde[46, 47]. Das Jahr 2001 begann mit einer Fortsetzung von Arbeiten am Substratspektrum. P.A. Bentley, J.F. Bickley, S.M. Roberts und A. Steiner zeigten, dass auch Tetralone des Typs **21** als Substrate für die Reaktion in Frage kommen; gleichzeitig wurde bekräftigt, dass α-methylierte Chalkonderivate und deren Analoga nicht reagieren, so dass Substrat **22** lediglich an der unsubstituierten Doppelbindung Reaktivität zeigte[48].




**21** **22**

**Abb. 3-9**: Weitere Substrate, in denen die notwendige Enon-Grundstruktur auftritt und die im Zuge der Juliá-Colonna-Epoxidation reagieren. **21** ist dabei eng mit **20** verwandt.

Dies erlaubt den Schluß, dass α-substituierte Enon-Derivate nur in Ausnahmefällen in das Substratspektrum passen.

Außerdem zeigten Flood, Geller, Petty, Roberts, Skidmore und Volk, dass sich kurzkettige *(S)*-Leucin-Oligomere an ein Polyethylenglycol-Diamin ankondensieren lassen – hier wurden Polyethylenglycole von durchschnittlich 71 Einheiten Länge bevorzugt – womit sich in verschiedenen organischen Lösungsmitteln lösliche Peptid-Oligomere ergeben. Diese erwiesen bereits bei kurzen Oligopeptid-Kettenlängen eine gute katalytische Eigenschaft. Aus IR-Messungen leitete man die α-helicale Konformation der Oligopeptide ab[49]. Die Fortsetzung der Versuche mit Blockcopolymerisaten von durchschnittlich 20 Aminosäureeinheiten Länge aus *(R)*- und *(S)*-Leucin erbrachte das Ergebnis, dass letztlich die N-terminalen Aminosäureeinheiten die Enantioselektivität bestimmen und dass bereits fünf Aminosäureeinheiten desselben Stereoisomers dazu ausreichen. Die Einknüpfung von Glycin-Einheiten in der Nähe des N-Terminus erbrachte hingegen in bemerkenswerter Weise einen starken Rückgang der Enantioselektivität, nicht hingegen des Umsatzes[50]. Es gelang außerdem, die Julia-Conna-Epoxidation in Anwendung auf chirale Enone zu bringen, wobei sich die von der Polyaminosäure ausgeübte chirale Induktion gegenüber der bereits im Molekül vorhandenen intrinsische Chiralität durchsetzte[51].

In der Gegenwart wurde noch von der technischen Anwendung von löslichen polymergebundenen Leucin-Oligomeren berichtet[52] und außerdem der Versuch unternommen, die Julía-Colonna-Reaktion mit den homologen $\beta^2$- und $\beta^3$-Aminosäuren des Leucins zu realisieren. Wie sich herausstellte, sind diese Peptide allerdings den aus α-Aminosäuren aufgebauten unterlegen[53]. Abschließend sei außerdem auf E.R. Jarvo und S.J. Miller hingewiesen, die kürzlich eine Übersicht verschiedener Erkenntnisse auf dem Gebiet veröffentlichten[54].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nach der Entdeckung der Verwendbarkeit von Polyaminosäuren als Katalysator im Rahmen der Enon-Epoxidierung eine Reihe von Substraten entdeckt wurde, auf die sich die Reaktion anwenden lässt. Diese Substrate besitzen ausnahmslos das Strukturelement des *(E)*-Chalkons. Die technische Handhabbarkeit der Reaktion wurde durch Aufpolymerisation der Polyaminosäuren auf Trägermaterialen deutlich verbessert, die Reaktion kann auf drei Weisen geführt werden, nämlich dreiphasig mittels alkalischem Wasserstoffperoxid und einem organischen Lösungsmittel, zweiphasig mittels harnstoffgebundenen Wasserstoffperoxids in Tetrahydrofuran und schließlich zweiphasig durch Verwendung von Natriumpercarbonat. Hinsichtlich des Reaktionsmechanismus gab es verschiedentlich die vage Vermutung, helikale Strukturen könnten Ursache der enantioselektiven Induktion sein. Interessanterweise wurde zumeist mit recht langen Oligopeptiden gearbeitet, was die Erkennung der eigentlich reaktiven Struktur offenbar nicht erlaubte.

## 3.2 Elektrophile und nukleophile Epoxidations-Reaktionen

Die im Vorangegangenen beschriebene Polymaminosäure-katalysierte Juliá-Colonna-Epoxidation ist eigentlich ein Sonderfall der Weitz-Scheffer-Reaktion.

Bekanntermaßen können *elektronenreiche* Olefine mittels Persäuren nach dem Mechanismus der *Prileschajew-Reaktion*[55] epoxidiert werden:

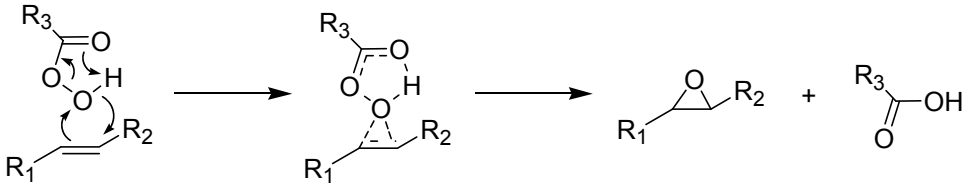


**Abb. 3-10**: Der Mechanismus der Prileschajew-Reaktion

Hier greift das leicht positivierte Hydroxy-Sauerstoffatom einer Persäure die elektronenreiche Doppelbindung eines Olefins elektrophil an. Über einen fünfgliedrigen Übergangszustand kommt es zur Sauerstoffübertragung. $R_1$, $R_2$ und $R_3$ bezeichnen beliebige Alkyl- oder Arylreste.

Die Einführung benachbarter elektronenziehender funktioneller Gruppen, so der Carbonylfunktion in $\alpha,\beta$-ungesättigten Enonen sorgt für eine Elektronenverarmung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, so dass diese Olefine durch Persäuren nur schlecht angegriffen werden. Demgegenüber ist nun der nucleophile Angriff eines Hydroperoxid-Ions nach der *Weitz-Scheffer-Reaktion*[56] möglich.

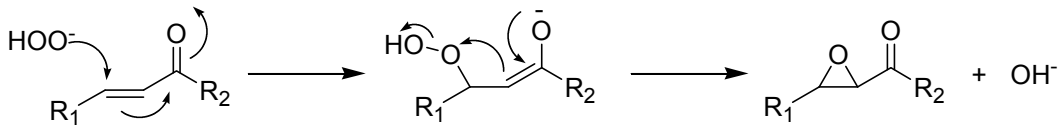


**Abb. 3-11**: Der Mechanismus der Weitz-Scheffer-Reaktion

Die beiden Reaktionen bilden damit gewissermaßen Pendants.

Normalerweise wird die Weitz-Scheffer-Reaktion mit alkalischen, wässrigen Wasserstoffperoxid-Lösungen durchgeführt, die zu alkoholischen Lösungen des jeweiligen Substrates gegeben werden. Dabei bilden sich homogene Mischungen, in denen die Epoxidbildung rasch voranschreitet. Da das Hydroperoxid-Anion keine Enantioselektivität ermöglicht, entstehen natürlich racemische Gemische.

Die zweiphasige Reaktionsführung, bei der in einer organischen Phase das Substrat und in der wässrigen das Oxidationsmitel vorgelegt werden, lässt sich durch die Verwendung geeigneter Phasentransferkatalysatoren[27, 28] realisieren. Werden chirale Phasentransferkatalysatoren[57-60] oder chirale Peroxide[61] verwendet, kann die Reaktion enantioselektiv gesteuert werden.

Durch die Einführung von Polyaminosäuren als chiralen Katalysator, der gleichzeitig zwischen der organischen Substrat- und der wässrigen Oxydationsmittelphase eine dritte feste Phase bildet, wurde die enantioselektive Epoxidation von Chalkonderivaten möglich. Nach der Definition handelt es sich bei den Polyaminosäuren allerdings nicht um echte Phasentransferkatalysatoren, da sie in beiden flüssigen Phasen nahezu vollkommen unlöslich sind. Es handelt sich also um eine Reaktion an einem festen Katalysator, dem die beiden untereinander nur unbedeutend mischbaren flüssigen Phasen die Edukte zuliefern.

### 3.3 Polyaminosäuren

Die in den 70er und 80er Jahren zu verschiedenen katalytischen Experimenten verwendeten Polyaminosäuren sind seit etwa 1948 bekannt[62]. Die Synthese von Polyaminosäuren basiert auf der Polymerisation von N-Carboxyanhydriden[63]. Zu deren Synthese werden gängige Aminosäuren mit Thionylchlorid[64-65], Benzylchloroformiat oder Phosgen[66-68] oder besser handhabbaren Derivaten wie Di- oder Triphosgen[69, 70] in zumeist etherischer Lösung zum Carboxyanhydrid umgesetzt und dieses in einem zweiten Schritt durch Zugabe von Wasser oder Aminen zur Polymerisation gebracht.

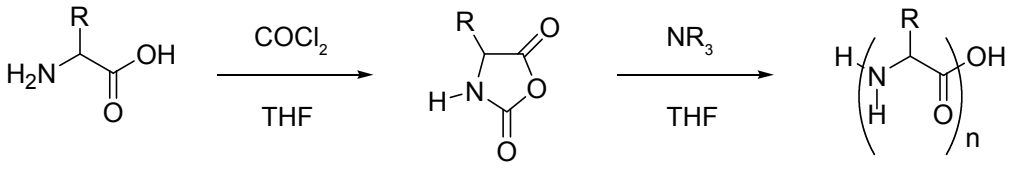



**Abb. 3-12**: Synthese von Polyaminosäuren (rechts) aus Aminosäure (links) über N-Carboxyanhydride (mitte) mittels eines zweistufigen Verfahrens.

Dabei entstehen Polyaminosäuren statistisch verteilter Kettenlänge als Reaktionsprodukt, die als unlöslicher Niederschlag ausfallen. Die Kettenlänge der Polyaminosäure ist dabei durch die Wahl des Stoffmengenverhältnisses von Initiator zu N-Carboxyanhydrid in gewissen Grenzen steuerbar. Dabei sind einige Sachverhalte zu beachten. Die Polymerisationsreaktion baut die Polyaminosäurestränge vom C-Terminus her auf; der N-Terminus entsteht erst am Ende der Reaktion; die Wahrscheinlichkeit, dass Verunreinigungen (z.B. fremde Aminosäuren oder Abbauprodukte) mit einpolymerisiert werden, steigt dann an, wenn diese Stoffe sich bis dahin in der Lösung durch Selektions-

prozesse anreichern konnten. In der Folge entsteht der N-Terminus aus einer qualitativ schlechteren Umgebung als der C-Terminus. Der Initiatior (in der Regel ein Amin) koppelt immer C-terminal an, so dass ausschließlich C-terminal funktionisierte Polyaminosäuren entstehen. Das lässt sich nur durch die Wahl von Wasser als Polymerisationsstarter vermeiden, was aber in der Regel zu Problemen im Sinne eines schlechten Anspringens der Polymerisation führt. Es ist außerdem keineswegs sicher, dass bei der Herstellung von Mischpolymeren durch das Zusammengeben von zwei Carboxyanhydriden wirklich statistisch verteilte Mischpolymere entstehen, da strukturell sehr verschiedene Aminosäuren durchaus unterschiedlich schnell abregagieren. Um derartige Anreicherungseffekte zu vermeiden, muss man bei Bedarf geeignete Oligomere polymerisieren. Reinigungsprozeduren, wie das wiederholte Kochen der entstandenen Polyaminosäuren mit verschiedenen Lösungsmitteln, entfernen die kurzkettigen, löslichen Anteile, vermögen aber auch die Sekundärstruktur der Polyaminosäure in unkontrollierbarer Weise zu verändern. Wie M. Narita, M. Doi, H. Sugasawa und K. Ishikawa 1984 und 1985 zeigen konnten[19-26], korreliert die abnehmende Löslichkeit von Polypeptiden mit der Kettenlänge und dem Auftreten von β-Faltblattstrukturen. Durch systematische Versuche, helix-induzierende oder helix- und faltblatt-inhibierende Aminosäuren in Polypeptide einzubauen, lässt sich das Lösungsverhalten deutlich verbessern, da sowohl als α-Helix als auch ungeordnet vorliegende Peptide besser solvatisieren, wenn die intermolekularen Wasserstoff-Brückenbindungen entfallen. Letztendlich besteht eine Polyaminosäure aus zufällig miteinander über Wasserstoffbrückenbindungen verzahnten Peptidketten unterschiedlicher Länge. Dabei sorgen β-Faltblattartige Strukturbereiche für den Zusammenhalt des Peptidaggregates, lose Enden und Schleifen könnten Träger möglicher katalytischer Aktivität sein. Dies allerdings exakt festzustellen ist letztlich aus Gründen des schlechten analytischen Zugangs nicht möglich, da Polyaminosäuren in allen gängigen Lösungsmitteln nahezu unlöslich sind. Auch fluorierte Lösungsmittel wie Trifluorethanol oder Hexafluorisopropanol erlauben die Lösung nur gelegentlich, und dann unter starker Veränderung der Sekundärstruktur. Messungen physikalischer Eigenschaften als Feststoff ergeben Resultate, die nicht unbedingt denen von Messungen an Polyaminosäuren in einem Lösungsmittel entsprechen müssen.

Letztendlich ist die Synthese der Polyaminosäuren mitunter schlecht reproduzierbar; die erzielten Umsätze und Enantioselektivitäten hängen von schwer bis überhaupt nicht zu kontrollierenden Faktoren ab. Der Aufbau von monodispersen Aminosäureoligomeren an der Festphase liefert demgegenüber ein wesentlich homogeneres Längenspektrum und besitzt den Vorzug, dass das Material nicht als ein analytisch schwer charakterisierbarer, in allen gängigen Lösungsmitteln unlöslicher Niederschlag ohne definierte Struktur anfällt, sondern dass die Peptidstränge voneinander isoliert angeordnet sind.

## 3.4 Proteinstrukturen

Die natürlich vorkommenden Proteine bestehen aus unverzweigten Peptid-Ketten, die wiederum aus Aminosäure-Einheiten aufgebaut sind. Man beschreibt den Aufbau von Proteinen durch strukturelle Merkmale, wobei diese Klassifizierung erstmals von Linderstrøm-Lang und Schellman 1959 aufgestellt wurde[71]:

Die *Primärstruktur* eines Proteins stellt die Aminosäure-Sequenz dar.

Die *Sekundärstruktur* beschreibt die Nahordnung des Polypeptidrückgrates und zerfällt im wesentlichen in *Helices*, *Faltblätter*, *Turns*, *Loops* und ungeordnete Bereiche, die *random coil* genannt werden.

Die *Tertiärstruktur* umfaßt die dreidimensionale Anordnung (Faltung) eines kompletten Polypeptids.

Unter *Quartärstruktur* versteht man die Anordnung mehrerer, nicht kovalent aneinander gebundener Polypeptide.

### 3.4.1 Helicale Strukturen

Im Jahre 1957 veröffentlichten John C. Kendrew et al. die erste dreidimensionale Struktur eines Proteins, und zwar des Myoglobins, mit einer Auflösung von 0,6 nm[72]; die ersten Ansätze zur strukturellen Aufklärung von Proteinen datieren allerdings in die 30er Jahre. So zeigte W.T. Astbury in Großbritannien, daß ein menschliches Haar ein charakteristisches Röntgenbeugungsmuster lieferte, das sich obendrein auf Streckung dramatisch veränderte[73]. Ähnliches zeigte sich später für Seide und andere Fasern. Astbury bezeichnete die beiden Mustergruppen mit $\alpha$ und $\beta$ und bemerkte, dass es sich bei $\alpha$ um eine nicht-gestreckte und bei $\beta$ um eine gestreckte Form handeln solle. Letztere sollte eine Anordnung paralleler Peptidketten mit dazwischen auftretenden Wasserstoffbrückenbindungen sein. Relativ rasch stellte man fest, dass sich alle zugänglichen Proteine nach ihren Beugungsmustern nun in drei Klassen einteilen ließen, die $\alpha$, $\beta$ und $\gamma$ genannt wurden. Die Form $\gamma$ umfasste Substanzen, die das Protein Collagen enthalten.

In den USA wurde am California Institute of Technology inzwischen ein anderer Weg eingeschlagen. Nachdem die Röntgenstrukturanalyse großer, komplexer Proteine sich zunächst als zu schwierig erwies, konzentrierte man sich hier auf die Strukturaufklärung von Aminosäuren und kurzkettigen Peptiden und stellte fest, dass diese ähnliche, aber

besser definierte Röntgenstrukturen zeigten als Proteine. Die Ermittlung von Grundstrukturen der Proteine wurde so möglich.

Helicale Strukturen in Polypeptiden wurden erstmalig 1951 von H.R. Branson, R.B. Corey und L.Pauling vorhergesagt[74-75]. Dabei wurde versucht, die Grundstrukturen $\alpha$, $\beta$ und $\gamma$ als Basis für die Überlegung heranzuziehen. Die Peptid-Helices sollten dabei durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen aufeinander in bestimmten Abständen folgenden Amid-Funktionen stabilisiert werden. Eine Peptidkette kann dabei, zumindest theoretisch, eine ganze Reihe helicaler Strukturen annehmen. Man kann sich das Aufbaumuster vor Augen führen, in dem man von der Carbonylgruppe einer beliebigen Peptidbindung eine Wasserstoffbrückenbindung zu einem benachbarten Amid-Wasserstoffatom schlägt. Dabei kann in zwei Richtungen vorgegangen werden, und so entstehen zwei Helix-Klassen. Bei der einen erfolgt die Brückenbildung in Richtung N-Terminus, bei der anderen in Richtung C-Terminus (**Abb. 3-13**).

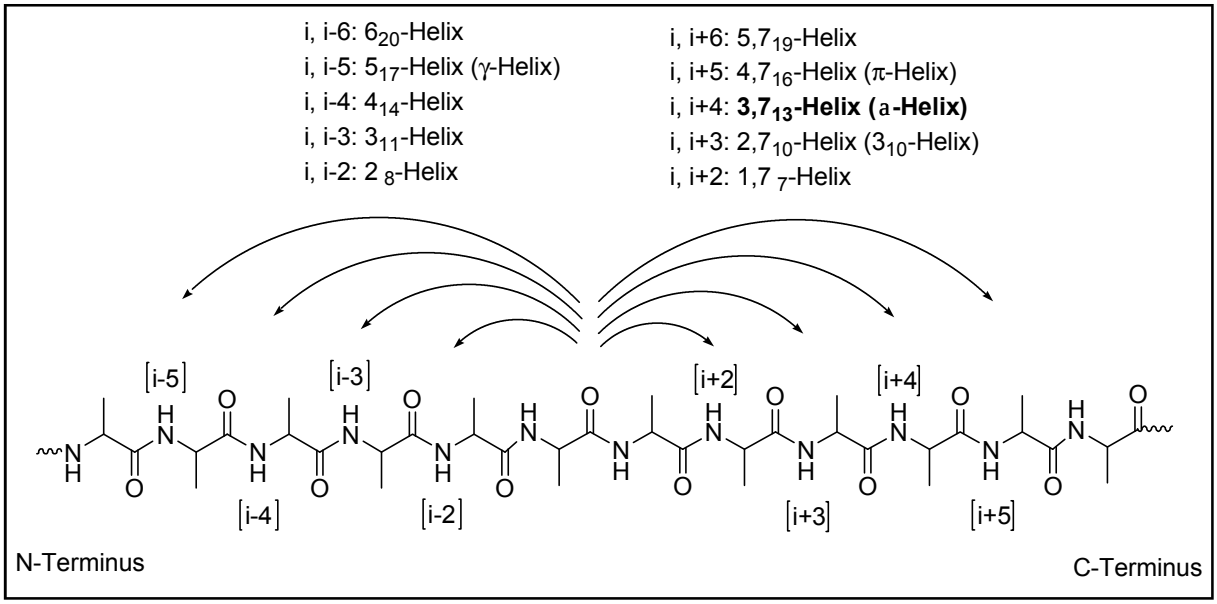



**Abb. 3-13**: Aufbauschema für Peptid-Helices

Die Bezeichnungsweise der Helices nach L. Bragg, J.C. Kendrew und M.F. Perutz[76] erfolgt so, dass die erste Zahl die Anzahl der Aminosäureresiduen pro helikaler Windung angibt und, tiefergestellt, die zweite Zahl die in dieser Windung enthaltenen Atome – und zwar unter Brücksichtigung des Sauerstoff- und Wasserstoff-Atoms der Wasserstoffbrückenbindung. Eine $3,7_{13}$-Helix umfaßt also 3,7 Aminosäureeinheiten pro helikaler Windung, wobei diese Windung aus 13 Atomen besteht – anhand von **Abb. 3-13** läßt sich dies rasch verzifizieren.

Die Idealform dieser Helices ergibt sich immer dann, wenn die Wasserstoffbrückenbindung colinear zur Helixachse erfolgt. Ist diese Bindungsachse „windschief“ gegen die

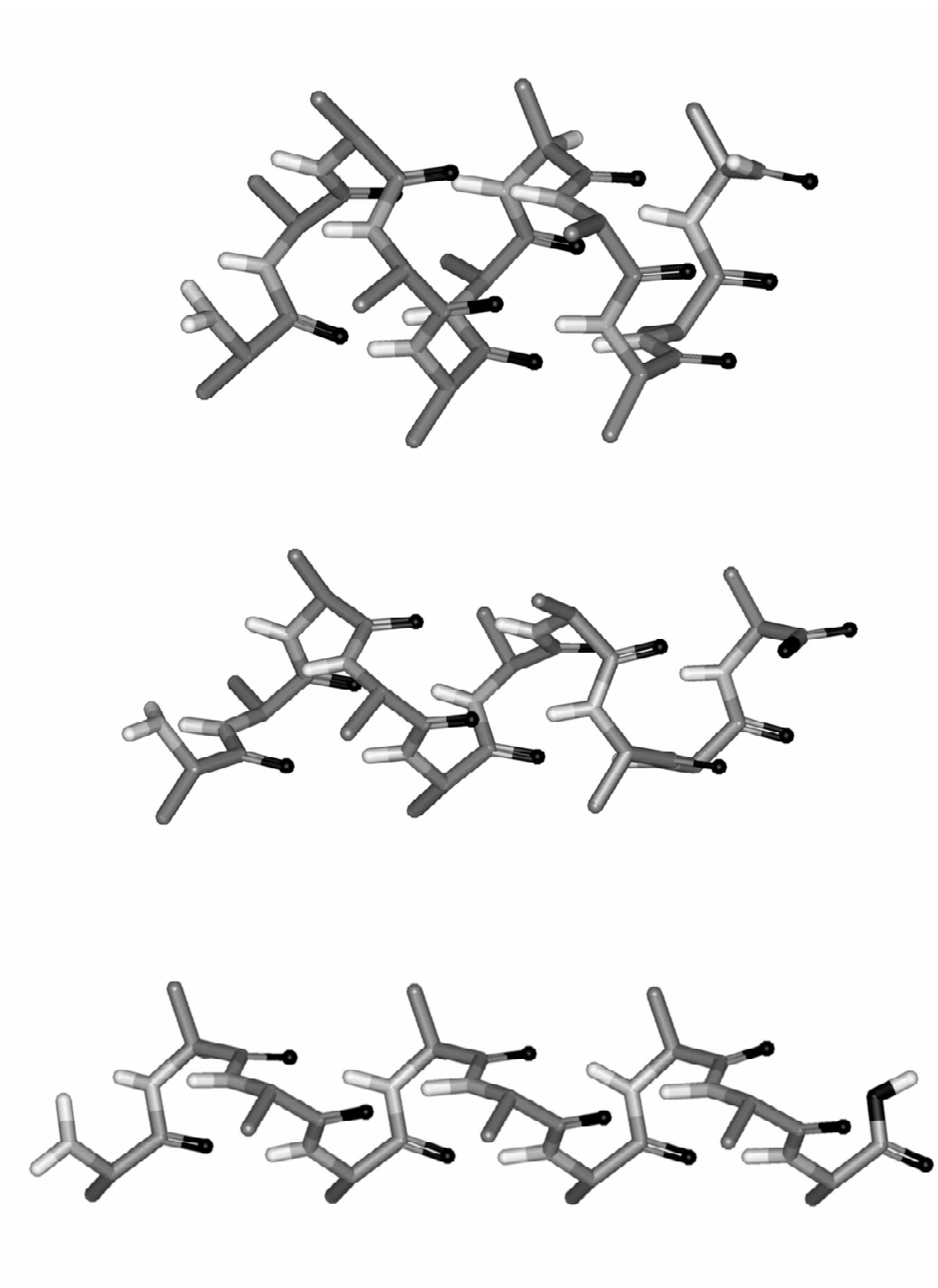


**Abb. 3-14**: Die drei in natürlichen Proteinen vorkommenden Helices. Links ist die $3_{10}$-Helix zu sehen, in der Mitte die α-Helix und rechts die π-Helix. Kohlenstoffatome sind grau, Sauerstoffatome schwarz und Wasserstoffatome weiß dargestellt. Nicht aminische bzw. amidische Wasserstoffatome wurden der besseren Übersichtlichkeit wegen nicht gezeichnet[102].

| Helixtyp | ϕ | ψ | n | h | p | v | x | r |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **$3_{10}$** | -49,0 | -26,0 | +3.0 | 0,20 | 0,60 | i, i+3 | 10 | 0,19 |
| a | -57,0 | -47,0 | +3.6 | 0,15 | 0,55 | i, i+4 | 13 | 0,23 |
| p | -57,0 | -70,0 | +4.4 | 0,11 | 0,50 | i, i+5 | 16 | 0,28 |

mit
ϕ: Diederwinkel
ψ: Diederwinkel
n: Anzahl der Residuen pro Windung
h: Steighöhe pro Residuum in nm
p: Länge der H-Brücken in nm
v: Verknüpfungsschema
x: Anzahl der Atome pro Schleife
r: helicaler Radius (Rückgrat) in nm

**Tab. 3-1:** Grunddaten der drei Peptid-Helices nach [102], modifiziert nach IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature.

Helixachse geneigt, so verändert sich die Windung der Helix geringfügig. Gegen die Windungsrichtung geneigte Bindungen führen zu einer Aufweitung der Helix, mit der Windungsrichtung geneigte Bindungsachsen zu einer Verengung. So ergeben sich beispielsweise $3,6_{13}$- oder $3,8_{13}$-Helices, die aber alle zur Klasse der 3,7-Helix gehören und auch nicht genauer unterschieden werden, da der Aufbau der Helixes aus verschiedenen Aminosäuren hier durchaus gewisse Abweichungen erlaubt. Auch eine Angabe der Residuenzahl auf zwei Nachkommastellen – in den ersten Veröffentlichungen durchaus üblich – ist an sich nicht nötig. Die $3,6_{13}$-Helix ist die bekannte $\alpha$-Helix und damit die verbreitetste helikale Peptidstruktur.

Branson, Corey und Pauling entwickelten unter Berücksichtigung der sterischen Behinderung der Seitenketten der Aminosäuren, den bekannten Bindungslängen und Bindungswinkeln in den Aminosäuren und unter Zuhilfenahme einer sinnvollen Länge der Wasserstoffbrückenbindung zunächst zwei helikale Strukturen, die sie $\alpha$- und $\gamma$-Helix nannten. Die $\alpha$-Helix ist dabei eine rechtsgängige *(R)*-Helix, wenn die in der Natur vorkommenden *(S)*-Aminosäuren zugrunde gelegt werden, die $\gamma$-Helix hingegen eine linksgängige *(S)*-Helix*. Die $\alpha$-Helix erwies sich als die in einer Unzahl von Proteinen vorkommende Form, die gegenläufig gewickelte $\gamma$-Helix tritt hingegen in der Natur genausowenig auf wie ihre analog aufgebauten Geschwister. Ursache für diesen Tatbestand ist, dass der Energiegehalt der $\alpha$-Helix deutlich niedriger liegt, verglichen mit den in N-Richtung gewundenen Helices**.

Schon 1952 postulierten B.W. Low, R.B. Baybutt und H.J. Greenville-Wells[78, 79] die $\pi$-Helix als mögliche Sekundärstruktur von Polypeptiden, 1953 folgte J. Donohue mit der $3_{10}$-Helix[80]. Bei diesen Helixtypen handelt es sich um die eine Amid-Funktion weiter bzw. enger gewickelte Variante der $\alpha$-Helix. Inzwischen hat sich herausgestellt, dass die $3_{10}$-Helix durchaus – wenn auch in geringerem Umfang – in natürlichen Proteinen auftritt[81-84], die $\pi$-Helix hingegen nur sehr selten anzutreffen ist[85,86]. Insbesondere treten kaum Bereiche auf, die mehr als eine Windung der $\pi$-Helix umfassen, womit sich

---

* Rückblickend wurde erst kürzlich festgestellt, dass, obwohl die absolute Konfiguration der natürlichen Aminosäuren (eben *(S)*-Aminosäuren) zu dieser Zeit bereits bekannt war, in den ersten Veröffentlichungen *(R)*-Aminosäuren herangezogen wurden, um die Helixstrukturen zu illustrieren. Infolgedessen ergaben sich eine linksgängige $\alpha$- und eine rechtsgängige $\gamma$-Helix[77].

** Hinsichtlich der $\gamma$-Helix durchzieht die Behauptung die Literatur, es handele sich um eine $3.6_{14}$-Helix. Dies entspricht nicht den Tatsachen, lässt sich aber auf die Darstellung von B.W. Low und H.J. Greenville-Wells[79] zurückführen, wo die beiden Klassen von möglichen Helices unterschieden werden. An dieser Stelle wird die Anzahl der Atome pro Helix-Windung für die in N-terminale Richtung gewundenen Helices mit 3(n-1)+5 angeben, die Anzahl der Atome pro Helix-Windung für die in C-Terminale Richtung gewundenen Helices mit 3n+4. Setzt man für n die Zahlen 1, 2, 3... ein, so erhält man die Indices in **Abb. 3-13**. Die $\gamma$-Helix ist nach heutiger Schreibweise die $5_{17}$-Helix.

diese helikalen Strukturen eigentlich zu Turns reduzieren und es eine gewisse Diskusion darüber gibt, ob es sich überhaupt um helikale Strukturen handelt. Allerdings gibt es durchaus Proteine, in denen längere Sequenzen der $3_{10}$-Helix auftreten, und C. Toniolo et al. gelang die Synthese eines Peptids, das über vier Windungen $3_{10}$-helikalen Aufbau zeigt[83]. Zur Bezeichnungsweise der $3_{10}$-Helix ist anzumerken, dass es sich keineswegs um eine Helix mit exakt drei Aminosäurenresiduen pro Windung handelt. Die Benennung ist allerdings eher historisch bedingt als numerisch korrekt.

### 3.4.2 Faltblattstrukturen

Zusammen mit den α-helikalen Strukturen sind es die β-Faltblätter, die summarisch den größten Anteil der Proteinstrukturen ausmachen. Ihre Existenz wurde bereits 1940 von Astbury und Bell in Ansätzen postuliert und geht auf die β-Formen der Röntgenstrukturen zurück, die unter Verwendung gestreckter Proteinfasern ermittelt wurden. 1951 stellten Corey und Pauling ein ausgereiftes Modell der Faltblattstrukturen vor[87]. Man unterschied bereits die zwei Faltblatt-Typen, und zwar parallele und antiparalle Faltblätter. Im Gegensatz zur α-Helix, die aus einem zusammenhängenden Stück der Aminosäuresequenz gebildet wird, setzen sich β-Faltblätter aus verschiedenen Teilen derselben Primärstruktur oder unterschiedlicher Primärstrukturen zusammen. Wasserstoffbrücken bilden sich zwischen den CO- und NH-Gruppen des Polypeptidrückgrats nebeneinanderliegender β-Stränge (**Abb. 3-15**).

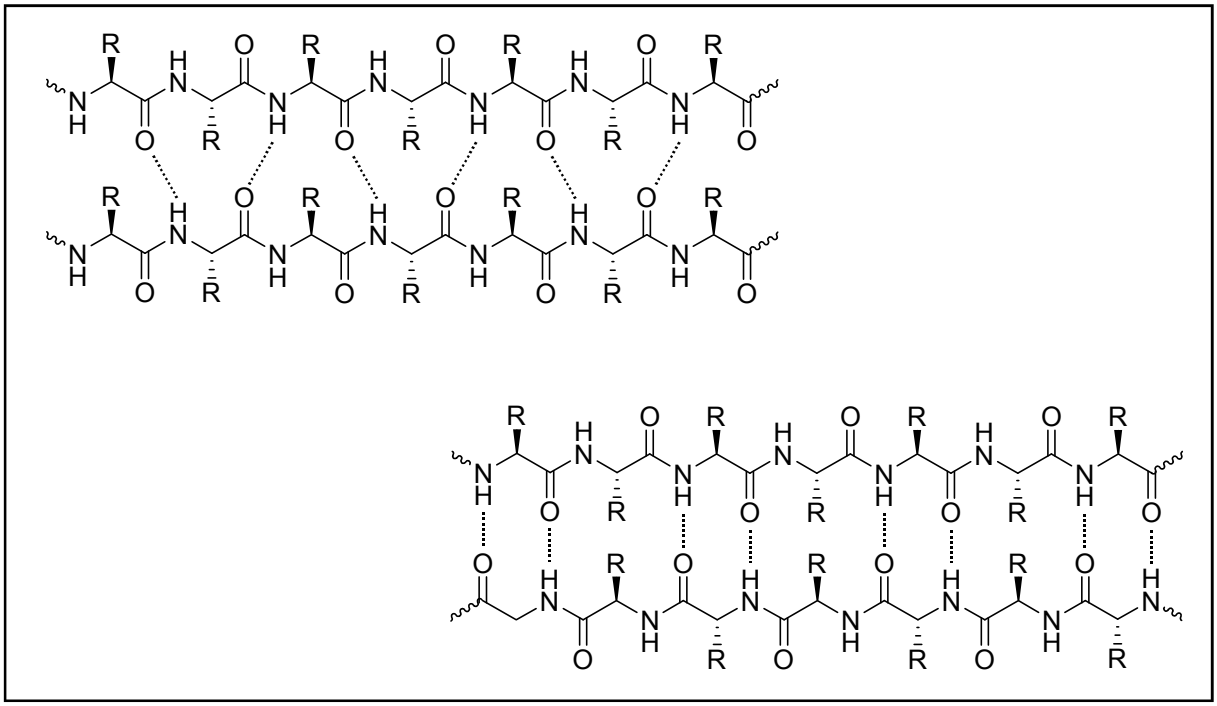


**Abb. 3-15**: Aufbauschema des parallelen (oben) und antiparallelen (unten) Faltblattes

Die β-Faltblattstrukturen können ihrerseits durch Biegungen verschiedenartige Flächen im Raum bilden.

### 3.4.3. Turns und sonstige Motive

Die allermeisten Proteine sind aus Kombinationen von regelmäßigen Sekundärstrukturelementen – α-Helices und β-Faltblättern – aufgebaut, die durch Loopregionen variabler Länge und irregulärer Form verbunden sind. Diese bestehen in der Regel nur aus wenigen Aminosäureeinheiten. In den letzten Dekaden ist eine Fülle von Turn-Motiven entdeckt worden, die systematische Strukturen in vormals angeblich nicht strukturierten Bereichen der Peptidsequenzen darstellen. K.C. Chou[88] klassifiziert diese nach der Anzahl der Aminosäureeinheiten, aus denen sie bestehen. Der δ-Turn besteht dabei aus zwei Aminosäureeinheiten, der γ-turn aus drei, der β-Turn aus vier, der α-Turn aus fünf und der π-Turn aus sechs Aminosäureeinheiten[88]. Diese Turn-Motive bezeichnet Chou als „tight turns“; demgegenüber ordnet Chou alle längeren „loose turns“ den Loops zu. Loops sind nach Chou damit Peptidstrukturen von mehr als sechs Aminosäureeinheiten Länge, die keine Helices oder Faltblätter oder sukzessiven Abfolgen von Turn-Motiven darstellen.

Die Klassifikation der Turns wird etwas erschwert, da die konformative Definition, also die räumliche Anordnung der einzelnen Aminosäuren, keineswegs so deutlich ausgeprägt ist wie im Rahmen der Helices und Faltblätter. Groß angelegte Durchmuste-rungen der Datenbankbestände an Proteinstrukturen führen deswegen mitunter zur Entdeckung von bisher übersehenen Sonderfällen.

Die einzelnen Turn-Typen zerfallen mitunter in eine Reihe von Subtypen. So gibt es allein vom π-Turn vier Subtypen, die sich nach K.R. Rajashankar und S. Ramakumar wiederum auf insgesamt 11 Subklassen verteilen[89]. Der α-Turn kommt in neun Subtypen vor, wie V. Pavone, G. Gaeta, A. Lombardi, F. Nastri und O. Maglio zeigten[90, 91]. Der β-Turn ist der am längsten bekannte und entfaltet sich gegenwärtig über neun Subtypen. Die ursprüngliche Definition der β-Turn Subtypen geht auf C.M. Venkatachalam zurück[92] und wurde von P.M. Lewis, F.A.Momany und H.A. Scheraga unter Rückgriff auf eine inzwischen deutlich angewachsene Zahl strukurell bekannter Proteine umdefiniert und auf zehn Subtypen ausgedehnt[93]. Später reduzierte J.S. Richardson diese Anzahl wieder auf sieben[94]. E.G.Hutchinson und J.M.Thornton erweiterten dieses Schema unter Zugriff auf eine wiederum angewachsene Datenmenge auf neun[88,95]. Der γ-Turn bildet zwei Subtypen, wie G. Nemethy und M.P. Printz zeigten[96]. Der kleinste mögliche Turn, der δ-Turn wurde von C. Toniolo[97] und nachfolgend H.A. Nagarajaram, P.K.C. Paul, K. Ramanarayanan, K.V. Soman und C. Ramarishnan untersucht[98]. Er tritt in einer Form auf.

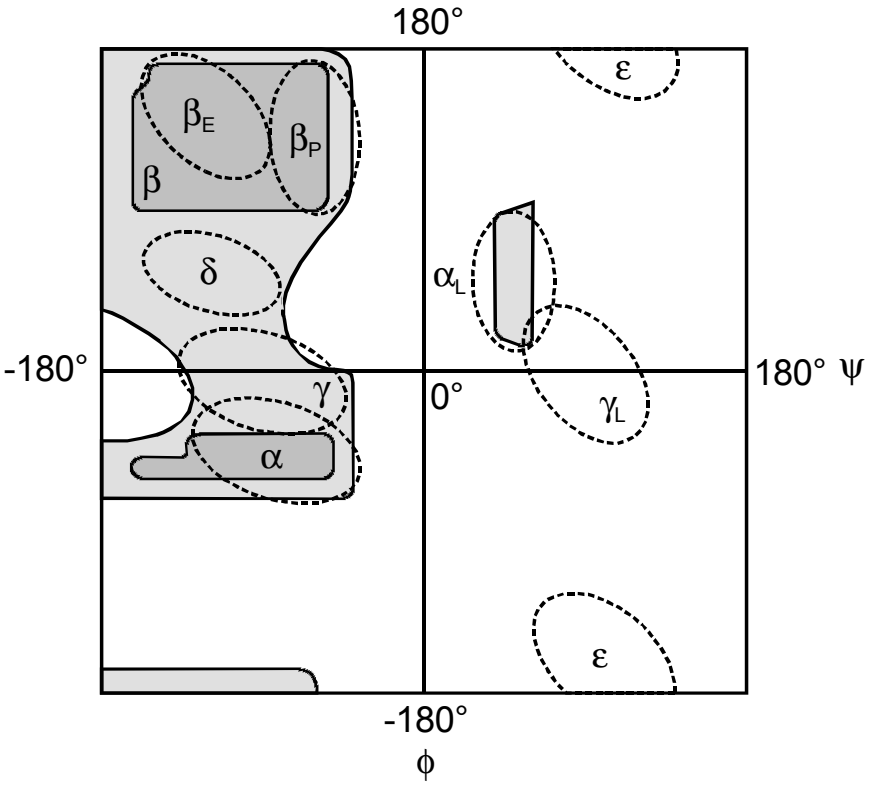
In Proteinen finden sich häufig Turns, die zwei aufeinanderfolgende antiparallele β-Stränge verbinden (auch β-Haarnadel genannt); sie werden eher umgangssprachlich

als „Tight Turns“ oder „Reverse Turns“ bezeichnet. Liegt zwischen der letzten Aminosäure des einen Strangs und der ersten des anderen β-Strangs eine einzige Aminosäure, handelt es sich um einen γ-Turn; liegen zwei Aminosäuren dazwischen, ist es ein β-Turn. Dabei sind γ-Turns recht selten, da sie eine ungünstige Geometrie der letzten Wasserstoffbrücke des β-Faltblatts bedingen. Hingegen sind β-Turns sehr häufig. In einigen seiner Subtypen muss mindestens eine Aminosäure eine außergewöhnliche Konformation annehmen. Aus diesem Grund treten gewisse Aminosäuren, insbesondere Glycin, häufig in Turns auf, andere hingegen selten. Prolin initiiert beispielsweise eine Reihe von Turn-Motiven. Turns finden sich auch beim Übergang eines α-helicalen Bereiches zu einem anderen. Genaue Betrachtungen anhand hochaufgelöster Röntgenstrukturen haben ergeben, dass Turn-Motive außerdem mitunter in direkter Reihenfolgen auftreten, wodurch sich eine ziemliche Fülle von Kombinationsmotiven ergeben können[99-101], die man Mehrfachturns nennt.

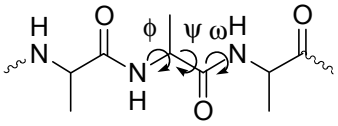
### 3.4.4 Peptidkonformationen

Die übliche Beschreibung der Konformation einzelner Aminosäureeinheiten in einer Peptid-Sekundärstruktur lässt sich über die Diederwinkel $\phi$ und $\psi$ vornehmen. Diese Winkel ergeben im Verein mit dem Diederwinkel der Amidfunktion $\omega$ (in der Regel 180°) ausreichende Information, um eine Charakterisierung der Aminosäurekonfor-mation vornehmen zu können. Eindeutig ist diese Beschreibung insofern nicht, als dass für die verschiedenen Kohlenstoff- und Stickstoffatome des Rückgrates einheitliche Bindungslängen und Bindungswinkel vorausgesetzt werden; praktisch gesehen sind diese aber im Wesentlichen unveränderlich, so dass die Methode gut funktioniert. Sie wurde von G.N. Ramachandran und V. Sasisekharan[102] eingeführt. Ein anderes Verfahren, das von T.J. Oldfield und R.E. Hubbard vorgestellt wurde, setzte sich nicht durch, zeigt aber, dass äquivalente Betrachtungsweisen möglich sind[103]. Aus der Struktur der Aminosäuren ergibt sich, dass bestimmte Bereiche für die Winkel $\phi$ und $\psi$ günstig, andere ungünstig sind. Ramachandran und Sasisekharan kamen nach systematischen Untersuchungen zu einem Ergebnis, welche Werte die Diederwinkel annehmen können, damit sich energetisch günstige Konformationen ergeben. Das Resultat lässt sich bis heute in Form der bekannten Ramachandran-Diagramme darstellen. Letztlich wird damit eine Aussage über die Größe der aus der Konformation erwachsenden Energiebeträge in Abhängigkeit von den Diederwinkeln getroffen. An und für sich gibt es nun für die verschiedenen Aminosäurekombinationen eigentlich verschiedene Diagramme, da sich die Grenzen der günstigen Bereiche ja durch die unterschiedliche Struktur der Aminosäuren verschieben, aber für gewöhnlich wird diese Unterscheidung nicht berücksichtigt, sieht man von Glycin und Prolin einmal ab, die sich sichtlich vom Verhalten der übrigen Aminosäuren unterscheiden. So ist Glycin nicht chiral und Prolin bildet andere Sekundärstrukturen als die übrigen Aminosäuren aus. Es gibt, von diesen Ausnahmen abgesehen, also ein Diagramm für alle Aminosäuren und Aminosäurekombinationen.

In ihm treten Bereiche auf, die in der Regel nach der Lage der dort angetroffenen Sekundärstruktur-Konformationen benannt sind. Nach A.V. Efimov sind diese Regionen wie in **Abb. 3-16** bezeichnet[104]. Ermittelt man die Diederwinkel nun aus Proteinstrukturen, so aus Röntgenstrukturanalysen, so erlaubt die Darstellung der Winkelpaare einen Überblick über das Auftreten der Sekundärstrukturmerkmale. Neben α-Helices und β-Faltblättern werden auch Turn-Motive direkt erkennbar, die Efimov nach den zwischen ihren Aminosäureresiduen auftretenden Diederwinkeln charakterisiert. Dafür verwendet er für jedes Residuum eine der in **Abb. 3-16** dargestellten Bezeichnungen. Das Ramachandran-Diagramm erlaubt somit eine einfache, schematische Übersicht über ansonsten schwer zu visualisierende numerische Daten. C. Toniolo hingegen klassifiziert die Turns nach Anzahl der Atome in einem Turn und der Bindungsrichtung[97].




| Typ | ϕ | ψ |
|---|---|---|
| α | -80 | -45 |
| $\alpha_L$ | 60 | 60 |
| β | -105 | 130 |
| $\beta_E$ | -120 | 145 |
| $\beta_P$ | -60 | 130 |
| γ | -90 | 0 |
| $\gamma_L$ | 90 | 0 |
| δ | -120 | 60 |
| ε | 120 | -165 |




Winkel: C-N-Cα-C: ϕ
Winkel: N-Cα-C-N: ψ
Winkel: Cα-C-N-Cα: ω

**Abb. 3-16**: Das Ramachandran-Diagramm trägt auf der Abszisse den Diederwinkel ϕ und auf der Ordinate den Diederwinkel ψ auf. Die nach Ramachandran ermittelten günstigen Bereiche für ausgedehnte Sekundärstrukturen sind hier dunkelgrau unterlegt. Der Sektor α umfasst die Lage der α-Helix, der Sektor β die Lage der β-Faltblätter. Unter $\alpha_L$ ist die linkshändige α-Helix zu verstehen. Da in allen Fällen *(S)*-Aminosäuren zugrundegelegt sind, stellt also die linkshändige α-Helix die energetisch ungünstigere Helix-Form dar. Die hellgrauen, weiträumigeren Bereiche sind Regionen, in denen die Konformation schon ungünstiger wird, die aber in Peptiden noch auftreten. Der farblose Bereiche stellt Gebiete energetisch ungünstiger Konformationen dar. Nach Efimov kommen in Turn-Motiven eine Reihe zusätzlicher Strukturen vor, die hier als elliptische Felder markiert sind. Einige sind letztlich energetisch ungünstig, können aber auf Kosten der Gesamtenergie des Peptids von einzelnen Aminosäuren eingenommen werden. Die ungefähren Lagen der Schwerpunkte dieser Bereiche sind rechts tabellarisch angegeben.

### 3.5 Festphasensynthese

Zur Darstellung kombinatorischer Bibliotheken hat sich inzwischen die vor rund 35 Jahren eingeführte Festphasensynthese etabliert. Hierzu werden die aufzubauenden Verbindungen aus einer Reihe von Bausteinen synthetisiert, die sukzessive an einem polymeren Trägermaterial angeknüpft werden. Das polymere Trägermaterial stellt in der Regel einen Kunststoff auf Polystyrolbasis dar, an dem Träger funktioneller Gruppen aufpolymerisiert sind. Gegenwärtig ist eine Vielzahl solcher Materialien erhältlich. Die Festphasensynthese besitzt bedeutende Vorteile gegenüber der Synthese der Zielverbindungen in Lösung:

a.) Durch die Verwendung der Reagentien im Überschuss kann eine nahezu quantitative Reaktionsausbeute erreicht werden.

b.) Überschüssige Reagentien und lösliche Nebenprodukte können einfach durch Absieben des polymeren Trägers und Waschen desselben entfernt werden, da sie in der Reaktionslösung verbleiben.

c.) Ausbeuteverluste werden dadurch minimiert, dass die Zielverbindung während der kompletten Synthese am Polymer gebunden vorliegt.

d.) Die Automatisierung der Reaktionssequenzen ist dank einfacher Reaktionstechnik problemlos möglich.

e.) Durch kombinatorische Synthese lassen sich mittels der split-mix-Technik auch viele unterschiedliche Zielverbindungen in einem Reaktionszyklus herstellen.

Derzeit steht eine große Varietät von verschieden funktionalisierten Trägermaterialien zur Verfügung. Am häufigsten finden mit ein bis zwei Prozent Divinylbenzol quervernetzte Polystyrolharze Verwendung, die in der Regel zu etwa 100 µm großen sphärischen Körnern ausgearbeitet werden. Diese Körner, sogenannte *beads*, erlauben die Abfassung in Reaktionsgefäßen mit permeablen Wänden nach der „Teebeutel-Technologie“ und somit die gezielte und verlustfreie Einbringung in Reaktionslösungen. Die Reaktionszentren der beads sind auf einer schwammartig im gesamten Korn verteilten Oberfläche zu finden und nicht nur auf der Außenhaut. Durch das Einbringen der beads in geeignete Lösungsmittel quillt das Trägermaterial auf, was die Zugänglichkeit der Reaktionszentren natürlich verbessert. Eine Verbesserung der Quelleigenschaften, der Zugänglichkeit der Reaktionszentren und deren Solvatisierung kann durch die Funktionalisierung des Polystyrol-Harzes mit Polyethylenglycol erzielt werden, wobei Polyethy-

lenglycol-Linker im Molekulargewicht von 3000 bis 4000 AU verbreitet Verwendung finden. Am Ende dieser Linker finden sich dann die gewünschten funktionellen Gruppen: $NH_2$, OH, SH, Br, CHO oder COOH, nur um eine kleine Auswahl zu nennen. Die funktionellen Gruppen liegen statistisch über das gesamte Volumen der beads verteilt vor. Das im Rahmen dieser Arbeit bevorzugte Tentagel-$NH_2$® [105] ist ein solches Material. Von besonderem Interesse ist der sequenzielle Aufbau größerer Strukturen durch eine Abfolge von Reaktionsschritten:

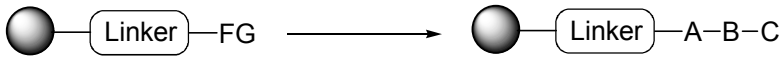



**Abb. 3-17**: Der Aufbau einer festphasengebundenen Sequenz A-B-C an einer funktionellen Gruppe (FG).

Harze, deren Linker eine spaltbare funktionale Gruppe trägt, erlauben es, das Reaktionsprodukt nach erfolgter Synthese an der Festphase vom Harz zu lösen, also abzuspalten. Auch zu diesem Zweck steht mittlerweile eine umfangreiche Gruppe geeigneter Linker zur Verfügung. Für die Aminosäuresynthese mit N-α-Fmoc-Aminosäuren haben sich die von Wang, Rink und Sieber entwickelten Linker etabliert[106-109], die unter milden Bedingungen sauer gespalten werden können. Für Synthesevorhaben mit N-α-BOC-Aminosäuren kann ein basenlabiler Oxim-Linker oder der durch Fluorwasserstoffsäure spaltbare 4-Methylbenzhydroxylamin-Linker Anwendung finden[110-112].

### 3.6 Flüssigphasensynthese

Die Synthese von Peptiden in Lösung leidet immer unter der Problematik, dass nach dem Abschluß der Kopplungsreaktion das gewünschte Produkt von seinen Nebenprodukten und unverbrauchten Edukten abgetrennt werden muss. Die Synthese bestimmter Peptide scheitert auch mitunter daran, dass die Produkte in den gängigen Lösungsmitteln schwerlöslich sind und sich folglich der Reaktion durch Ausfällen entziehen.

Im Rahmen der Flüssigphasensynthese von Peptiden war es deswegen eine deutliche Verbesserung, die Peptidsequenz an einem löslichen Träger aufzubauen, der einerseits gute Lösungseigenschaften in den verwendeten Lösemitteln während der Synthese besitzt und andererseits praktisch diametrales Lösungsverhalten gegenüber den Edukten und Nebenprodukten aufweist. So konnten E. Bayer, M.Mutter et al.[113] zeigen, dass durch das Anknüpfen von Peptiden an hochmolekulares Polyethylenglycol oder dessen Monomethylether die Synthese von Peptiden deutlich verbessert und vereinfacht wird. PEG-gebundene Peptide sind in Dichlormethan, einem oft verwendeten Lösungsmittel für die Flüssigphasensynthese, in hohem Maße löslich. Das Reaktionsprodukt des oft verwendeten Kopplungsreagenzes Dicyclohexylcarbodiimid, der Dicyclo-

hexylharnstoff, hingegen ist in Dichlormethan schwerlöslich. So genügt zur Abtrennung des Hauptanteils dieses Nebenproduktes bereits einfaches Filtrieren. Gleichzeitig sind PEG-gebundene Peptide in Diethylether praktisch unlöslich und fallen zuverlässig beim Verdünnen der Reaktionslösung auf das Zehnfache mit Ether praktisch quantitativ aus. Umkristallisation bzw. Umfällung erlaubt eine einfache Reinigung des Peptides, da die verwendeten geschützten Aminosäuren, die unverbrauchtes Edukt darstellen, in Diethylether wiederum gut löslich sind.

Ähnliches gilt für die Entfernung von Schutzgruppen wie Fmoc oder Boc, deren Abspaltungsprodukte entweder gut in Diethylether löslich sind bzw. als Gas entweichen. Die Abspaltungsreagentien, so Piperidin bzw. Trifluoressigsäure, sind ebenfalls in jedem Verhältnis mit Diethylether mischbar, so dass die Ausfällung der entschützten PEG-gebundenen Peptide problemlos gelingt.

Der recht hohe Lösungsmittelverbauch und die nicht vollständige Isolierbarkeit der PEG-gebundenen Peptide haben das Verfahren allerdings zeitweise etwas in den Hintergrund treten lassen, da die Festphasensynthese hier deutliche Vorteile bietet. Im Rahmen dieser Arbeit wurde auf die Flüssigphasensynthese zum Aufbau löslicher Peptide zurückgegriffen, die spektrometrisch untersucht wurden, wobei die einfache und wirtschaftliche Methodik durchaus überzeugte. Eine stetige Verbesserung hat das Verfahren vor allem durch K.D. Janda et al. erfahren[114-117].

## 3.7 Peptidkupplung und Schutzgruppenstrategie

Für den sequenziellen Aufbau einer Peptidstruktur ist eine nahezu quantitative Ausbeute der Kupplungsreaktion Voraussetzung, da ansonsten schon nach wenigen Kopplungsschritten das eigentliche Zielprodukt in einer Flut von auf Kopplungsfehlern zurückzuführenden Nebenprodukten versinkt. Es sind also Kopplungsreaktionen mit sehr hoher Ausbeute erforderlich.

### 3.7.1 Peptidsynthese in C-N-Richtung

Den effizienten Aufbau von Peptiden[118-119] kann man durch die chemische Aktivierung des Carboxyterminus der Aminosäure einleiten. Für die Flüssig- wie Festphasenreaktion eignen sich dabei besonders Reagenzien, mit denen diese Aktivierung in situ erzielt werden kann. Dies erfordert natürlich, dass die neu hinzukommende Aminosäure an ihrer Aminofunktion geschützt ist, da es ansonsten zu unerwünschten Kettenreaktionen kommt. Folglich zerfällt der gezielte Aufbau einer Aminosäuresequenz stets in zwei Schritte: den Kopplungsschritt, bei dem eine N-$\alpha$-geschützte Aminosäure an den N-Terminus des bereits bestehenden Peptids (oder den Terminus der Trägers) ange-

koppelt wird, und in den Abspaltungsschritt, in dem das nun um eine Aminosäuresequenz verlängerte Peptid entschützt wird (**Abb. 3-18**).

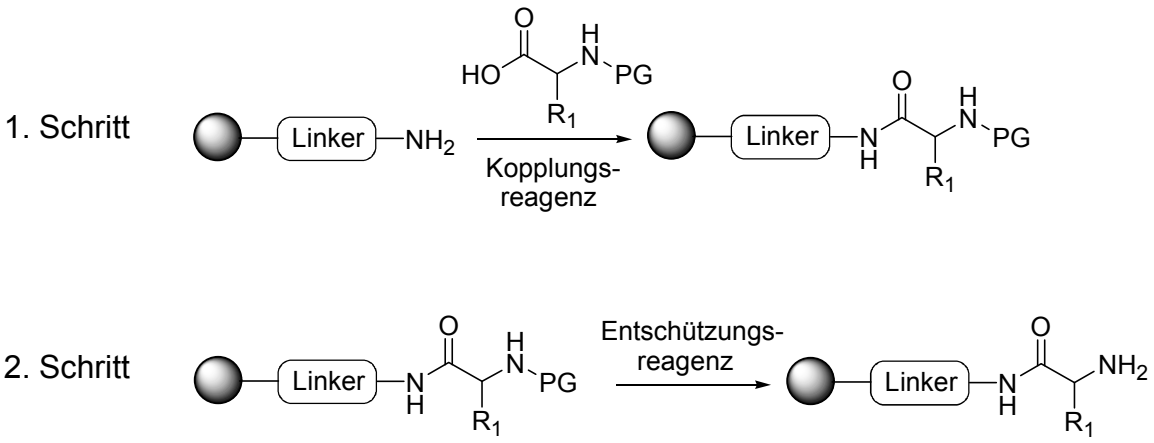
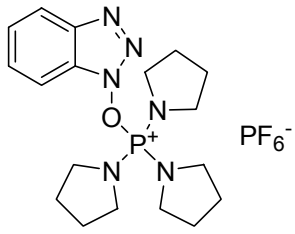



**Abb. 3-18**: Prinzipieller Aufbau eines Peptids an der Festphase in C-N-Richtung (PG: Protection Group)

Die Wiederholung der Schritte 1 und 2 mit beliebigen Aminosäuren führt zum Aufbau einer Aminosäuresequenz.

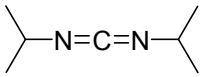
Im Rahmen dieser Arbeit wurden Peptid-Kopplungsreaktionen nach der Fmoc/PyBOP-Technik bevorzugt[121-129]. PyBOP steht als Abkürzung für Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidinophosphoniumhexafluorphosphat. Es ist ein sehr gutes Kopplungsreagenz für Amino- und Carboxytermini. Zum Anknüpfen von Aminosäuren an Hydroxylfunktionen, z.B. an Wang-Harz, ist es nicht geeignet. PyBOP ermöglicht die in-situ Aktivierung und Kopplung von Aminosäuren, wobei N-Methylmorpholin (NMM) als Base dient.



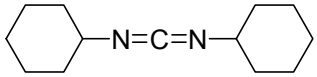

**23**

**Abb. 3-19**: Das Kopplungsreagenz PyBOP **23**

Die Kopplungsreaktion verläuft schematisch als Kondensation unter Wasserabspaltung. Sie führt über eine Reihe von Schritten, deren wichtigster die Bildung eines Aktivesters des Hydroxybenzotriazols ist, der die eigentliche Peptidkopplung initiiert. Die Reaktion ist ausführlich bei J. Jones[130] beschrieben. Zwei weitere im Rahmen dieser Arbeit verwendete Kopplungsreagentien sind Diisopropylcarbodiimid und Dicyclohexylcarbodiimid.




**24**

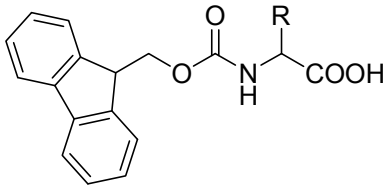



**25**

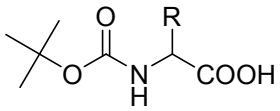
**Abb. 3-20**: Die Kopplungsreagentien Diisopropylcarbodiimid **24** und Dicyclohexylcarbodiimid **25**

Die Reaktion verläuft ebenfalls über eine aktivierte Spezies, und zwar ein O-Acyl-Isoharnstoff-Derivat. Sie kann durch Zugabe von Hydroxybenzotriazol auch über den „Umweg“ eines Benzotriazol-Aktivesters geführt werden. Ausführliche Darstellungen hierzu finden sich ebenfalls bei J. Jones[130].

Die verwendeten Schutzgruppen müssen gegenüber den Kopplungsbedingungen natürlich resistent sein, einen vollständigen Schutz garantieren und bei Bedarf einfach und vollständig zu entfernen sein. Dabei sollen außerdem unerwünschte Eigenschaften wie die Erhöhung der Racemisierungsneigung oder Nebenreaktionen nicht in Erscheinung treten. Die wesentlichen Schutzgruppen sind im Zusammenhang zu dieser Arbeit die 9H-Fluorenylmethoxycarbonyl- und die *tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppe.




N-α-Fmoc-Aminosäure




N-α-Boc- Aminosäuren

**Abb. 3-21**: N-α-Fmoc- und N-α-BOC-geschützte Aminosäuren

Während sich die Fmoc-Schutzgruppe unter milden basischen Bedingungen, in der Regel 20%iges Piperidin in DMF, quantitativ abspalten lässt, wird die BOC-Gruppe durch Säuren vollständig entfernt, zumeist halbkonzentrierte Trifluoressigsäure in Dichlormethan. Die beiden Schutzgruppen sind gegen die jeweils entgegengesetzte Abspaltungstechnik inert und verhalten sich daher orthogonal, was den Zugang zu Synthesestrategien bei mehrfachfunktionalisierten Aminosäuren erlaubt. Nähere Einzelheiten und den Abspaltungsmechanismus zeigt wiederum J. Jones[130].

### 3.7.2 Peptidsynthese in N-C-Richtung („inverse Synthesis“)

Grundsätzlich sollte die Synthese von Peptiden in umgekehrter Richtung als gewöhnlich, nämlich ausgehend von einer Carboxylgruppen tragenden Festphase, und Anküpfung von an der Carboxylfunktion geschützten Aminosäurederivaten, somit also

in N-C-Richtung genauso möglich sein wie die in C-N-Richtung. International nennt sich diese Technik „inverse synthesis“. Der Ablauf der Peptidsynthese in N-C-Richtung ist dem in C-N-Richtung äquivalent (**Abb. 3-22**).

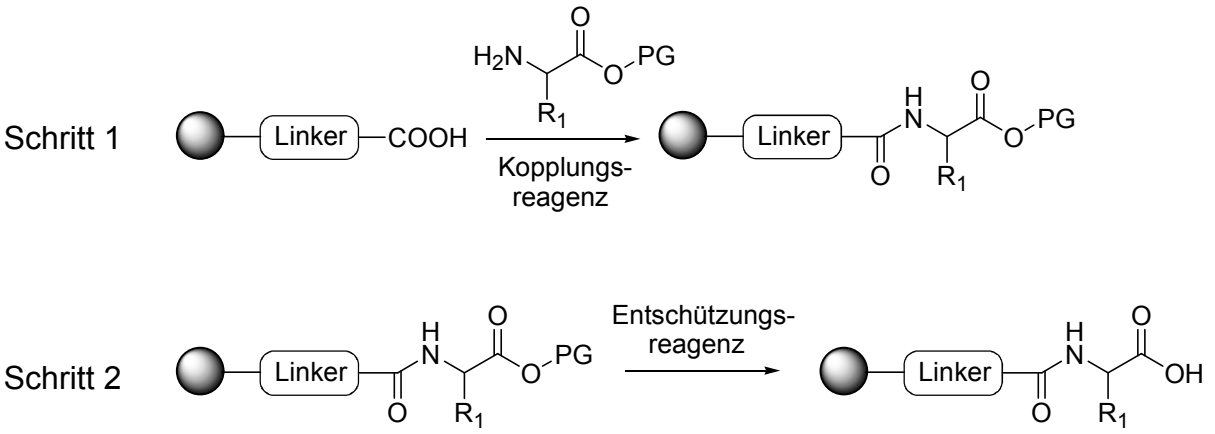
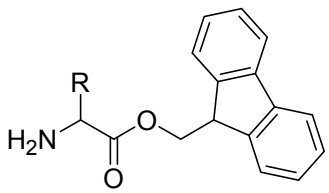
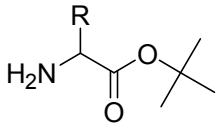



**Abb. 3-22**: Prinzipieller Aufbau eines Peptids an der Festphase in N-C-Richtung (PG: Protection Group)

Auch hier führt die sukzessive Wiederholung der Schritte 1 und 2 unter Verwendung beliebiger Amininosäuren zum gewünschten Peptid. Schwierigkeiten treten allerdings in Gestalt der Racemisierung der bereits angeküpften Peptideinheiten auf, und durch die Möglichkeit der Ausbildung fünf- bzw. sechsgliederiger Ringe, nämlich Oxazolone und Diketopiperazine, wobei diese Risiken generell deutlich größer zu sein scheinen als bei der Synthese in C-N-Richtung. Intensive Untersuchungen dieses Sachverhaltes haben allerdings gezeigt, dass diese Schwierigkeiten durch geeignete Strategien umgangen werden können und dass die Gefahr von Kopplungsfehlern bei der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Aminosäure *(S)*-Leucin eher gering ist. Die Synthese von festphasengebundenen Peptiden in N-C-Richtung ist mittels der Fm/PyBOP-Strategie möglich, wobei als Kopplungsreagenz das bewährte PyBOP zum Einsatz kommt und als basenlabile Schutzgruppe O-Fluorenylmethylester Verwendung finden[131-133].




Aminosäure-O-Fm-Ester




Aminosäure-O-*tert* Butyl-Ester

**Abb. 3-23**: Aminosäure-O-Fm- und -O-*tert* Butyl-Ester

Die Verwendung von O-*tert* Butyl-Estern hingegen hat sich nicht durchgesetzt, dafür finden neuerdings Tri-*tert*-Butoxysilyl-Ester Verwendung[132].

### 3.8 Kombinatorische Synthese

Die traditionelle Synthese chemischer Verbindungen arbeitet in der Regel sequenziell, dies bedeutet, die einzelnen Zielverbindungen werden nacheinander hergestellt. Soll eine große Anzahl möglicher Zielverbindungen auf eine bestimmte Wirkung hin untersucht werden, so ist es natürlich günstiger, diese Zielverbindungen durch geeignete Techniken parallel aufzubauen und zu testen. Insbesondere auf dem Gebiet der Synthese und Aktivitätsanalyse von Enzym-Mimetika stellen die kombinatorische Sythese (CS) und das High-Throughput-Screening (HTS) die Möglichkeit sicher, große Mengen an Zielverbindungen durch Design und Synthese einer geeigneten Substanzbibliothek herzustellen und chemisch interessante Zielverbindungen durch effiziente Messmethoden („Screening“) auf ihre Wirksamkeit hin zu testen[134,135].

Die Synthese einer größeren Menge gewünschter Zielverbindungen kann auf verschiedene Weisen durchgeführt werden; im Wesentlichen unterscheidet man zwischen der Parallelsynthese (Abb. **3-24**) und der Split-Mix-Technik[136, 137] (Abb. **3-25**). In beiden

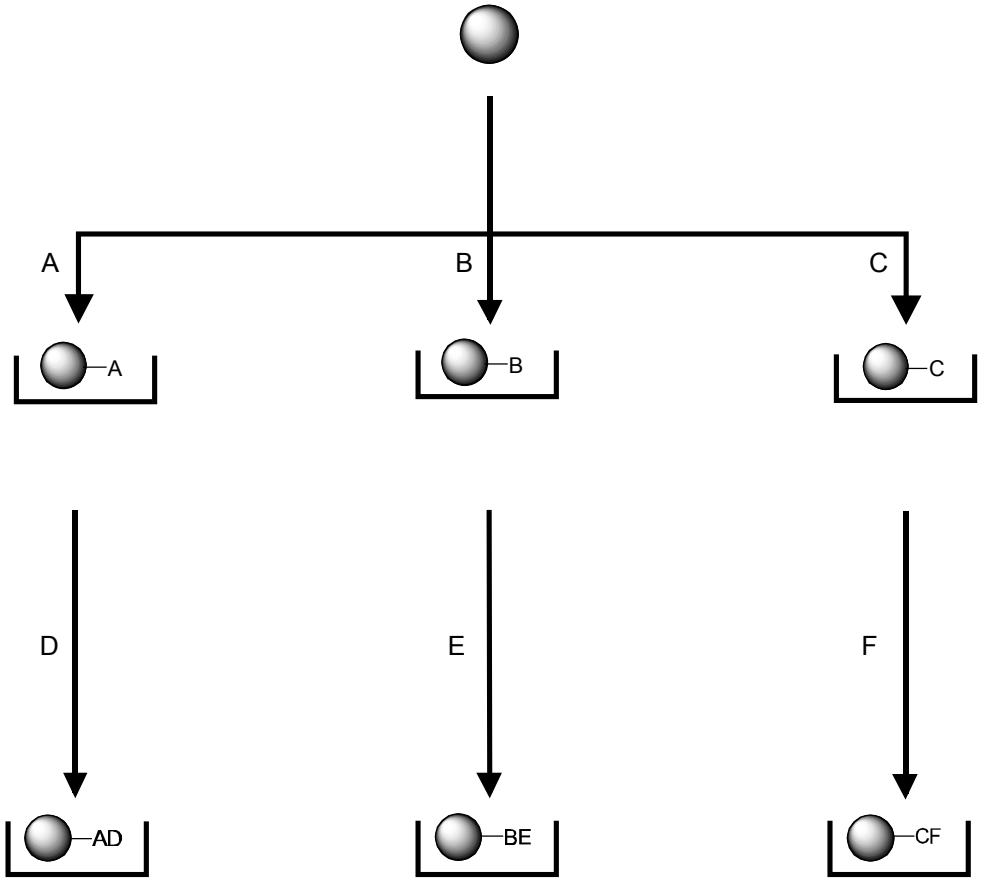



**Abb. 3-24**: Die Parallelsynthese einer Substanzbibliothek an der Festphase. A bis F stellen unterschiedliche Synthesebausteine dar.

Fällen lassen sich bevorzugt Festphasenträger einsetzten. Im ersten Fall durchlaufen die Träger-Quanti eine Reihe von Syntheseschritten, wobei eine Mischung der Träger-Quanti nicht stattfindet. Im zweiten Fall werden die Träger-Quanti nach jedem Schritt gemischt und neu verteilt, wobei eine chemische Adressierung stattfinden kann, insofern nicht das Reaktionsprodukt selbst als solche betrachtet werden kann. So können nach der Split-Mix-Synthese aufgebaute Peptide in Quantitäten von wenigen Mikromol durch moderne Peptid-Analyzer sequenziert werden. Bei anderen Zielverbindungsgruppen ist es möglich, durch geeignete angefügte funktionelle Gruppen, den Einbau von Isotopenmarkierungen oder der Ausnutzung molekularer Erkennung durch einen Marker für eine chemische oder physikalische Adressierung zu sorgen. Es ist auch möglich, einen auslesbaren chemischen Schlüssel durch eine orthogonale Strategie an einem bifunktionellen Harz aufzubauen, wenn sich die eigentliche Zielverbindung dazu nicht eignet. Die Split-Mix-Methode ist vollständig kombinatorisch, da alle möglichen Zielverbindungen aufgebaut werden. Als dritten Fall gibt es noch die eingeschränkt

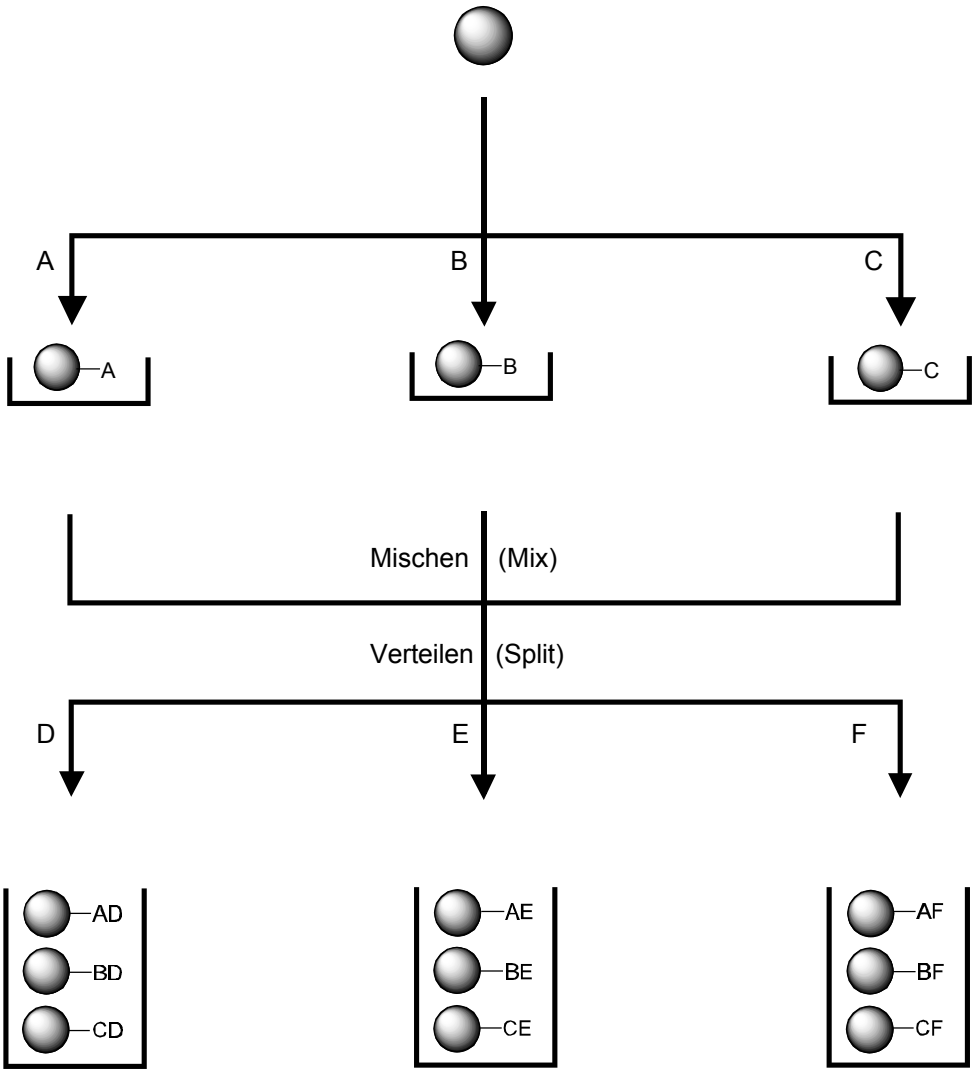



**Abb. 3-25**: Die Split-Mix-Synthese einer Substanzbibliothek an der Festphase. A bis F stellen unterschiedliche Synthesebausteine dar.

kombinatorische Methode (**Abb. 3-26**), bei der die Träger-Quanti, chemisch oder physikalisch adressiert, die Reaktionsschritte nur in bestimmten Kombinationen durchlaufen. Es entsteht folglich nur eine Untermenge des Produktspektrums, das vollständig kombinatorisch zugänglich wäre. Die Firma IRORI hat eine Technik zur physikalischen Adressierung mittels Radiofrequenz-Tags entwickelt, die die Zuordnung der einzelnen Festphasenträger-Quanti über einen Scanner erlaubt.

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Reaktion eignete sich bedingt für den kombinatorischen Zugang, da für die heterogene Katalyse in einem Dreiphasensystem recht große Katalysatormengen benötigt wurden. Die Reaktionsvolumina konnten aus Gründen der Durchmischbarkeit der Phasen und die verwendeten Katalysatormengen aus Gründen der erwarteten Umsätze nicht unter die Dimension von etwa 1 ml Lösungsvolumen und 100 mg festphasengebundenem Katalysator gesenkt werden. Die Split-Mix-Technik schied hierdurch aus, es kamen parallele bzw eingeschränkt-kombinatorische Synthesetechniken zum Einsatz.

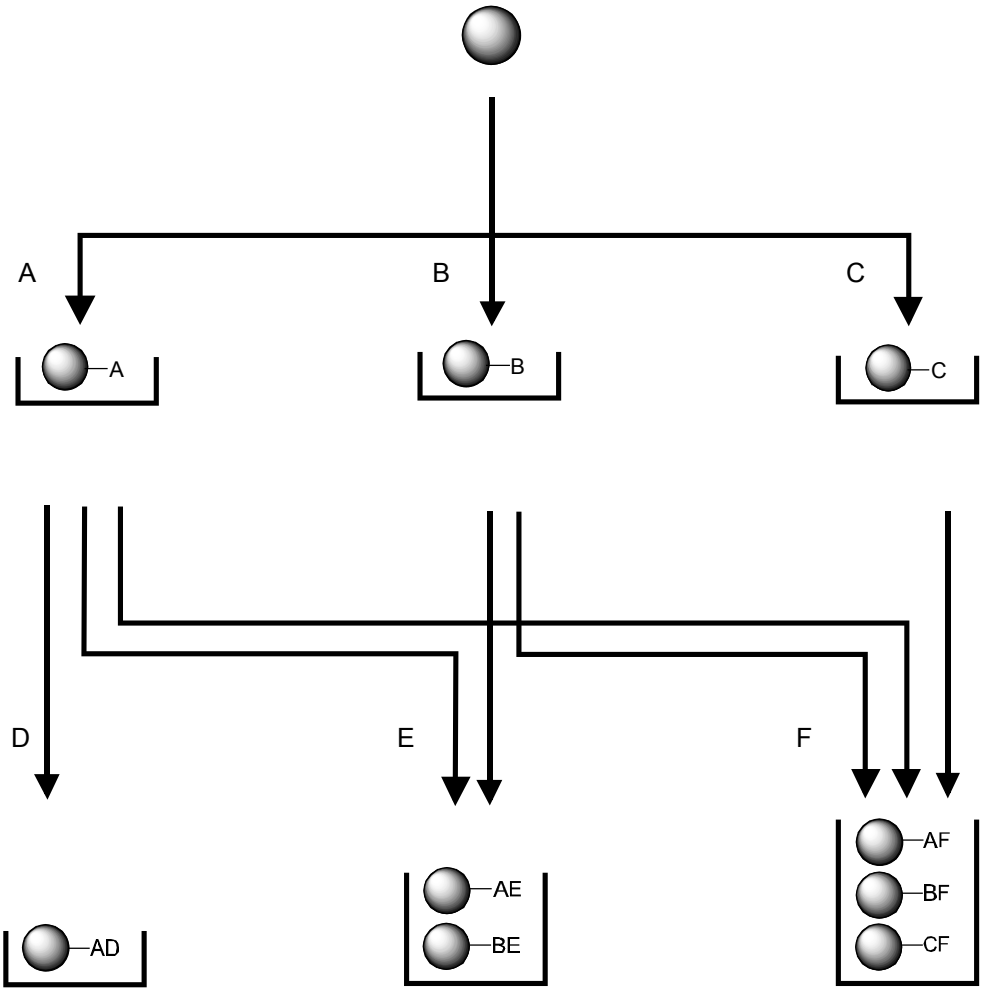


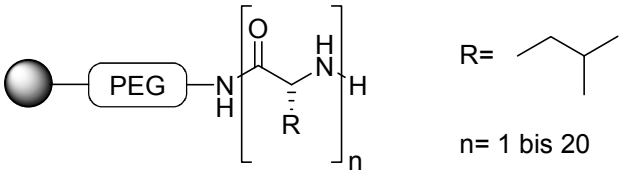

**Abb. 3-26**: Die eingeschränkt-kombinatorische Synthese einer Substanzbibliothek an der Festphase.A bis F stellen unterschiedliche Synthesebausteine dar.

# 4. Konzeption

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, ausgehend vom Kenntnisstand Ende der 90er Jahre eine Reihe von offenen Fragen zu beantworten, die bislang keine Klärung gefunden hatten:

## 4.1. Feststellung der kleinsten katalytisch aktiven Einheit

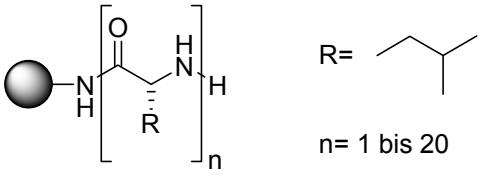
Eine der offenen Fragen betraf die Größe der eigentlich katalytisch wirksamen Struktur. Da in den bislang untersuchten Polyaminosäuren offensichtlich durch Wasserstoffbrückenbindungen vernetzte Agglomerate aus einer Vielzahl von unterschiedlich langen Peptidketten mit mehr oder weniger definierter Sekundärstruktur vorlagen, galt es zunächst, monodisperse Peptide aufzubauen, die auf einem Träger außerdem isoliert angeordnet sein sollten. Hierzu eignete sich die Festphasensynthese an polymerem Trägermaterial. Es wurden Oligomere aus *(S)*-Leucin mit einer bis 20 Aminosäure-Einheiten Länge an Tentagel-$NH_2$® in C-N-Richtung aufgebaut (**Abb. 4-1**). Tentagel-$NH_2$® wurde bevorzugt, da an diesem polymeren Träger die Aminogruppen durch einen Polyethylenglycol-Linker Abstand vom Gerüstmaterial erhalten und gut solvatisierbar sind. Anhand dieser Oligomere konnte die generelle Reaktivität getestet werden.




**26a** bis **t**

**Abb. 4-1**: *(S)*-Leucin-Oligomere **26a** (n=1) bis **26t** (n=20) an Tentagel-$NH_2$®.

Es wurde anschließend dieselbe Sequenz auch an Aminomethyl-Harz aufgebaut, um etwaige Einflüsse des Polyethylenglycol-Linkers untersuchen zu können (**Abb. 4-2**).



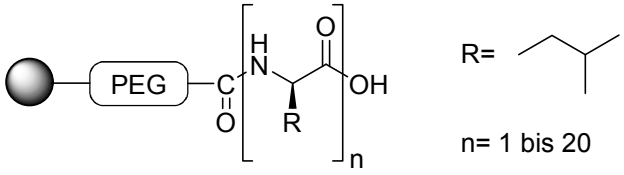

**27a** bis **t**

**Abb. 4-2**: *(S)*-Leucin-Oligomere **27a** (n=1) bis **27t** (n=20) an Aminomethylharz.

Zu diesen Synthesen wurde nach der Fmoc/PyBOP-Strategie vorgegangen, die sehr gute Ausbeuten erzielt und gut quantifizierbar ist. Hierzu wurden Fmoc-geschützte Aminosäuren eingesetzt.

Die Beurteilung dieser und der im Folgenden erzeugten überwiegend festphasengebundenen Peptide wurde durch Einsatz in einer standardisierten Epoxidations-Reaktion möglich, zu der ähnliche Bedingungen geschaffen wurden wie zu den literaturbekannten Umsetzungen mit Polyaminosäuren[27, 28]. Es wurde die dreiphasige Reaktionsführung bevorzugt, zu der der festphasengebundene Katalysator, das Substrat Chalkon in Methylenchlorid und das Oxidationsmittel Wasserstoffperoxid in Mischung mit wässriger Natronlauge Einsatz fanden. Der Katalysator wurde in Mengen von 0,0219 mmol eingesetzt, das Substrat in Mengen von 0,1921 mmol (40,0 mg) in 1,6 ml Dichlormethan bei Zugabe von 2,0 ml eines Oxidationsmittels aus vier Teilen wässrigem Wasserstoffperoxid (35%ig) und drei Teilen wäßriger Natronlauge (24%ig), entsprechend 11,7612 mmol Wasserstoffperoxid. Die Reaktion fand in standardisierten Reaktionsgefäßen statt, da die heterogene Katalyse durchaus von der Durchmischung der Phasen und damit der Form des Gefäßes abhängt. Auch Temperatur und Rührverhalten wurden konstant gehalten, ebenso Lichtausschluss realisiert.

Um einen Vergleich vornehmen zu können, wurde dieselbe Oligomersequenz auch an Tentagel-COOH® in N-C-Richtung aufgebaut. Diese Peptide besitzen allesamt einen freien C-Terminus. Hierzu wurde *(S)*-Leucin-Fluorenylmethyl-Ester Hydrochlorid synthesisiert und mittels der Fm/PyBOP-Technik „invers“ aufgebaut.

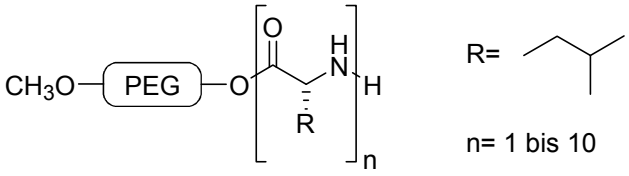



**28a** bis **t**

**Abb. 4-3** (S)-Leucin-Oligomere **28a** (n=1) bis **28t** (n=20) anTentagel-COOH

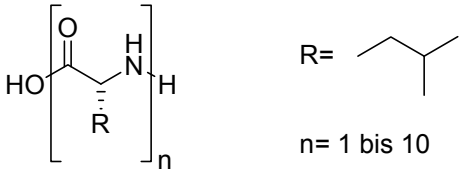
Von begleitendem Interesse war die Aufklärung der vorliegenden Peptidkonformation. Da die klassische Juliá-Colonna-Epoxidation letztlich in einem Dreiphasensystem stattfindet, in dem neben dem festem Trägermaterial eine organische flüssige Phase mit dem Substrat Chalkon und eine wässrige Phase des Oxidationsmittels vorliegen, sind direkte spektroskopische Untersuchungen im Reaktionsverlauf schwierig bis unmöglich. Stattdessen wurde eine Reihe von Polyethylenglycol-gebundenen Leucin-Oligomeren definierter Länge nach Methoden der Flüssigphasensynthese aufgebaut und massen- und CD-spektrometrisch untersucht. Zum Vergleich wurden Leucin-Oligomere an Wang-Harz monodispers aufgebaut und anschließend vom Trägermaterial abgespalten. Damit standen nun freie Oligopeptide, PEG-gebundene Oligopeptide und festphasengebundene Oligopeptide zur Verfügung, deren Verhalten verglichen wurde. Dabei wurde berücksichtigt, dass die Tentagel-$NH_2$®- und Aminomethylharz-gebunde-

nen Peptide über eine zusätzliche initiale Peptidbindung am C-Terminus verfügen, die aus der Anküpfung der ersten Aminosäure an die Aminofunktion des Trägers resultiert. Das an Monomethoxypolyethylengycol-5000 gebundene Material besitzt hier stattdessen eine Esterfunktion, und die freien Oligomere enden in einer Carboxylgruppe.




**29a** bis **j**

**Abb. 4-4**: *(S)*-Leucin-Oligomere **29a** (n=1) bis **29j** (n=10) an Monomethoxy-Polyethylenglycol-5000.

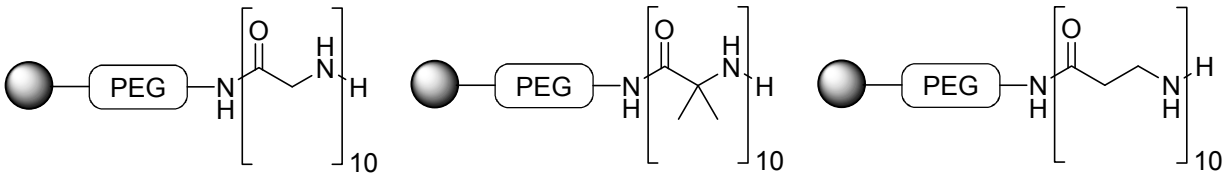



**30a** bis **j**

**Abb. 4-5**: Freie *(S)*-Leucin-Oligomere **30a** (n=1) bis **30j** (n=10).

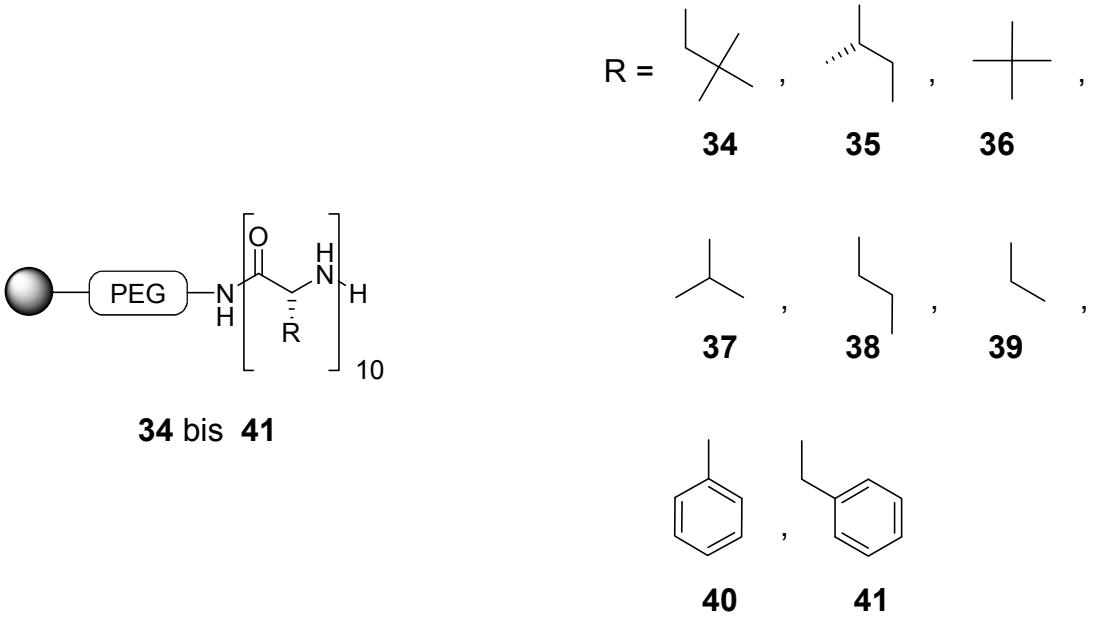
## 4.2 Vergleich der katalytischen Aktivität verschiedener Aminosäuren

Vergleichsdaten zur katalytischen Wirksamkeit monodisperser Aminosäure-Oligomere standen bisher nicht zur Verfügung; lediglich zu einigen Polyaminosäuren lagen Untersuchungen vor, die allerdings auch nicht immer widerspruchsfrei waren. Deswegen wurden an Tentagel-$NH_2$® Dekamere der chiralen Aminosäuren *(S)*-Alanin, *(S)*-Aminobuttersäure *(S)*-Valin, *(S)*-Norvalin, *(S)*-Isoleucin, *(S)*-*tert*-Butylglycin, *(S)*-Neopentylglycin, *(S)*-Phenylglycin und *(S)*-Phenylalanin aufgebaut und auf ihre katalytische Wirkung hin untersucht. An nicht-chiralen Aminosäuren wurden Glycin, β-Alanin und Aminoisobuttersäure herangezogen. Die Wahl dieser Aminosäuren erfolgte aus der Überlegung heraus, die katalytische Aktivität von Aminosäuren unter Berücksichtigung ihrer Eigenschaft, bestimmte Sekundärstrukturen zu bilden, zu ermitteln; deswegen wurden typische α-Helix- und β-Faltblattformer herangezogen. Glycin und β-Alanin dienten als Vergleichsgruppe, da Glycin eher ungeordnet auftritt, also als Dekamer weder α-Helix noch β-Faltblatt bevorzugt bildet, und β-Alanin eine β-Aminosäure darstellt, die ein anderes konformatives Verhalten zeigt als α-Aminosäuren. Aminoisobuttersäure hingegen ist ein ein starker Helixformer, bildet aber als kurzes Peptid bevorzugt $3_{10}$-Helices.




**31** **32** **33**

**Abb. 4-6**: Glycin- **31**, Aminoisobuttersäure- **32** und β-Alanin-Dekamere **33** an Tentagel-$NH_2$®.




**34** bis **41**

**34** **35** **36**

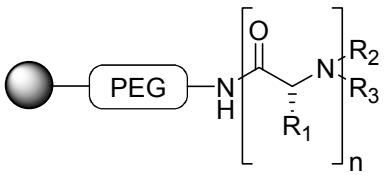
**37** **38** **39**

**40** **41**

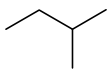
**Abb. 4-7**: Dekamere verschiedener Aminosäuren **34** bis **41** an Tentagel-$NH_2$®.

## 4.3 Einfluß von Modifikationen am N-Terminus

Das Verhalten von Oligopeptiden des *(S)*-Leucins, deren N-Termini funktionalisiert worden sind, war bislang nur an Polyaminosäurederivaten untersucht worden. Nun wurde am N-Terminus von *(S)*-Leucin-Tetra- und -Nonameren N-Methyl-, N,N-Dimethyl, N-Ethyl- und N,N-Diethyl-*(S)*-Leucin angeknüpft. Es entstanden so an Tentagel-$NH_2$® gebundene Penta- und Dekamere, deren N-Terminus jeweils blockiert war.




**42a** bis **45b**

$R_1$= 

$R_2$= H, $CH_3$, $C_2H_5$

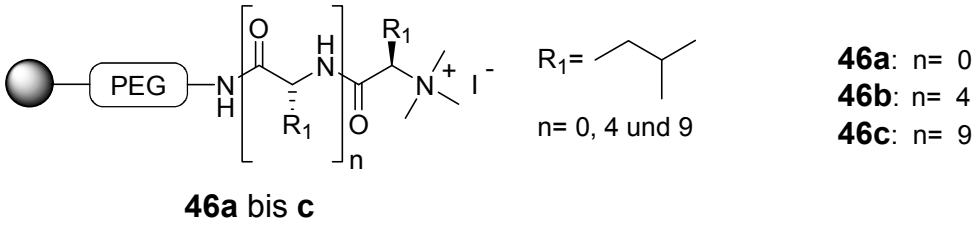
$R_3$= $CH_3$, $C_2H_5$

n= 5 und 10

**42a**: $R_2$=H, $R_3$=$CH_3$ n= 5
**43a**: $R_2$, $R_3$ =$CH_3$ n= 5
**44a**: $R_2$=H, $R_3$=$C_2H_5$ n= 5
**45a**: $R_2$, $R_3$ =$C_2H_5$ n= 5
**42b**: $R_2$=H, $R_3$=$CH_3$ n= 10
**43b**: $R_2$, $R_3$ =$CH_3$ n= 10
**44b**: $R_2$=H, $R_3$=$C_2H_5$ n= 10
**45b**: $R_2$, $R_3$ =$C_2H_5$ n= 10

**Abb. 4-8** N-terminal alkylierte Penta- und Dekamere **42a** bis **45b** des *(S)*-Leucins an Tentagel-$NH_2$®.

Von besonderem Interesse war die Anknüpfung von *(S)*-Leucin-Trimethylbetain-Iodid an Tentagel-$NH_2$® und an *(S)*-Leucin Tetra- und -Nonamere[138]. Die erhaltenen Produkte erlaubten nicht nur weitere mechanistische Rückschlüsse, sondern erwiesen sich erwartungsgemäß als Phasentransferkatalysatoren. Dabei handelt es sich um einen einfach zugänglichen chiralen Typ, der bisher keine weiterführende Betrachtung in der Literatur gefunden hat.

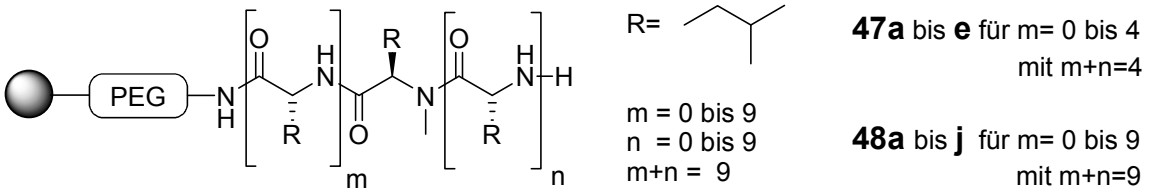



**46a** bis **c**

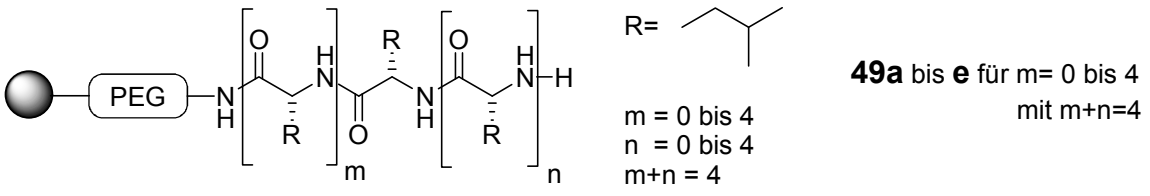
**Abb. 4-9**: *(S)*-Leucin-Trimethylbetainiodid am N-Terminus von *(S)*-Leucin-Oligomeren **46a** bis **c**.

## 4.4 Lage und Verhalten des aktiven Zentrums

Die Überlegung, inwieweit das Verhalten eines *(S)*-Leucin-Oligomeres bei Einbau von N-methyliertem *(S)*-Leucin oder *(R)*-Leucin beeinflusst wird, wurde bislang nicht untersucht, obwohl dadurch Rückschlüsse auf die Funktionsweise des Katalysators möglich werden. Es stellte sich also die Frage, ob N-methyliertes *(S)*-Leucin die katalytische Eigenschaft bei Einnahme einer bestimmten Position im Oligomer zum Erliegen bringt oder ob *(R)*-Leucin an einer bestimmten Position die Enantioselektivität zum anderen Enantiomer des Produktes hin lenkt. Die Position der Störstelle wurde entlang von *(S)*-Leucin-Penta- und -Dekameren variiert und ihre Auswirkung auf den Umsatz und den Enantiomerenüberschuss dokumentiert.



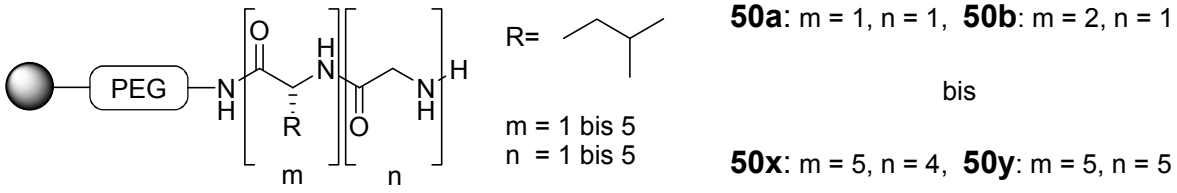

**47a** bis **e** und **48a** bis **e**




**49a** bis **e**

**Abb. 4-10**: Dekamere und Pentamere des *(S)*-Leucins **47a** bis **e**, **48a** bis **j** und **49a** bis **e** mit einer variierten Aminosäure an Tentagel-$NH_2$®. Oben ist die Variation in einem Penta- bzw. Dekamer dargestellt, wobei N-α-Methyl-*(S)*-Leucin eingesetzt wurde, unten ein Pentamer, in dem *(R)*-Leucin Verwendung fand.

Inwieweit das aktive Zentrum das Anküpfen weiterer, allerdings nicht chiraler Aminosäureeinheiten toleriert, wurde daraufhin durch den Aufbau eines Array aus 25 Blockpolymeren aus *(S)*-Leucin und, N-Terminal angeschlossen, Glycin untersucht.




**50a** bis **y**

**Abb. 4-11**: Die Bibliothek aus blockweise aufgebauten *(S)*-Leucin-Glycin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$® **50a** bis **y**, entstanden durch unabhängige Variation der Kettenlänge des C-terminal führenden *(S)*-Leucin-Blocks von und des N-terminal folgenden Glycin-Blocks von m, n = 1 bis m, n = 5.

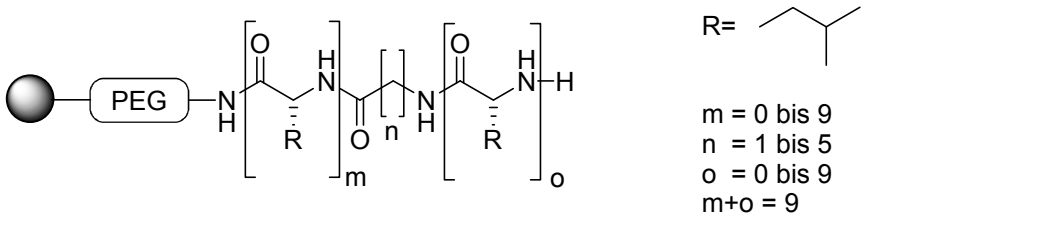
Es wurden von der Einheit *(S)*-Leucin-Glycin bis zur Einheit *(S)*-$Leucin_5$-$Glycin_5$ 25 Di- bis Dekamere aufgebaut, wobei Leu für *(S)*-Leucin und Gly für Glycin zu lesen ist:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **50a** Leu-Gly | **50b** $Leu_2$-Gly | **50c** $Leu_3$-Gly | **50d** $Leu_4$-Gly | **50e** $Leu_5$-Gly |
| **50f** Leu-$Gly_2$ | **50g** $Leu_2$-$Gly_2$ | **50h** $Leu_3$-$Gly_2$ | **50i** $Leu_4$-$Gly_2$ | **50j** $Leu_5$-$Gly_2$ |
| **50k** Leu-$Gly_3$ | **50l** $Leu_2$-$Gly_3$ | **50m** $Leu_3$-$Gly_3$ | **50n** $Leu_4$-$Gly_3$ | **50o** $Leu_5$-$Gly_3$ |
| **50p** Leu-$Gly_4$ | **50q** $Leu_2$-$Gly_4$ | **50r** $Leu_3$-$Gly_4$ | **50s** $Leu_4$-$Gly_4$ | **50t** $Leu_5$-$Gly_4$ |
| **50u** Leu-$Gly_5$ | **50v** $Leu_2$-$Gly_5$ | **50w** $Leu_3$-$Gly_5$ | **50x** $Leu_4$-$Gly_5$ | **50y** $Leu_5$-$Gly_5$ |

**Tab. 4-1**: Die Bibliothek aus *(S)*-Leucin-Glycin-Blockpolymeren **50a** bis **y** (in C-N-Richtung).

## 4.5 Strukturelle Variationen

In einer Reihe von Leucin-Dekameren wurden nun gezielt an jeder Position vom C- zum N -Terminus eine *(S)*-Leucin-Einheit durch eine ω-Aminosäure (von Glycin bis ε-Capronsäure) substituiert. Dies diente dem Zweck, aus Katalyse-Versuchen mit diesen Peptiden Schlüsse auf die Konformation des katalytisch aktiven Zentrums zu ziehen.




**51a** bis **55j**

**Abb. 4-12**: Dekamere des *(S)*-Leucins mit einer in Art und Position variierten nicht-chiralen ω-Aminosäure an Tentagel-$NH_2$®.

Es wurde also eine Bibliothek aus Dekameren mit folgenden Peptidsequenzen (dargestellt in C-N-Richtung) aufgebaut, wobei Leu für *(S)*-Leucin, Gly für Glycin, Bal für β-Alanin, Gab für γ-Aminobuttersäure, Dav für δ-Aminovaleriansäure und Eac für ε-Capronsäure zu lesen ist:

**51a** $Leu_0$-Gly-$Leu_9$ **51b** $Leu_1$-Gly-$Leu_8$ **51c** $Leu_2$-Gly-$Leu_7$ **51d** $Leu_3$-Gly-$Leu_6$ **51e** $Leu_4$-Gly-$Leu_5$
**51f** $Leu_5$-Gly-$Leu_4$ **51g** $Leu_6$-Gly-$Leu_3$ **51h** $Leu_7$-Gly-$Leu_2$ **51i** $Leu_8$-Gly-$Leu_1$ **51j** $Leu_9$-Gly-$Leu_0$

**52a** $Leu_0$-Bal-$Leu_9$ **52b** $Leu_1$-Bal-$Leu_8$ **52c** $Leu_2$-Bal-$Leu_7$ **52d** $Leu_3$-Bal-$Leu_6$ **52e** $Leu_4$-Bal-$Leu_5$
**52f** $Leu_5$-Bal-$Leu_4$ **52g** $Leu_6$-Bal-$Leu_3$ **52h** $Leu_7$-Bal-$Leu_2$ **52i** $Leu_8$-Bal-$Leu_1$ **52j** $Leu_9$-Bal-$Leu_0$

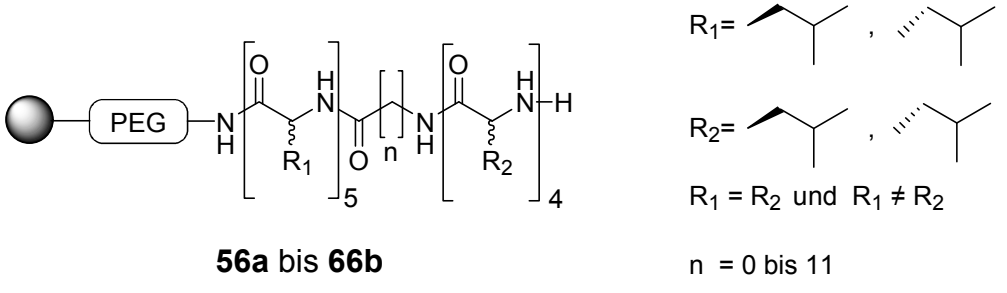
**53a** $Leu_0$-Gab-$Leu_9$ **53b** $Leu_1$-Gab-$Leu_8$ **53c** $Leu_2$-Gab-$Leu_7$ **53d** $Leu_3$-Gab-$Leu_6$ **53e** $Leu_4$-Gab-$Leu_5$
**53f** $Leu_5$-Gab-$Leu_4$ **53g** $Leu_6$-Gab-$Leu_3$ **53h** $Leu_7$-Gab-$Leu_2$ **53i** $Leu_8$-Gab-$Leu_1$ **53j** $Leu_9$-Gab-$Leu_0$

**54a** $Leu_0$-Dav-$Leu_9$ **54b** $Leu_1$-Dav-$Leu_8$ **54c** $Leu_2$-Dav-$Leu_7$ **54d** $Leu_3$-Dav-$Leu_6$ **54e** $Leu_4$-Dav-$Leu_5$
**54f** $Leu_5$-Dav-$Leu_4$ **54g** $Leu_6$-Dav-$Leu_3$ **54h** $Leu_7$-Dav-$Leu_2$ **54i** $Leu_8$-Dav-$Leu_1$ **54j** $Leu_9$-Dav-$Leu_0$

**55a** $Leu_0$-Eac-$Leu_9$ **55b** $Leu_1$-Eac-$Leu_8$ **55c** $Leu_2$-Eac-$Leu_7$ **55d** $Leu_3$-Eac-$Leu_6$ **55e** $Leu_4$-Eac-$Leu_5$
**55f** $Leu_5$-Eac-$Leu_4$ **55g** $Leu_6$-Eac-$Leu_3$ **55h** $Leu_7$-Eac-$Leu_2$ **55i** $Leu_8$-Eac-$Leu_1$ **55j** $Leu_9$-Eac-$Leu_0$

**Tab. 4-2**: Die Katalysator-Bibliothek aus *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Dekameren an Tentagel-$NH_2$®.

Außerdem wurden Leucin-Dekamere aufgebaut, an deren sechster Stelle (vom C-Terminus aus betrachtet) eine ω-Aminosäure (von Glycin bis λ-Aminolaurinsäure) platziert wurde. In diesen Oligomeren wurden die Leucin-Blöcke jeweils aus *(R)*- oder *(S)*-Leucin aufgebaut. Sie dienten zur Klärung von zwei Fragen mit diametralen Konsenquenzen: Können durch den Einbau eines Spacers (hier: ω-Aminosäuren) mehrere reaktive Zentren erzeugt werden oder bilden sich möglicherweise Turn-Motive aus, insbesondere durch den Einsatz der langkettigen und konformativ eher labilen ω-Aminosäuren, die selbst dann initiiert werden könnten, wenn das restliche Aminosäure-Ensemble eine eher geringe Tendenz zur Ausbildung von Turns erkennen lässt? Die Bibliothek bestand aus Dekameren mit folgenden Peptidsequenzen (dargestellt in C-N-Richtung)




**56a** bis **66b**

**Abb. 4-13** Dekamere des Leucins mit einer variierten nicht-chiralen ω-Aminosäure an Tentagel-$NH_2$®.

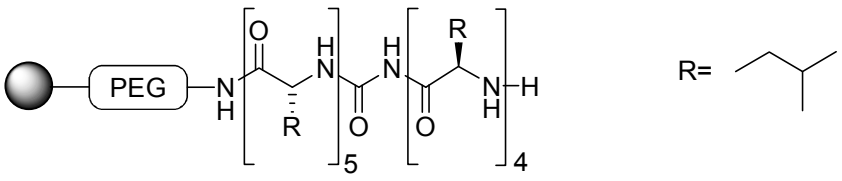
aufgebaut, wobei Leu für *(S)*-Leucin,Gly für Glycin, Bal für β-Alanin, Gab für γ-Aminobuttersäure, Dav für δ-Aminovaleriansäure, Eac für ε-Capronsäure, Zae für ζ-Aminoönanthsäure, Hac für η-Aminocaprylsäure,Tap für ϑ-Aminopelargonsäure, Iac für ι-Aminocaprinsäure, Kau für κ-Aminoundarsäure und Lal für λ-Aminolaurinsäure zu lesen ist:

| | | | |
|---|---|---|---|
| **56a**: (R)-Leu$_5$-Gly-(R)-Leu$_4$ | *ent*-**56a**: (S)-Leu$_5$-Gly-(S)-Leu$_4$ | **56b**: (R)-Leu$_5$-Gly-(S)-Leu$_4$ | *ent*-**56b**: (S)-Leu$_5$-Gly-(R)-Leu$_4$ |
| **57a**: (R)-Leu$_5$-Bal-(R)-Leu$_4$ | *ent*-**57a**: (S)-Leu$_5$-Bal-(S)-Leu$_4$ | **57b**: (R)-Leu$_5$-Bal-(S)-Leu$_4$ | *ent*-**57b**: (S)-Leu$_5$-Bal-(R)-Leu$_4$ |
| **58a**: (R)-Leu$_5$-Gab-(R)-Leu$_4$ | *ent*-**58a**: (S)-Leu$_5$-Gab-(S)-Leu$_4$ | **58b**: (R)-Leu$_5$-Gab-(S)-Leu$_4$ | *ent*-**58b**: (S)-Leu$_5$-Gab-(R)-Leu$_4$ |
| **59a**: (R)-Leu$_5$-Dav-(R)-Leu$_4$ | *ent*-**59a**: (S)-Leu$_5$-Dav-(S)-Leu$_4$ | **59b**: (R)-Leu$_5$-Dav-(S)-Leu$_4$ | *ent*-**59b**: (S)-Leu$_5$-Dav-(R)-Leu$_4$ |
| **60a**: (R)-Leu$_5$-Eac-(R)-Leu$_4$ | *ent*-**60a:** (S)-Leu$_5$-Eac-(S)-Leu$_4$ | **60b**: (R)-Leu$_5$-Eac-(S)-Leu$_4$ | *ent*-**60b**: (S)-Leu$_5$-Eac-(R)-Leu$_4$ |
| **61a**: (R)-Leu$_5$-Zae-(R)-Leu$_4$ | *ent*-**61a**: (S)-Leu$_5$-Zae-(S)-Leu$_4$ | **61b**: (R)-Leu$_5$-Zae-(S)-Leu$_4$ | *ent*-**61b**: (S)-Leu$_5$-Zae-(R)-Leu$_4$ |
| **62a**: (R)-Leu$_5$-Hac-(R)-Leu$_4$ | *ent*-**62a**: (S)-Leu$_5$-Hac-(S)-Leu$_4$ | **62b**: (R)-Leu$_5$-Hac-(S)-Leu$_4$ | *ent*-**62b**: (S)-Leu$_5$-Hac-(R)-Leu$_4$ |
| **63a**: (R)-Leu$_5$-Tap-(R)-Leu$_4$ | *ent*-**63a**: (S)-Leu$_5$-Tap-(S)-Leu$_4$ | **63b**: (R)-Leu$_5$-Tap-(S)-Leu$_4$ | *ent*-**63b**: (S)-Leu$_5$-Tap-(R)-Leu$_4$ |
| **64a:** (R)-Leu$_5$-Iac-(R)-Leu$_4$ | *ent*-**64a**: (S)-Leu$_5$-Iac-(S)-Leu$_4$ | **64b**: (R)-Leu$_5$-Iac-(S)-Leu$_4$ | *ent*-**64b**: (S)-Leu$_5$-Iac-(R)-Leu$_4$ |
| **65a**: (R)-Leu$_5$-Kau-(R)-Leu$_4$ | *ent*-**65a**: (S)-Leu$_5$-Kau-(S)-Leu$_4$ | **65b**: (R)-Leu$_5$-Kau-(S)-Leu$_4$ | *ent*-**65b**: (S)-Leu$_5$-Kau-(R)-Leu$_4$ |
| **66a**: (R)-Leu$_5$-Lal-(R)-Leu$_4$ | *ent*-**66a:** (S)-Leu$_5$-Lal-(S)-Leu$_4$ | **66b**: (R)-Leu$_5$-Lal-(S)-Leu$_4$ | *ent*-**66b**: (S)-Leu$_5$-Lal-(R)-Leu$_4$ |

**Tab. 4-3**: Die Bibliothek aus *(S)*-Leucin- und *(R)*-Leucin-ω-Aminosäure-Mischpeptiden **65a** bis *ent*-**66b**.

Dass die leicht asymmetrischen Deka- und nicht die symmetrischen Undekamere aufgebaut wurden, geschah aus folgendem Grund: Im Falle der Ausbildung eines Turn-Motivs könnten die beiden Leucin-Abschnitte eine Faltblattstruktur bilden. Das um eine Aminosäure-Einheit kürzere N-terminale Ende entwickelte dann keine Wechselwirkung mit dem am C-Terminus sitzenden PEG-Linker des Tentagel-NH$_2$®.

Zum Vergleich wurde ein festphasengebundenes Oligopeptid mit einer Diamid-Struktur synthetisiert, da hierdurch eine stärkere Rigidität des Peptidrückgrates bedingt wird.




**67c**

**Abb. 4-14**: Peptid mit Diamid-Funktion an Tentagel-NH$_2$®.

Für den Aufbau dieses Peptids **67c** ergab sich ein interessanter retrosynthetischer Ansatz: ausgehend von der üblichen Festphasensynthese für ein *(S)*-Leucin-Tetramer wurde in einem fünften Kupplungsschritt *(S)*-Carbamoyl-Leucin eingesetzt. Dieses kann ohne Schutzgruppe umgesetzt werden, da das Kopplungsreagenz PyBOP eine Kopplung an der Urethan-Funktion nicht vermittelt. Die Carbamoyl-Aminosäure ist nach ei-

nem alten Rezept[139-141] durch das Erwärmen einer wässrigen Aminosäurelösung mit Kaliumcyanat erhältlich. Eine Racemisierung findet bei dieser Prozedur nicht statt; die Chiralität bleibt uneingeschränkt erhalten[142].

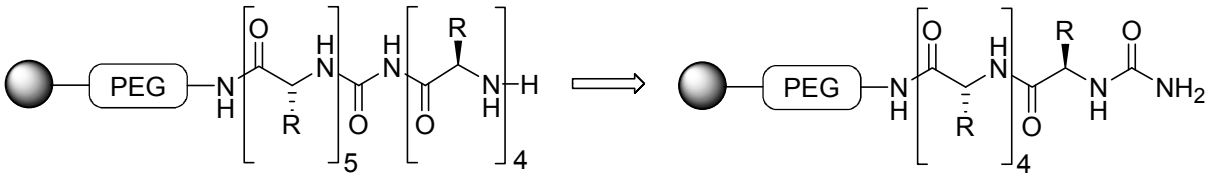



**Abb. 4-15** Retrosynthetische Strategie zur Erzeugung des Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Peptids **67c**.

An dieser Urethaneinheit vermag ein N-α-geschütztes Aminosäurechlorid – in situ herstellbar mittels Chlorameisensäureethylester – mit hoher Ausbeute anzugreifen. Die weiteren Schritte folgen wiederum der üblichen PyBOP/Fmoc-Strategie. Eine Betrachtung der Struktur unter dem Sichtwinkel der ω-Aminosäuren-Experimente zeigt übrigens, dass die Diamidfunktion auch als eine in der Peptidsequenz enthaltene Carbaminsäure betrachtet werden kann, gewissermaßen als kürzeste mögliche ω-Aminosäure.

## 4.6 Synergistische und antergistische Effekte

Waren bislang im Wesentlichen auf *(S)*-Leucin basierende Oligopeptide untersucht worden, die ja im Vergleich mit anderen Aminosäuren deutlich günstigere katalytische Eigenschaften aufweisen, so wurden nun binäre Kombinationen von *(S)*-Leucin mit anderen Aminosäuren untersucht. Zu diesem Zweck wurden Dodekamere an Tentagel-$NH_2$® synthetisiert, die aus *(S)*-Leucin einerseits und *(S)*-Alanin, Aminoisobuttersäure, Glycin und β-Alanin andererseits aufgebaut waren. Anzahl und Anordnung der Aminosäure-Einheiten wurden variiert. Betrachtet in Syntheserichtung (von C nach N) entstanden dabei folgende Peptide, wobei Leu für *(S)*-Leucin-Einheiten und Xaa für jeweils *eine* der anderen genannten Aminosäuren steht:

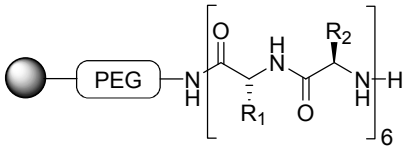
$$[\text{Leu-Xaa}]_6 \text{ und } [\text{Xaa-Leu}]_6$$

$$[\text{Leu-Gly-Gly}]_4, [\text{Xaa-Leu-Xaa}]_4 \text{ und } [\text{Xaa-Xaa-Leu}]_4$$

$$[\text{Leu-Xaa-Xaa-Xaa}]_3, [\text{Xaa-Leu-Xaa-Xaa}]_3, [\text{Xaa-Xaa-Leu-Xaa}]_3 \text{ und } [\text{Xaa-Xaa-Xaa-Leu}]_3$$

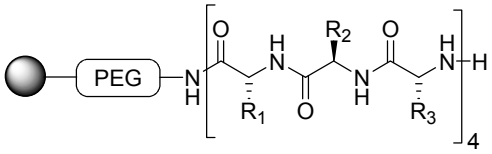
Damit wurden sowohl bestimmte relative Aminosäure-Folgen über die Peptidsequenz repetiert als auch die absoluten Positionen, die diese Aminosäuren im Peptid einnahmen, variiert, was besonders an den Termini von Interesse war. Dieses Schema wurde mit Glycin und *(S)*-Alanin (**Abb**. **4-16a** bis **c**), Aminoisobuttersäure (**Abb. 4-17a** bis **c**) und β-Alanin (**Abb. 4-18a** bis **c**) entwickelt . Da eine helikale Windung 3,7 Aminosäure-

einheiten umfasst, was nahe bei vier liegt, bedeutet dies auch, dass eine bestimmte räumliche Ordnung der Leucin-Seitenketten damit erzielt wurde. Die Anordnung der beiden Aminosäuren in Paaren lässt die Alkylgruppen eine Art doppelte Schraube bilden, wobei sich zwei Leucin-Einheiten in etwa gegenüberliegen, die Anordnung in Tripeln führt zur Ausbildung einer einzelnen schraubenartigen Verteilung der Alkylgruppen, und die Anordnung in Quadrupeln konzentriert die Alkylketten praktisch auf einer Helix-Seite. Der Abstand der $C_\gamma$-Atome benachbarter Leucin-Einheiten bleibt dabei vergleichsweise konstant und beträgt 0,67 nm, 0,64 nm und 0,66 nm.




**68a**, **69a**: $R_1$= $R_2$ = H, $CH_3$

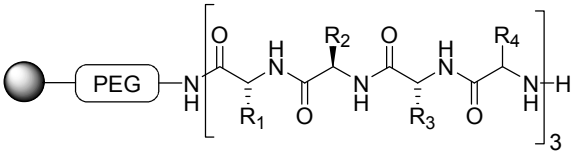
**68b**, **69b**: $R_2$= $R_1$= H, $CH_3$




**68c**, **69c**: $R_1$= $R_2$,$R_3$ = H, $CH_3$

**68d**, **69d**: $R_2$= $R_1$,$R_3$ = H, $CH_3$

**68e**, **69e**: $R_3$= $R_1$,$R_2$ = H, $CH_3$



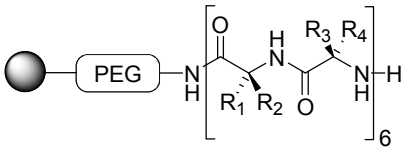

**68f**, **69f**: $R_1$= $R_2$,$R_3$,$R_4$ = H, $CH_3$

**68g**, **68g**: $R_2$= $R_1$,$R_3$,$R_4$ = H, $CH_3$

**68h**, **69h**: $R_3$= $R_1$,$R_2$,$R_4$ = H, $CH_3$

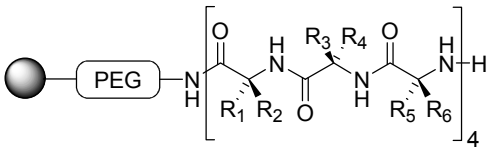
**68i**, **69i**: $R_4$= $R_1$,$R_2$,$R_3$ = H, $CH_3$

**Abb. 4-16a** bis **c**: Zu Vergleichszwecken wurden aus *(S)*-Leucin und Glycin bzw. *(S)*-Alanin verschiedene binäre Peptide aufgebaut, in denen der Gehalt des *(S)*-Leucins zugunsten der Partneraminosäure von 50 über 33 auf 25 Prozent abnahm. In Abb. **4-16a** (oben) ist ein Dodekamer aus [*(S)*-Leu-Xaa]-bzw [Xaa-*(S)*-Leu]-Einheiten dargestellt. In Abb. **4-16b** (mitte) ist Ähnliches für die Abfolgen [*(S)*-Leu-Gly-Gly], [Xaa-*(S)*-Leu-Xaa] und [Xaa-Xaa-*(S)*-Leu] beschrieben. In Abb. **4-16c** (unten) ergibt sich Analoges für die Abfolgen [*(S)*-Leu-Xaa-Xaa-Xaa], [Xaa-*(S)*-Leu-Xaa-Xaa], [Xaa-Xaa-*(S)*-Leu-Xaa] und [Xaa-Xaa-Xaa-*(S)*-Leu]. Für Xaa wurde entweder Glycin oder *(S)*-Alanin eingesetzt, folglich werden die Reste $R_n$ die keine Isobutylgruppe tragen, im Fall Glycin zu H und im Fall *(S)*-Alanin zu $CH_3$. Im Falle Glycin folgt daraus die Peptidreihe **68a** bis **i** und im Falle *(S)*-Alanin die Reihe **69a** bis **i**.




**70a**: $R_1$= $R_2$= H $R_3$,$R_4$= $CH_3$

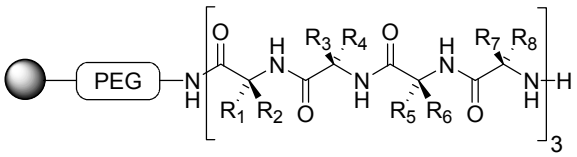
**70b**: $R_3$= $R_4$= H $R_1$,$R_2$= $CH_3$




**70c**: $R_1$= $R_2$= H $R_3$,$R_4$,$R_5$,$R_6$= $CH_3$

**70d**: $R_3$= $R_4$= H $R_1$,$R_2$,$R_5$,$R_6$= $CH_3$

**70e**: $R_5$= $R_6$= H $R_3$,$R_4$,$R_5$,$R_6$= $CH_3$



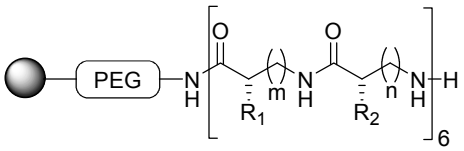

**70f**: $R_1$= $R_2$= H $R_3$,$R_4$,$R_5$,$R_6$,$R_7$,$R_8$= $CH_3$

**70g**: $R_3$= $R_4$= H $R_1$,$R_2$,$R_5$,$R_6$,$R_7$,$R_8$= $CH_3$

**70h**: $R_5$= $R_6$= H $R_1$,$R_2$,$R_3$,$R_4$,$R_7$,$R_8$= $CH_3$

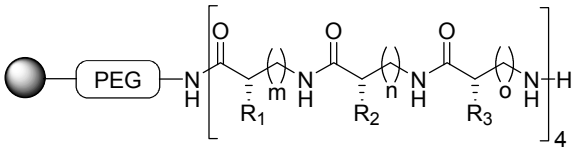
**70i**: $R_7$= $R_8$= H $R_1$,$R_2$,$R_3$,$R_4$,$R_5$,$R_6$= $CH_3$

**Abb. 4-17a** bis **c**: Zu Vergleichszwecken wurden aus *(S)*-Leucin und Aminoisobuttersäure verschiedene binäre Peptide **70a** bis **i** aufgebaut. Das Aufbauverfahren in **Abb. 4-17a** (oben), **4-17b** (mitte) und **4-17c** (unten) ist dem aus **Abb. 4-16a** bis **c** analog.




**71a**: $R_1$= $R_2$= H m=0, n=1

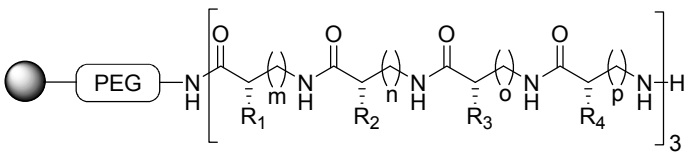
**71b**: $R_2$= $R_1$= H m=1, n=0




**71c**: $R_1$= $R_2$, $R_3$= H m=0, n,o =1

**71d**: $R_2$= $R_1$, $R_3$= H n=0, m,o=1

**71e**: $R_3$= $R_1$, $R_1$= H o=0, m,n =1




**71f**: $R_1$= $R_2$, $R_3$, $R_4$= H m=0, n,o,p =1

**71g**: $R_2$= $R_1$, $R_3$, $R_4$= H n=0, m,o, p=1

**71h**: $R_3$= $R_1$, $R_2$, $R_4$= H o=0, m,n,p =1

**71i** : $R_4$= $R_1$, $R_2$, $R_3$= H p=0, m,n,o =1

**Abb. 4-18a** bis **c**: Zu Vergleichszwecken wurden aus *(S)*-Leucin und β-Alanin verschiedene binäre Peptide **71a** bis **i** aufgebaut. Das Aufbauverfahren in **Abb. 4-18a** (oben), **4-18b** (mitte) und **4-18c** (unten) ist dem aus **Abb. 4-16a** bis **c** analog.

## 4.7 Steigerung der Leistungsfähigkeit des Leucin-Katalysators

Die Verbesserung eines für die Juliá-Colonna-Epoxidationsreaktion geeigneten, auf *(S)*-Leucin basierenden Peptids könnte durch die Insertion von β-Alanin-Einheiten in die Sequenz gelingen. Ausgehend von den Katalyseversuchen um die Peptid-Bibliothek **71a** bis **i** wurden nun die Variationen **71j** bis **s** aufgebaut So ergab sich eine Katalysatorbibliothek aus weiteren zehn festphasengebundenen Peptiden.

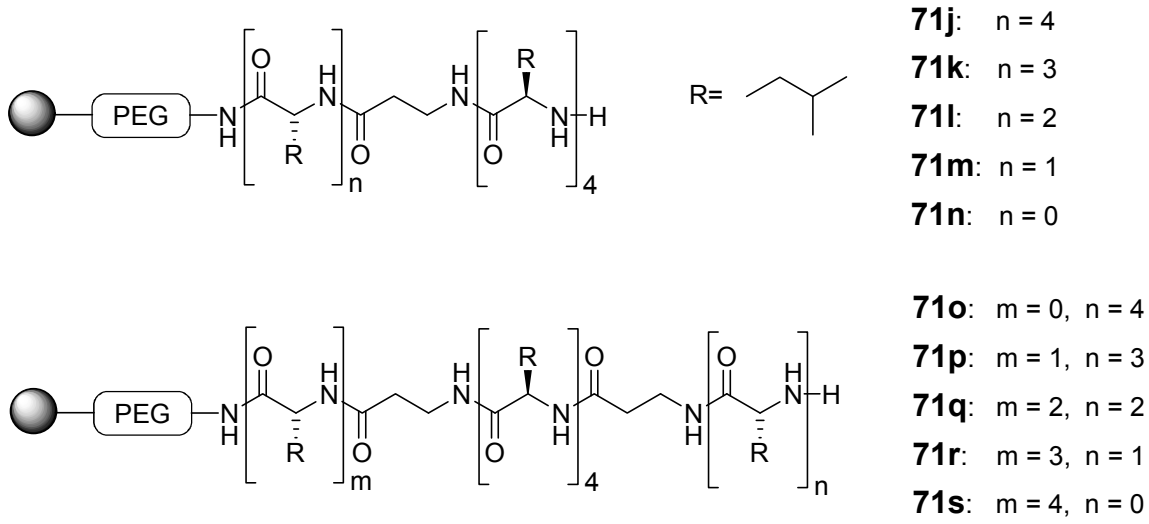



**Abb. 4-19**: Die Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Peptide **71j** bis **s**.

Diese Oligomere **71j** bis **s** wurden in Katalyseversuchen mit dem *(S)*-Leucin-Dekamer **26f** verglichen. Die Reaktion wurde über 24 Stunden hinweg beobachtet.

## 4.8 Spezielle Verbindungen

### 4.8.1 Synthese von *(E)*-Chalkon und Chalkonepoxid

Das zu den Epoxidationsversuchen benötigte *(E)*-Chalkon **1** ist kommerziell erhältlich und wurde durch Umkristallisation vom enthaltenen *(Z)*-Chalkon befreit. Das racemische Chalkonepoxid *rac*-**2** ist aus *(E)*-Chalkon in alkalischer methanolischer Lösung durch Zugabe von 35%igem Wasserstoffperoxid analysenrein darstellbar.

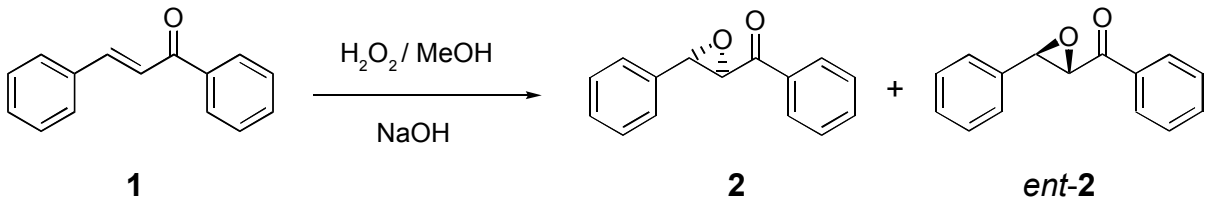
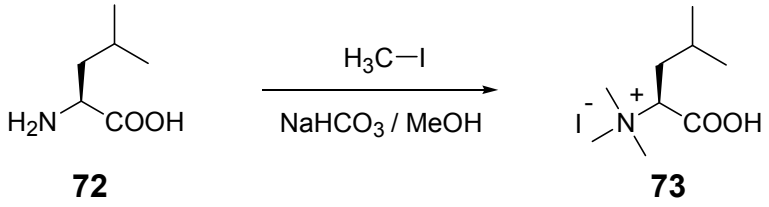



**Abb. 4-20**: Synthese von racemischem Chalkon-Epoxid *rac*-**2**.

### 4.8.2 Synthese von *(S)*-Leucin-Trimethylbetainiodid

*(S)*-Leucin-Trimethylbetainiodid[138] ist erhältlich, wenn man *(S)*-Leucin in methanolischer Lösung mit einem Überschuss an Methyliodid (also mehr als 3 eq) versetzt und Natriumhydrogencarbonat als Base zusetzt. Nach dem Ansäuern und Einengen wird das Betain aus dem Rückstand mit Ethanol eluiert.




**72** **73**

**Abb. 4-21**: Synthese von *(S)*-Leucin-Trimethylbetainiodid **73**.

### 4.8.3 Synthese von *(S)*-Carbamoyl-Leucin[139-142]

*(S)*-Carbamoyl-Leucin wird durch Eintrag von *(S)*-Leucin **72** in heißes Wasser von 60°C hergestellt, in das Kaliumcyanat im Überschuss gegeben wird. Die Reaktion hat keinen Einfluß auf das Stereozentrum, so dass enantiomerenreines *(S)*-Carbamoyl-Leucin entsteht. Die Ausbeute ist praktisch quantitativ.

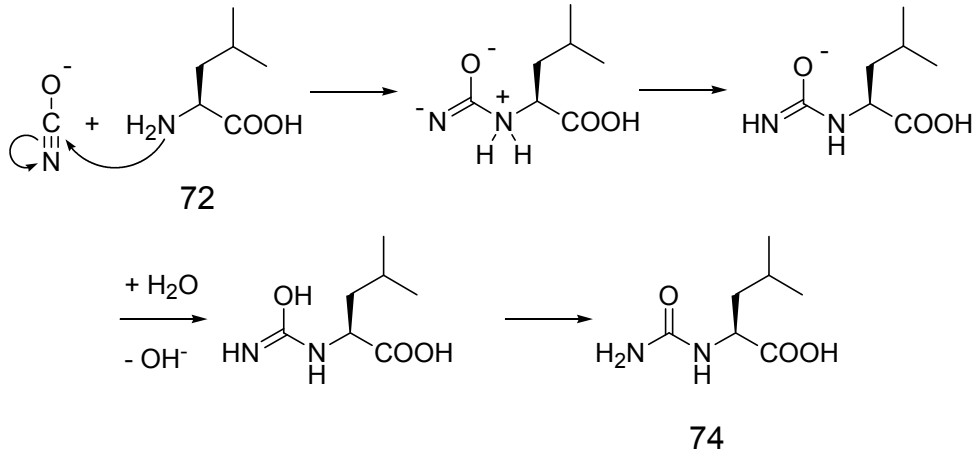
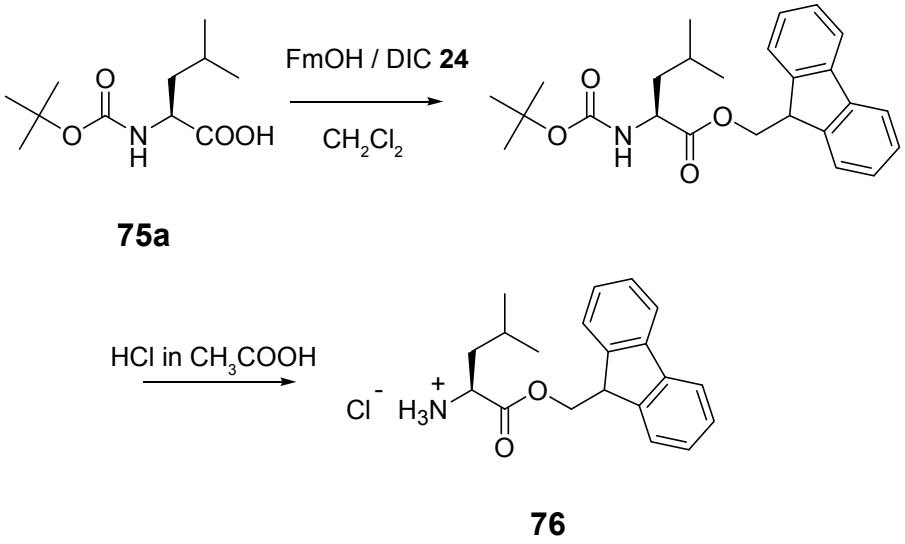



**Abb. 4-22**: Synthese von *(S)*-Carbamoyl-Leucin **74**.

Die Aminosäure greift nukleophil am Cyanat an. Das entstandene Addukt tautomerisiert und lagert ein Proton an, das es aus dem Wasser bezieht. Die Reaktionslösung wird deswegen im Laufe der Reaktion alkalisch (Natriumhydroxyd-Bildung).

### 4.8.4 Synthese von *(S)*-Leucin-O-Fluorenylmethylester Hydrochlorid

Der zur „inverse synthesis“ benötigte *(S)*-Leucin-O-Fluorenylmethylester **76** kann als Hydrochlorid aus Boc-*(S)*-Leucin **75a** hergestellt werden. Dazu wird **75a** zunächst durch Diisopropylcarbodiimid **24** unter Zugabe von Fluorenylmethanol in Dichlormethan verestert. Der entstandene Boc-*(S)*-Leucin-O-Fluorenylmethylester kann anschließend in 1,2molarer Salzsäure in Eisessig von der Boc-Gruppe entschützt werden.




**75a**

**76**

**Abb. 4-23**: Die Synthese von *(S)*-Leucin-O-Fluorenylmethylester Hydrochlorid

## 4.9 Allgemeine Anmerkungen zur Arbeitstechnik

Der Zeitaufwand für die parallele Synthese von Peptiden hängt im wesentlichen von der Anzahl der Kopplungsschritte ab; die Anzahl der synthetisierten Peptide hingegen ist von untergeordneter Bedeutung. Besonders ist das der Fall, wenn zur Synthese den Arbeitsablauf stark vereinfachende Techniken angewendet werden wie z.B. die Konfektion des Festphasenträgermaterials in IRORI-MacroKans®.

Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Peptide wurden deswegen in der Regel gruppenweise synthetisiert, wobei verschiedentlich auch Peptidsequenzen für unterschiedliche Zwecke gemeinsam hergestellt wurden.

# 5 Durchführung und Ergebnisse

## 5.1 Versuche mit Leucin-Oligomeren

### 5.1.1 Synthese von Leucin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$®

Die Synthese umfasste festphasengebundene *(S)*-Leucin-Oligomere im Längenintervall von einer bis 20 Aminosäureeinheiten. Die Realisierung dieser Synthese stützte sich auf die Fmoc/PyBOP-Technik.

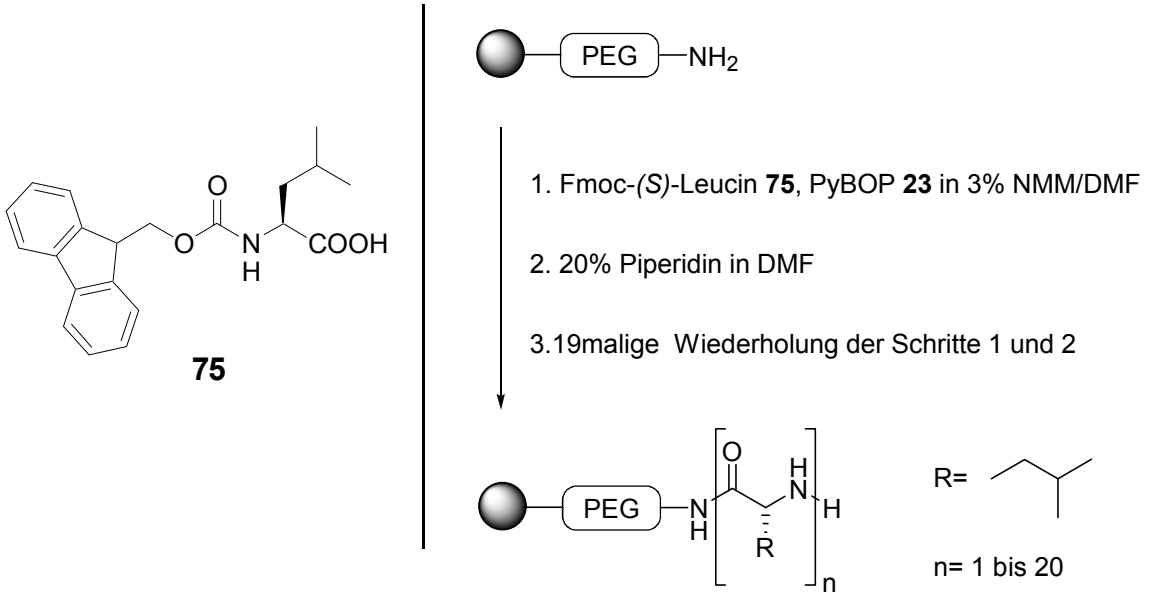
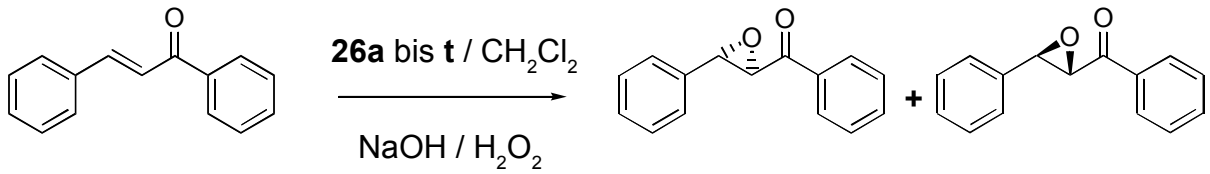



**Abb. 5-1**: Synthese der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucinoligomere der Länge 1 bis 20 **26a** bis **t**.

Die Synthese erfolgte parallel mit 20 in Merryfield-Synthesegefäßen eingewogenen Tentagel-$NH_2$®-Mengen von jeweils 250 mg. Nach jedem Reaktionsschritt wurde das fertiggestellte Peptid als Inhalt eines der Gefäße entnommen. Auf diese Weise entstand eine Sequenz von festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Oligomeren von einer bis 20 Aminosäureeinheiten Länge **26a** bis **t**. Die einzelnen Schritte wurde hinsichtlich der Fmoc-Abspaltung auf ihre Ausbeute UV-spektrometrisch bei 301 nm untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Reaktionsschritte stets mit einer Ausbeute von mindestens 94 Prozent und zumeist mit mehr als 97 Prozent erfolgten. Das Material wurde unter Tiefkühlbedingungen gelagert.

### 5.1.2 Epoxidation mit Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Leucin-Oligomeren

Um die katalytische Aktivität in Umsatz und Enantioselektivität festzustellen, wurden jeweils 0,0219 mmol der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere **26a** bis **t** mit jeweils 40,0 mg (= 0,192 mmol) *(E)*-Chalkon 1 zu dem Enantiomerenpaar des 1-Phenyl-1-(2*R*,3*S*)-3-phenyloxiranylmethanon **2** und 1-Phenyl-1-(2*S*,3*R*)-3-phenyloxiranylmethanon *ent*-**2** epoxidiert. Dazu diente die *allgemeine Arbeitsvorschrift A*:




**1** **2** *ent*-**2**

**Abb. 5-2**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon mittels Tentagel-$NH_2$®-gebundener *(S)*-Leucin-Oligomere der Länge 1 bis 20 (**26a** bis **t**)

***Allgemeine Arbeitsvorschrift A***

Die Reaktion fand in Reagenzgläsern von 1 cm Durchmesser und 10 cm Länge mit Stopfen statt. Als Lösungsmittel wurden 1,6 ml Dichlormethan verwendet, als Oxidationsmittel wurden 2 ml einer Lösung aus 1,14 ml Wasserstoffperoxid (35 %ige wässrige Lösung) und 0,86 ml Natronlauge (24 %ige Lösung in Wasser) zugefügt. Die Ansätze wurden temperiert bei 20°C und mit einem Rührstab von 3 x 10 mm Abmessung intensiv bei 1200 rpm 24 Stunden unter Lichtausschluss gerührt. Die Wahl des Lösungsmittels Dichlormethan erfolgte aus mehreren Gründen: zum einen war bereits bekannt, dass Dichlormethan ein geeignetes Lösungsmittel ist; zum zweiten tendiert es nach Abstellen des Rührers zur raschen Entmischung und führt nicht, wie mitunter Toluol, zur Emulsionsbildung; zum dritten schwimmen die Katalysatorbeads auf der Dichlormethanphase, aber nicht auf der wässrigen Phase, wodurch sich die Tendenz ergibt, dass sich die beads an der Phasengrenze beider Flüssigkeiten aufhielten. Nach 24 Stunden wurden jeweils 20,0 µl der organischen Phase entnommen und auf jeweils 1,0 ml Dichlormethan gegeben. Diese Lösungen wurden unverzüglich hpl-chromatographisch analysiert. Dazu diente eine Säule vom Typ Merck (*S,S*)-Whelk O1; als mobile Phase dienten Hexan (80%)und Isopropanol (20%) bei einem Fluss von 0,75 ml pro Minute. Dieses Verfahren wurde als *Allgemeine Arbeitsvorschrift A* bei allen folgenden Versuchen angewendet.

Die einzelnen Ansätze zeigten überwiegend ein reges katalytisches Verhalten, das mit jenem des Poly-*(S)*-Leucins vergleichbar ist. Überraschenderweise fanden sich schon ab dem Tetramer große Umsätze und eine beachtliche enantioselektive Induktion; ab

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte | | Fehler | | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] | | |
| 1mer | **26a** | 0,9 | 3,9 | 0,3 | 10,9 | 0,1 | 0,0031 |
| 2mer | **26b** | 0,7 | 14,4 | 0,1 | 10,6 | 0,1 | 0,0026 |
| 3mer | **26c** | 4,2 | 66,8 | 1,2 | 15,4 | 0,4 | 0,0154 |
| 4mer | **26d** | 34,7 | 91,9 | 9,1 | 4,0 | 3,0 | 0,1267 |
| 5mer | **26e** | 54,1 | 96,9 | 6,2 | 1,5 | 4,7 | 0,1976 |
| 6mer | **26f** | 29,9 | 96,3 | 8,1 | 3,0 | 2,6 | 0,1093 |
| 7mer | **26g** | 30,4 | 98,0 | 10,8 | 0,5 | 2,7 | 0,1112 |
| 8mer | **26h** | 46,3 | 97,1 | 12,8 | 1,8 | 4,1 | 0,1693 |
| 9mer | **26i** | 47,9 | 98,1 | 5,1 | 0,9 | 4,2 | 0,1752 |
| 10mer | **26j** | 52,2 | 98,4 | 13,9 | 0,9 | 4,6 | 0,1906 |
| 11mer | **26k** | 73,0 | 97,7 | 4,3 | 0,2 | 6,4 | 0,2669 |
| 12mer | **26l** | 76,4 | 97,8 | 6,1 | 0,2 | 6,7 | 0,2791 |
| 13mer | **26m** | 87,6 | 98,1 | 4,0 | 0,2 | 7,7 | 0,3203 |
| 14mer | **26n** | 95,6 | 98,0 | 0,6 | 0,1 | 8,4 | 0,3495 |
| 15mer | **26o** | 95,2 | 98,1 | 1,3 | 0,2 | 8,4 | 0,3480 |
| 16mer | **26p** | 97,9 | 98,1 | 1,7 | 1,7 | 8,6 | 0,3579 |
| 17mer | **26q** | 99,0 | 98,1 | 0,4 | 1,2 | 8,7 | 0,3620 |
| 18mer | **26r** | 98,5 | 98,4 | 0,1 | 0,1 | 8,6 | 0,3598 |
| 19mer | **26s** | 93,1 | 97,8 | 1,8 | 0,1 | 8,2 | 0,3402 |
| 20mer | **26t** | 99,9 | 99,2 | 0,0 | 0,2 | 8,8 | 0,3652 |

**Tab. 5-1**: Ergebnisse der Epoxidation von *(E)*-Chalkon mittels Tentagel-$NH_2$®-gebundener *(S)*-Leucin-Oligomere der Länge 1 bis 20 (**26a** bis **t**). Der Enantiomerenüberschuss ist auf das Enantiomer **2**, 1-Phenyl-1-(2*R*,3*S*)-3-phenyloxiranylmethanon, bezogen.

dem Pentamer erreichte der Enantiomerenüberschuss sein Maximum, während der Umsatz ab dem Tetradekamer über 90 Prozent lag. Interessanterweise ergab auch das Trimer bereits einen leichten Umsatz und eine deutliche enantioselektive Induktion (**Tab. 5-1**). Jeder Versuch wurde doppelt ausgeführt, von jedem Ansatz wurden zwei Messungen durchgeführt. Angegeben sind die Mittelwerte des Umsatzes und Enantiomerenüberschusses. Der Enantiomerenüberschuss ist hierbei auf das Enantiomer **2**, 1-Phenyl-1-(2*R*,3*S*)-3-phenyloxiranylmethanon, bezogen. Der angegebene Fehler ergibt sich durch Mittelung des Betrages der Differenzen zwischen größtem und kleinstem Messwert in Bezug zum Mittelwert des Messwertes. Die *Turnover number* ermittelt sich als Quotient der Stoffmengen von Substrat und Katalysator, multipliziert mit dem Umsatzbruchteil; die *Turnover frequency* ist der Quotient der *Turnover number* und der Versuchszeit von 24 Stunden. Sie besitzt die Einheit $h^{-1}$. Die im folgenden durchgeführten Versuche sind analog dokumentiert.

### 5.1.3 Synthese von Leucin-Oligomeren an AM-Harz

Die Synthese umfasste festphasengebundene *(S)*-Leucin-Oligomere im Längenintervall von einer bis 20 Aminosäureeinheiten zu Vergleichszwecken mit den Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Oligomeren. Die Durchführung der Synthese stützte sich auf die Fmoc/ PyBOP-Technik.

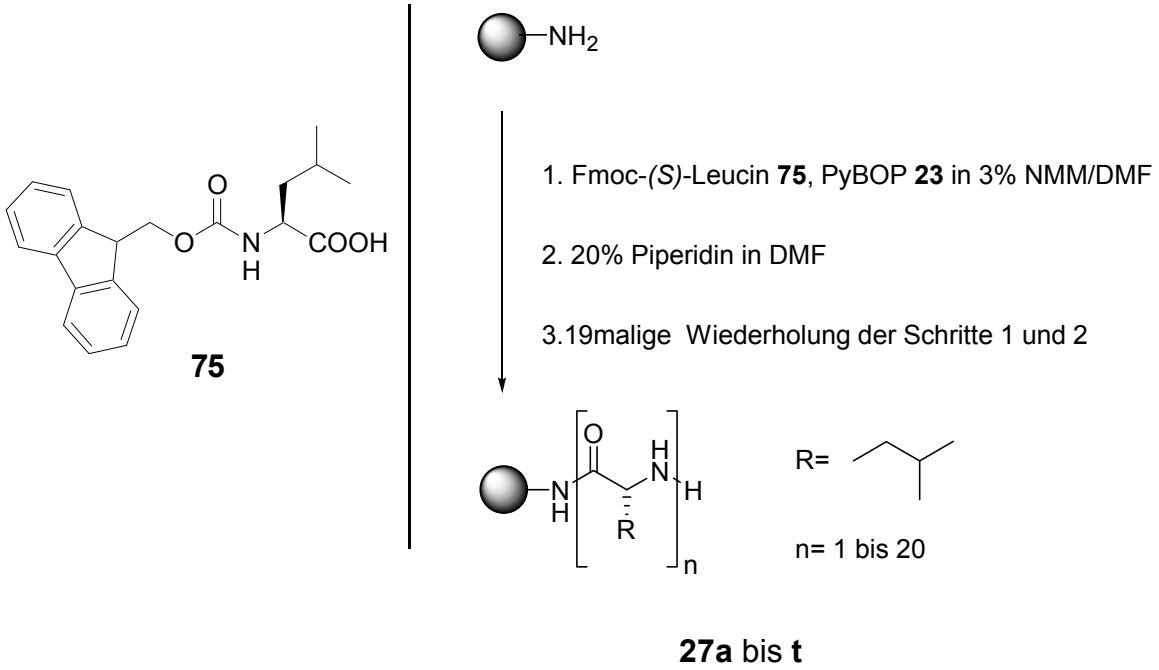


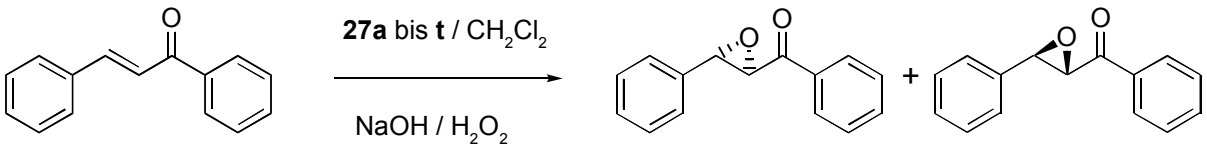

**Abb. 5-3**: Synthese der Aminomethylharz-gebundenen Oligomere der Länge 1 bis 20 **28a** bis **t**

Die Synthese erfolgte in 20 MacroKans® (Hersteller: IRORI), in denen jeweils 100,0 mg Aminomethyl-Harz (Hersteller: Rapp, Beladung 1,1 mmol/g ) vorgelegt wurden. Die 20 Cans wurden gemeinsam der Kupplungs- und Abspaltungsprozedur unterzogen; nach jedem Reaktionsschritt wurde das fertiggestellte Peptid entnommen. Auf diese Weise entstand eine Sequenz von festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Oligomeren von einer bis 20 Aminosäureeinheiten Länge. Die einzelnen Schritte wurden hinsichtlich der Fmoc-Abspaltung auf ihre Ausbeute UV-spektrometrisch untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Reaktionsschritte mit einer Ausbeute von mehr als 97 Prozent erfolgten.

Die zur Synthese herangezogenen MacroKans® stellen eine sinnvolle Alternative zu den Merryfield-Reaktionsgefäßen dar. Nach der „Teebeutelmethode“ werden hier die Träger-beads in perforierten Gefäßen aus inertem Kunststoffmaterial vorgelegt, wobei die Perforation engmaschiger ist als der Durchmesser der beads. Durch Zugabe eines glasverkapselten Radiofrequenz-Tags und mit Hilfe der Auslesestation des Accutag-100-Systems® der Firma Irori kann das jeweilige Harzvolumen physikalisch adressiert werden. Die Parallelsynthese auch vieler verschiedener Cans ist so möglich.

### 5.1.4 Epoxidation mit AM-Harz-gebundenen Leucin-Oligomeren

Die Aminomethylharz-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere **27a** bis **t** wurden nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (5.1.2) auf ihre katalytische Eigenschaft hin untersucht.




**1** **2** ***ent*-2**

**Abb. 5-4**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon mittels der Aminomethylharz-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere der Länge 1 bis 20 (**27a** bis **t**)

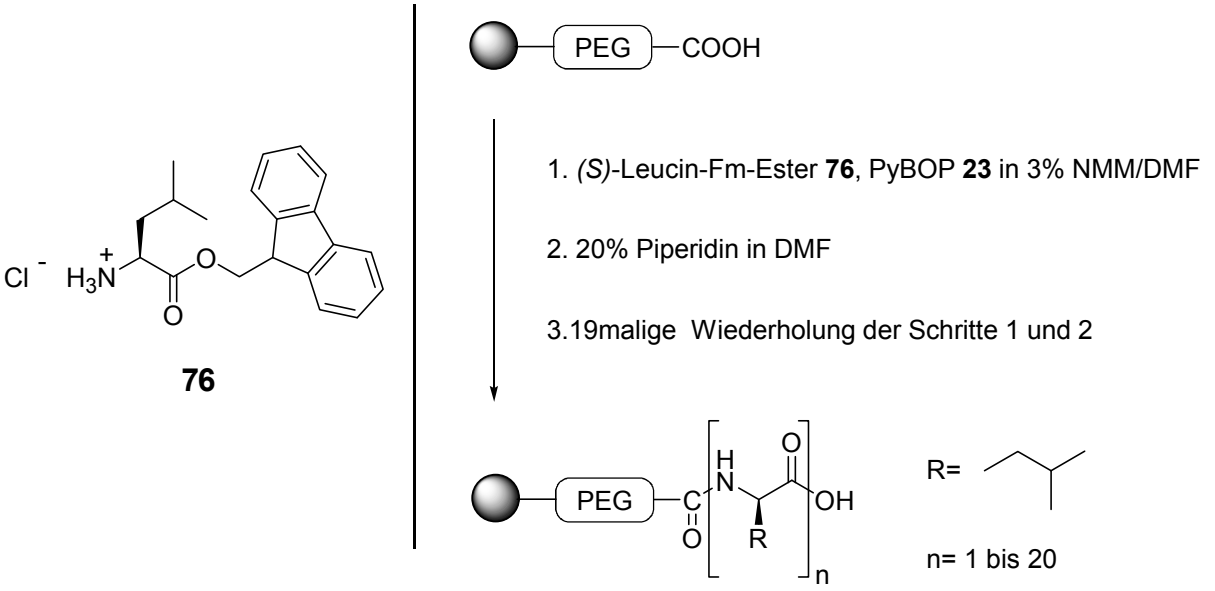
Die Serie von Epoxidationsversuchen erbrachte das folgende Ergebnis (**Tab. 5-2**).

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte Umsatz [%] | Mittelwerte ee [%] | Fehler [+/-] Umsatz [%] | Fehler [+/-] ee [%] | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1mer | **27a** | 0,9 | 5,1 | 0,1 | 6,0 | 0,1 | 0,0034 |
| 2mer | **27b** | 0,2 | 11,1 | 0,0 | 13,9 | 0,0 | 0,0009 |
| 3mer | **27c** | 0,7 | 54,5 | 0,0 | 5,3 | 0,1 | 0,0025 |
| 4mer | **27d** | 1,2 | 40,0 | 0,1 | 2,9 | 0,1 | 0,0045 |
| 5mer | **27e** | 4,7 | 87,2 | 0,1 | 1,1 | 0,4 | 0,0172 |
| 6mer | **27f** | 2,4 | 87,4 | 0,1 | 1,0 | 0,2 | 0,0088 |
| 7mer | **27g** | 6,5 | 92,6 | 0,1 | 0,5 | 0,6 | 0,0239 |
| 8mer | **27h** | 10,0 | 91,0 | 0,3 | 0,4 | 0,9 | 0,0364 |
| 9mer | **27i** | 11,0 | 96,3 | 0,1 | 0,5 | 1,0 | 0,0402 |
| 10mer | **27j** | 4,9 | 93,4 | 0,1 | 0,8 | 0,4 | 0,0178 |
| 11mer | **27k** | 12,8 | 95,3 | 0,1 | 0,2 | 1,1 | 0,0466 |
| 12mer | **27l** | 16,5 | 95,3 | 0,2 | 0,7 | 1,5 | 0,0604 |
| 13mer | **27m** | 18,6 | 97,1 | 0,1 | 0,4 | 1,6 | 0,0679 |
| 14mer | **27n** | 20,6 | 97,7 | 0,2 | 0,3 | 1,8 | 0,0752 |
| 15mer | **27o** | 18,8 | 97,7 | 0,2 | 0,5 | 1,6 | 0,0686 |
| 16mer | **27p** | 17,4 | 98,3 | 0,2 | 0,4 | 1,5 | 0,0634 |
| 17mer | **27q** | 28,8 | 98,0 | 0,3 | 0,6 | 2,5 | 0,1052 |
| 18mer | **27r** | 17,9 | 97,7 | 0,2 | 0,1 | 1,6 | 0,0654 |
| 19mer | **27s** | 16,7 | 97,7 | 0,1 | 0,3 | 1,5 | 0,0609 |
| 20mer | **27t** | 33,2 | 98,4 | 0,4 | 0,2 | 2,9 | 0,1212 |

**Tab. 5-2**: Ergebnisse der Epoxidation von *(E)*-Chalkon mittels der Aminomethylharz-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere der Länge 1 bis 20 (**27a** bis **t**).

### 5.1.5 Synthese von Leucin-Oligomeren an Tentagel-COOH®

Die Synthese umfasste festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere im Längenintervall von einer bis 20 Aminosäureeinheiten. Die Realisierung der Synthese stützte sich auf die Fm/PyBOP-Technik.




**76**

**28a** bis **t**

**Abb. 5-5**: Synthese der Tentagel-COOH®-gebundenen *(S)*-Leucinoligomere der Länge 1 bis 20 **28a** bis **t**

Die Synthese erfolgte in 20 MacroKans®, in denen jeweils 250,0 mg Tentagel-COOH® (Hersteller: Rapp, Beladung 0,240 mmol/g) vorgelegt wurden. Die 20 Cans wurden gemeinsam der Kupplungs- und Abspaltungsprozedur unterzogen; nach jedem Reaktionsschritt wurde das fertiggestellte Peptid entnommen. Auf diese Weise entstand eine Sequenz von festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Oligomeren von einer bis 20 Aminosäureeinheiten Länge. Die einzelnen Schritte wurden auf die Ausbeute der Fm-Abspaltung UV-spektrometrisch bei 301 nm untersucht. Die Reaktionsschritte erfolgten stets mit einer Ausbeute von mehr als 97 Prozent. Eine Hydrolyse der Peptide und die gaschromatographische Untersuchung des Hydrolysats ergab keinen Hinweis auf Racemisierung der Aminosäure-Einheiten.

Die Synthese von Peptiden in N-C-Richtung basierte auf einer modifizierten Vorschrift von E. Bayer, B. Henkel und L. Zhang[131], die die Fm-Technologie, also die Verwendung von Fluorenylmethyl-O-Estern der Aminosäuren unter Berücksichtigung der Racemisierungseigenschaften diverser Aminosäuren einführt. Die Racemisierung alkylsubstituierter Aminosäuren ist dabei eher vernachlässigbar. Als Kopplungsreagenz wurde aber statt TBTU, i.e. 2-(1-*H*-Benzotriazol-1-yl-)1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat, wie gewöhnlich PyBOP **23** verwendet. Die Racemisierungstendenz der in N-C-Richtung aufgebauten Peptide durch PyBOP-ähnliche Kopplungsreagentien ist bei alkylsubstituierten Aminosäuren allgemein nicht stark ausgeprägt[133].

### 5.1.6 Epoxidation mit Tentagel-COOH®-gebundenen Leucin-Oligomeren

Die Tentagel-COOH®-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere **28a** bis **t** wurden nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (5.1.2) auf ihre katalytische Eigenschaft hin untersucht.

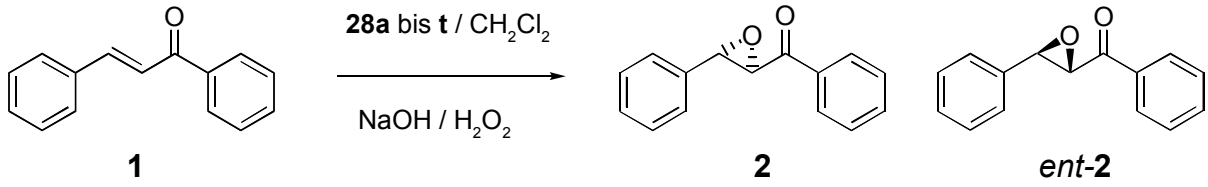



**Abb. 5-6**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon mittels der Tentagel-COOH®-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere der Länge 1 bis 20 (**28a** bis **t**)

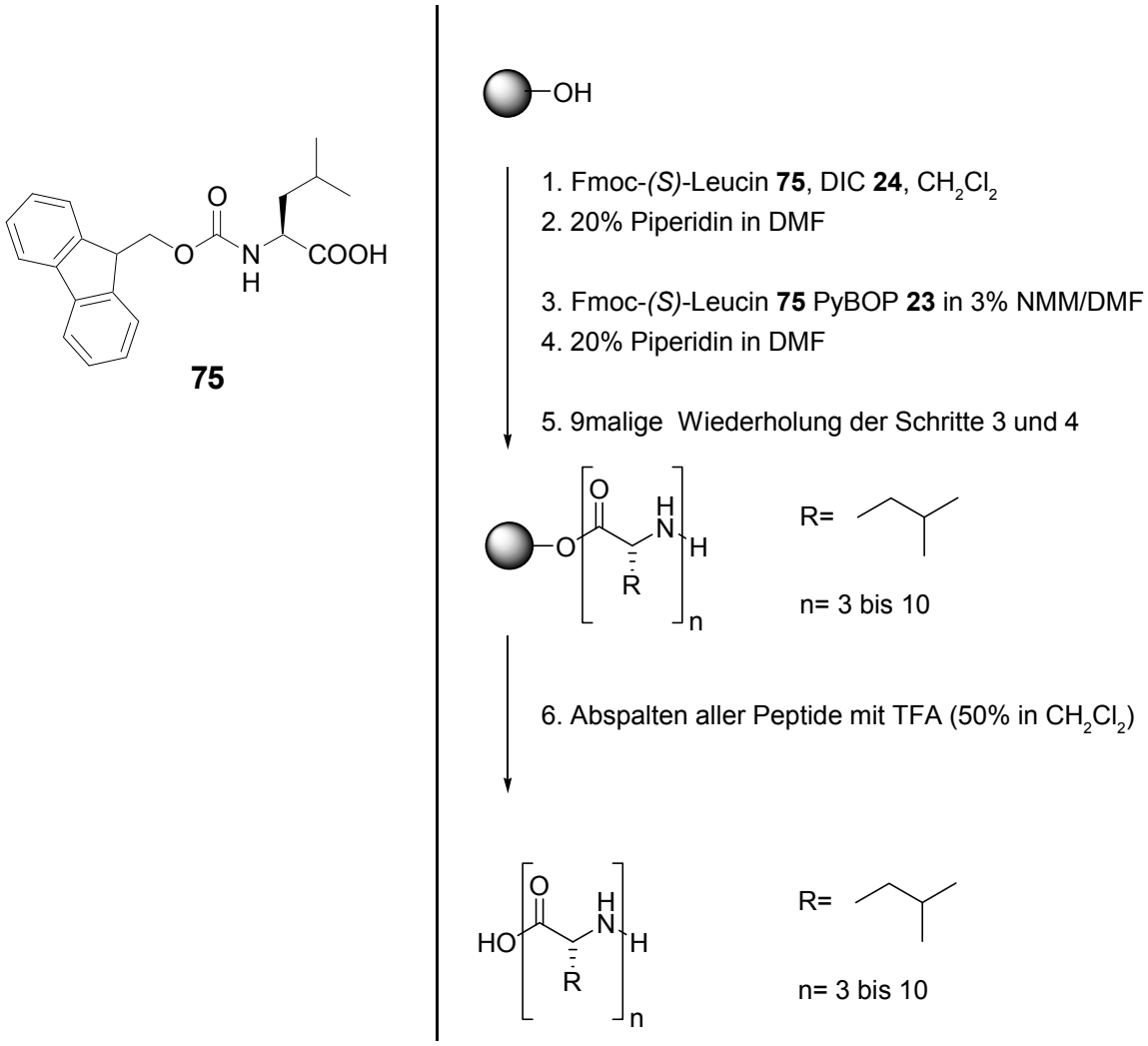
Die Serie von Epoxidationsversuchen erbrachte das folgende Ergebnis (**Tab. 5-3**).Die *(S)*-Leucin-Oligomere mit freiem C-Terminus sind katalytisch inaktiv; weder erzielen sie größere Umsätze noch entfalten sie eine merkliche Enantioselektivität.

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte | | Fehler | | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] | | |
| 0mer | - | 2,6 | -1,4 | -1,0 | 1,8 | - | - |
| 1mer | **28a** | 7,0 | -1,5 | 0,1 | 0,6 | 0,6 | 0,0255 |
| 2mer | **28b** | 3,2 | 5,7 | 0,3 | 3,2 | 0,3 | 0,0118 |
| 3mer | **28c** | 1,8 | 1,0 | 0,1 | 1,5 | 0,2 | 0,0065 |
| 4mer | **28d** | 1,2 | 7,4 | 0,1 | 0,8 | 0,1 | 0,0044 |
| 5mer | **28e** | 2,0 | 7,5 | 0,1 | 1,2 | 0,2 | 0,0072 |
| 6mer | **28f** | 3,8 | 3,6 | 0,1 | 1,1 | 0,3 | 0,0138 |
| 7mer | **28g** | 3,2 | 2,5 | 0,1 | 1,4 | 0,3 | 0,0119 |
| 8mer | **28h** | 2,2 | 6,8 | 0,1 | 2,2 | 0,2 | 0,0080 |
| 9mer | **28i** | 6,0 | 5,5 | 0,1 | 0,7 | 0,5 | 0,0218 |
| 10mer | **28j** | 3,2 | 3,6 | 0,1 | 0,6 | 0,3 | 0,0117 |
| 11mer | **28k** | 2,6 | 6,9 | 0,0 | 1,0 | 0,2 | 0,0096 |
| 12mer | **28l** | 0,1 | 10,5 | 0,0 | 37,9 | 0,0 | 0,0003 |
| 13mer | **28m** | 2,5 | 9,8 | 0,0 | 0,4 | 0,2 | 0,0092 |
| 14mer | **28n** | 2,4 | 11,7 | 0,1 | 0,8 | 0,2 | 0,0087 |
| 15mer | **28o** | 5,5 | 1,8 | 0,0 | 0,5 | 0,5 | 0,0199 |
| 16mer | **28p** | 3,1 | 3,0 | 0,1 | 0,1 | 0,3 | 0,0113 |
| 17mer | **28q** | 4,3 | 3,8 | 0,2 | 0,7 | 0,4 | 0,0158 |
| 18mer | **28r** | 3,0 | 4,9 | 0,8 | 2,6 | 0,3 | 0,0111 |
| 19mer | **28s** | 2,0 | 6,7 | 0,1 | 2,5 | 0,2 | 0,0074 |
| 20mer | **28t** | 1,5 | 2,3 | 0,0 | 3,6 | 0,1 | 0,0055 |

**Tab. 5-3**: Ergebnisse der Epoxidation von *(E)*-Chalkon mittels der Tentagel-COOH®-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere der Länge 1 bis 20 (**28a** bis **t**). Als 0mer gilt Tentagel-COOH®.

### 5.1.7 Synthese von Leucin-Oligomeren an Wang-Harz und Abspaltung

Die Synthese von monodispersen freien *(S)*-Leucin-Oligomeren ließ sich einfach durch die Festphasentechnologie an Wang-Harz und anschließende Abspaltung der Peptide realisieren. Es wurden Oligomere von einer bis 10 Aminosäureeinheiten Länge aufgebaut. Die Realisierung der Synthese stützte sich auf die Fmoc/PyBOP-Technik.




**75**

**29c** bis **j**

**Abb. 5-7**: Synthese der Wang-Harz-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere der Länge 3 bis 10 und Abspaltung der freien Peptide **29c** bis **j**.

Die Synthese erfolgte in zehn MacroKans®, in denen jeweils 1000,0 mg Wang-Harz (Hersteller Rapp, 0,250 mmol/g Beladung) vorgelegt wurden. Die 10 Cans wurden gemeinsam der Kupplungs- und Abspaltungsprozedur unterzogen. Die erste Kupplung an die Hydroxylfunktion des Wang-Harz wurde mit Diisopropylcarbodiimid **24** durchgeführt, alle folgenden mit PyBOP **23**. Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe erfolgte stets durch Piperidin (20% in DMF). Ab dem dritten Schritt wurde nach der Abspaltung

jeweils ein Can mit fertiggestelltem Peptid entnommen. Auf diese Weise entstand eine Bibliothek von festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Oligomeren von drei bis 10 Aminosäureeinheiten Länge. Die Ausbeute der Fmoc-Abspaltung wurde über die einzelnen Schritte UV-spektrometrisch bei 301 nm untersucht. Die Reaktionsschritte erfolgten stets mit einer Ausbeute von mehr als 97 Prozent.

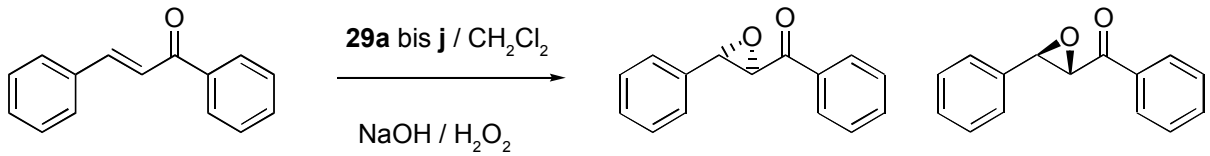
Anschließend wurden die Cans einzeln mit Trifluoressigsäure (50% in Dichlormethan) behandelt, um die Peptide abzuspalten. Durch Auffüllen der Volumina mit Diethylether auf 500 ml konnten die Peptide ausgefällt werden. Die Löslichkeit der Peptide ist deutlich längenabhängig. Das Trimer konnte nicht isoliert werden, während Okta-, Nona- und Dekamer praktisch quantitativ ausfielen.

Von den freien Peptiden wurden Massenspektren via Elektrospray-Ionisation nach Lösen in Hexafluorisopropanol gewonnen, die die erwarteten Molekülionen lieferten.

Circulardichroismus-spektrographische Messungen der frisch gefällten Peptide in reinem Wasser ergaben zwischen 183 und 280 nm Hinweise darauf, dass die kürzeren Oligomere bis zum Pentamer eher ungeordnet vorliegen und die höheren Oligomere ab dem Hexamer eher als β-Faltblatt. Ähnliches berichten G. Bonora, M. Palumbo, S. Da Rin und C. Toniolo[142]. Nach kurzer Zeit setzte ein Aggregationsprozess ein, und das Peptid fiel als voluminöser Niederschlag aus.

### 5.1.8 Epoxidation mit freien *(S)*-Leucin-Oligomeren

Die freien *(S)*-Leucin-Oligomere **29d** bis **j** sowie, zur Komplettierung der Reihe, *(S)*-Leucin **29a** (Hersteller: Merck) und *(S)*-Leucin-Dimer **29b** und -Trimer **29c** (Hersteller: Bachem), wurden nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (5.1.2) auf ihre katalytische Eigenschaft hin untersucht.




**1** **2** ***ent*-2**

**Abb. 5-8**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon mit freien *(S)*-Leucin-Oligomere der Länge 1 bis 10 (**29a** bis **j**).

Die Serie von Epoxidationsversuchen erbrachte das folgende Ergebnis (**Tab. 5-5**). Ab dem Pentamer setzt eine sich von der Hintergrundreaktion sanft abhebende Enantioselektivität ein. Der Umsatz stieg ab dem Hexamer auf etwa fünf Prozent und erreichte mit dem Dekamer rund 13 Prozent. Die Enantioselektivität stieg zügig auf 56 Prozent an.

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte Umsatz [%] | Mittelwerte ee [%] | Fehler [+/-] Umsatz [%] | Fehler [+/-] ee [%] | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - | - | 0,4 | -1,1 | 0,1 | 1,6 | - | - |
| 1mer | **29a** | 0,6 | -1,6 | 0,1 | 2,8 | 0,1 | 0,0022 |
| 2mer | **29b** | 0,4 | -1,5 | 0,0 | 6,4 | 0,0 | 0,0016 |
| 3mer | **29c** | 1,6 | -3,6 | 0,1 | 2,8 | 0,1 | 0,0059 |
| 4mer | **29d** | 0,9 | -1,3 | 0,1 | 3,9 | 0,1 | 0,0031 |
| 5mer | **29e** | 1,9 | 12,1 | 0,2 | 4,0 | 0,2 | 0,0068 |
| 6mer | **29f** | 4,9 | 11,5 | 0,1 | 0,5 | 0,4 | 0,0178 |
| 7mer | **29g** | 4,2 | 11,3 | 0,1 | 2,0 | 0,4 | 0,0155 |
| 8mer | **29h** | 5,4 | 13,3 | 0,2 | 1,1 | 0,5 | 0,0199 |
| 9mer | **29i** | 8,0 | 39,1 | 0,2 | 1,4 | 0,7 | 0,0291 |
| 10mer | **29j** | 12,9 | 56,0 | 0,5 | 1,0 | 1,1 | 0,0473 |

**Tab. 5-4**: Ergebnisse der Epoxidation von *(E)*-Chalkon mittels freien *(S)*-Leucin-Oligomere der Länge 1 bis 10 (**30a** bis **j**). Es lief eine Blindprobe ohne Peptid mit.

### 5.1.9 Synthese von $PEG_{5000}$-gebundenen Leucin-Oligomeren

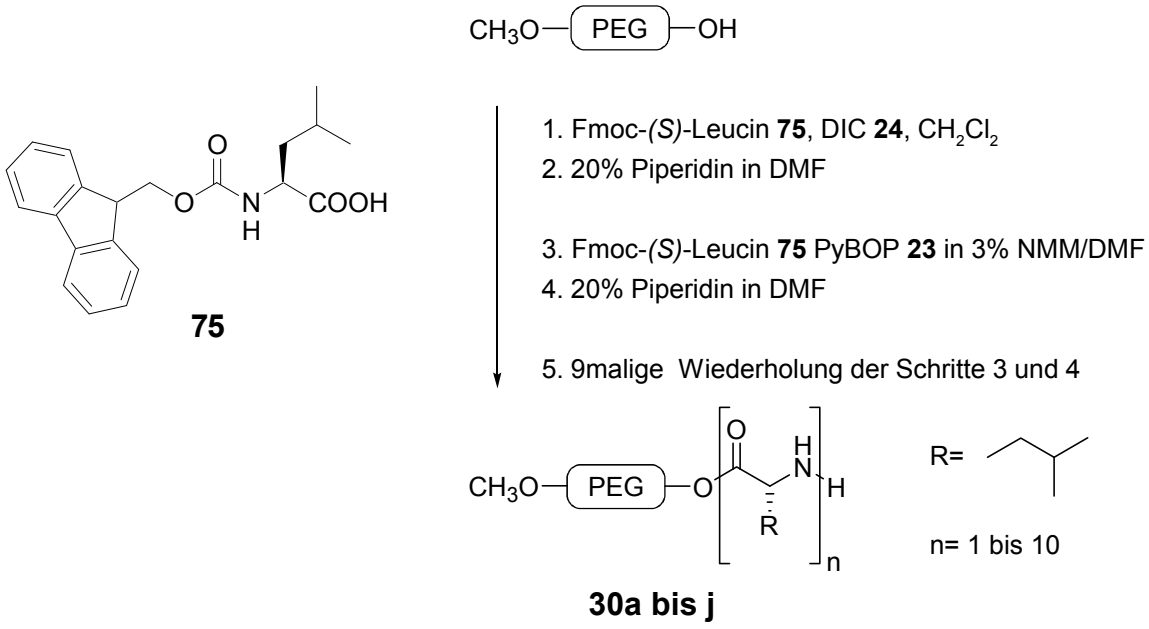



**Abb. 5-9** Synthese der $PEG_{5000}$-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere der Länge 1 bis 10 **30a** bis **j**.

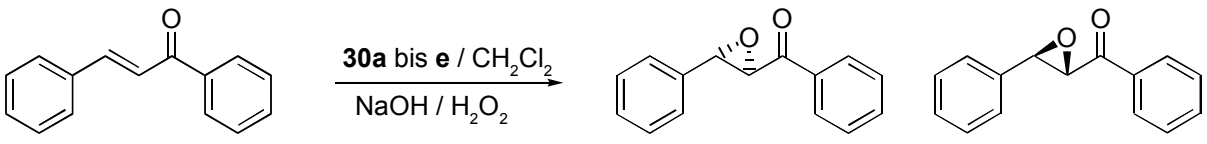
Zur Synthese löslicher Peptide bietet sich die Flüssigphasensynthese an, in deren Verlauf die an sich schwerlöslichen Peptide an einen löslichen Träger, in diesem Falle Polyethylenglycol, angeknüpft werden. Dabei ist es notwendig, dass sich dieses ange-

knüpfte Peptid allerdings zumindest in einigen Lösungsmitteln nur schwer löst, da dadurch eine einfache Aufarbeitung im Reaktionsverlauf durch Umfällung oder Umkristallisation möglich wird. Polyethylenglycol ab etwa 3000 Dalton Masse besitzt die Eigenschaft, sich in Diethylether nicht zu lösen. Bevorzugt werden daher Polyethylenglycole mit etwa 5000 Dalton, die zudem auf einer Seite eine Methoxyfunktion tragen. Dieses Monomethoxypolyethylenglycol-5000 (hier: $PEG_{5000}$) kam zum Einsatz.

Ausgehend von 5,0 g Monomethoxy-$PEG_{5000}$ wurde zunächst durch Anknüpfung einer *(S)*-Leucin-Einheit am Hydroxylgruppe mittels Diisopropylcarbodiimid in Dichlormethan das entsprechende (S)-Leucin-$PEG_{5000}$-Monomer erzeugt. Danach wurden mit PyBOP in DMF weitere *(S)*-Leucin-Einheiten angefügt. Es wurde mit Fmoc-geschütztem *(S)*-Leucin gearbeitet und die Abspaltung der Schutzgruppe jeweils durch Zugabe von Piperidin (20% in DMF) realisiert. Aus den Lösungen wurde das jeweilige $PEG_{5000}$-*(S)*-Leucin-Oligomer mittels Zugabe von Ether auf einen Liter praktisch quantitativ ausgefällt. Von den nach dem Abspaltungsschritt einmal umkristallisierten $PEG_{5000}$-gebundenen Oligomeren wurde nach jedem Kopplungsschritt eine etwa 250 mg große Menge für spätere Versuche entnommen. Die massenspektrometrische Untersuchung dieser $PEG_{5000}$-gebundenen Peptide via MALDI/TOF ergab für jedes Peptid Spektren mit charakteristischen Zerfallsmustern der Molekülionen, aus denen zu entnehmen war, dass die jeweiligen Peptide offenbar hinsichtlich der Aminosäureanzahl monodispers waren. Die circulardichroismus-spektrographische Untersuchung von 183 bis 280 nm ergaben bis zum Pentamer Spektren, aus denen hervorgeht, dass die Peptide ungeordnet vorliegen. Oberhalb des Hexamers ist eine schwache Signatur zu sehen, die auf β-Faltblattstrukturen oder schwache α-helikale Anteile schließen lässt, aber diese Zuordnung ist wegen der schwachen Signale sehr vage.

### 5.1.10 Epoxidation mit $PEG_{5000}$-gebundenen Leucin-Oligomeren

Die $PEG_{5000}$-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomeren **30a** bis **e** wurden nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* auf ihre katalytische Eigenschaft hin untersucht. Die $PEG_{5000}$-gebundenen Peptide sind dabei sowohl in Wasser als auch Dichlormethan löslich.




**1** **2** ***ent*-2**

**Abb. 5-10**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon mittels der $PEG_{5000}$-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere der Länge 1 bis 10 (**30a** bis **e**)

Die Serie von Epoxidationsversuchen erbrachte das folgende Ergebnis (**Tab. 5-5**). Eine leichte Enantioselektivität wird ab dem Tetramer erkennbar; ab dem Pentamer sind Umsatz und Enantioselektivität deutlich erkennbar. Die höheren Oligomere ab dem Hexamer wurden nicht weiter untersucht.

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte Umsatz [%] | Mittelwerte ee [%] | Fehler [+/-] Umsatz [%] | Fehler [+/-] ee [%] | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0mer | - | 3,2 | -1,5 | 0,1 | 0,8 | - | - |
| 1mer | **30a** | 2,0 | -1,3 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,0074 |
| 2mer | **30b** | 1,2 | -1,6 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,0045 |
| 3mer | **30c** | 1,5 | 1,2 | 0,1 | 1,2 | 0,1 | 0,0054 |
| 4mer | **30d** | 1,3 | 11,0 | 0,1 | 0,6 | 0,1 | 0,0046 |
| 5mer | **30e** | 4,1 | 51,2 | 0,0 | 2,2 | 0,4 | 0,0150 |

**Tab. 5-5**: Ergebnisse der Epoxidation von (E)-Chalkon mittels $PEG_{5000}$-gebundener (S)-Leucin-Oligomere der Länge 1 bis 5 (**30a** bis **e**). Unter 0mer versteht sich das reine $PEG_{5000}$.

## 5.2 Versuche mit Aminosäure-Dekameren

### 5.2.1 Synthese diverser Aminosäure-Dekamere an Tentagel-$NH_2$®

Um die katalytische Aktivität der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere vergleichen zu können, wurde eine Reihe von *(S)*-Aminosäure-Dekameren ebenfalls an Tentagel-$NH_2$® aufgebaut. Da sich herausgestellt hatte, dass das *(S)*-Leucin-Dekamer einen Umsatz von etwa 50 Prozent und bereits sehr gute Enantioselektivität von 95 Prozent lieferte, lag die Wahl von Dekameren als Zielstrukturen nahe.

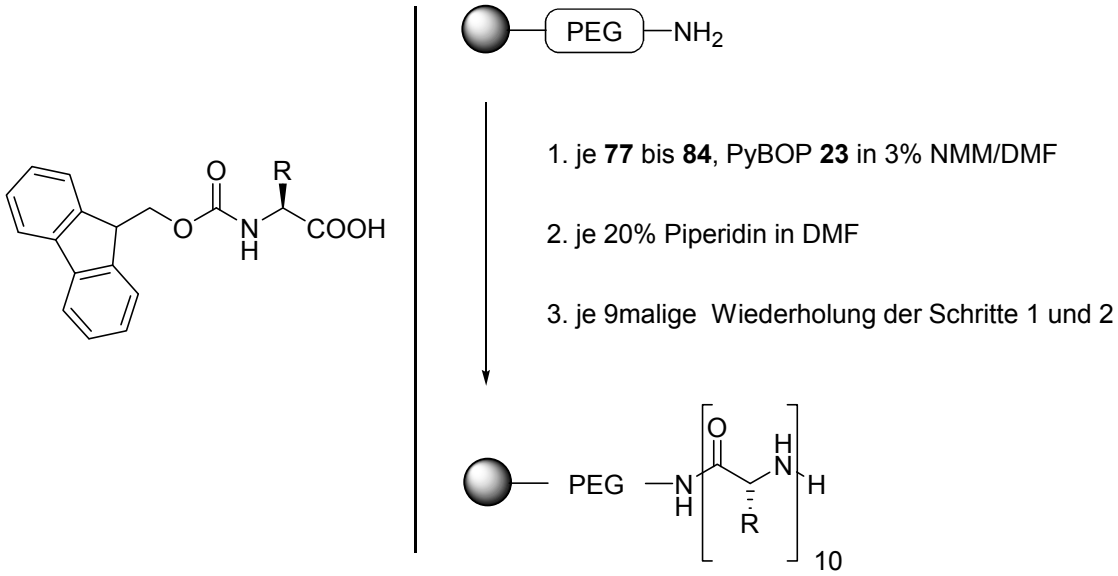



**Abb. 5-11**: (Anfang) Synthese der Tentagel-$NH_2$-gebundenen *(S)*-Aminosäuredekamere **34** bis **41**.

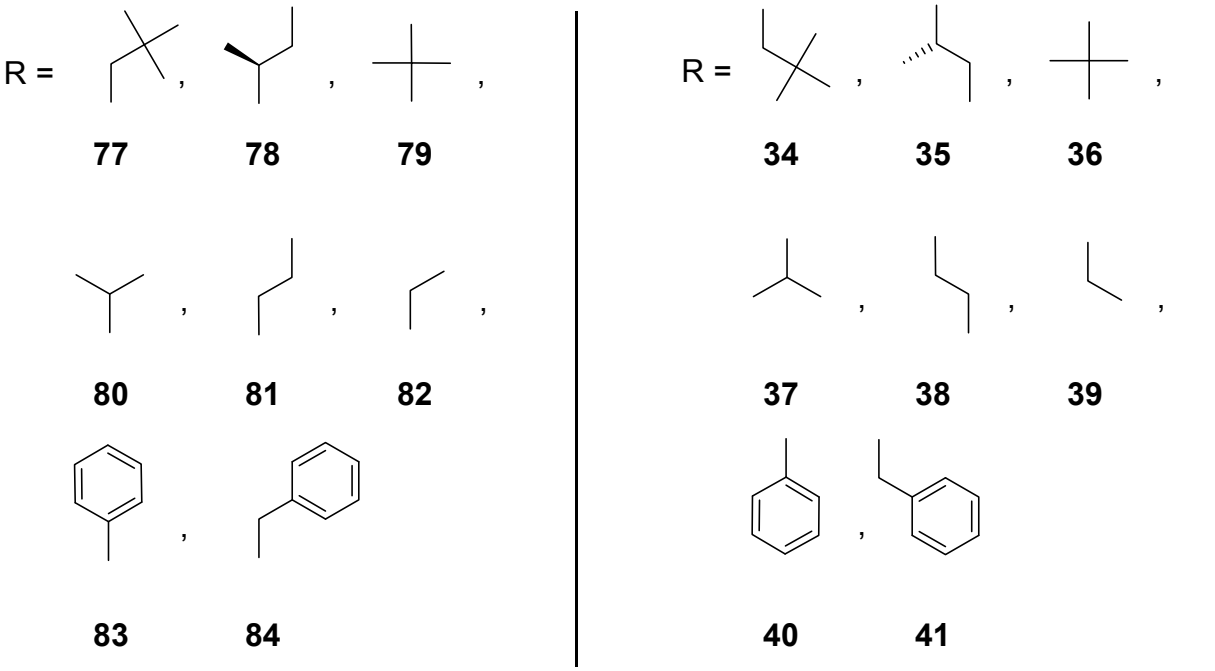
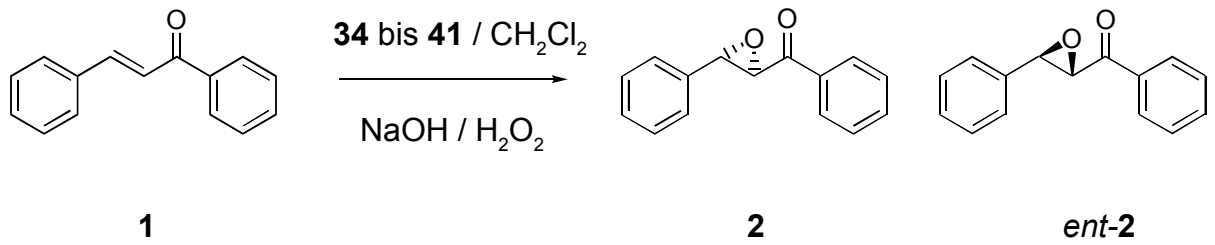



**Abb. 5-11**: (Fortsetzung) Synthese der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Aminosäure-Dekamere **34** bis **41**

Die Synthese erfolgte in acht MacroKans®, in denen jeweils 250,0 mg Tentagel-$NH_2$ (Hersteller Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) vorgelegt wurden. Die Cans wurden nach der Fmoc/PyBOP-Technik zehnmal der Kupplungs- und Abspaltungsprozedur unterzogen. Auf diese Weise entstanden nun acht festphasengebundene *(S)*-Aminosäure-Homo-Dekamere. Die einzelnen Schritte wurde hinsichtlich der Fmoc-Abspaltung auf ihre Ausbeute UV-spektrometrisch untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Reaktionsschritte stets mit einer Ausbeute von mehr als 97 Prozent erfolgten.

### 5.2.2 Epoxidation mit diversen Aminosäure-Dekameren

Die Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Aminosäure-Oligomere **34** bis **41** wurden nun nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (5.1.2) auf ihre katalytische Eigenschaft untersucht.




**1** **2** *ent*-**2**

**Abb. 5-12:** Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Aminosäure-Dekamere der Länge **34** bis **41**.

Das Ergebnis der Epoxidationsversuche lässt sich so zusammenfassen (**Tab. 5-6**): *(S)*-Neopentylglycin erweist sich als stark aktiv und ergibt einen guten Umsatz wie eine hohe Enantrioselektivität. *(S)*-Aminobuttersäure wie *(S)*-Norvalin erscheinen deutlicher aktiv als *(S)*-Isoleucin, *(S)*-Valin und *(S)*-Phenylalanin, die aber noch eine schwache Aktivität erkennen lassen. Im Wesentlichen inaktiv sind *(S)*-Phenylglycin und *(S)-tert*-Butylglycin.

| Dekamer | Nr. | Mittelwerte | | Fehler | | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] | | |
| $Npg_{10}$ | **34** | 47,7 | 98,3 | 2,2 | 0,0 | 4,2 | 0,1744 |
| $Ile_{10}$ | **35** | 2,1 | 54,9 | 0,0 | 5,5 | 0,2 | 0,0076 |
| $Tbg_{10}$ | **36** | 0,7 | -3,4 | 0,0 | 6,0 | 0,1 | 0,0027 |
| $Val_{10}$ | **37** | 1,0 | 60,6 | 0,0 | 6,5 | 0,1 | 0,0036 |
| $Nva_{10}$ | **38** | 3,7 | 74,4 | 0,1 | 2,7 | 0,3 | 0,0134 |
| $Abu_{10}$ | **39** | 5,3 | 79,5 | 0,2 | 1,5 | 0,5 | 0,0192 |
| $Phg_{10}$ | **40** | 0,4 | 3,7 | 0,1 | 3,9 | 0,0 | 0,0015 |
| $Phe_{10}$ | **41** | 1,4 | 35,6 | 0,1 | 4,9 | 0,1 | 0,0051 |

**Tab. 5-6**: Ergebnisse der Epoxidation von *(E)*-Chalkon mittels Tentagel-$NH_2$®-gebundener Dekamere verschiedener *(S)*-Aminosäuren (**34a** bis **41**).

## 5.3 Versuche mit N-terminal alkylierten Leucin-Oligomeren

### 5.3.1 Synthese von N-alkylierten Leucin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$®

Nachdem nun bekannt war, dass *(S)*-Leucin- neben *(S)*-Neopentylglycin-Oligomeren in an Tentagel-$NH_2$®-gebundener Form die wirksamsten Katalysatoren für die Epoxidationsversuche liefern und gleichzeitig geklärt worden war, dass kurzkettige (S)-Leucin-Oligomere ab dem Tetramer deutliche katalytische Aktivität zeitigen, sollte nun herausgefunden werden, wie sich der N-Terminus bei Funktionalisierung verhält. Hierzu wurden zunächst am N-Terminus methylierte, dimethylierte, ethylierte und diethylierte Derivate hergestellt. Die Synthese wurde wieder nach dem Fmoc/PyBOP-Verfahren durchgeführt. Die Synthese erfolgte in acht MacroKans® der Firma IRORI, in denen jeweils 250 mg Tentagel-$NH_2$ der Firma Rapp (Beladung 0,250 mmol/g ) vorgelegt wurden. Die Cans wurden nach der Fmoc/PyBOP-Technik fünf- bzw. zehnmal der Kupplungs- und Abspaltungsprozedur unterzogen, wobei neben Fmoc-*(S)*-Leucin **75** auch die methylierten und ethylierten Spezien **85** bis **88** zum Einsatz kamen. So entstanden acht Sequenzen von festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Pentameren und -Dekameren, die jeweils N-terminal funktionalisiert waren. Die Ausbeute der Fmoc-Abspaltung aller Schritte wurde UV-spektrometrisch untersucht. Es stellte sich heraus, das die Reaktionsschritte stets

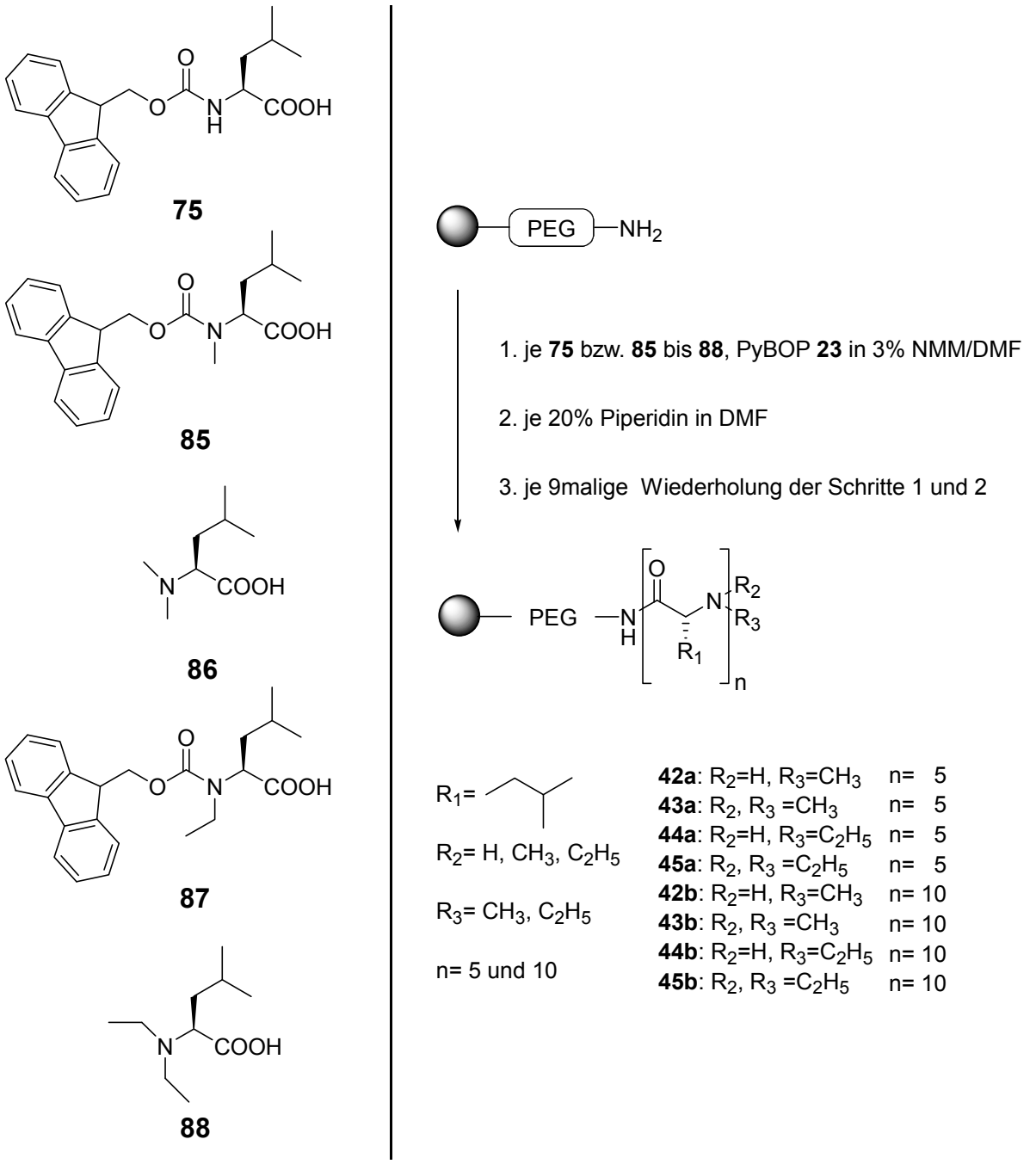



**Abb. 5-13**: Synthese der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen N-terminal alkylierten *(S)*-Leucin-Penta- und Dekamere **42a** bis **45b**.

mit einer Ausbeute von mehr als 97 Prozent erfolgten. In den Schritten, in denen N,N-dimethyliertes bzw. N,N-diethyliertes *(S)*-Leucin eingesetzt wurde, konnte die Kopplungsausbeute nicht quantifiziert werden; es wurde stattdessen qualitativ mittels Kaiser-[143] und NF31-Test[144] auf freie Aminofunktionen überprüft, der negativ ausfiel.

### 5.3.2 Synthese von Leucin-Alkylammonium-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$®

Das Anknüpfen von *(S)*-Leucin-Trimethylammoniumbetain **73** an Tentagel-$NH_2$® bzw. an Tetra- oder Nonamere des *(S)*-Leucins erfolgte ebenfalls nach dem Fmoc/PyBOP-Verfahren. Die Synthese wurde in drei MacroKans®, in denen je 250 mg Tentagel-$NH_2$®

(Hersteller: Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) vorgelegt wurden. Die Cans wurden nach der Fmoc/PyBOP-Technik ein-, fünf- bzw. zehnmal der Kupplungs- und Abspaltungsprozedur unterzogen, zu der **75** und **73** herangezogen wurden.

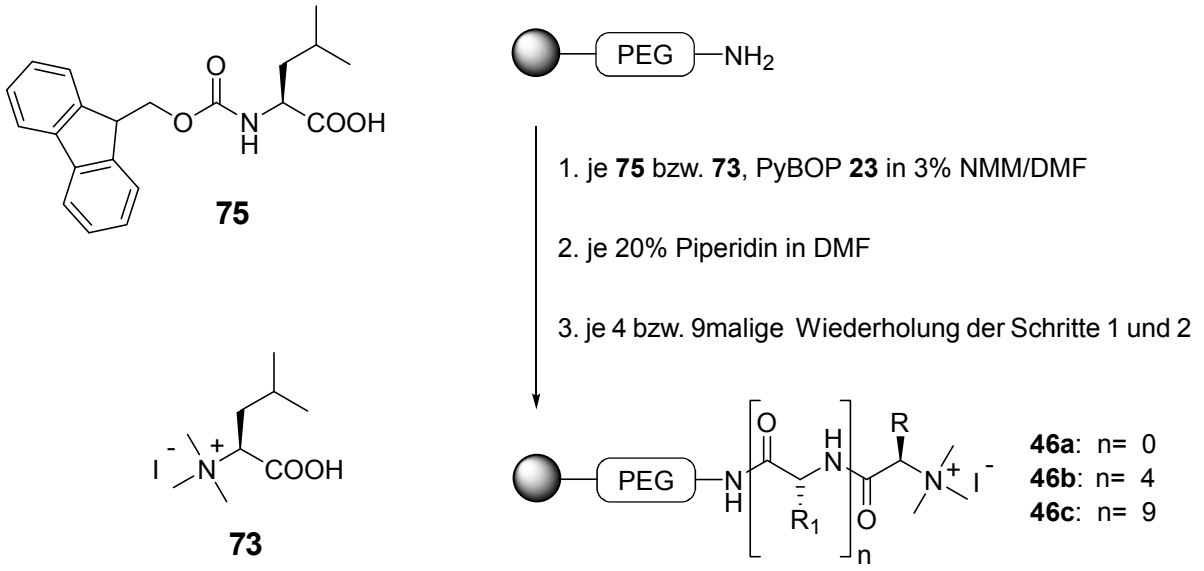



**Abb. 5-14**: Synthese der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-Mono-,Penta- und Dekamere **46a** bis **46c** mit N-terminaler Trimethylammoniumfunktion.

So entstanden drei am N-Terminus eine Trimethylammoniumfunktion tragende Oligopeptide. Die Ausbeute der Fmoc-Abspaltung wurde in jedem Schritt UV-spektrometrisch untersucht, mit Ausnahme des jeweils letzten, da das Betain **73** keine Schutzfunktion trägt (Hier wurde qualitativ mittels Kaiser-[143] und NF31-Test[144] auf freie Aminofunktionen überprüft; das Ergebnis war negativ). Ansonsten lag die Ausbeute der Abspaltungsprozedur stets über 98 Prozent.

### 5.3.3 Epoxidation mit N-alkylierten Leucin-Oligomeren

Die Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Aminosäure-Oligomere **34** bis **41** wurden nun nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (5.1.2)auf ihre katalytische Eigenschaft untersucht.

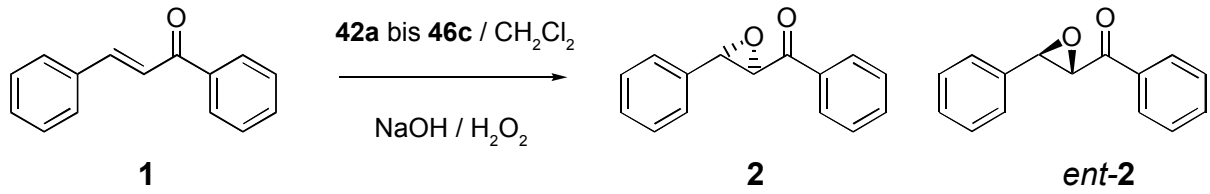



**Abb. 5-15**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Aminosäure-Dekamere der Länge **42a** bis **46c**.

Das Ergebnis der Epoxidationsversuche lässt sich so zusammenfassen (**Tab. 5-7** bzw.

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte Umsatz [%] | Mittelwerte ee [%] | Fehler [+/-] Umsatz [%] | Fehler [+/-] ee [%] | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *(S)*-Leu$_4$-N-Me-*(S)*-Leu | **42a** | 3,3 | 76,7 | 1,6 | 3,7 | 0,3 | 0,0119 |
| *(S)*-Leu$_4$-N-Me$_2$-*(S)*-Leu | **43a** | 2,8 | 80,4 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,0102 |
| *(S)*-Leu$_4$-N-Et-*(S)*-Leu | **44a** | 3,9 | 82,7 | 2,0 | 2,5 | 0,3 | 0,0142 |
| *(S)*-Leu$_4$-N-El$_2$-*(S)*-Leu | **45a** | 2,6 | 81,3 | 1,4 | 2,3 | 0,2 | 0,0094 |
| *(S)*-Leu$_9$-N-Me-*(S)*-Leu | **42b** | 23,4 | 94,5 | 0,2 | 0,1 | 2,1 | 0,0856 |
| *(S)*-Leu$_9$-N-Me$_2$-*(S)*-Leu | **43b** | 18,2 | 93,3 | 0,1 | 0,3 | 1,6 | 0,0664 |
| *(S)*-Leu$_9$-N-Et-*(S)*-Leu | **44b** | 28,1 | 94,1 | 0,1 | 0,0 | 2,5 | 0,1026 |
| *(S)*-Leu$_9$-N-El$_2$-*(S)*-Leu | **45b** | 36,0 | 94,6 | 0,2 | 0,1 | 3,2 | 0,1318 |

**Tab. 5-7**: Ergebnisse der Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels N-terminal alkylierter Tentagel-NH$_2$®-gebunderer *(S)*-Leucin-Oligomere **42a** bis **45b**.

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte Umsatz [%] | Mittelwerte ee [%] | Fehler [+/-] Umsatz [%] | Fehler [+/-] ee [%] | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N-Me$_3^+$-*(S)*-Leu I$^-$ | **46a** | 100,0 | 0,0 | - | - | 8,8 | 0,3655 |
| *(S)*-Leu$_4$-N-Me$_3^+$-*(S)*-Leu I$^-$ | **46b** | 38,0 | -2,1 | - | - | 3,3 | 0,1388 |
| *(S)*-Leu$_9$-N-Me$_3^+$-*(S)*-Leu I$^-$ | **46c** | 31,3 | 60,6 | - | - | 2,7 | 0,1145 |

**Tab. 5-8**: Ergebnisse der Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels Tentagel-NH$_2$®-gebunderer *(S)*-Leucin-Oligomere, die N-terminal eine Trimethylammoniumfunktion tragen **46a** bis **c**. Wegen der geringen Anzahl an Messwerten kann kein Fehler angegeben werden.

**Tab 5-8**): Die terminal N-alkylierten *(S)*-Leucin-Pentamere zeigen eine schwache Aktivität, die hinsichtlich des Umsatzes deutlich und hinsichtlich der Enantioselektivität merklich hinter dem nichtfunktionalisierten *(S)*-Leucin-Pentamer zurückbleibt. Bei den terminal N-alkylierten *(S)*-Leucin-Dekameren fällt dieser Effekt stark zurück; hier nähern sich Umsatz und Enantioselektivität jenen des nicht N-terminal alkylierten *(S)*-Leucin-Dekamers. Die eine Trimethylammonium-Endgruppe tragenden Peptide **46a** bis **c** hingegen verhalten sich völlig anders: **46a** und **b** wirken als in dieser Reaktion nicht enantioselektiver festphasengebundener Phasentransferkatalysator, **46c** ähnelt in seinem Verhalten dem des *(S)*-Leucin-Dekamers, ohne allerdings dessen Umsatz- und Selektivitätsverhalten ganz zu erreichen.

## 5.4 Versuche mit N-Methyl-Leucin enthaltenden Oligomeren

### 5.4.1 Synthese von N-methylierten Leucin-Oligomeren an Tentagel-NH$_2$®

Um die Lage des Reaktionszentrums und das Verhalten der katalytischen Aktivität der Tentagel-NH$_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere auf die Blockierung einer Amidfunk-

tion zu untersuchen, wurden *(S)*-Leucin-Penta- und -Dekamere synthesisiert, in die systematisch an je einer Stelle eine N-Methyl-*(S)*-Leucin-Einheit eingefügt wurde. Diese Sequenzen wurden wiederum an Tentagel-$NH_2$® aufgebaut.

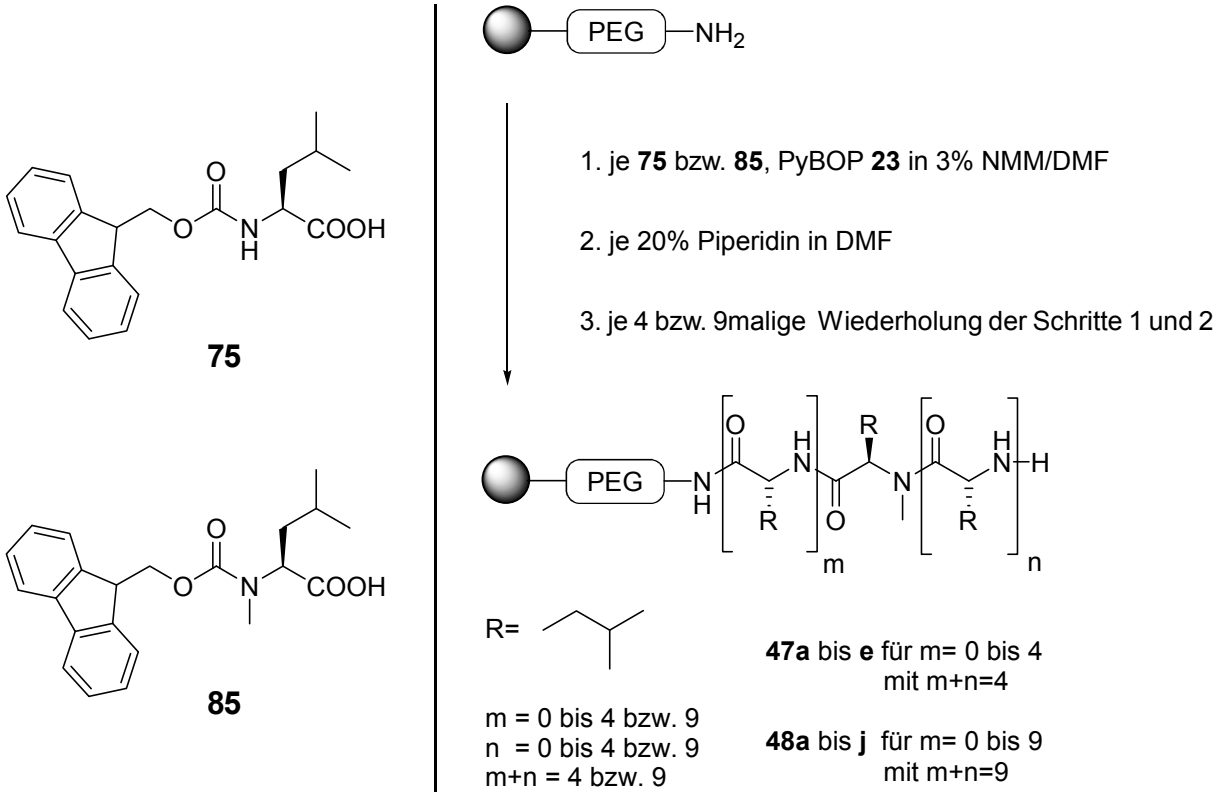



**Abb. 5-16**: Synthese der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-Penta- und Dekamere **47a** bis **48j** mit je einer N-Methyl-*(S)*-Leucin-Einheit

Die Synthese erfolgte nach der Fmoc/PyBOP-Strategie und wurde in 15 MacroKans® ausgeführt. Verwendet wurden je 250,0 mg Tentagel-$NH_2$® (Hersteller Rapp: Beladung 0,250 mmol/g). Dabei waren die Peptide der Reihe **47a** bis **e** und **48a** bis **j** Bestandteil zweier größerer Parallelsynthesen, in deren Rahmen sie mit ausgeführt wurden. Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wurde UV-spektrometrisch bei 301 nm überprüft. In keinem der Schritte war die Abspaltungsausbeute schlechter als 97 Prozent.

### 5.4.2 Epoxidation mit N-methylierten *(S)*-Leucin-Penta- und -Dekameren

Die *(S)*-Leucin-Oligomere **47a** bis **e** und **48a** bis **j** wurden nun nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (5.1.2) auf ihre katalytische Eigenschaft hin untersucht.

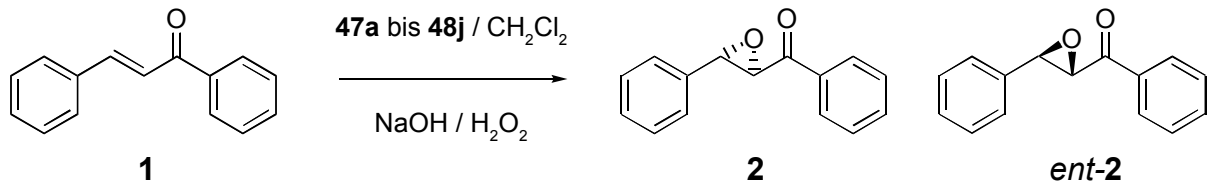



**Abb. 5-17**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Aminosäure-Dekamere **47a** bis **48j**.

Das Ergebnis der Epoxidationsversuche lässt sich so zusammenfassen (**Tab. 5-9** und **Tab 5-10**): Die *(S)*-Leucin-Pentamere mit je einer N-methylierten *(S)*-Leucin-Einheit zeigen nur eine schwache Aktivität, wobei die N-terminale Anordnung der N-methylierten Einheit den geringsten Einfluss ausübt. Dennoch bleiben alle fünf Peptide weit hinter dem reinen *(S)*-Leucin-Pentamer zurück. Die (S)-Leucin-Dekamere hingegen zeigen nicht nur keine Beeinträchtigung in Umsatzverhalten und Enantioselektivität, beim Einbau der N-methylierten *(S)*-Leucin-Einheit am N-Terminus des Peptides steigt der Umsatz sogar über den des reinen *(S)*-Leucin-Dekamers an. Dieses Ergebnis steht in gewissem Widerspruch zu den Ergebnissen aus Punkt 5.3.3, erlaubt aber den Schluss, dass der Einbau eines N-methylierten *(S)*-Leucins an beliebiger Position die Aktivität der Pentamere starkt senkt, während er bei Anwendung auf ein Dekamer relativ wenig Einfluss hat. Die Diskrepanz im Umsatz- und Selektivitätsverhalten zu 5.3.3 kann auf Unterschiede der Trägerharz-Chargen und Einflüsse der Polymermatrix zurückgehen.

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte | | Fehler | | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] | | |
| N-Me*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_4$ | **47a** | 1,7 | 37,8 | 0,2 | 2,0 | 0,2 | 0,0063 |
| *(S)*-Leu-N-Me*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_3$ | **47b** | 1,2 | 28,6 | 0,1 | 1,6 | 0,1 | 0,0045 |
| *(S)*-$Leu_2$-N-Me*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_2$ | **47c** | 1,2 | 20,9 | 0,2 | 1,6 | 0,1 | 0,0045 |
| *(S)*-$Leu_3$-N-Me*(S)*-Leu-*(S)*-Leu | **47d** | 1,9 | 33,1 | 0,1 | 1,5 | 0,2 | 0,0071 |
| *(S)*-$Leu_4$-N-Me*(S)*-Leu | **47e** | 4,6 | 66,6 | 0,5 | 3,0 | 0,4 | 0,0168 |

**Tab. 5-9**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Aminosäure-Pentamere **47a** bis **e**.

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte | | Fehler | | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] | | |
| N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_9$ | **48a** | 56,0 | 98,4 | 1,6 | 0,1 | 4,9 | 0,2047 |
| *(S)*-$Leu_1$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_8$ | **48b** | 52,0 | 98,2 | 1,6 | 0,3 | 4,6 | 0,1901 |
| *(S)*-$Leu_2$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_7$ | **48c** | 38,8 | 97,2 | 1,8 | 0,3 | 3,4 | 0,1417 |
| *(S)*-$Leu_3$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_6$ | **48d** | 30,0 | 96,6 | 0,8 | 0,3 | 2,6 | 0,1097 |
| *(S)*-$Leu_4$-N-Me-*(S)*-$Leu_5$ | **48e** | 61,6 | 98,3 | 1,7 | 0,1 | 5,4 | 0,2253 |
| *(S)*-$Leu_5$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_4$ | **48f** | 69,1 | 97,2 | 4,0 | 1,0 | 6,1 | 0,2524 |
| *(S)*-$Leu_6$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_3$ | **48g** | 58,6 | 97,0 | 5,5 | 1,1 | 5,1 | 0,2142 |
| *(S)*-$Leu_7$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_2$ | **48h** | 68,9 | 97,4 | 2,9 | 1,0 | 6,0 | 0,2517 |
| *(S)*-$Leu_8$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-Leu | **48i** | 79,7 | 98,1 | 1,2 | 0,9 | 7,0 | 0,2914 |
| *(S)*-$Leu_9$-N-Me-*(S)*-Leu | **48j** | 84,1 | 98,1 | 0,4 | 1,0 | 7,4 | 0,3075 |

**Tab. 5-10**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Aminosäure-Dekamere **48a** bis **j**.

## 5.5 Versuche mit *(R)*- Leucin-haltigen Pentameren

### 5.5.1 Synthese von *(R)*-Leucin-haltigen Pentameren an Tentagel-$NH_2$®

Um die Lage des Reaktionszentrums und das Verhalten der katalytischen Aktivität des *(S)*-Leucin-Pentameres zu untersuchen, wurden Tentagel-$NH_2$®-gebundene Leucin-Pentamere mit je einer *(R)*-Leucin-Einheit auf je vier *(S)*-Leucin-Einheiten aufgebaut.

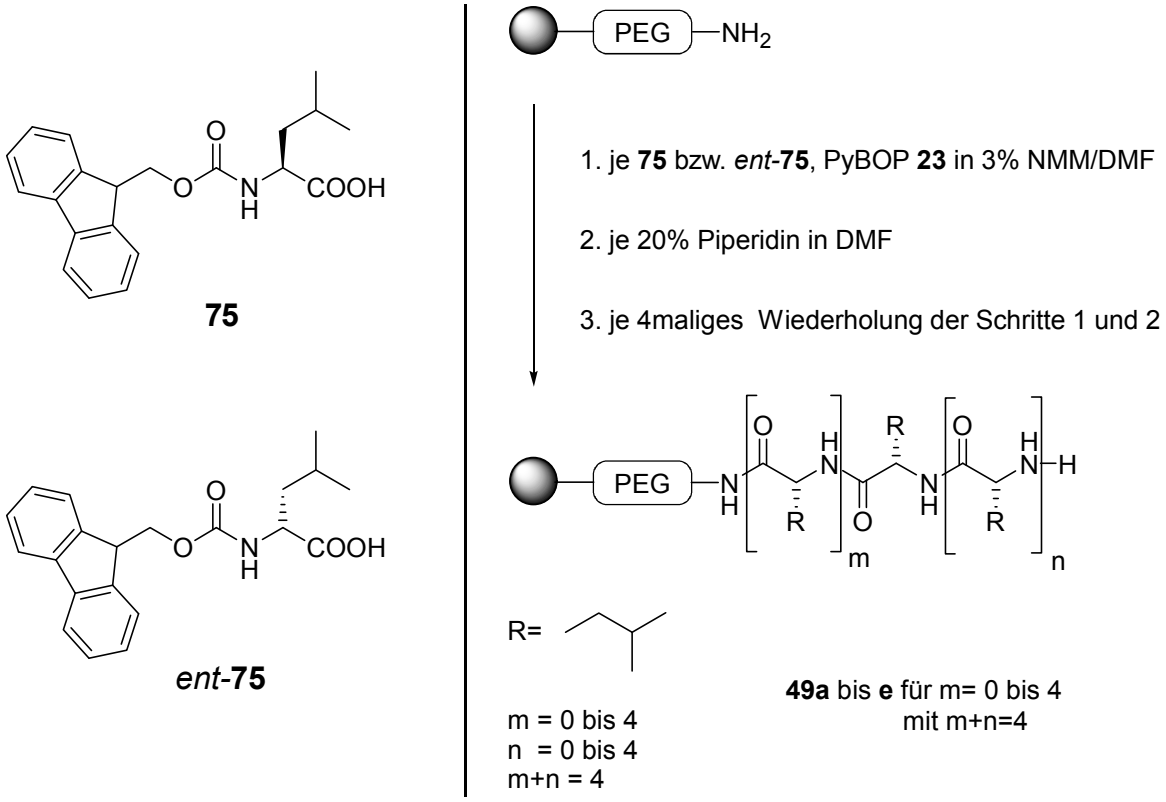



**Abb. 5-18**: Synthese von Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Leucin-Pentameren **49a** bis **j** mit je einer (R)-Leucin-Einheit auf vier *(S)*-Leucin-Einheiten.

In diesem Zusammenhang stellte sich die Frage, ob die Existenz einer *(R)*-Leucin-Einheit lediglich inhibierend auf die katalytische Eigenschaft wirkt – ähnlich wie die Insertion von N-methyliertem *(S)*-Leucin – oder ob es an bestimmten Positionen im Pentamer zu einer Umkehr der Enantioselektivität von **2** zu *ent*-**2** kommt. Eine Umkehr der Enantioselektivität würde für ein auf eine Aminosäureeinheit begrenztes und lokalisiertes Reaktionszentrum sprechen, das Auftreten von Racemat im Produkt auf das Vorhandensein eines auf etwa zwei Aminosäureeinheiten ausgedehntes Reaktionszentrum, und die Erhaltung der Selektivität würde auf die katalytische Wirksamkeit eines größeren Aminosäureeinheiten-Ensembles deuten. Hierzu wurden je 250 mg Tentagel-$NH_2$® in fünf MacroKans® vorgelegt und via Fmoc/PyBOP-Technik die Pentamere aus Fmoc-geschütztem *(S)*-Leucin **75** und *(R)*-Leucin *ent*-**75** aufgebaut. Die einzelnen Kopplungsschritte wurden auf die Ausbeute der Fmoc-Abspaltung UV-spektrometrisch bei 301

nm untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Reaktionsschritte stets mit einer Ausbeute von mehr als 97 Prozent erfolgten.

### 5.5.2 Epoxidation mit modifizierten Leucin-Penta- und -Dekameren

Die Leucin-Oligomere **49a** bis **e** und wurden nun nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* auf ihre katalytische Eigenschaft hin untersucht.

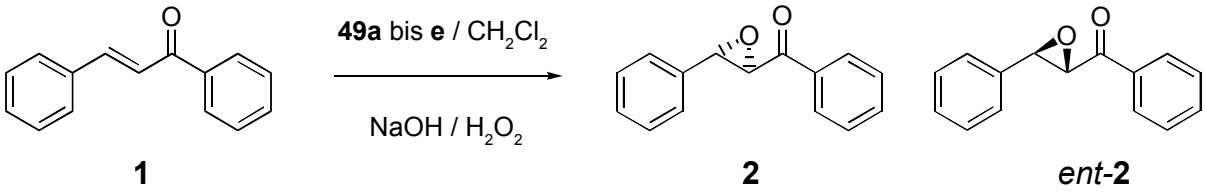



**Abb. 5-19**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Dekamere **47a** bis **48j**.

Das Ergebnis der Epoxidationsversuche lässt sich so zusammenfassen (**Tab. 5-11**): Die Leucin-Pentamere mit je einer *(R)*-Leucin-Einheit auf vier *(S)*-Leucin-Einheiten zeigten, unabhängig von der Position der *(R)*-Aminosäure, nur eine schwache Aktivität, wobei die C- bzw. N-terminale Anordnung der *(R)*-Leucin-Einheit den geringsten Einfluss ausübte, während die Störung des Umsatzverhaltens bei zentraler Anordnung am spürbarsten wurde. In allen Fällen bleibt die Enantioselektivität zum Produkt **2** erhalten und hält sich in beachtlicher Höhe.

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte | | Fehler | | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] | | |
| *(R)*-Leu-*(S)*-$Leu_4$ | **49a** | 13,5 | 96,7 | 0,2 | 0,6 | 1,2 | 0,0495 |
| *(S)*-Leu-*(R)*-Leu-*(S)*-$Leu_3$ | **49b** | 6,4 | 83,6 | 0,3 | 1,4 | 0,6 | 0,0233 |
| *(S)*-$Leu_2$-*(R)*-Leu-*(S)*-$Leu_2$ | **49c** | 2,6 | 63,4 | 0,0 | 1,6 | 0,2 | 0,0097 |
| *(S)*-$Leu_3$-*(R)*-Leu-*(S)*-Leu | **49d** | 3,8 | 73,1 | 0,2 | 1,0 | 0,3 | 0,0139 |
| *(S)*-$Leu_4$-*(R)*-Leu | **49e** | 12,0 | 92,4 | 0,0 | 0,8 | 1,1 | 0,0440 |

**Tab. 5-11**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mit Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Leucin-Pentameren **49a** bis **e**.

## 5.6 Versuche mit Leucin-Glycin-Oligomeren

### 5.6.1 Synthese von Leucin-Glycin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$®

Um das Verhalten der katalytischen Aktivität kurzkettiger *(S)*-Leucin-Oligomere auf N-terminale Anknüpfung von nicht-chiralen Aminosäureeinheiten zu untersuchen, wurden Tentagel-$NH_2$®-gebundene Oligomere synthetisiert, die aus je einem Block *(S)*-

Leucin und, N-terminal daran anschließend, Glycin bestanden. Die Synthese dieser Bibliothek erfolgte nach der bewährten Fmoc/PyBOP-Strategie unter Verwendung Fmoc-geschützten *(S)*-Leucins **75** und Glycins **90** und umfasste 25 MacroKans® mit jeweils 250 mg Tentagel-$NH_2$®.

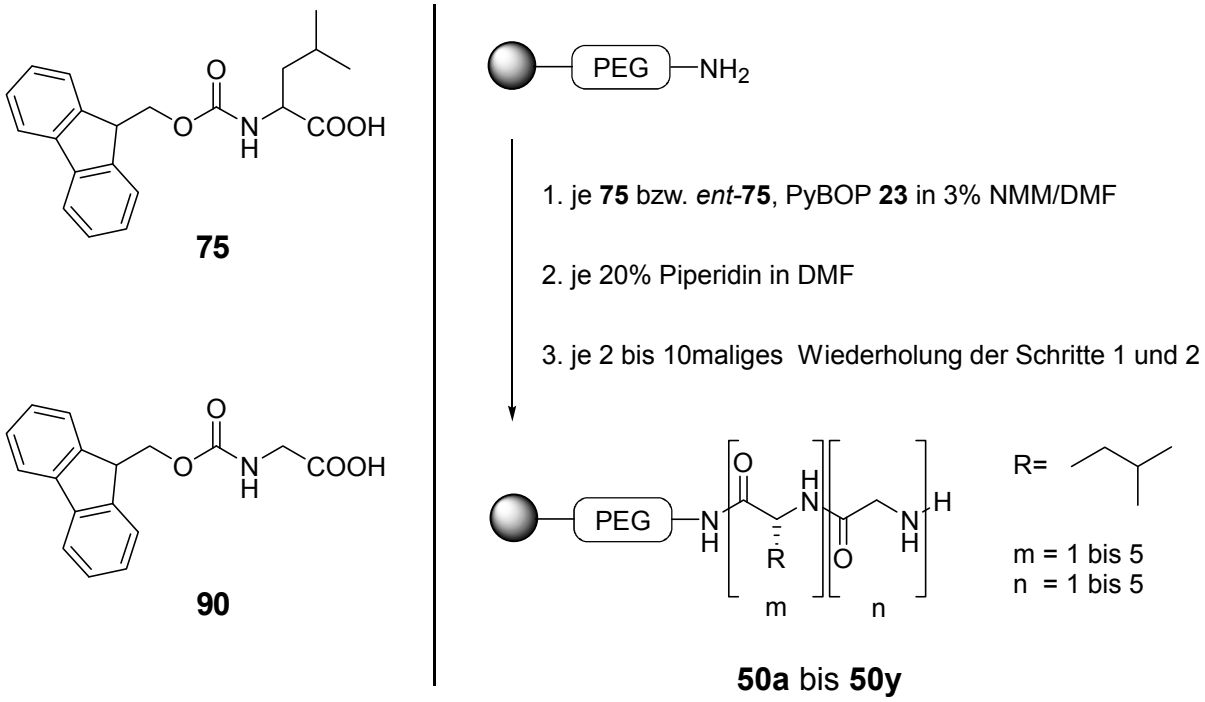



**Abb. 5-20**: Synthese der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-Glycin-Oligomere **50a** bis **y**.

Dazu wurden von der Einheit *(S)*-Leucin-Glycin bis zur Einheit *(S)*-$Leucin_5$-$Glycin_5$ 25 Di- bis Dekamere in C-N-Richtung (der N-Terminus liegt jeweils rechts, der C-Terminus mit dem Träger links) aufgebaut, wobei Leu für *(S)*-Leucin und Gly für Glycin zu lesen ist. Die Synthese umfasste folgende festphasengebundenen Peptide:

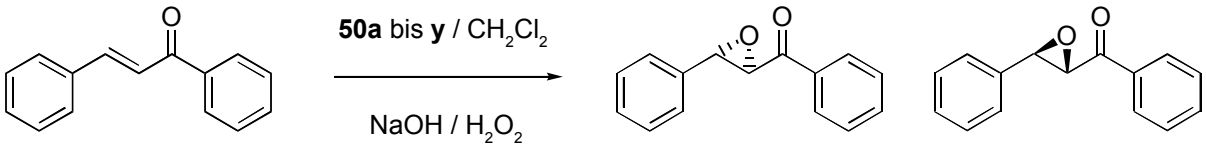
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **50a** Leu-Gly | **50b** $Leu_2$-Gly | **50c** $Leu_3$-Gly | **50d** $Leu_4$-Gly | **50e** $Leu_5$-Gly |
| **50f** Leu-$Gly_2$ | **50g** $Leu_2$-$Gly_2$ | **50h** $Leu_3$-$Gly_2$ | **50i** $Leu_4$-$Gly_2$ | **50j** $Leu_5$-$Gly_2$ |
| **50k** Leu-$Gly_3$ | **50l** $Leu_2$-$Gly_3$ | **50m** $Leu_3$-$Gly_3$ | **50n** $Leu_4$-$Gly_3$ | **50o** $Leu_5$-$Gly_3$ |
| **50p** Leu-$Gly_4$ | **50q** $Leu_2$-$Gly_4$ | **50r** $Leu_3$-$Gly_4$ | **50s** $Leu_4$-$Gly_4$ | **50t** $Leu_5$-$Gly_4$ |
| **50u** Leu-$Gly_5$ | **50v** $Leu_2$-$Gly_5$ | **50w** $Leu_3$-$Gly_5$ | **50x** $Leu_4$-$Gly_5$ | **50y** $Leu_5$-$Gly_5$ |

**Tab. 5-12**: Bibliothek der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-Glycin-Oligomere **50a** bis **y**.

Die Ausbeute der Fmoc-Abspaltung der einzelnen Schritte wurde UV-spektrometrisch untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Reaktion in allen Kopplungsschritten mit Ausbeuten von mehr als 98 Prozent erfolgte.

### 5.6.2 Epoxidation mit Leucin-Glycin-Oligomeren

Die Leucin-Oligomere **50a** bis **y** und wurden nun nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (5.1.2) auf ihre katalytische Eigenschaft hin untersucht.




**1** **2** ***ent*-2**

**Abb. 5-21**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-Glycin-Oligomere **50a** bis **y**.

Das Ergebnis der Epoxidationsversuche erlaubt folgende Aussage (**Tab. 5-13**): Die Umsätze hängen ausschließlich von der Anzahl der *(S)*-Leucin-Einheiten ab. Vier bis fünf *(S)*-Leucin-Einheiten sind erforderlich, damit die Reaktion einen Umsatz von mehr

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte | | Fehler [+/-] | | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | | |
| *(S)*-$Leu_1$-$Gly_1$ | **50a** | 1,1 | 5,6 | 0,1 | 1,3 | 0,1 | 0,0041 |
| *(S)*-$Leu_2$-$Gly_1$ | **50b** | 1,3 | 11,1 | 0,1 | 2,8 | 0,1 | 0,0048 |
| *(S)*-$Leu_3$-$Gly_1$ | **50c** | 3,2 | 20,5 | 0,1 | 1,3 | 0,3 | 0,0119 |
| *(S)*-$Leu_4$-$Gly_1$ | **50d** | 5,7 | 94,7 | 0,0 | 0,4 | 0,5 | 0,0209 |
| *(S)*-$Leu_5$-$Gly_1$ | **50e** | 19,1 | 98,5 | 1,0 | 0,5 | 1,7 | 0,0698 |
| *(S)*-$Leu_1$-$Gly_2$ | **50f** | 0,8 | 4,5 | 0,0 | 4,7 | 0,1 | 0,0031 |
| *(S)*-$Leu_2$-$Gly_2$ | **50g** | 1,8 | 18,7 | 0,0 | 1,3 | 0,2 | 0,0066 |
| *(S)*-$Leu_3$-$Gly_2$ | **50h** | 3,8 | 31,4 | 0,2 | 0,9 | 0,3 | 0,0139 |
| *(S)*-$Leu_4$-$Gly_2$ | **50i** | 11,4 | 96,9 | 0,1 | 0,6 | 1,0 | 0,0416 |
| *(S)*-$Leu_5$-$Gly_2$ | **50j** | 22,1 | 98,7 | 0,2 | 0,4 | 1,9 | 0,0806 |
| *(S)*-$Leu_1$-$Gly_3$ | **50k** | 0,8 | 2,4 | 0,1 | 3,6 | 0,1 | 0,0027 |
| *(S)*-$Leu_2$-$Gly_3$ | **50l** | 3,8 | 14,0 | 0,3 | 0,7 | 0,3 | 0,0140 |
| *(S)*-$Leu_3$-$Gly_3$ | **50m** | 4,0 | 32,4 | 0,0 | 0,7 | 0,3 | 0,0144 |
| *(S)*-$Leu_4$-$Gly_3$ | **50n** | 13,5 | 96,6 | 0,1 | 1,4 | 1,2 | 0,0493 |
| *(S)*-$Leu_5$-$Gly_3$ | **50o** | 10,3 | 95,6 | 0,5 | 0,5 | 0,9 | 0,0378 |
| *(S)*-$Leu_1$-$Gly_4$ | **50p** | 0,6 | -0,7 | 0,1 | 3,8 | 0,1 | 0,0023 |
| *(S)*-$Leu_2$-$Gly_4$ | **50q** | 2,6 | 12,7 | 0,1 | 1,6 | 0,2 | 0,0095 |
| *(S)*-$Leu_3$-$Gly_4$ | **50r** | 4,6 | 30,1 | 0,0 | 0,0 | 0,4 | 0,0170 |
| *(S)*-$Leu_4$-$Gly_4$ | **50s** | 4,1 | 87,6 | 0,1 | 1,6 | 0,4 | 0,0150 |
| *(S)*-$Leu_5$-$Gly_4$ | **50t** | 27,1 | 98,2 | 0,2 | 0,6 | 2,4 | 0,0989 |
| *(S)*-$Leu_1$-$Gly_5$ | **50u** | 0,8 | 6,0 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,0028 |
| *(S)*-$Leu_2$-$Gly_5$ | **50v** | 4,3 | 11,2 | 0,1 | 0,7 | 0,4 | 0,0157 |
| *(S)*-$Leu_3$-$Gly_5$ | **50w** | 4,5 | 29,5 | 0,1 | 0,5 | 0,4 | 0,0164 |
| *(S)*-$Leu_4$-$Gly_5$ | **50x** | 15,1 | 96,8 | 0,4 | 1,8 | 1,3 | 0,0553 |
| *(S)*-$Leu_5$-$Gly_5$ | **50y** | 15,3 | 95,4 | 0,1 | 1,1 | 1,3 | 0,0558 |

**Tab. 5-13**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Leucin-Glycin-Oligomere Pentamere **50a** bis **y**.

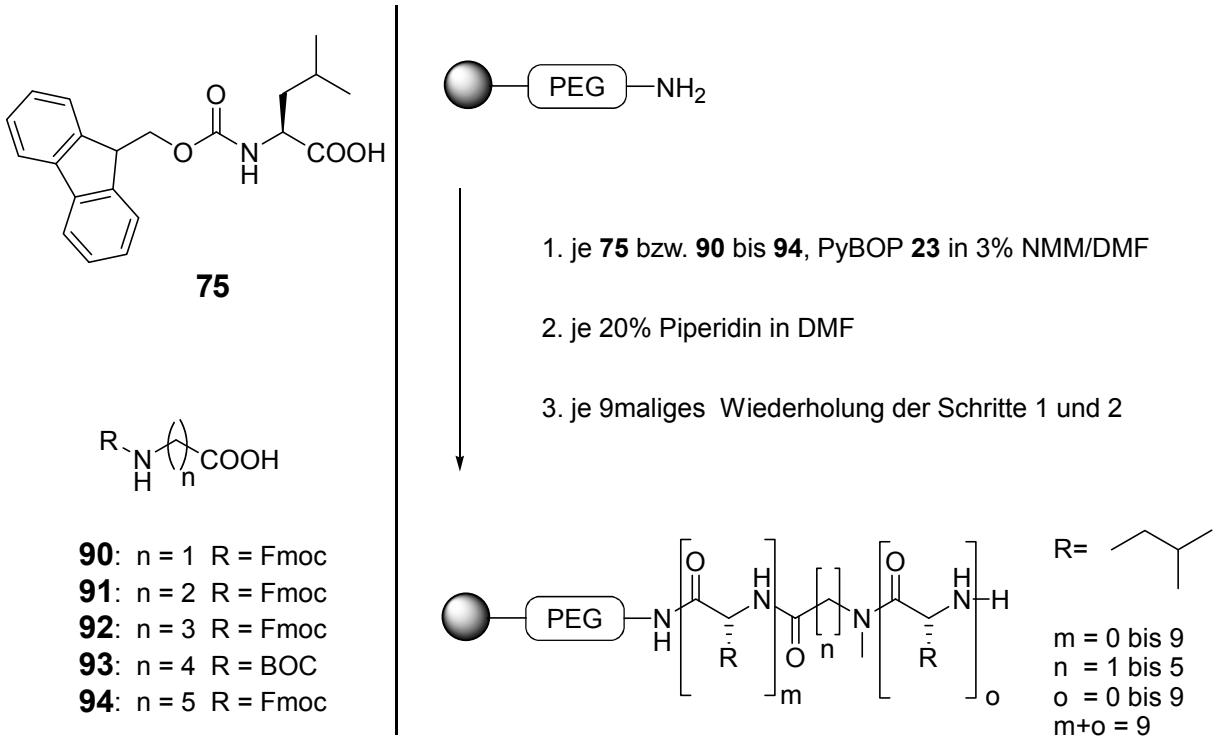
als zehn Prozent liefert. Die Enantioselektivität liegt dann bei mehr als 90 Prozent, bezogen auf **2**. Die Anwesenheit der Glycin-Einheiten führt zu keiner Steigerung in Umsatz und Enantioselektivität. Vielmehr bleiben die Umsätze der Oligomere deutlich hinter denen gleichlanger *(S)*-Leucin-Oligomere zurück.

## 5.7 Versuche mit Leucin-ω-Aminosäure-Dekameren

### 5.7.1 Synthese von Leucin-ω-Aminosäure-Dekameren an Tentagel-$NH_2$® I

Es wurde nun eine Reihe von *(S)*-Leucin-Dekameren aufgebaut, in die an jeweils einer Position vom C- bis zum N-Terminus eine *(S)*-Leucin-Einheit durch eine ω-Aminosäure ersetzt wurde. Es fanden Glycin bis ε-Capronsäure hierzu Anwendung.

Die Synthese dieser Bibliothek erfolgte ebenfalls nach dem Fmoc/PyBOP-Verfahren und wurde in 30 MacroKans® durchgeführt, in denen jeweils 250,0 mg Tentagel-$NH_2$® (Hersteller: Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) vorgelegt wurden.




**51a** bis **55j**

**Abb. 5-22**: Synthese der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Oligomere **51a** bis **55j**.

Die Synthese erfolgte unter Verwendung Fmoc- bzw. Boc-geschützter ω-Aminosäuren, und zwar Fmoc-geschütztem Glycin **90**, Fmoc-geschütztem β-Alanin **91**, Fmoc-geschützter γ-Aminobuttersäure **92**, Boc-geschützter δ-Aminovaleriansäure **93** und Fmoc-geschützter ε-Aminocapronsäure **94**. Explizit betrachtet entstanden bei dieser Synthese

folgende Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Peptide (dargestellt in C-N-Richtung), wobei Leu für *(S)*-Leucin, Gly für Glycin, Bal für β-Alanin, Gab für γ-Aminobuttersäure, Dav für δ-Aminovaleriansäure und Eac für ε-Capronsäure zu lesen ist (**Tab. 5-14**):

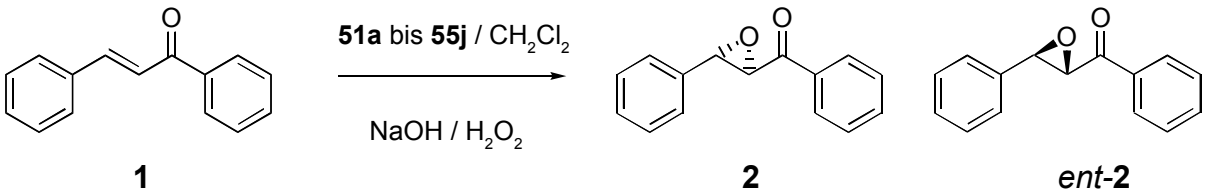
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **51a** Gly-$Leu_9$ | **51b** $Leu_1$-Gly-$Leu_8$ | **51c** $Leu_2$-Gly-$Leu_7$ | **51d** $Leu_3$-Gly-$Leu_6$ | **51e** $Leu_4$-Gly-$Leu_5$ |
| **51f** $Leu_5$-Gly-$Leu_4$ | **51g** $Leu_6$-Gly-$Leu_3$ | **51h** $Leu_7$-Gly-$Leu_2$ | **51i** $Leu_8$-Gly-$Leu_1$ | **51j** $Leu_9$-Gly |
| **52a** Bal-$Leu_9$ | **52b** $Leu_1$-Bal-$Leu_8$ | **52c** $Leu_2$-Bal-$Leu_7$ | **52d** $Leu_3$-Bal-$Leu_6$ | **52e** $Leu_4$-Bal-$Leu_5$ |
| **52f** $Leu_5$-Bal-$Leu_4$ | **52g** $Leu_6$-Bal-$Leu_3$ | **52h** $Leu_7$-Bal-$Leu_2$ | **52i** $Leu_8$-Bal-$Leu_1$ | **52j** $Leu_9$-Bal |
| **53a** Gab-$Leu_9$ | **53b** $Leu_1$-Gab-$Leu_8$ | **53c** $Leu_2$-Gab-$Leu_7$ | **53d** $Leu_3$-Gab-$Leu_6$ | **53e** $Leu_4$-Gab-$Leu_5$ |
| **53f** $Leu_5$-Gab-$Leu_4$ | **53g** $Leu_6$-Gab-$Leu_3$ | **53h** $Leu_7$-Gab-$Leu_2$ | **53i** $Leu_8$-Gab-$Leu_1$ | **53j** $Leu_9$-Gab |
| **54a** Dav-$Leu_9$ | **54b** $Leu_1$-Dav-$Leu_8$ | **54c** $Leu_2$-Dav-$Leu_7$ | **54d** $Leu_3$-Dav-$Leu_6$ | **54e** $Leu_4$-Dav-$Leu_5$ |
| **54f** $Leu_5$-Dav-$Leu_4$ | **54g** $Leu_6$-Dav-$Leu_3$ | **54h** $Leu_7$-Dav-$Leu_2$ | **54i** $Leu_8$-Dav-$Leu_1$ | **54j** $Leu_9$-Dav |
| **55a** Eac-$Leu_9$ | **55b** $Leu_1$-Eac-$Leu_8$ | **55c** $Leu_2$-Eac-$Leu_7$ | **55d** $Leu_3$-Eac-$Leu_6$ | **55e** $Leu_4$-Eac-$Leu_5$ |
| **55f** $Leu_5$-Eac-$Leu_4$ | **55g** $Leu_6$-Eac-$Leu_3$ | **55h** $Leu_7$-Eac-$Leu_2$ | **55i** $Leu_8$-Eac-$Leu_1$ | **55j** $Leu_9$-Eac |

**Tab. 5-14**: Bibliothek der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Oligomere **51a** bis **55j**.

Die einzelnen Kopplungsschritte wurden auf die Ausbeute der Fmoc-Abspaltung UV-spektrometrisch bei 301 nm untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Reaktionsschritte stets mit einer Ausbeute von mehr als 98 Prozent erfolgten; die Kopplungsschritte, bei denen Boc-geschützte δ-Aminovaleriansäure **93** Verwendung fand, konnten dabei nicht quantifiziert werden.

### 5.7.2 Epoxidation mit Leucin-ω-Aminosäure-Dekameren I

Die *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Oligomere **51a** bis **55j** wurden nun nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (5.1.2) auf ihre katalytische Eigenschaft hin untersucht.




**1** **2** ***ent*-2**

**Abb. 5-23**: Die Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mit Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren **51a** bis **55j.**

Das Ergebnis der Epoxidationsversuche erlaubt folgende Aussage (**Tab. 5-15**): Der Einbau einer ω-Aminosäure in die *(S)*-Leucin-Sequenz eines Dekamers hat zum Teil überraschende Folgen: insbesondere in der Position sechs, gerechnet vom C-Terminus aus, also bei Peptiden der Form *(S)*-$Leu_5$-Xaa-*(S)*-$Leu_4$, kommt es zu einem deutlichen Umsatz- und Enantioselektivitätszuwachs. Am ausgeprägtesten ist dies beim β-Alanin und bei der γ-Aminobuttersäure der Fall. Zu den langkettigeren ω-Aminosäuren hin nimmt der Effekt wieder ab.

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte | | Fehler | | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] | | |
| *(S)*-Gly-*(S)*-$Leu_9$ | **51a** | 77,2 | 98,0 | 0,8 | 0,3 | 6,8 | 0,2821 |
| *(S)*-Leu-Gly-*(S)*-$Leu_8$ | **51b** | 80,2 | 98,7 | 0,4 | 0,1 | 7,0 | 0,2933 |
| *(S)*-$Leu_2$-Gly-*(S)*-$Leu_7$ | **51c** | 70,8 | 98,6 | 0,6 | 0,3 | 6,2 | 0,2589 |
| *(S)*-$Leu_3$-Gly-*(S)*-$Leu_6$ | **51d** | 73,4 | 98,3 | 0,8 | 0,2 | 6,4 | 0,2684 |
| *(S)*-$Leu_4$-Gly-*(S)*-$Leu_5$ | **51e** | 81,9 | 98,7 | 0,7 | 0,2 | 7,2 | 0,2993 |
| *(S)*-$Leu_5$-Gly-*(S)*-$Leu_4$ | **51f** | 84,4 | 97,9 | 0,8 | 1,1 | 7,4 | 0,3085 |
| *(S)*-$Leu_6$-Gly-*(S)*-$Leu_3$ | **51g** | 69,4 | 91,6 | 2,0 | 1,5 | 6,1 | 0,2537 |
| *(S)*-$Leu_7$-Gly-*(S)*-$Leu_2$ | **51h** | 76,9 | 95,1 | 0,9 | 1,3 | 6,7 | 0,2810 |
| *(S)*-$Leu_8$-Gly-*(S)*-Leu | **51i** | 63,5 | 97,0 | 0,3 | 1,1 | 5,6 | 0,2321 |
| *(S)*-$Leu_9$-Gly | **51j** | 60,3 | 97,5 | 1,1 | 1,0 | 5,3 | 0,2204 |
| *(S)*-Bal-*(S)*-$Leu_9$ | **52a** | 79,3 | 99,0 | 0,8 | 0,8 | 7,0 | 0,2898 |
| *(S)*-Leu-Bal-*(S)*-$Leu_8$ | **52b** | 86,3 | 98,6 | 0,5 | 0,2 | 7,6 | 0,3155 |
| *(S)*-$Leu_2$-Bal-*(S)*-$Leu_7$ | **52c** | 92,7 | 98,3 | 0,4 | 0,2 | 8,1 | 0,3387 |
| *(S)*-$Leu_3$-Bal-*(S)*-$Leu_6$ | **52d** | 88,4 | 98,0 | 0,9 | 0,2 | 7,8 | 0,3232 |
| *(S)*-$Leu_4$-Bal-*(S)*-$Leu_5$ | **52e** | 88,7 | 99,1 | 0,8 | 0,1 | 7,8 | 0,3243 |
| *(S)*-$Leu_5$-Bal-*(S)*-$Leu_4$ | **52f** | 100,0 | 99,3 | 0,0 | 0,7 | 8,8 | 0,3655 |
| *(S)*-$Leu_6$-Bal-*(S)*-$Leu_3$ | **52g** | 99,4 | 96,6 | 0,6 | 1,4 | 8,7 | 0,3631 |
| *(S)*-$Leu_7$-Bal-*(S)*-$Leu_2$ | **52h** | 81,7 | 91,8 | 4,8 | 1,4 | 7,2 | 0,2986 |
| *(S)*-$Leu_8$-Bal-*(S)*-Leu | **52i** | 58,4 | 93,1 | 5,7 | 2,4 | 5,1 | 0,2134 |
| *(S)*-$Leu_9$-Bal | **52j** | 67,3 | 95,3 | 3,5 | 1,7 | 5,9 | 0,2460 |
| *(S)*-Gab-*(S)*-$Leu_9$ | **53a** | 68,5 | 98,2 | 0,4 | 0,2 | 6,0 | 0,2505 |
| *(S)*-Leu-Gab-*(S)*-$Leu_8$ | **53b** | 73,1 | 97,9 | 0,7 | 0,1 | 6,4 | 0,2674 |
| *(S)*-$Leu_2$-Gab-*(S)*-$Leu_7$ | **53c** | 85,9 | 96,8 | 0,4 | 0,2 | 7,5 | 0,3139 |
| *(S)*-$Leu_3$-Gab-*(S)*-$Leu_6$ | **53d** | 75,8 | 96,3 | 0,5 | 0,1 | 6,7 | 0,2771 |
| *(S)*-$Leu_4$-Gab-*(S)*-$Leu_5$ | **53e** | 57,5 | 97,2 | 0,4 | 0,3 | 5,0 | 0,2102 |
| *(S)*-$Leu_5$-Gab-*(S)*-$Leu_4$ | **53f** | 99,0 | 98,2 | 0,3 | 0,9 | 8,7 | 0,3620 |
| *(S)*-$Leu_6$-Gab-*(S)*-$Leu_3$ | **53g** | 85,4 | 89,4 | 1,6 | 2,0 | 7,5 | 0,3122 |
| *(S)*-$Leu_7$-Gab-*(S)*-$Leu_2$ | **53h** | 61,2 | 82,0 | 0,5 | 2,6 | 5,4 | 0,2238 |
| *(S)*-$Leu_8$-Gab-*(S)*-Leu | **53i** | 49,8 | 92,6 | 5,7 | 2,7 | 4,4 | 0,1819 |
| *(S)*-$Leu_9$-Gab | **53j** | 48,9 | 95,3 | 3,0 | 1,6 | 4,3 | 0,1786 |

**Tab. 5-15**: (Anfang) Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Oligomere **51a** bis **55j**.

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte Umsatz [%] | Mittelwerte ee [%] | Fehler [+/-] Umsatz [%] | Fehler [+/-] ee [%] | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *(S)*-Dav-*(S)*-$Leu_9$ | **54a** | 72,2 | 98,4 | 0,6 | 0,1 | 6,3 | 0,2640 |
| *(S)*-Leu-Dav-*(S)*-$Leu_8$ | **54b** | 76,7 | 97,9 | 0,9 | 0,2 | 6,7 | 0,2804 |
| *(S)*-$Leu_2$-Dav-*(S)*-$Leu_7$ | **54c** | 84,0 | 97,2 | 1,1 | 0,2 | 7,4 | 0,3072 |
| *(S)*-$Leu_3$-Dav-*(S)*-$Leu_6$ | **54d** | 71,3 | 95,4 | 1,6 | 0,2 | 6,3 | 0,2605 |
| *(S)*-$Leu_4$-Dav-*(S)*-$Leu_5$ | **54e** | 64,6 | 97,5 | 2,8 | 0,2 | 5,7 | 0,2359 |
| *(S)*-$Leu_5$-Dav-*(S)*-$Leu_4$ | **54f** | 96,1 | 96,6 | 1,6 | 1,4 | 8,4 | 0,3514 |
| *(S)*-$Leu_6$-Dav-*(S)*-$Leu_3$ | **54g** | 81,9 | 93,5 | 1,1 | 2,2 | 7,2 | 0,2992 |
| *(S)*-$Leu_7$-Dav-*(S)*-$Leu_2$ | **54h** | 83,7 | 95,1 | 0,8 | 1,3 | 7,3 | 0,3059 |
| *(S)*-$Leu_8$-Dav-*(S)*-Leu | **54i** | 80,4 | 96,3 | 0,9 | 2,0 | 7,1 | 0,2938 |
| *(S)*-$Leu_9$-Dav | **54j** | 48,4 | 95,3 | 1,5 | 1,5 | 4,2 | 0,1768 |
| *(S)*-Eac-*(S)*-$Leu_9$ | **55a** | 64,1 | 98,2 | 1,3 | 0,2 | 5,6 | 0,2343 |
| *(S)*-Leu-Eac-*(S)*-$Leu_8$ | **55b** | 66,9 | 98,1 | 2,1 | 0,3 | 5,9 | 0,2446 |
| *(S)*-$Leu_2$-Eac-*(S)*-$Leu_7$ | **55c** | 69,9 | 98,1 | 1,1 | 0,1 | 6,1 | 0,2555 |
| *(S)*-$Leu_3$-Eac-*(S)*-$Leu_6$ | **55d** | 63,1 | 97,6 | 1,7 | 0,2 | 5,5 | 0,2307 |
| *(S)*-$Leu_4$-Eac-*(S)*-$Leu_5$ | **55e** | 69,8 | 98,5 | 1,0 | 0,1 | 6,1 | 0,2551 |
| *(S)*-$Leu_5$-Eac-*(S)*-$Leu_4$ | **55f** | 88,0 | 97,4 | 1,4 | 0,7 | 7,7 | 0,3217 |
| *(S)*-$Leu_6$-Eac-*(S)*-$Leu_3$ | **55g** | 63,9 | 92,7 | 0,8 | 2,3 | 5,6 | 0,2336 |
| *(S)*-$Leu_7$-Eac-*(S)*-$Leu_2$ | **55h** | 63,1 | 95,0 | 1,7 | 1,7 | 5,5 | 0,2305 |
| *(S)*-$Leu_8$-Eac-*(S)*-Leu | **55i** | 67,6 | 97,1 | 0,9 | 1,2 | 5,9 | 0,2469 |
| *(S)*-$Leu_9$-Eac | **55j** | 44,9 | 94,0 | 0,2 | 1,5 | 3,9 | 0,1642 |

**Tab. 5-15**: (Fortsetzung) Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Oligomere **51a** bis **55j**.

### 5.7.3 Synthese von Leucin-ω-Aminosäure-Dekameren an Tentagel-$NH_2$® II

Nun wurde eine Reihe von Leucin-Dekameren aufgebaut, in welche wiederum gezielt ω-Aminosäuren inkorporiert wurden. Dabei wurden die Ergebnisse aus 5.7.2 berücksichtigt und Peptide der Form *(R)*-$Leu_5$-Xaa-*(R)*-$Leu_4$, *(R)*-$Leu_5$-Xaa-*(S)*-$Leu_4$, *(S)*-$Leu_5$-Xaa-*(R)*-$Leu_4$ und *(S)*-$Leu_5$-Xaa-*(S)*-$Leu_4$ (je in C-N-Richtung gelesen) als Zielverbindungen gewählt. Dies diente dem Zweck, aus Katalyse-Versuchen mit diesem Material Schlüsse auf die Konformation des katalytisch aktiven Zentrums zu ziehen. Es wurde die homologe Reihe der ω-Aminosäuren vom Glycin bis zur λ-Aminolaurinsäure berücksichtigt. Die Synthese der Bibliothek erfolgte ebenfalls nach dem Fmoc/PyBOP-Verfahren und wurde in 44 MacroKans® durchgeführt, in denen jeweils 250 mg Tentagel-$NH_2$® (Hersteller: Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) vorgelegt wurden.

Es wurden Dekamere folgender Peptidsequenzen (dargestellt in C-N-Richtung) aufgebaut, wobei *(R)*-Leu und *(S)*-Leu jeweils für Leucin, Gly für Glycin, Bal für β-Alanin,

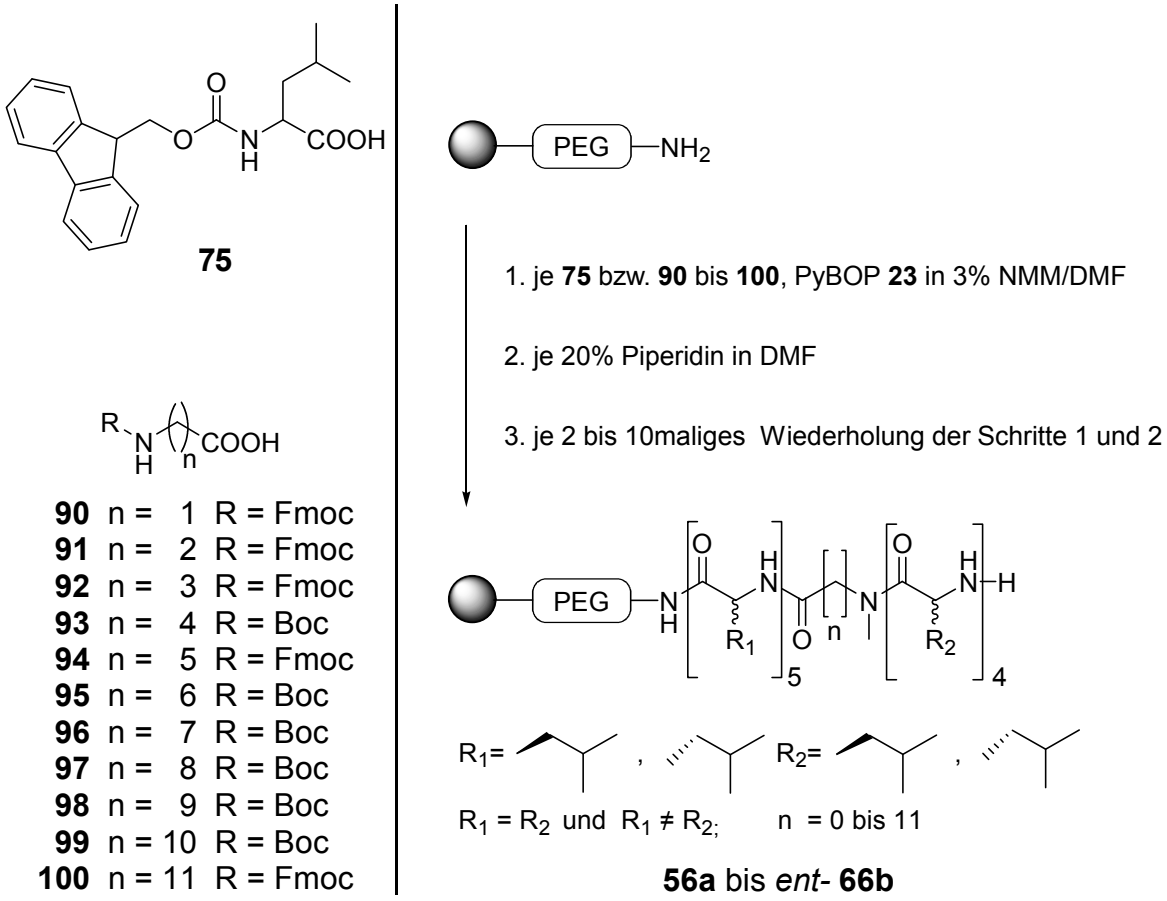



**Abb. 5-24**: Synthese der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(R)*- und *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Oligomere.

Gab für γ-Aminobuttersäure, Dav für δ-Aminovaleriansäure, Eac für ε-Capronsäure, Zae für ζ-Aminoönanthsäure, Hac für η-Aminocaprylsäure,Tap für ϑ-Aminopergalonsäure, Iac für ι-Aminocaprinsäure, Kau für κ-Aminoundarsäure und Lal λ-Aminolaurinsäure zu lesen ist (**Tab. 5-16**):

| | | | |
|---|---|---|---|
| **56a**: (R)-$Leu_5$-Gly-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**56a**: (S)-$Leu_5$-Gly-(S)-$Leu_4$ | **56b**: (R)-$Leu_5$-Gly-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**56b**: (S)-$Leu_5$-Gly-(R)-$Leu_4$ |
| **57a**: (R)-$Leu_5$-Bal-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**57a**: (S)-$Leu_5$-Bal-(S)-$Leu_4$ | **57b**: (R)-$Leu_5$-Bal-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**57b**: (S)-$Leu_5$-Bal-(R)-$Leu_4$ |
| **58a**: (R)-$Leu_5$-Gab-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**58a**: (S)-$Leu_5$-Gab-(S)-$Leu_4$ | **58b**: (R)-$Leu_5$-Gab-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**58b**: (S)-$Leu_5$-Gab-(R)-$Leu_4$ |
| **59a**: (R)-$Leu_5$-Dav-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**59a**: (S)-$Leu_5$-Dav-(S)-$Leu_4$ | **59b**: (R)-$Leu_5$-Dav-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**59b**: (S)-$Leu_5$-Dav-(R)-$Leu_4$ |
| **60a**: (R)-$Leu_5$-Eac-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**60a:** (S)-$Leu_5$-Eac-(S)-$Leu_4$ | **60b**: (R)-$Leu_5$-Eac-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**60b**: (S)-$Leu_5$-Eac-(R)-$Leu_4$ |
| **61a**: (R)-$Leu_5$-Zae-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**61a**: (S)-$Leu_5$-Zae-(S)-$Leu_4$ | **61b**: (R)-$Leu_5$-Zae-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**61b**: (S)-$Leu_5$-Zae-(R)-$Leu_4$ |
| **62a**: (R)-$Leu_5$-Hac-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**62a**: (S)-$Leu_5$-Hac-(S)-$Leu_4$ | **62b**: (R)-$Leu_5$-Hac-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**62b**: (S)-$Leu_5$-Hac-(R)-$Leu_4$ |
| **63a**: (R)-$Leu_5$-Tap-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**63a**: (S)-$Leu_5$-Tap-(S)-$Leu_4$ | **63b**: (R)-$Leu_5$-Tap-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**63b**: (S)-$Leu_5$-Tap-(R)-$Leu_4$ |
| **64a:** (R)-$Leu_5$-Iac-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**64a**: (S)-$Leu_5$-Iac-(S)-$Leu_4$ | **64b**: (R)-$Leu_5$-Iac-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**64b**: (S)-$Leu_5$-Iac-(R)-$Leu_4$ |
| **65a**: (R)-$Leu_5$-Kau-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**65a**: (S)-$Leu_5$-Kau-(S)-$Leu_4$ | **65b**: (R)-$Leu_5$-Kau-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**65b**: (S)-$Leu_5$-Kau-(R)-$Leu_4$ |
| **66a**: (R)-$Leu_5$-Lal-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**66a:** (S)-$Leu_5$-Lal-(S)-$Leu_4$ | **66b**: (R)-$Leu_5$-Lal-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**66b**: (S)-$Leu_5$-Lal-(R)-$Leu_4$ |

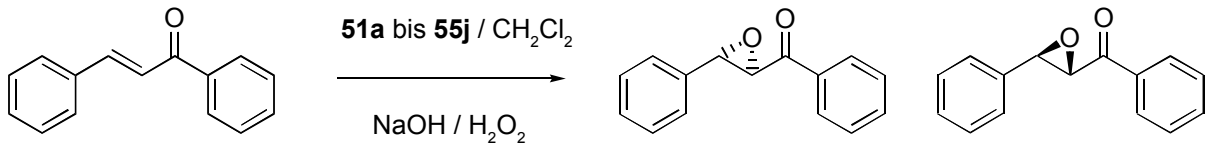
**Tab. 5-16**: Bibliothek aus 44 Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(R)*- und *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren.

Die Synthese erfolgte unter Verwendung Fmoc- bzw. Boc-geschützter ω-Aminosäuren, und zwar Fmoc-geschütztem Glycin **90**, Fmoc-geschütztem β-Alanin **91**, Fmoc-geschützter γ-Aminobuttersäure **92**, Boc-geschützter δ-Aminovaleriansäure **93**, Fmoc-geschützter ε-Aminocapronsäure **94**, Boc-geschützter ζ-Aminoönanthsäure **95**, Boc-geschützter η-Aminocaprylsäure **96**, Boc-geschützter ϑ-Aminopelargonsäure **97**,Boc-geschützter ι-Aminocaprinsäure **98**, Boc-geschützter κ-Aminoundarsäure **99** und Fmoc-geschützter λ-Aminolaurinsäure **100**.

Die Ausbeute der einzelnen Kopplungsschritte wurde UV-spektrometrisch bei 301 nm über die Fmoc-Abspaltung untersucht. Die Reaktionsschritte erfolgten dabei stets mit einer Ausbeute von mehr als 98 Prozent; die Kopplungsschritte, bei denen Boc-geschützte Aminosäuren Verwendung fanden, konnten dabei nicht quantifiziert werden. Stattdessen wurde an wenigen beads qualitativ mittels Kaiser-[143] und NF31-Test[144] auf freie Aminofunktionen überprüft.

### 5.7.4 Epoxidation mit Leucin-ω-Aminosäure-Dekameren II

Die *(R)*- und *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Oligomere **56a** bis *ent*-**66b** wurden nun nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* auf ihre katalytische Eigenschaft hin untersucht.




**1** **2** ***ent*-2**

**Abb. 5-25** Epoxidation von (E)-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(R)*- und *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Oligomere **56a** bis ***ent*-66b.**

Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen sich so zusammenfassen (**Tab. 5-17**): Die symmetrisch aufgebauten Dekamere des Typs *(R)*-$Leu_5$-Xaa-*(R)*-$Leu_4$ bzw. *(S)*-$Leu_5$-Xaa-*(S)*-$Leu_4$ zeigen eine große Enantioselektiviät zu den Produkten ***ent*-2** (ausgedrückt durch negatives Vorzeichen des Enantiomerenüberschusses) bzw. **2** (ausgedrückt durch positives Vorzeichen des Enantiomerenüberschusses). Die unsymmetrischen Peptide des Typs *(R)*-$Leu_5$-Xaa-*(S)*-$Leu_4$ und *(S)*-$Leu_5$-Xaa-(R)-$Leu_4$ lassen erkennen, dass offenbar zumeist die N-terminalen Leucin-Einheiten die Enantioselektivität bestimmen; bei **62b** und *ent*-**62b**, **63b** und *ent*-**63b**, **64b** und *ent*-**64b** sowie **66b** und *ent*-**66b** ist dies aber umgekehrt; hier gibt der C-terminale Leucin-Block die Enantioselektivität vor.

**Tab. 5-17**: (umseitig) Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(R)*- und *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Oligomere **56a** bis *ent*-**66b**. Negative Enantioselektivitäten bedeuten Überschuss des Produkt-Enantiomers *ent*-**2**, positive Überschuss des Produkt-Enantiomers **2**.

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte | | Fehler | | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] | | |
| *(R)*-$Leu_5$-Gly-*(R)*-$Leu_4$ | **56a** | 48,6 | -92,0 | 0,0 | 0,0 | 4,3 | 0,1778 |
| *(R)*-$Leu_5$-Gly-*(S)*-$Leu_4$ | **56b** | 38,5 | 51,1 | 0,2 | 0,1 | 3,4 | 0,1406 |
| *(S)*-$Leu_5$-Gly-*(R)*-$Leu_4$ | ***ent*-56b** | 40,9 | -64,4 | 0,1 | 0,2 | 3,6 | 0,1495 |
| *(S)*-$Leu_5$-Gly-*(S)*-$Leu_4$ | ***ent*-56a** | 74,1 | 94,2 | 0,5 | 0,0 | 6,5 | 0,2708 |
| *(R)*-$Leu_5$-Bal-*(R)*-$Leu_4$ | **57a** | 89,8 | -96,4 | 0,2 | 0,1 | 7,9 | 0,3282 |
| *(R)*-$Leu_5$-Bal-*(S)*-$Leu_4$ | **57b** | 21,1 | 8,7 | 0,3 | 0,1 | 1,9 | 0,0772 |
| *(S)*-$Leu_5$-Bal-*(R)*-$Leu_4$ | ***ent*-57b** | 19,7 | -56,7 | 0,1 | 0,2 | 1,7 | 0,0719 |
| *(S)*-$Leu_5$-Bal-*(S)*-$Leu_4$ | ***ent*-57a** | 95,9 | 96,6 | 0,7 | 0,0 | 8,4 | 0,3505 |
| *(R)*-$Leu_5$-Gab-*(R)*-$Leu_4$ | **58a** | 97,7 | -95,7 | 0,0 | 0,2 | 8,6 | 0,3571 |
| *(R)*-$Leu_5$-Gab-*(S)*-$Leu_4$ | **58b** | 29,5 | 20,0 | 0,1 | 0,0 | 2,6 | 0,1078 |
| *(S)*-$Leu_5$-Gab-*(R)*-$Leu_4$ | ***ent*-58b** | 36,5 | -80,7 | 0,1 | 0,1 | 3,2 | 0,1334 |
| *(S)*-$Leu_5$-Gab-*(S)*-$Leu_4$ | ***ent*-58a** | 96,1 | 92,3 | 0,0 | 0,0 | 8,4 | 0,3512 |
| *(R)*-$Leu_5$-Dav-*(R)*-$Leu_4$ | **59a** | 71,0 | -93,6 | 0,2 | 0,1 | 6,2 | 0,2594 |
| *(R)*-$Leu_5$-Dav-*(S)*-$Leu_4$ | **59b** | 35,2 | 58,8 | 0,0 | 0,0 | 3,1 | 0,1286 |
| *(S)*-$Leu_5$-Dav-*(R)*-$Leu_4$ | ***ent*-59b** | 54,0 | -89,9 | 0,1 | 0,2 | 4,7 | 0,1975 |
| *(S)*-$Leu_5$-Dav-*(S)*-$Leu_4$ | ***ent*-59a** | 68,2 | 92,0 | 0,7 | 0,1 | 6,0 | 0,2492 |
| *(R)*-$Leu_5$-Eac-*(R)*-$Leu_4$ | **60a** | 49,7 | -93,5 | 0,0 | 0,2 | 4,4 | 0,1818 |
| *(R)*-$Leu_5$-Eac-*(S)*-$Leu_4$ | **60b** | 13,3 | 10,6 | 0,1 | 0,3 | 1,2 | 0,0486 |
| *(S)*-$Leu_5$-Eac-*(R)*-$Leu_4$ | ***ent*-60b** | 20,4 | -68,2 | 0,1 | 0,1 | 1,8 | 0,0746 |
| *(S)*-$Leu_5$-Eac-*(S)*-$Leu_4$ | ***ent*-60a** | 65,3 | 94,1 | 0,1 | 0,0 | 5,7 | 0,2385 |
| *(R)*-$Leu_5$-Zae-*(R)*-$Leu_4$ | **61a** | 35,5 | -92,8 | 0,1 | 0,1 | 3,1 | 0,1299 |
| *(R)*-$Leu_5$-Zae-*(S)*-$Leu_4$ | **61b** | 8,1 | 19,6 | 0,2 | 0,6 | 0,7 | 0,0297 |
| *(S)*-$Leu_5$-Zae-*(R)*-$Leu_4$ | ***ent*-61b** | 13,4 | -19,4 | 0,1 | 1,0 | 1,2 | 0,0490 |
| *(S)*-$Leu_5$-Zae-*(S)*-$Leu_4$ | ***ent*-61a** | 32,8 | 91,9 | 0,2 | 0,1 | 2,9 | 0,1197 |
| *(R)*-$Leu_5$-Hac-*(R)*-$Leu_4$ | **62a** | 11,8 | -92,0 | 0,1 | 0,1 | 1,0 | 0,0430 |
| *(R)*-$Leu_5$-Hac-*(S)*-$Leu_4$ | **62b** | 5,7 | -35,5 | 0,1 | 1,0 | 0,5 | 0,0210 |
| *(S)*-$Leu_5$-Hac-*(R)*-$Leu_4$ | ***ent*-62b** | 6,6 | 4,9 | 0,2 | 1,2 | 0,6 | 0,0243 |
| *(S)*-$Leu_5$-Hac-*(S)*-$Leu_4$ | ***ent*-62a** | 13,0 | 91,2 | 0,0 | 0,1 | 1,1 | 0,0477 |
| *(R)*-$Leu_5$-Tap-*(R)*-$Leu_4$ | **63a** | 21,5 | -96,2 | 0,1 | 0,0 | 1,9 | 0,0785 |
| *(R)*-$Leu_5$-Tap-*(S)*-$Leu_4$ | **63b** | 9,4 | -61,3 | 0,0 | 0,1 | 0,8 | 0,0344 |
| *(S)*-$Leu_5$-Tap-*(R)*-$Leu_4$ | ***ent*-63b** | 15,6 | 54,3 | 0,0 | 2,8 | 1,4 | 0,0571 |
| *(S)*-$Leu_5$-Tap-*(S)*-$Leu_4$ | ***ent*-63a** | 32,8 | 94,5 | 0,1 | 0,6 | 2,9 | 0,1197 |
| *(R)*-$Leu_5$-Iac-*(R)*-$Leu_4$ | **64a** | 15,3 | -90,7 | 2,4 | 2,4 | 1,3 | 0,0559 |
| *(R)*-$Leu_5$-Iac-*(S)*-$Leu_4$ | **64b** | 6,6 | -40,3 | 0,0 | 0,7 | 0,6 | 0,0241 |
| *(S)*-$Leu_5$-Iac-*(R)*-$Leu_4$ | ***ent*-64b** | 5,7 | 18,0 | 0,1 | 0,7 | 0,5 | 0,0207 |
| *(S)*-$Leu_5$-Iac-*(S)*-$Leu_4$ | ***ent*-64a** | 19,7 | 91,1 | 0,0 | 0,0 | 1,7 | 0,0721 |
| *(R)*-$Leu_5$-Kau-*(R)*-$Leu_4$ | **65a** | 10,0 | -90,5 | 0,3 | 1,9 | 0,9 | 0,0367 |
| *(R)*-$Leu_5$-Kau-*(S)*-$Leu_4$ | **65b** | 3,9 | 4,5 | 0,0 | 0,2 | 0,3 | 0,0143 |
| *(S)*-$Leu_5$-Kau-*(R)*-$Leu_4$ | ***ent*-65b** | 4,1 | -4,4 | 0,0 | 0,2 | 0,4 | 0,0152 |
| *(S)*-$Leu_5$-Kau-*(S)*-$Leu_4$ | ***ent*-65a** | 14,0 | 88,5 | 0,1 | 1,9 | 1,2 | 0,0512 |
| *(R)*-$Leu_5$-Lal-*(R)*-$Leu_4$ | **66a** | 47,3 | -94,0 | 0,2 | 0,3 | 4,1 | 0,1729 |
| *(R)*-$Leu_5$-Lal-*(S)*-$Leu_4$ | **66b** | 18,0 | -50,8 | 0,3 | 0,5 | 1,6 | 0,0659 |
| *(S)*-$Leu_5$-Lal-*(R)*-$Leu_4$ | ***ent*-66b** | 19,0 | 13,3 | 0,1 | 0,2 | 1,7 | 0,0694 |
| *(S)*-$Leu_5$-Lal-*(S)*-$Leu_4$ | ***ent*-66a** | 54,8 | 93,2 | 0,4 | 0,0 | 4,8 | 0,2002 |

Die symmetrischen Peptidpaarungen *(R)*-$Leu_5$-Xaa-*(R)*-$Leu_4$ bzw. *(S)*-$Leu_5$-Xaa-*(S)*-$Leu_4$ erwiesen sich im Verhalten in Sachen Umsatz und Enantioselektivität als spiegelbildlich; für die unsymmetrischen Peptidpaarungen *(R)*-$Leu_5$-Xaa-*(S)*-$Leu_4$ und *(S)*-$Leu_5$-Xaa-*(R)*-$Leu_4$ gilt das nicht. Hier streuen Umsatz und Enantioselektivität über weite Bereiche, die sich nicht durch Mess- oder Ansatzfehler erklären lassen. Aufgrund der Abwesenheit einer Analytik nach der Präparation ist nicht auszuschließen, dass nicht exakt die enantiomerenreinen Katalysatoren erhalten worden sind. Auffällig ist auch, dass die unsymmetrischen Paarungen im Umsatz hinter den symmetrischen zurückbleiben und dass die Paare, die η-Aminocaprylsäure- und κ-Aminoundarsäure-Einheiten enthalten, generell schlecht abschneiden. Es lässt sich außerdem der generelle Trend erkennen, dass der Umsatz mit der Kettenlänge der verwendeten ω-Aminosäure zuerst deutlich ansteigt (bis zur γ-Aminobuttersäure, um dann abzufallen und für die κ-Aminoundarsäure ein Minimum zu erreichen. Danach steigt der Umsatz wieder deutlich an.

### 5.7.5 Synthese von Urido- und Diamid-Peptiden an Tentagel-$NH_2$®

Nachdem nun durch den Einbau von zum Teil langkettigen ω-Aminosäuren eher labile

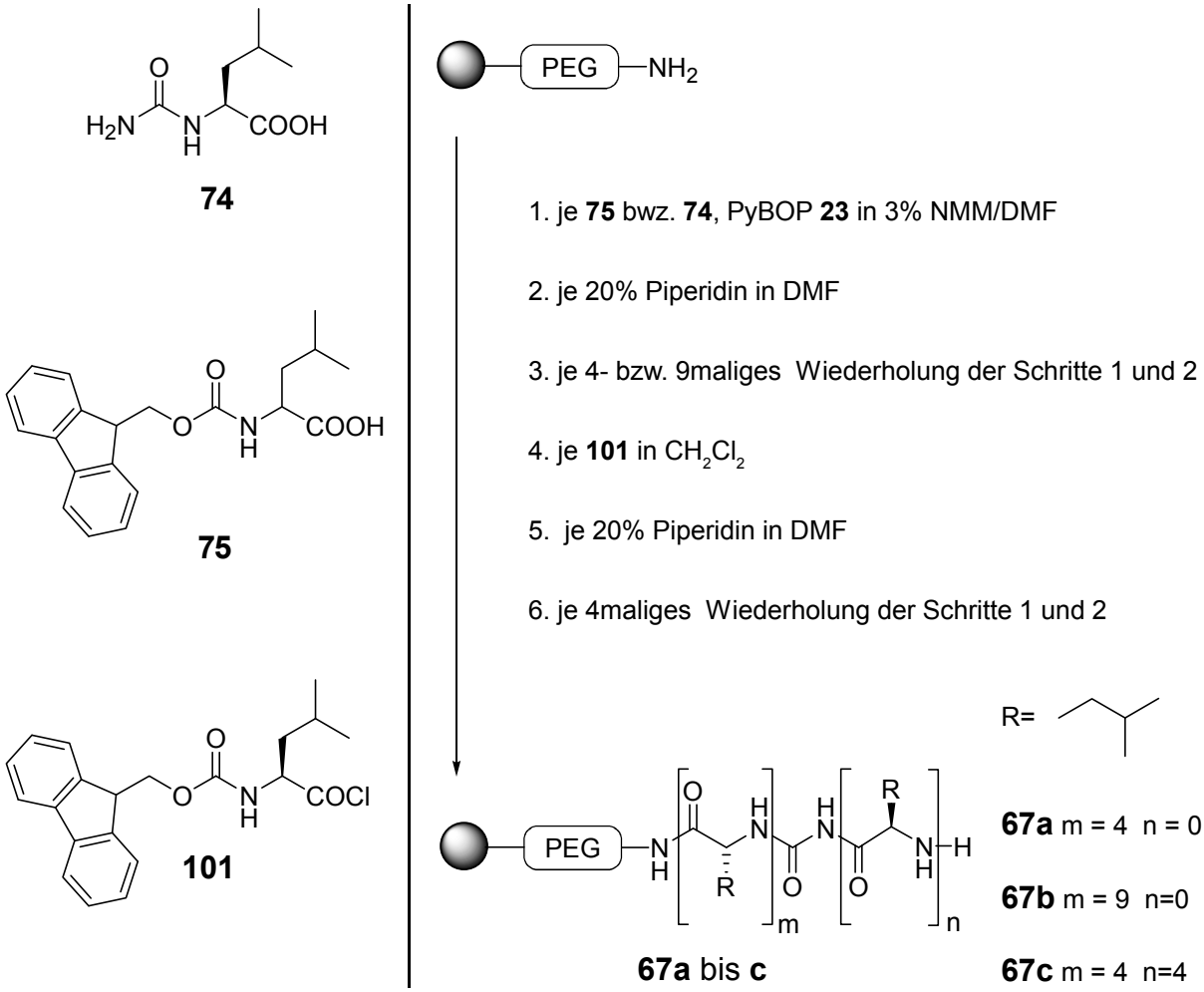



**Abb. 5-26**: Synthese der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Oligomere mit Urido- und Diamidfunktionen.

Peptidstrukturen mit gewissen konformative Freiheiten erzeugt worden waren, sollte zum Vergleich ein Peptid aufgebaut werden, in dem zwei *(S)*-Leucin-Blöcke durch einen eher starren Spacer verknüpft sind. Wegen der recht harten Reaktionsbedingungen der Epoxidationsversuche musste natürlich auf Strukturen verzichtet werden, die unter diesen Bedingungen chemisch reagieren. Die einfachste Lösung zeichnete sich durch die Einführung eines Elementes aus zwei sukzessiv angeordneten Amid-Funktionen ab. Zur Überprüfung wurden nun drei Peptiden aufgebaut, die folgende Struktur hatten: Peptid **67a** und **b** stellten ein *(S)*-Leucin-Tetramer bzw. -Nonamer mit N-terminal angefügtem *(S)*-Carbamoyl-Leucin dar. Peptid **67c** entspricht **67a** mit vier weiteren angefügten *(S)*-Leucin-Einheiten. Die Synthese von **67c** erfolgte so, dass an Tentagel-$NH_2$® (Hersteller: Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) zunächst ein *(S)*-Leucin-Tetramer aufgebaut wurde. Hierzu konnte wiederum auf die Fmoc/PyBOP-Technik zurückgegriffen werden. Am N-Terminus dieses festphasengebundenen Peptides wurde nun eine Einheit *(S)*-Carbamoyl-Leucin **74** (abgekürzt: Hyl) angeknüpft, wobei auf eine Schutzgruppe verzichtet werden konnte, da die Urido-Funktion dieser Säure mit Benzotriazol-Aktivestern, die durch PyBOP erzeugt werden, nicht koppelt. Anschließend wurde dieses Peptid mit in situ aus Fmoc-*(S)*-Leucin **75** und Chlorameisensäureethylester erzeugtem Fmoc-*(S)*-Leucincarboxychlorid **101** umgesetzt. Im Anschluss daran wurde die Fmoc-Schutzgruppe abgespalten, was indirekt auch einen Hinweis auf die Ausbeute der Kopplung mit der *(S)*-Carbamoyl-Leucin-Einheit gab. Da einige beads aus dem 4. Schritt nach der Abspaltung der Schutzgruppe einen deutlich positiven Kaiser-Test[143] ergaben (Blaufärbung), dies nach dem 5. Schritt aber nicht mehr der Fall war (die beads färbten sich nur noch sehr blass bläulich), konnte davon ausgegangen werden, dass das *(S)*-Carbamoyl-Leucin mit hoher Ausbeute abgeknüpft hatte. Nach dem sechsten Schritt, der Anknüpfung der nächsten *(S)*-Leucin-Einheit und Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe, färbten sich die entnommenen beads wieder intensiv blau. Der Aufbau dieser Peptide **67a** bis **c** erfolgte zusammen mit **42a** bis **46c** einem Parallelansatz.

### 5.7.6 Epoxidation mit den Diamid- und Urido-Sonderpeptiden

Die festphasengebundenen Peptide **67a** bis **c** wurden nun in gewohnter Weise nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (5.1.2) auf ihre katalytische Eigenschaft untersucht.

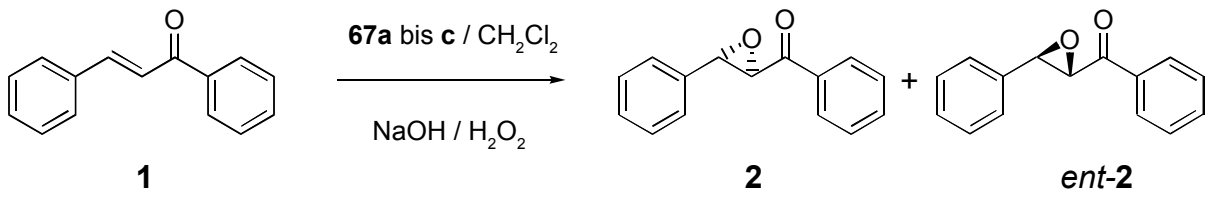



**Abb. 5-27**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Peptide **67a** bis **c.**

Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen sich so zusammenfassen (**Tab. 5-18**): Das Pentamer **67a** erweist sich in der Epoxidationsreaktion als nur schwach wirksam, das Dekamer **67b** hingegen als deutlich wirksam, wobei Umsatz und Enantioselektivität ähnlich ausgeprägt sind wie beim reinen *(S)*-Leucin-Dekamer. Das Peptid mit zentraler Diamid-Funktion erweist sich durchaus als aktiv; Umsatz und Enantioselektivität sind deutlich ausgeprägt.

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte | | Fehler | | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] | | |
| *(S)*-$Leu_4$-*(S)*-Hyl | **67a** | 0,8 | 63,3 | 0,1 | 2,5 | 0,1 | 0,0030 |
| *(S)*-$Leu_9$-*(S)*-Hyl | **67b** | 16,7 | 86,2 | 0,1 | 0,1 | 0,8 | 0,0331 |
| *(S)*-$Leu_4$-*(S)*-Hyl-*(S)*-$Leu_4$ | **67c** | 9,1 | 81,3 | 0,1 | 0,3 | 1,5 | 0,0612 |

**Tab. 5-18**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Urido- und Diamid-Funktionen enthaltenden Peptide **67a** bis **c**. Unter Hyl versteht sich *(S)*-Carbamoyl-Leucin.

## 5.8 Versuche mit binären Kombinationen

### 5.8.1 Synthese binärer Kombinationen an Tentagel-$NH_2$®

Da *(S)*-Leucin sich über die übrigen untersuchten Aminosäuren in Bezug auf die katalytische Wirksamkeit im Rahmen der Juliá-Colonna-Reaktion heraushebt, stellte sich die Frage, wieviel Leucin eigentlich in einem Peptid nötig ist, um gute katalytische Eigenschaften zu ermöglichen. Zur Klärung dieser Frage wurde eine Reihe von Dodekameren aufgebaut, die neben *(S)*-Leucin auch andere Aminosäure in systematischer Anordnung enthalten sollten, und zwar *(S)*-Alanin, Aminoisobuttersäure, Glycin und β-Alanin. Dabei wurden zwei Ziele verfolgt. Einerseits sollten Peptide erzeugt werden, in denen *(S)*-Leucin und je eine andere Aminosäure in einer sich wiederholenden Reihenfolge angeordnet werden. Andererseits sollten diese Reihen hinsichtlich der Position der Aminosäuren in der Peptidsequenz variiert werden. Dodekamere bieten die Möglichkeit, Aminosäurefolgen aus zwei, drei, vier und sechs Einheiten restfrei als Sequenz zu wiederholen. Es wurden folgende Aminosäuresequenzen (in C-N-Richtung zu lesen, der freie N-Terminus liegt jeweils rechts, der ans Trägerharz angeschlossene C-Terminus infolgedessen links) aufgebaut:

$[Leu\text{-}Xaa]_6$, $[Xaa\text{-}Leu)]_6$

$[Leu\text{-}Xaa\text{-}Xaa]_4$, $[Xaa\text{-}Leu\text{-}Xaa]_4$, $[Xaa\text{-}Xaa\text{-}Leu]_4$

$[Leu\text{-}Xaa\text{-}Xaa\text{-}Xaa]_4$, $[Xaa\text{-}Leu\text{-}Xaa\text{-}Xaa]_4$, $[Xaa\text{-}Xaa\text{-}Leu\text{-}Xaa]_4$, $[Xaa\text{-}Xaa\text{-}Xaa\text{-}Leu]_4$

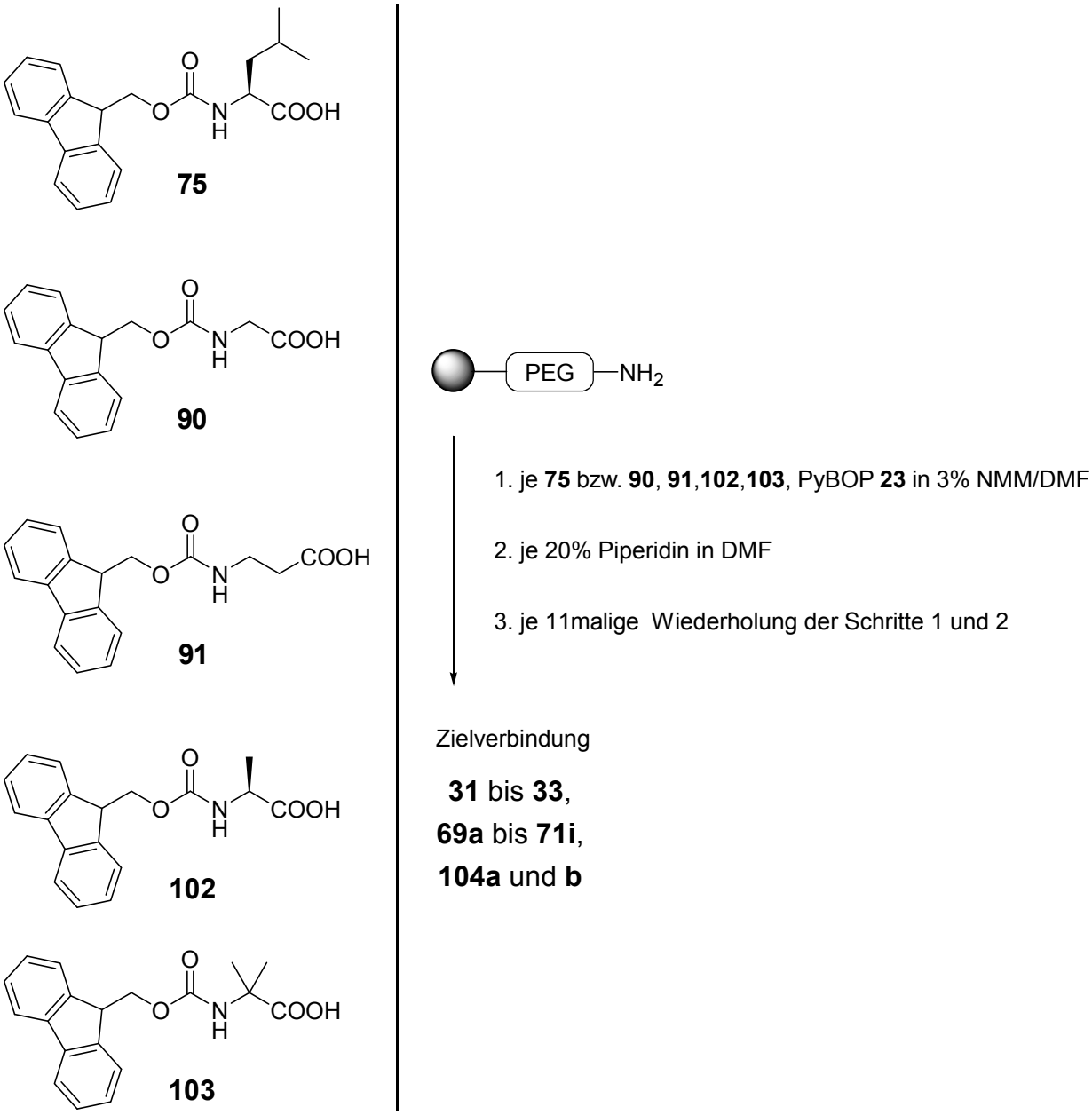
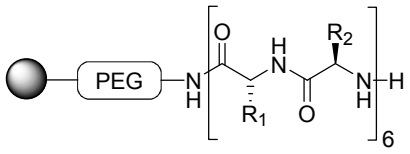



**Abb. 5-28**: (Anfang) Synthese einer Bibliothek von 40 Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Deka- und Dodekameren. Der Aufbau erfolgte in einer Parallelsynthese mit Hilfe von 40 in MacroKans® portionierten Mengen. Die erzeugten Zielverbindungen sind weiter unten zu sehen.

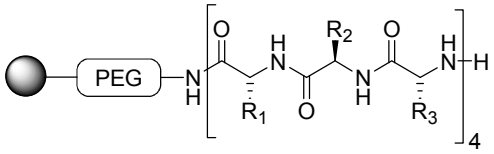
Letztendlich enstanden so pro binärer Kombination neun Dodekamere. Außerdem wurde für *(S)*-Alanin ein reines Dodekamer und für Aminoisobuttersäure, *(S)*-Alanin, Glycin und β-Alanin wurden reine Dekamere aufgebaut. Das Ziel stellte also eine Bibliothek von 40 Spezimen dar. Hierzu wurden je 250 mg Tentagel-$NH_2$® (Hersteller: Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) in 40 MacroKans vorgelegt und unter Berücksichtigung ihrer Adressierung durch einen 12schrittigen auf der Fmoc/PyBOP-Technik beruhenden Kopplungs- und Abspaltungsprozess geführt. Die Dekamere wurden nach dem zehnten Schritt entnommen. Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wurde UV-spektrometrisch bei 301 nm überprüft. In keinem der Schritte war die Abspaltungsausbeute schlechter als 97 Prozent.

Zielverbindungen




**68a**, **69a**: $R_1$= $R_2$ = H, $CH_3$

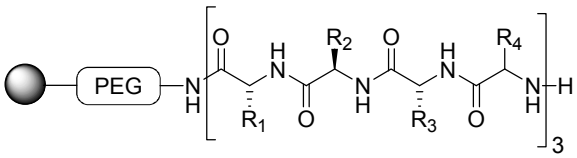
**68b**, **69b**: $R_2$= $R_1$= H, $CH_3$




**68c**, **69c**: $R_1$= $R_2$,$R_3$ = H, $CH_3$

**68d**, **69d**: $R_2$= $R_1$,$R_3$ = H, $CH_3$

**68e**, **69e**: $R_3$= $R_1$,$R_2$ = H, $CH_3$

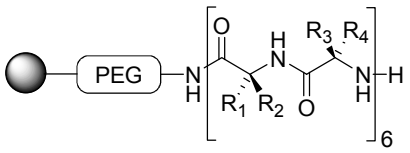



**68f**, **69f**: $R_1$= $R_2$,$R_3$,$R_4$ = H, $CH_3$

**68g**, **68g**: $R_2$= $R_1$,$R_3$,$R_4$ = H, $CH_3$

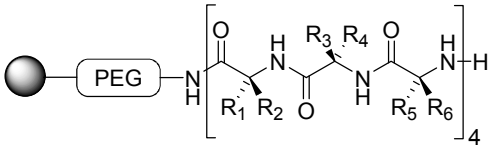
**68h**, **69h**: $R_3$= $R_1$,$R_2$,$R_4$ = H, $CH_3$

**68i**, **69i**: $R_4$= $R_1$,$R_2$,$R_3$ = H, $CH_3$




**70a**: $R_1$= $R_2$= H $R_3$,$R_4$= $CH_3$

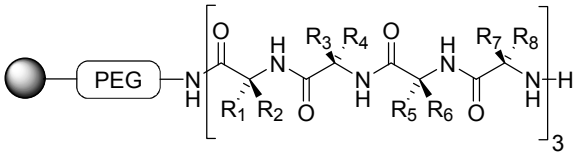
**70b**: $R_3$= $R_4$= H $R_1$,$R_2$= $CH_3$




**70c**: $R_1$= $R_2$= H $R_3$,$R_4$,$R_5$,$R_6$= $CH_3$

**70d**: $R_3$= $R_4$= H $R_1$,$R_2$,$R_5$,$R_6$= $CH_3$

**70e**: $R_5$= $R_6$= H $R_1$,$R_2$,$R_3$,$R_4$= $CH_3$




**70f**: $R_1$= $R_2$= H $R_3$,$R_4$,$R_5$,$R_6$,$R_7$,$R_8$= $CH_3$

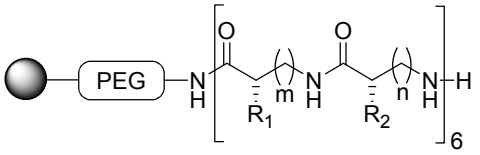
**70g**: $R_3$= $R_4$= H $R_1$,$R_2$,$R_5$,$R_6$,$R_7$,$R_8$= $CH_3$

**70h**: $R_5$= $R_6$= H $R_1$,$R_2$,$R_3$,$R_4$,$R_7$,$R_8$= $CH_3$

**70i**: $R_7$= $R_8$= H $R_1$,$R_2$,$R_3$,$R_4$,$R_5$,$R_6$= $CH_3$

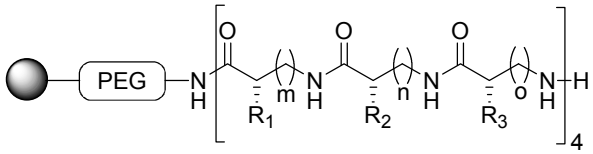
**Abb. 5-28**: (Fortsetzung) Die erzeugten Zielverbindungen.

Zielverbindungen




**71a**: $R_1$= $R_2$= H m=0, n=1

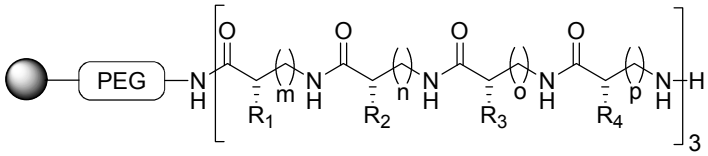
**71b**: $R_2$= $R_1$= H m=1, n=0




**71c**: $R_1$= $R_2$, $R_3$= H m=0, n,o =1

**71d**: $R_2$= $R_1$, $R_3$= H n=0, m,o=1

**71e**: $R_3$= $R_1$, $R_1$= H o=0, m,n =1

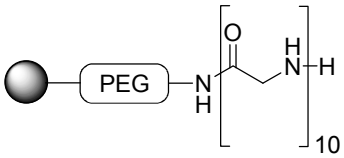



**71f**: $R_1$= $R_2$, $R_3$, $R_4$= H m=0, n,o,p =1

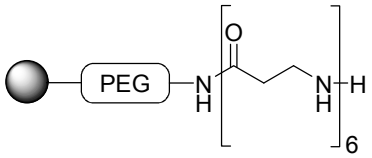
**71g**: $R_2$= $R_1$, $R_3$, $R_4$= H n=0, m,o, p=1

**71h**: $R_3$= $R_1$, $R_2$, $R_4$= H o=0, m,n,p =1

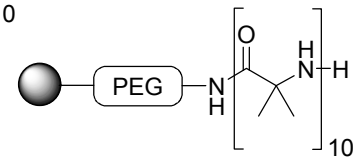
**71i** : $R_4$= $R_1$, $R_2$, $R_3$= H p=0, m,n,o =1



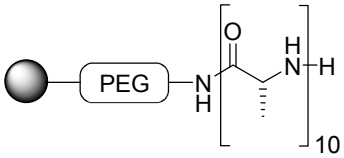

**31**



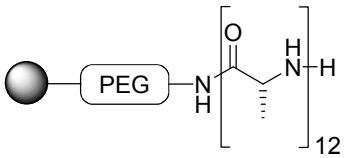

**33**




**32**




**104a**




**104b**

**Abb. 5-28**: (Ende) Die erzeugten Zielverbindungen.

### 5.8.2 Epoxidation mit binären Kombinationen

Die festphasengebundenen Peptide **31** bis **33**, **68a** bis **71i** sowie **104a** und **b** wurden nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* auf ihre katalytische Eigenschaft untersucht.

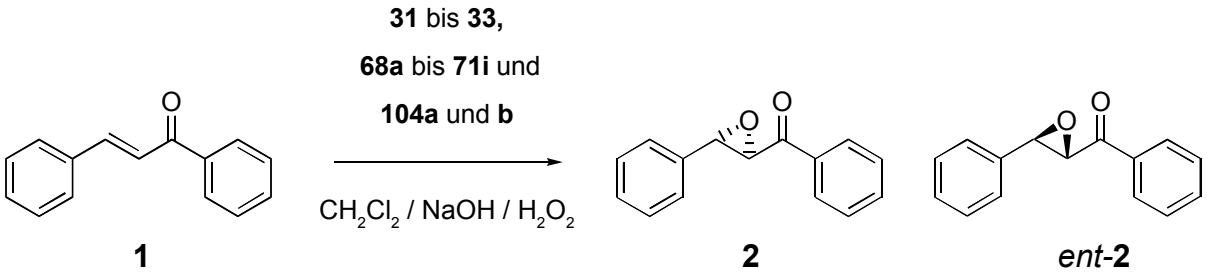



**Abb. 5-29**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Peptide **31** bis **33**, **68a** bis **71i** und **104a** und **b**.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung können so zusammenfasst werden (**Tab. 5-19**):

Die festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Glycin-Variationen weisen eine geringe katalytische Eigenschaft auf. Bemerkenswert ist nur, dass **68b** deutlich bessere Eigenschaften zeigt als **68a**. Dies scheint auf die Stellung der *(S)*-Leucin-Einheit am N-Terminus zurückzuführen zu sein.

Die festphasengebundenen *(S)*-Leucin-*(S)*-Alanin-Variationen weisen eine sehr gute katalytische Eigenschaft auf, die für **69a** sogar besser ist als die für ein *(S)*-Leucin-Dodekamer. Ein zunehmender Alanin-Gehalt lässt Umsatz und Enantioselektivität zurückgehen. Verglichen mit dem reinen *(S)*-Alanin-Dodekamer **104b** sind die Mischpeptide aber immer noch wesentlich bessere Katalyatoren.

Die festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Aminoisobuttersäure-Variationen sind aus drei Gründen sehr bemerkenswert: Zum ersten tritt hier erstmalig der Zusammenhang eines hohen Umsatzes mit der Produktion eines racemischen Produktes *rac*-**2** auf. Zum zweiten ist eine hohe enantioselektive Induktion in Richtung **2** nur dann zu erkennen, wenn eine *(S)*-Leucin-Einheit am N-Terminus sitzt. Dies ist bei **70b**, **e** und **i** der Fall. Zum dritten nimmt merkwürdigerweise die Enantioselektivität bei diesen Vertretern mit einer *(S)*-Leucin-Einheit am N-Terminus mit dem Rückgang des Gehaltes an chiraler Aminosäure zu.

Die festphasengebundenen *(S)*-Leucin-β-Alanin-Variationen zeigen nur eine geringe katalytische Eigenschaft. Allerdings sind immerhin die zur Hälfte aus β-Alanin aufgebauten Peptide **71a** und **b** noch schwach aktiv.

| Oligomer | Nr. | Mittelwerte | | Fehler | | Turnover number | Turnover frequency mol/mol [1/h] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] | | |
| $[Leu\text{-}Gly]_6$ | **68a** | 5,4 | 46,1 | 0,3 | 7,6 | 0,5 | 0,0196 |
| $[Gly\text{-}Leu]_6$ | **68b** | 23,4 | 58,2 | 1,0 | 2,2 | 2,0 | 0,0854 |
| $[Leu\text{-}Gly\text{-}Gly]_4$ | **68c** | 5,1 | 8,2 | 0,2 | 1,5 | 0,4 | 0,0185 |
| $[Gly\text{-}Leu\text{-}Gly]_4$ | **68d** | 7,4 | 12,4 | 0,5 | 0,9 | 0,6 | 0,0269 |
| $[Gly\text{-}Gly\text{-}Leu]_4$ | **68e** | 3,9 | -0,8 | 0,1 | 1,6 | 0,3 | 0,0141 |
| $[Leu\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Gly]_3$ | **68f** | 3,4 | 5,3 | 0,1 | 0,8 | 0,3 | 0,0124 |
| $[Gly\text{-}Leu\text{-}Gly\text{-}Gly]_3$ | **68g** | 4,1 | 18,4 | 0,2 | 0,7 | 0,4 | 0,0150 |
| $[Gly\text{-}Gly\text{-}Leu\text{-}Gly]_3$ | **68h** | 5,3 | 45,3 | 0,5 | 6,8 | 0,5 | 0,0193 |
| $[Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Leu]_3$ | **68i** | 3,9 | 11,8 | 0,2 | 1,5 | 0,3 | 0,0144 |
| $[Leu\text{-}Ala]_6$ | **69a** | 81,7 | 97,8 | 2,8 | 0,5 | 7,2 | 0,2986 |
| $[Ala\text{-}Leu]_6$ | **69b** | 69,4 | 97,2 | 1,6 | 0,5 | 6,1 | 0,2536 |
| $[Leu\text{-}Ala\text{-}Ala]_4$ | **69c** | 55,6 | 95,2 | 2,1 | 0,7 | 4,9 | 0,2032 |
| $[Ala\text{-}Leu\text{-}Ala]_4$ | **69d** | 76,4 | 95,1 | 2,4 | 0,5 | 6,7 | 0,2792 |
| $[Ala\text{-}Ala\text{-}Leu]_4$ | **69e** | 87,6 | 96,9 | 0,7 | 0,3 | 7,7 | 0,3203 |
| $[Leu\text{-}Ala\text{-}Ala\text{-}Ala]_3$ | **69f** | 60,7 | 96,9 | 1,3 | 0,5 | 5,3 | 0,2218 |
| $[Ala\text{-}Leu\text{-}Ala\text{-}Ala]_3$ | **69g** | 66,5 | 96,0 | 1,7 | 0,4 | 5,8 | 0,2431 |
| $[Ala\text{-}Ala\text{-}Leu\text{-}Ala]_3$ | **69h** | 50,5 | 93,9 | 1,9 | 0,5 | 4,4 | 0,1844 |
| $[Ala\text{-}Ala\text{-}Ala\text{-}Leu]_3$ | **69i** | 59,6 | 93,2 | 1,6 | 2,8 | 5,2 | 0,2180 |
| $[Leu\text{-}Aib]_6$ | **70a** | 59,3 | 24,8 | 1,3 | 0,5 | 5,2 | 0,2168 |
| $[Aib\text{-}Leu]_6$ | **70b** | 95,2 | 77,2 | 0,8 | 0,9 | 8,3 | 0,3479 |
| $[Leu\text{-}Aib\text{-}Aib]_4$ | **70c** | 46,1 | 18,4 | 0,7 | 0,5 | 4,0 | 0,1685 |
| $[Aib\text{-}Leu\text{-}Aib]_4$ | **70d** | 59,9 | 11,0 | 1,4 | 0,3 | 5,3 | 0,2188 |
| $[Aib\text{-}Aib\text{-}Leu]_4$ | **70e** | 90,0 | 84,6 | 0,7 | 0,8 | 7,9 | 0,3289 |
| $[Leu\text{-}Aib\text{-}Aib\text{-}Aib]_3$ | **70f** | 31,3 | 14,4 | 0,8 | 0,5 | 2,7 | 0,1144 |
| $[Aib\text{-}Leu\text{-}Aib\text{-}Aib]_3$ | **70g** | 55,7 | 10,3 | 1,9 | 0,7 | 4,9 | 0,2034 |
| $[Aib\text{-}Aib\text{-}Leu\text{-}Aib]_3$ | **70h** | 51,2 | 14,0 | 1,4 | 0,4 | 4,5 | 0,1870 |
| $[Aib\text{-}Aib\text{-}Aib\text{-}Leu]_3$ | **70i** | 86,3 | 85,1 | 1,0 | 0,3 | 7,6 | 0,3153 |
| $[Leu\text{-}Bal]_6$ | **71a** | 3,8 | 48,7 | 0,1 | 6,5 | 0,3 | 0,0139 |
| $[Bal\text{-}Leu]_6$ | **71b** | 6,0 | 57,1 | 0,1 | 5,5 | 0,5 | 0,0218 |
| $[Leu\text{-}Bal\text{-}Bal]_4$ | **71c** | 6,5 | -2,9 | 0,5 | 0,8 | 0,6 | 0,0239 |
| $[Bal\text{-}Leu\text{-}Bal]_4$ | **71d** | 4,5 | -1,0 | 0,3 | 2,3 | 0,4 | 0,0163 |
| $[Bal\text{-}Bal\text{-}Leu]_4$ | **71e** | 6,3 | 1,5 | 0,2 | 1,5 | 0,6 | 0,0230 |
| $[Leu\text{-}Bal\text{-}Bal\text{-}Bal]_3$ | **71f** | 4,0 | -0,7 | 0,1 | 0,9 | 0,3 | 0,0145 |
| $[Bal\text{-}Leu\text{-}Bal\text{-}Bal]_3$ | **71g** | 2,8 | 0,1 | 0,1 | 0,9 | 0,2 | 0,0102 |
| $[Bal\text{-}Bal\text{-}Leu\text{-}Bal]_3$ | **71h** | 7,3 | -0,1 | 1,3 | 0,2 | 0,6 | 0,0267 |
| $[Bal\text{-}Bal\text{-}Bal\text{-}Leu]_3$ | **71i** | 5,4 | -0,9 | 0,4 | 0,8 | 0,5 | 0,0196 |
| $[Gly]_{10}$ | **31** | 1,9 | 4,8 | 0,2 | 3,1 | 0,2 | 0,0070 |
| $[Bal]_{10}$ | **33** | 5,7 | 2,2 | 0,2 | 3,0 | 0,5 | 0,0209 |
| $[Ala]_{10}$ | **104a** | 14,0 | 88,5 | 0,8 | 0,2 | 1,2 | 0,0513 |
| $[Ala]_{12}$ | **104b** | 8,2 | 83,6 | 0,1 | 1,8 | 0,7 | 0,0301 |
| $[Aib]_{10}$ | **32** | 2,6 | 16,2 | 0,1 | 1,6 | 0,2 | 0,0096 |

**Tab. 5-19**: Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Peptide **31** bis **33**, **68a** bis **71i** und **104a** und **b**. Ala steht für *(S)*-Alanin, Aib für Aminoisobuttersäure, Bal für β-Alanin, Gy für Glycin und Leu für *(S)*-Leucin.

*(S)*-Alanin (**104a** und **b**) scheint insgesamt ein eher schwacher Katalysator zu sein, was den Umsatz betrifft; die Enantioselektivität hingegen ist gut ausgeprägt. Glycin-**31**, Aminosisobuttersäure- **32** und β-Alanin-Dekamere **33** sind nahezu inaktiv.

### 5.8.3 Synthese von Leucin-β-Alanin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$®

Nachdem sich herausgestellt hatte, dass ein *(S)*-Leucin-β-Alanin-Dekamer, nämlich **52f**, besonders gute katalytische Eigenschaften aufwies, wobei die β-Alanin-Einheit auf Position sechs liegt (gerechnet vom harzgebundenen C-Terminus aus) und gleich-

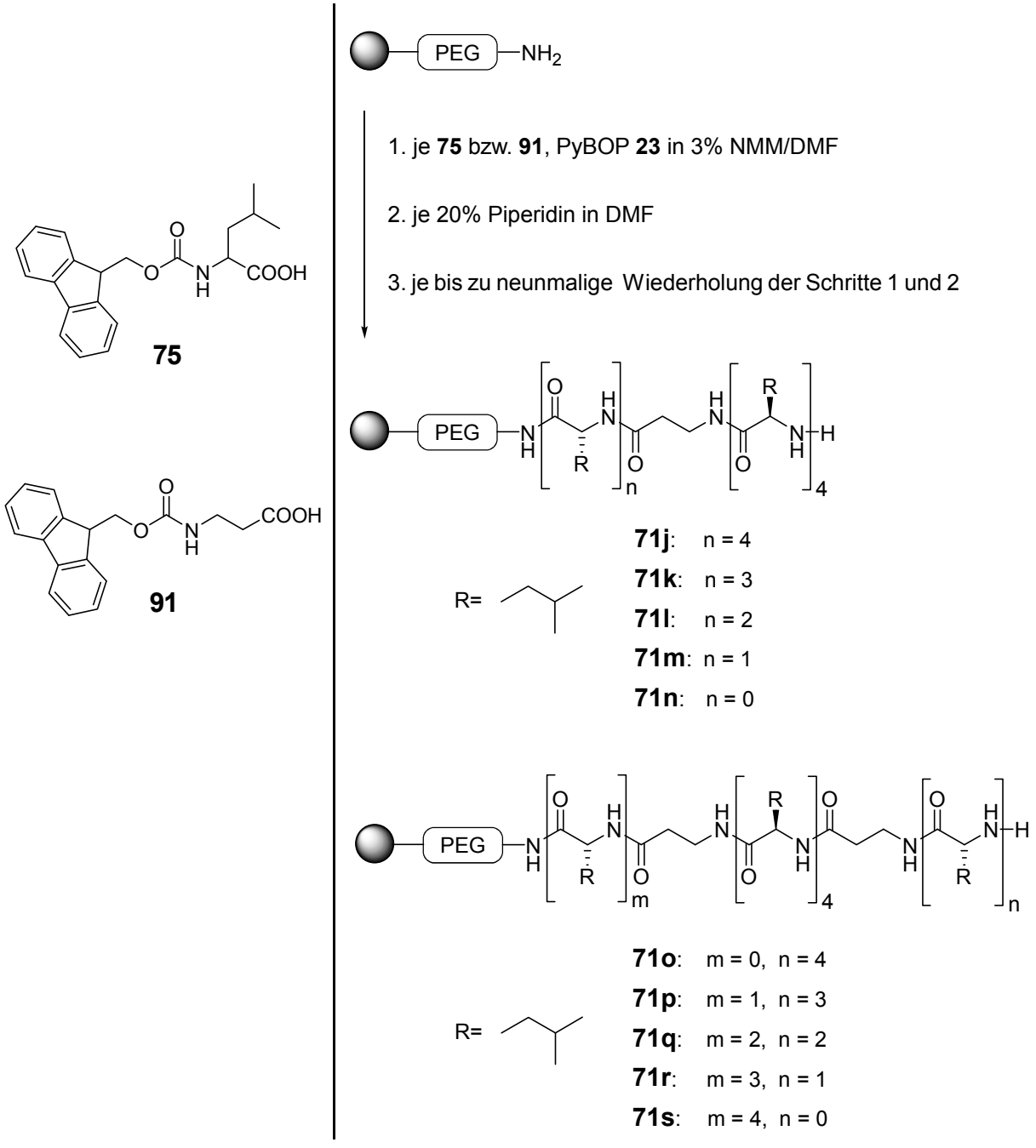



**Abb. 5-30**: Synthese einer Bibliothek von zehn Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Oligomeren aus *(S)*-Leucin und β-Alanin.

zeitig die *(S)*-Leucin-β-Alanin-Dodekamere **71a** bis **i** mit hohem β-Alanin-Anteil eher schlechte Katalysatoren abgaben, wurde durch Permutation der β-Alanin-Einheit versucht, die katalytische Eigenschaft weiter zu verbessern. Dabei wurden die Peptide **71j** bis **s** synthetisiert. Die Synthese erfolgte nach der bewährten Fmoc/PyBOP-Strategie unter Verwendung Fmoc-geschützten *(S)*-Leucins **75** und β-Alanins **91** und umfasste zehn Macro-Kans® mit jeweils 250 mg Tentagel-$NH_2$®. Die Ausbeute der einzelnen Kopplungsschritte wurde UV-spektrometrisch bei 301 nm über die Fmoc-Abspaltung untersucht. Die Ausbeute der Kopplungen war besser als 98 Prozent. Die Synthese dieser Oligomere erfolgte zusammen mit denen aus 5.8.1.

### 5.8.4 Epoxidationsversuche zur Beurteilung des Reaktionsfortschritts

Die festphasengebundenen Peptide **26j**, **52f** und **71j** bis **s** wurden nun auf ihre katalytische Eigenschaft hin untersucht. Dabei wurden diesmal in bestimmten Zeitabständen Proben aus der organischen Phase der Reaktionsmischung entnommen und auf ihre Zusammensetzung hin untersucht. So konnten der Umsatz und die Enantioselektivität in Abhängigkeit von der Zeit festgestellt werden. Die Peptide wurden hierbei der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (5.1.2) unterzogen.

Als Resultat lässt sich zusammenfassend sagen, dass über 24 Stunden das festphasengebundene Peptid **52f** das beste Umsatz- und Selektivitätsverhalten zeigt (**Tab. 5-20**).

Die Ermittlung der dargestellten Werte erfolgte über zwei Epoxidationsansätze pro Peptid. die mit 12 Stunden Zeitdifferenz gestartet worden waren. Die Messwerte, die nach 12, 16 und 20 Stunden ermittelt worden sind, stammen aus dem jeweiligen Lauf II; alle anderen Werte sind aus Lauf I. Der Messfehler lag in diesen Fällen schätzungsweise bei unter einem Prozent Umsatz und Enantiomerenüberschuss, wenn der Umsatzwert fünf Prozent überschritten hatte und gut erkennbare Peaks im Chromatogramm auftraten.

Das Umsatzverhalten stieg nach einer initialen Phase recht zügig an; auch der EE war ab Beginn der Feststellungsmöglichkeit sofort stark ausgeprägt.

| Oligomer | Nr. | Zeit [h] | Umsatz [%] | ee [%] |
|---|---|---|---|---|
| *(S)*-$Leu_{10}$ | **26j** | 1,5 | 0,4 | 0,0 |
| | | 3 | 2,0 | 0,0 |
| | | 5 | 4,5 | 94,6 |
| | | 9 | 16,5 | 95,8 |
| | | 11 | 24,8 | 91,1 |
| | | 12 | 31,3 | 96,2 |
| | | 13 | 33,3 | 96,0 |
| | | 15 | 36,6 | 96,0 |
| | | 17 | 39,1 | 95,9 |
| | | 19 | 41,9 | 96,0 |
| | | 21 | 43,4 | 95,7 |
| | | 23 | 48,6 | 96,0 |
| | | 24 | 50,0 | 96,2 |
| *(S)*-$Leu_5$-Bal-*(S)*-$Leu_4$ | **52f** | 0 | 0,0 | 0,0 |
| | | 1 | 0,4 | 0,0 |
| | | 2 | 1,6 | 94,1 |
| | | 4 | 15,6 | 98,8 |
| | | 8 | 85,4 | 99,4 |
| | | 12 | 96,3 | 99,6 |
| | | 16 | 99,1 | 99,6 |
| | | 20 | 99,7 | 99,5 |
| | | 24 | 100,0 | 99,7 |
| *(S)*-$Leu_4$-Bal-*(S)*-$Leu_4$ | **71j** | 0 | 0,0 | 0,0 |
| | | 1 | 0,0 | 0,0 |
| | | 2 | 6,3 | 76,8 |
| | | 4 | 7,9 | 98,6 |
| | | 8 | 55,2 | 99,1 |
| | | 12 | 90,8 | 99,3 |
| | | 16 | 96,6 | 99,3 |
| | | 20 | 99,0 | 99,5 |
| | | 24 | 99,4 | 99,4 |
| *(S)*-$Leu_3$-Bal-*(S)*-$Leu_4$ | **71k** | 0 | 0,0 | 0,0 |
| | | 1 | 0,4 | 0,0 |
| | | 2 | 1,7 | 95,1 |
| | | 4 | 17,5 | 91,4 |
| | | 8 | 63,5 | 98,8 |
| | | 12 | 82,5 | 99,1 |
| | | 16 | 91,8 | 99,2 |
| | | 20 | 96,6 | 99,2 |
| | | 24 | 99,0 | 99,4 |

**Tab. 5-20**: (Anfang) Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Peptide **26j**, **52f** und **71j** bis **71s**.

| Oligomer | Nr. | Zeit [h] | Umsatz [%] | ee [%] |
|---|---|---|---|---|
| *(S)* -$Leu_2$-Bal-*(S)* -$Leu_4$ | **71l** | 0 | 0,0 | 0,0 |
| | | 1 | 0,1 | 0,0 |
| | | 2 | 1,9 | 93,6 |
| | | 4 | 11,4 | 97,9 |
| | | 8 | 58,6 | 98,9 |
| | | 12 | 94,0 | 99,5 |
| | | 16 | 99,1 | 99,2 |
| | | 20 | 99,9 | 99,3 |
| | | 24 | 100,0 | 99,5 |
| *(S)* -Leu-Bal-*(S)* -$Leu_4$ | **71m** | 0 | 0,0 | 0,0 |
| | | 1 | 0,1 | 0,0 |
| | | 2 | 0,3 | 75,0 |
| | | 4 | 3,3 | 84,1 |
| | | 8 | 17,8 | 97,6 |
| | | 12 | 49,0 | 98,5 |
| | | 16 | 65,2 | 98,5 |
| | | 20 | 79,2 | 98,7 |
| | | 24 | 79,2 | 99,0 |
| Bal-*(S)* -$Leu_4$ | **71n** | 0 | 0,0 | 0,0 |
| | | 1 | 0,1 | 0,0 |
| | | 2 | 0,4 | 57,2 |
| | | 4 | 1,8 | 85,9 |
| | | 8 | 10,8 | 94,6 |
| | | 12 | 30,4 | 96,2 |
| | | 16 | 40,8 | 96,3 |
| | | 20 | 53,0 | 95,9 |
| | | 24 | 59,8 | 97,0 |
| Bal-*(S)* -$Leu_4$-Bal-*(S)* -$Leu_4$ | **71o** | 0 | 0,0 | 0,0 |
| | | 1 | 0,1 | 0,0 |
| | | 2 | 0,4 | 89,3 |
| | | 4 | 9,0 | 97,6 |
| | | 8 | 70,8 | 99,3 |
| | | 12 | 94,1 | 99,5 |
| | | 16 | 98,6 | 99,4 |
| | | 20 | 99,8 | 99,5 |
| | | 24 | 99,8 | 99,6 |

**Tab. 5-20**: (Fortsetzung) Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Peptide **26j**, **52f** und **71j** bis **71s**.

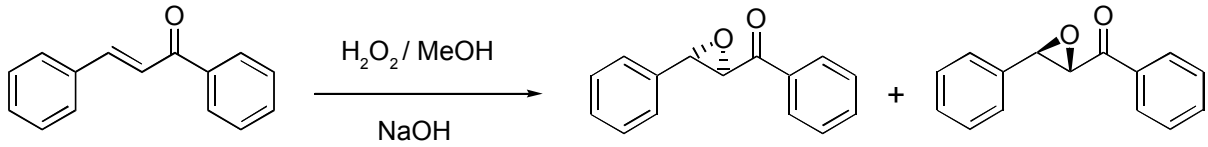
| Oligomer | Nr. | Zeit [h] | Umsatz [%] | ee [%] |
|---|---|---|---|---|
| *(S)*-Leu-Bal-*(S)*-$Leu_4$-Bal-*(S)*-$Leu_3$ | **71p** | 0 | 0,0 | 0,0 |
| | | 1 | 0,1 | 0,0 |
| | | 2 | 0,7 | 82,3 |
| | | 4 | 6,4 | 95,8 |
| | | 8 | 42,4 | 97,3 |
| | | 12 | 77,6 | 97,8 |
| | | 16 | 94,4 | 99,2 |
| | | 20 | 94,2 | 98,3 |
| | | 24 | 97,8 | 98,3 |
| *(S)*-$Leu_2$-Bal-*(S)*-$Leu_4$-Bal-*(S)*-$Leu_2$ | **71q** | 0 | 0,0 | 0,0 |
| | | 1 | 0,1 | 0,0 |
| | | 2 | 1,3 | 82,1 |
| | | 4 | 3,2 | 94,0 |
| | | 8 | 25,5 | 90,6 |
| | | 12 | 58,3 | 91,5 |
| | | 16 | 69,9 | 91,5 |
| | | 20 | 80,1 | 90,9 |
| | | 24 | 70,1 | 92,1 |
| *(S)*-$Leu_3$-Bal-*(S)*-$Leu_4$-Bal-*(S)*-Leu | **71r** | 0 | 0,0 | 0,0 |
| | | 1 | 0,0 | 0,0 |
| | | 2 | 0,2 | 94,6 |
| | | 4 | 3,7 | 80,8 |
| | | 8 | 23,4 | 85,8 |
| | | 12 | 49,4 | 86,6 |
| | | 16 | 59,3 | 87,9 |
| | | 20 | 69,6 | 87,4 |
| | | 24 | 82,3 | 88,1 |
| *(S)*-$Leu_4$-Bal-*(S)*-$Leu_4$-Bal | **71s** | 0 | 0,0 | 0,0 |
| | | 1 | 0,0 | 0,0 |
| | | 2 | 0,1 | 87,8 |
| | | 4 | - | - |
| | | 8 | 3,5 | 79,7 |
| | | 12 | 21,9 | 93,9 |
| | | 16 | 34,6 | 93,7 |
| | | 20 | 48,3 | 91,7 |
| | | 24 | 36,2 | 99,2 |

**Tab. 5-20**: (Ende) Epoxidation von *(E)*-Chalkon **1** mittels der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Peptide **26j**, **52f** und **71j** bis **71s**.

## 5.9 Synthese benötigter Verbindungen

### 5.9.1 Synthese von *(E)*-Chalkon und Chalkonepoxid

Das zu den Epoxidationsversuchen benötigte *(E)*-Chalkon **1** ist kommerziell erhältlich, leidet aber immer unter einer mehr oder weniger großen Kontamination mit *(Z)*-Chalkon. Dieses lässt sich durch Umkristallisation entfernen. Das racemische Chalkonepoxid *rac*-**2** wurde aus *(E)*-Chalkon in alkalischer methanolischer Lösung durch Zugabe von 35%igem Wasserstoffperoxid hergestellt und war nach zweimaliger Umkristallisation aus Methanol-Ethermischungen bei 54 Prozent Ausbeute analysenrein.

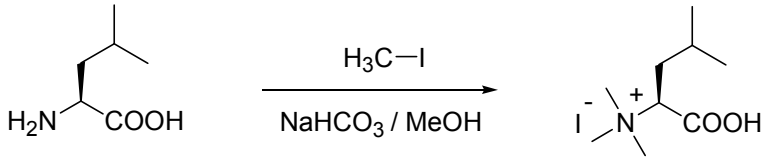



**1** **2** ***ent*-2**

**Abb. 5-31**: Synthese von racemischem *(E)*-Chalkon-Epoxid *rac*-**2**.

### 5.9.2 Synthese von *(S)*-Leucin-Trimethylbetainiodid[138]

*(S)*-Leucin-Trimethylbetainiodid wurde durch Eintragen von *(S)*-Leucin in Methanol bei Raumtemperatur und durch Zugabe eines Überschusses an Methyliodid (also mehr als 3 eq) und Natriumhydrogencarbonat als milde Base erzeugt. Nach dem Ansäuern und Einengen wurde das Betain aus dem Salz-Rückstand mit Ethanol eluiert, in dem die anorganischen Salze unlöslich sind. Die Ausbeute war quantitativ.

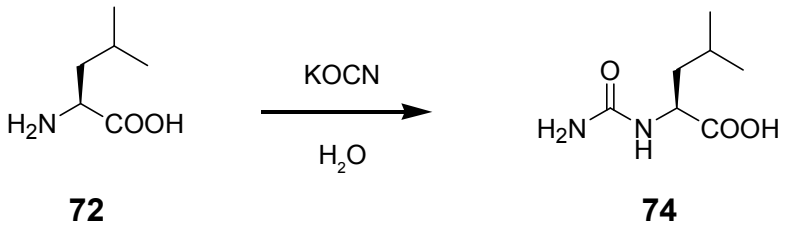



**72** **73**

**Abb. 5-32**: Synthese von *(S)*-Leucin-Trimethylbetainiodid **73**.

### 5.9.3 Synthese von *(S)*-Carbamoyl-Leucin[139-142]

*(S)*-Carbamoyl-Leucin wurde durch Eintrag von *(S)*-Leucin **72** in heißes Wasser von 60°C hergestellt, in das Kaliumcyanat im Überschuss gegeben wird. Die Reaktion hat keinen Einfluß auf das Stereozentrum, so dass enantiomenrenreines *(S)*-Carbamoyl-Leucin entsteht. Die Ausbeute ist praktisch quantitativ.

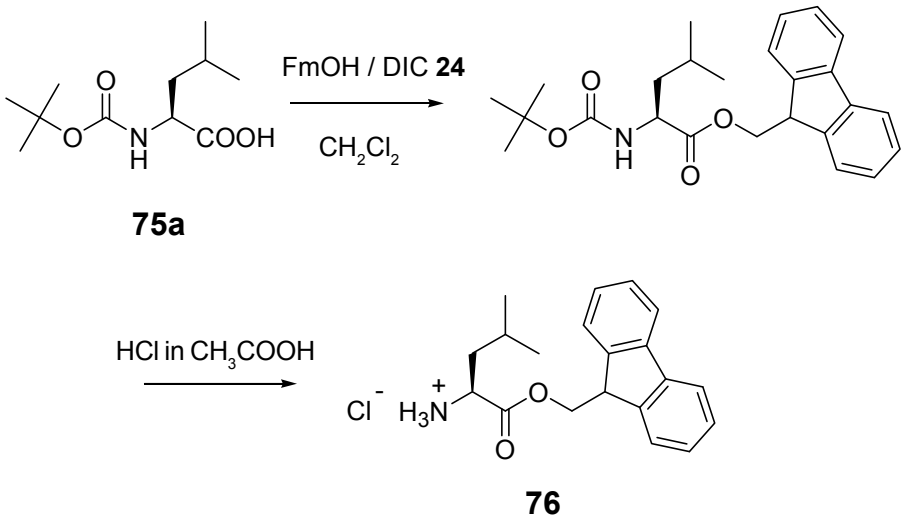



**72** **74**

**Abb. 5-33**: Synthese von *(S)*-Carbamoyl-Leucin **74**.

### 5.9.4 Synthese von *(S)*-Leucin-O-Fluorenylmethylester Hydrochlorid

Der zur „inverse synthesis“ benötigte *(S)*-Leucin-O-Fluorenylmethylester **76** wurde als Hydrochlorid aus Boc-*(S)*-Leucin **75a** hergestellt. Dazu wurde **75a** zunächst durch Diisopropylcarbodiimid **24** unter Zugabe von Fluorenylmethanol in Dichlormethan ver-




**75a**

**76**

**Abb. 5-34**: Synthese von *(S)*-Leucin-O-Fluorenylmethylester **76**.

estert, der Fluorenyl-Ester dann anschließend mit Salzsäure (1,2 n in Essigsäure) von der Boc-Schutzgruppe befreit. Einengen im Vakuum und Versetzen mit *n*-Hexan führten in der Kälte zum Ausfallen des Produktes. Nach dem Umkristallisieren – es wurde Wert auf größte Reinheit gelegt – lagen 35% der Theorie als Ausbeute vor.

# 6 Diskussion

Die Untersuchung der Juliá-Colonna-Epoxidationsreaktion im Rahmen dieser Arbeit erbrachte eine Reihe von interessanten Ergebnissen.

## 6.1. Spektroskopische Untersuchungen

Zunächst einmal sollte vorangestellt werden, dass die Reaktion infolge ihrer zwei- oder dreiphasigen Reaktionsführung, wobei auch noch Feststoffe im Reaktionsvolumen auftreten, eine schwierige Herausforderung für spektroskopische Methoden darstellt. Versuche, mittels NMR- oder IR-spektrometrischer Verfahren (z.B. Gelphasen-NMR an Tentagel[145,146], Lorentz-Deconvolution der Amid-Bandensysteme zur Bestimmung der Konformation im Zuge von 2D-FTIR-Verfahren [147]) setzen besondere Ausrüstung voraus oder sind in mehrphasiger Umgebung nicht zu realisieren. Eine *in-situ* Verfolgung möglicher reaktiver Spezien und deren Konformation im Reaktionsverlauf scheitert hierbei an Phasengrenzen und Durchmischungsproblemen. Der Versuch, durch CD-Spektrometrie verschieder *(S)*-Leucin-Oligomere, entweder als freies Peptid oder gebunden an $PEG_{5000}$, in wässriger Phase Hinweise auf das Vorliegen von Sekundärstrukturen zu erhalten, ergab lediglich den Eindruck , dass *(S)*-Leucin-Oligomere Aggregate bilden, die dann als β-Faltblatt-Strukturen vorliegen, was mit Literaturbefunden übereinstimmt[142]. Die schlechte Löslichkeit der freien Peptide in Wasser steht einer Aufklärung dabei außerdem im Wege, der in der Literatur oftmals beschrittene Weg, statt reiner *(S)*-Leucin-Oligomeren solche aufzubauen, die löslichkeitsvermittelnde Aminosäuren enthalten, oder die Lösungsmittel passend auszuwählen[147], ist hier nicht gangbar. Die $PEG_{5000}$-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere ergaben sehr schwache CD-Signale, aus denen wenig zu ermitteln ist. Die Spektren könnten das Resultat eines Nebeneinanders verschiedener Konformere sein, aber dies lässt sich aus den Signalen nicht belegen. Es verwundert nur die geringe Intensität der Signale. Hier tritt das Problem zutage, daß die CD-Spektroskopie ja letztlich keine mögliche Sekundärstruktur (α-Helix, β-Faltblatt oder random coil) separat wahrnehmen kann, sondern nur als Summe der in Lösung vorkommenden Anteile. Etwaige Racemisierung der Peptide konnte ausgeschlossen werden, denn bei Katalysatorexperimenten erwiesen sich diese als aktiv. Vergleiche mit von Herrn Prof. Dr. Claudio Toniolo von der Universität Padua zur Verfügung gestellten $PEG_{5000}$-gebundenen *(S)*-α-Methylleucin-Oligomeren[148] ließen erkennen, dass diese, im Gegensatz zu *(S)*-Leucin-Oligomeren, bevorzugt als helicale Strukturen vorliegen, und zwar auch als $3_{10}$-Helix[149,150]. Massenspektrometrische Analysen der freien und $PEG_{5000}$-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomeren konnten zeigen, dass die im Rahmen der Fmoc/PyBOP-Synthese über Festphasen- und Flüssigphasentechnik aufgebauten Peptide in der Tat monodispers sind.

## 6.2. Epoxidationsexperimente

Da der spektrometrisch-analytische Weg zunächst einmal nicht gangbar war, wurde im Folgenden versucht, durch gezielte Synthese bestimmter Oligomere mit zweckdienlichen Aminosäuresequenzen und sich anschließenden Katalysatorversuchen Informationen durch Vergleich der Ergebnisse zu sammeln.

### 6.2.1 Die kleinste aktive Einheit

Durch Aufbau einer Sequenz von Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomeren **26a** bis **t** mit jeweils freiem N-Terminus konnte die Mindestlänge eines *(S)*-Leucin-Stranges bestimmt werden. Interessanterweise ergaben bereits vier *(S)*-Leucin-Einheiten einen aktiven Katalysator **26d**, ab fünf *(S)*-Leucin-Einheiten überschritt der Katalysator **26e** in seiner Enantioselektivität bereits 95 Prozent ee. (**Abb. 6-1**). Eine Betrachtung verdient der Umstand, dass bereits das festphasengebundene *(S)*-Leucin-Trimer **26c** eine deutliche Enantioselektivität, aber noch keinen größeren Umsatz zeigt. Ab dem 14mer **26n** näherten sich die Oligomere in ihrem katalytischen Verhalten der quantitativen Ausbeute, wobei die Enantioselektivität 99 Prozent erreichte. In dieser

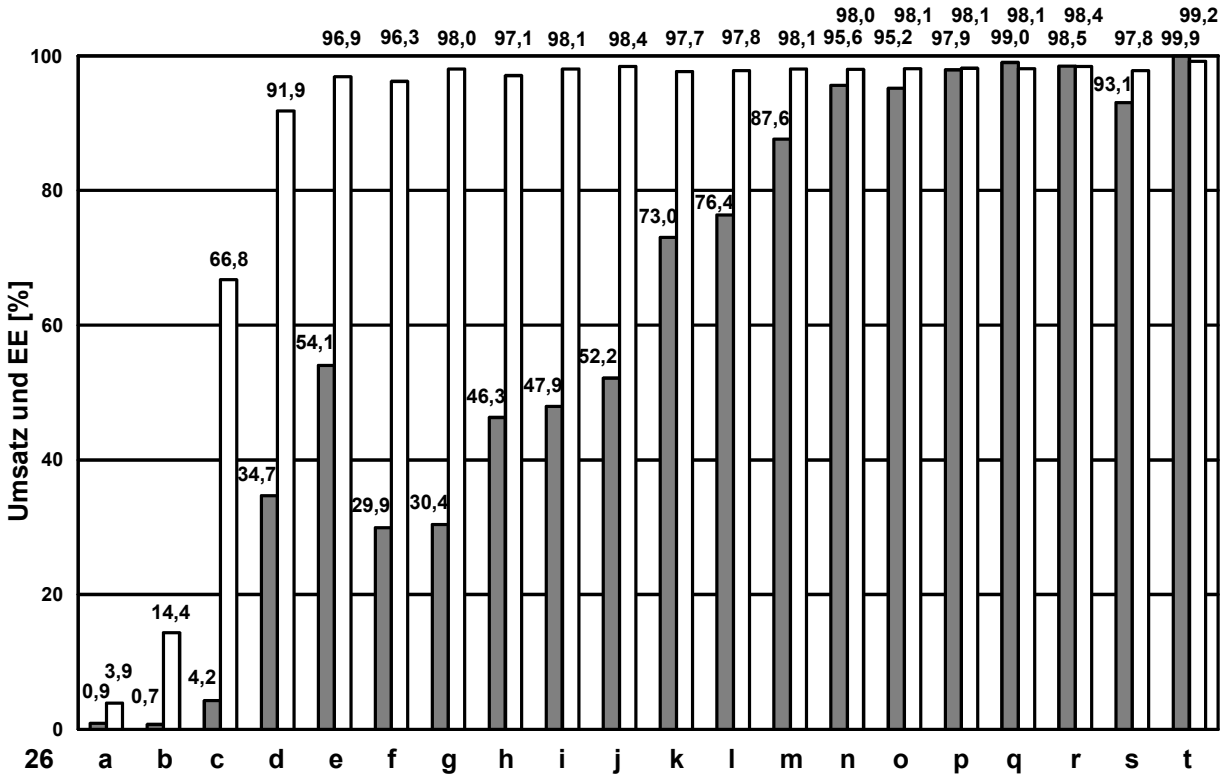



**Abb. 6-1**: Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomeren der Länge 1 **26a** bis 20 **26t** sind hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Umsatz (graue Säulen) bzw. der Enantiomerenüberschuss (weiße Säulen) in Prozent dargestellt und bezogen auf **2**. Die einzelnen Werte sind am Säulenkopf ausgewiesen.

und den folgenden Diagrammen sind jeweils der Umsatz (grau) und der Enantiomerenüberschuss (weiß), bezogen auf das Produkt-Enantiomer **2** in Prozent dargestellt.

Dieses Versuchsergebnis machte klar, dass es keiner besonders langkettigen Oligomere und folglich auch keiner besonders komplexen Katalysatorstruktur bedurfte. Die monodispersen *(S)*-Leucin-Oligomere waren am Trägerharz auch isoliert, so dass eine Interaktion verschiedener Stränge hinsichtlich des Aufbaus des reaktiven Zentrums ausgeschlossen werden konnte[145].

Die Wiederholung dieses Versuchs mit *(S)*-Leucin-Oligomeren, die an Aminomethyl-Harz gebunden waren **27a** bis **t**, ergab ein sehr ähnliches Bild (**Abb. 6-2**). Zwar war der Umsatz gegebenüber den Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomeren **26a** bis **t** deutlich vermindert, aber dieser Sachverhalt kann durch die reduzierte Solvatisierung der Oligomere in dieser Umgebung erklärt werden. Tentagel-$NH_2$® enthält die funktionellen Gruppen am Ende von etwa 3000 Dalton schweren Polyethylenglycol-Einheiten (das sind etwa 60 bis 70 Ethoxy-Einheiten). Das Material ist in vielen Lösungsmitteln quellfähig, was nichts anderes bedeutet, als dass die PEG-Ketten solvatisiert werden. Die daran angeknüpften *(S)*-Leucin-Oligomere befinden sich folglich in einer lösungsartigen Umgebung. Anders ist dies am Aminomethylharz, wo die funktionellen Grup-

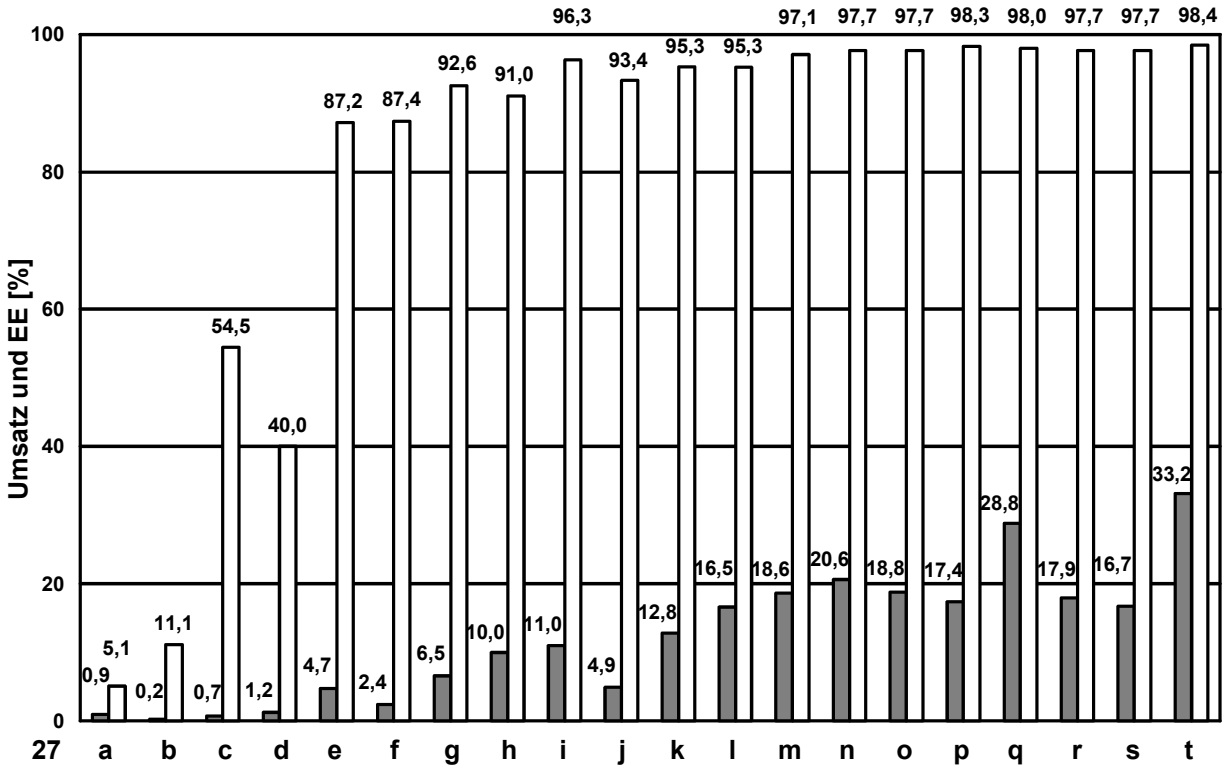



**Abb. 6-2**: Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit Aminomethyl-Harz-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomeren der Länge 1 **27a** bis 20 **27t** sind hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Umsatz (graue Säulen) bzw. der Enantiomerenüberschuss (weiße Säulen, bezogen auf **2**) in Prozent dargestellt. Die einzelnen Werte sind am Säulenkopf ausgewiesen.

pen des Harzes direkt am Kunststoffgerüst anknüpfen, also eher schlecht solvatisiert sind. Das Verhalten dieser Oligomere zeigt ebenfalls ab dem Trimer eine merkliche Enantioselektivität, die mit dem Pentamer einen deutlichen Sprung nach oben ausführt und dann konstant hoch bleibt.

Freie *(S)*-Leucin-Oligomere **29**a bis **j** wurden im Längenintervall von 1 bis 10 untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass die katalytische Eigenschaft mit dem Pentamer einsetzt und dann ab dem Nonamer **29i** noch einmal deutlich ansteigt (**Abb. 6-3**).

Die $PEG_{5000}$-gebundenen Oligomere **30a** bis **e** lassen ebenfalls den Einsatz der Enantioselektivität ab dem Pentamer erkennen (**Abb. 6-4**). Die Umsätze sind hier allerdings sehr gering, was vermutlich auf die Löslichkeit dieser Oligomere in den verwendeten Lösungsmitteln Wasser und Dichlormethan zurückzuführen ist, so dass wegen der Verteilung auf das Lösungsmittel vermutlich an der Phasengrenze recht wenig Katalysator zur Verfügung steht. Nichtsdestotrotz sind diese Peptide katalytisch aktiv.

Außerdem kann allgemein festgestellt werden, dass sowohl Umsatzverhalten wie Enantioselektivität mit der Kettenlänge der Oligomere ansteigen, wobei keine „Aktivitätslücken“ auftreten.

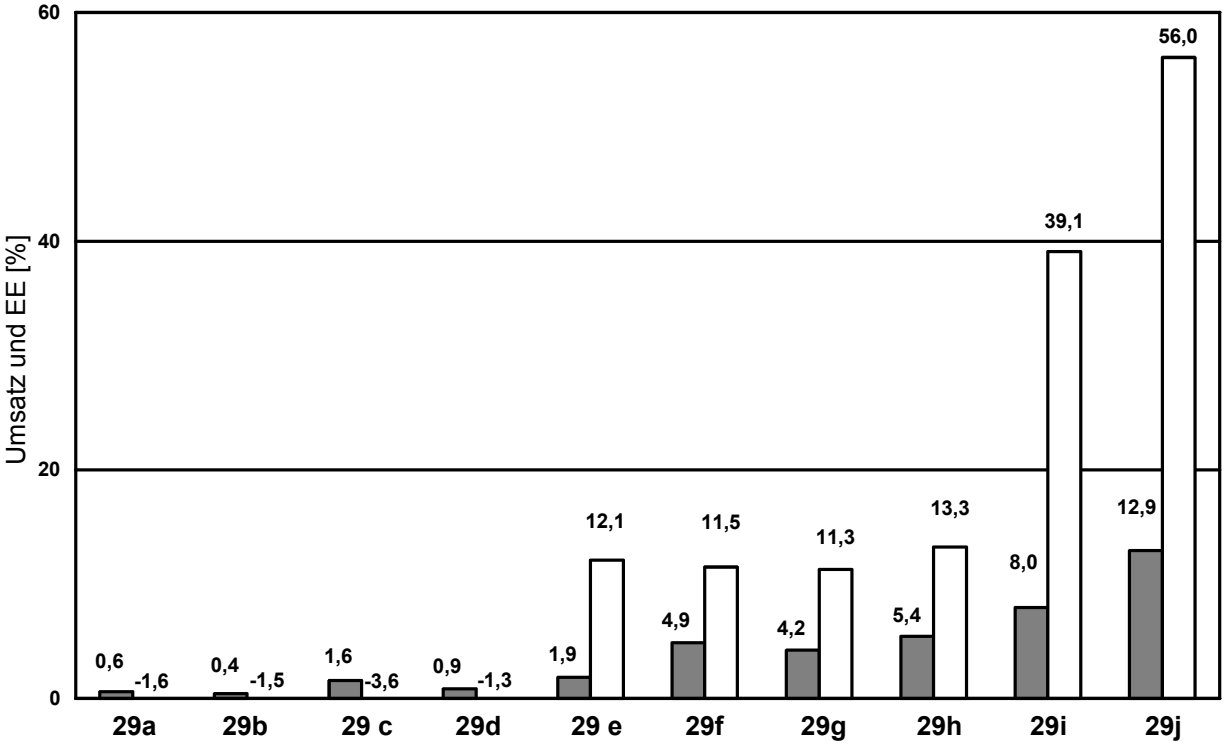



**Abb. 6-3**: Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit freien *(S)*-Leucin-Oligomeren der Länge 1 **29a** bis 10 **29j** sind hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Umsatz (graue Säulen) bzw. der Enantiomerenüberschuss (weiße Säulen, bezogen auf **2**) in Prozent dargestellt. Die einzelnen Werte sind am Säulenkopf ausgewiesen.

Es sollte nicht übersehen werden, dass die Tentagel-$NH_2$®- und Aminomethylharz-gebundenen Oligomere am C-Terminus über eine zusätzliche Amidbindung verfügen, nämlich die, mit der die initiale Aminosäure an den Träger anknüpft. Deswegen entsprechen, formal von der Anzahl der Amidbindungen her, die Tentagel-$NH_2$®- und Aminomethylharz-gebundenen Tetramere den $PEG_{5000}$-gebundenen oder freien Pentameren.

Ab einer Anzahl von fünf Amidfunktionen in der Peptidsequenz tritt also die Aktivität des Katalysators deutlich in Erscheinung. Unter den zur Verfügung stehenden Sekundärstrukturen ($\alpha$-Helix, $\beta$-Faltblatt, Turn-Motiv) kommt das $\beta$-Faltblatt wegen der isolierten Anordnung der Oligomere am Trägerharz nicht in Frage; Über Turn-Motive ausschließlich aus *(S)*-Leucin-Oligomeren wird weder für freie Oligomere noch für vergleichbare Abschnitte in Proteinsequenzen berichtet. Außerdem sind Turn-Motive wie ein Hairpin Strukturen von definierter Länge; hinzukommende Aminosäure-Einheiten wirken nicht additiv. Gerade diese Additivität (mehr Aminosäureinheiten ergeben einen Katalysator von besserer Selektivität und von besserem Umsatzverhalten) wird aber beobachtet. Außerdem ist Leucin ein guter Helixbildner, so dass die seit 1975 angedeutete Vermutung[8, 9, 11], die katalytisch wirksame Struktur sei helikal, als Arbeitshypothese aufgegriffen werden konnte.

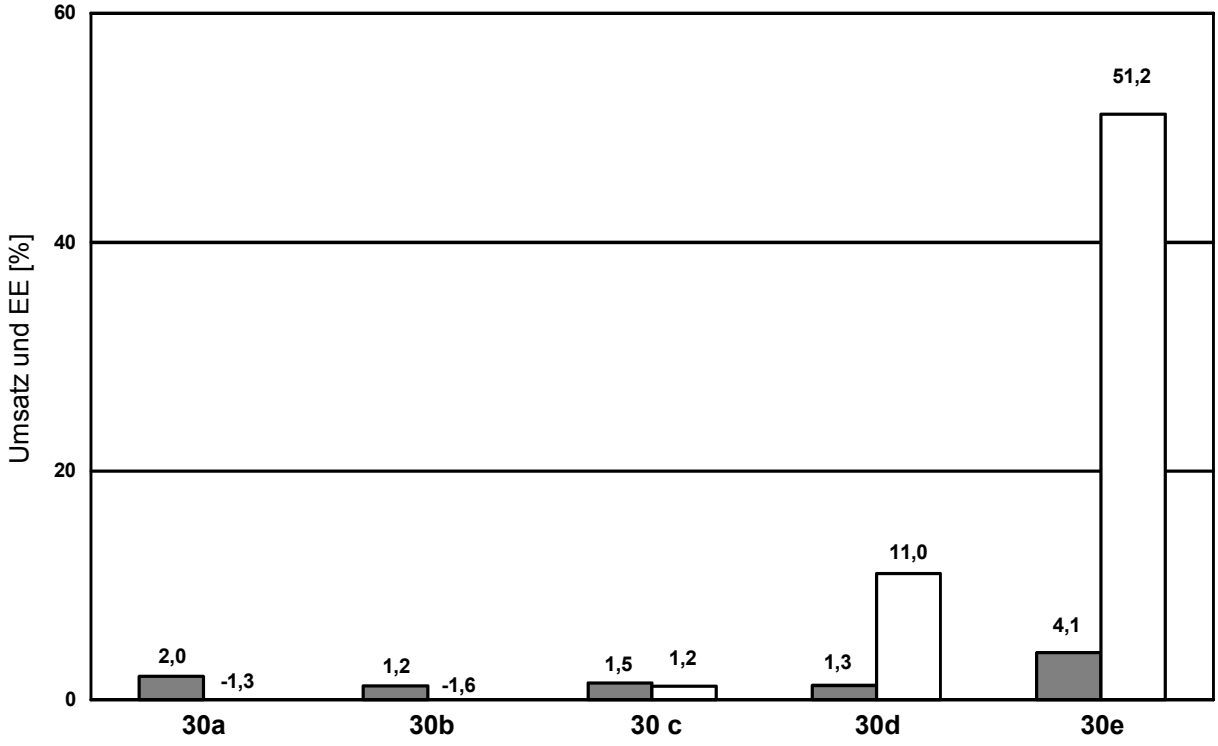



**Abb. 6-4**: Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit $PEG_{5000}$-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomeren der Länge 1 **30a** bis 5 **30e** sind hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Umsatz (graue Säulen) bzw. der Enantiomerenüberschuss (weiße Säulen, bezogen auf **2**) in Prozent dargestellt. Die einzelnen Werte sind am Säulenkopf ausgewiesen.

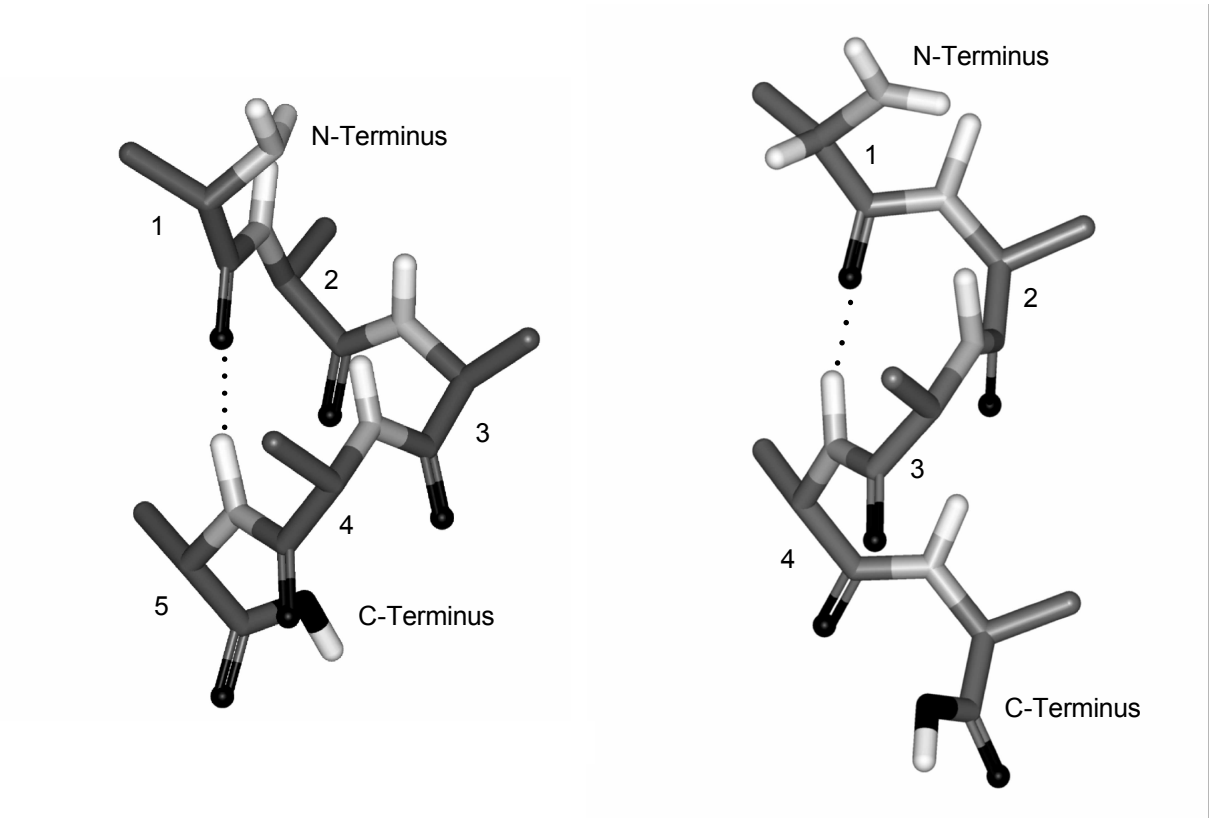



**Abb. 6-5**: Ein Pentamer der Aminosäure *(S)*-Alanin in α-helicaler (links) und $3_{10}$-helicaler (rechts) Konformation. Der Übersicht wegen sind alle Wasserstoffatome bis auf die der Amid-Funktionen weggelassen. Kohlenstoff ist dunkelgrau dargestellt, Stickstoff hellgrau, Sauerstoff schwarz und Wasserstoff weiß. Wasserstoffbrücken spannen sich zwischen dem 1. und 5. bzw. 1. und 4. Aminosäure-Residuum.

In der Tat ist es vorstellbar, die katalytisch wirksame Struktur als ein helical angeordnetes Pentamer zu beschreiben. Ausschlaggebend mag hierfür das Einsetzen der Enantioselektivität mit dem Pentamer sein, denn ein kompletter helikaler Zug umfasst fünf Aminosäureeinheiten. Zwischen der ersten und der fünften Einheit bildet sich dann über die beiden Amidfunktionen eine stabilisierende Wasserstoffbrückenbindung aus (**Abb. 6-5**)*. Vier freie Amidfunktionen erlauben die Anlagerung von Elektronendonatoren, da deren NH-Gruppen nicht durch Wasserstoffbrücken abgesättigt werden. Bei hinzukommenden Aminosäureeinheiten – also beim Wachsen der α-Helix – bleibt dieser Sachverhalt stets erhalten: Die α-Helix verfügt an ihrem N-Terminus *immer* über vier freie Amidfunktionen. Somit kann das fortgesetzte und immer weiter ansteigende katalytische Verhalten durch die Zunahme der Stabilität der α-Helix mit der Anzahl der Aminosäureeinheiten erklärt werden. Der zwar geringe, aber durchaus merkliche Umsatz bei nicht zu vernachlässigender Enantioselektivität der festphasengebundenen

* In der α-Helix bilden fünf Aminosäureinheiten eine komplette Windung. Die fünfte Einheit liegt dann über der ersten und es besteht zwischen der ersten und der fünften Amidfunktion eine Wasserstoffbrückenbindung. Nichtsdestotrotz liegen zwischen den beiden diese Wasserstoffbindung bildenden H- bzw. O-Atomen (einschließlich!) 13 Atome oder 3,7 Aminosäureeinheiten Länge. Der Umstand, dass mitten in der Einheit zu zählen begonnen wird und dass C-terminal noch drei Atome und N-terminal noch zwei Atome anschließen, führt gern zu dem Irrtum, vier Aminosäureeinheiten bildeten einen kompletten Turn.

*(S)*-Leucin-Trimere könnte auch auf eine $3_{10}$-helicale Konfiguration des Katalysators zurückzuführen sein, wiewohl ein Anteil an $3_{10}$-helicalen Strukturen bei kurzkettigen Peptiden durchaus beobachtet wird. Leucin bildet da keine Ausnahme. Die höheren Oligomere werden allerdings keine durchgehende $3_{10}$-, sondern eher $\alpha$-helicale Struktur annehmen, da das Auftreten der engeren $3_{10}$-Helix in der Regel auf kurze Peptidsequenzen beschränkt ist. Da diese aber gern an den Enden von Peptidsequenzen auftritt, ist sie hier nicht ohne Interesse.

### 6.2.2 Aktivitäten am C- und N-Terminus

Die bisher gezeigten fest- oder flüssigphasengebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere waren infolge ihres Aufbaus in C-N-Richtung allesamt am C-Terminus blockiert. Der Aufbau einer Bibliothek aus Tentagel-COOH®-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomeren von einer bis 20 Aminosäure-Einheiten Länge in N-C-Richtung ergab einen Satz von Oligomeren **28a** bis **t** mit freiem C-Terminus. Bei Epoxidationsexperimenten erwiesen sich alle dieser Oligomere als letztlich inaktiv und ergaben nur geringe Umsätze bis ca. sechs Prozent und keine nennenswerten Enantioselektivitäten.

Damit konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass das aktive Zentrum an N-Terminus sitzt.

Dieser Sachverhalt lässt sich erklären, wenn man berücksichtigt, dass das Substrat (E)-Chalkon **1** ja nur an den Amino- bzw. Amidfunktionen assoziieren kann, da die einzige im Chalkon-Molekül verfügbare funktionelle Gruppe eine Carbonylfunktion ist. N-Terminal stehen an der Helix nun NH-Gruppen zur Verfügung, C-Terminal lediglich Carbonylgruppen. So ist es einsehbar, dass das Substrat am C-Terminus nicht assoziieren kann.

### 6.2.3 Vergleich mit anderen Aminosäure-Dekameren

Der Vergleich des *(S)*-Leucin-Dekamers **26j** mit Dekameren anderer Aminosäuren führt zu dem interessanten Schluss, dass es eine einfache Regel gibt, nach der man im Rahmen der Juliá-Colonna-Epoxidation aktive und inaktive Aminosäuren unterscheiden kann.

So erweist sich neben dem *(S)*-Leucin-Dekamer **26j** auch das (S)-Neopentylglycin-Dekamer **34** als guter Katalysator. Beide Aminosäuren besitzen eine Verzweigung am $C_\gamma$-Atom. Das *(S)*-Norvalin-Dekamer **38** fällt in seiner katalytischen Eigenschaft gegen diese beiden Aminosäure-Dekamere ab; obwohl Norvalin die gleiche Kettenlänge aufweist, scheint in Ermangelung einer Verzweigung am $C_\gamma$-Atom dessen katalytische

Befähigung stark abzusinken. Interessanterweise ist bei den *n*-Alkylfunktionen tragenden Aminosäuren *(S)*-Alanin, *(S)*-Aminobuttersäure und *(S)*-Norvalin zu erkennen, dass die katalytische Eigenschaft dieser Dekamere **104a**, **39** und **38** eher umgekehrt proportional zur Alkyl-Kettenlänge ist, und zwar in bezug auf Umsatz und Enantioselektivität. Allerdings ist auch das *(S)*-Alanin-Dekamer, das in diesem Vergleich an dritter Stelle liegt, kein besonders effektiver Katalysator. Die *(S)*-Isoleucin- **35** und *(S)*-Phenylalanin-Dekamere **41** sind nur schwach aktiv, ähnlich wie das *(S)*-Valin-Dekamer **37**. Trotz der geringen Umsätze sind allerdings deutliche Enantioselektivitäten erkennbar. Das *(S)*-*tert*-Butylglycin-Dekamer **36** erweist sich genauso als inaktiv wie das Glycin- **31** und das β-Alanin-Dekamer **33**. Auch das *(S)*-Phenylglycin-Dekamer **40** ergibt keinen brauchbaren Katalysator. Das Aminoisobutter-Dekamer **32** zeigt ebenfalls keine besondere Aktivität.

In der Literatur[151-153] ist die *qualitative* Einteilung der Aminosäuren in ihre Befähigung, bestimmte Sekundärstrukturen zu bilden, eigentlich einheitlich ausgeprägt. Danach gelten *(S)*-Neopentylglycin und *(S)*-Leucin als starke Helix-induzierende Aminosäuren, genau wie *(S)*-Alanin. *(S)*-Aminobuttersäure und *(S)*-Norvalin fallen in die Gruppe der schwächer Helix-induzierenden Aminosäuren, während *(S)*-Phenylalanin nur noch als schwacher Helixinduktor gelten kann. Allgemeines Kennzeichen dieser Aminosäuren

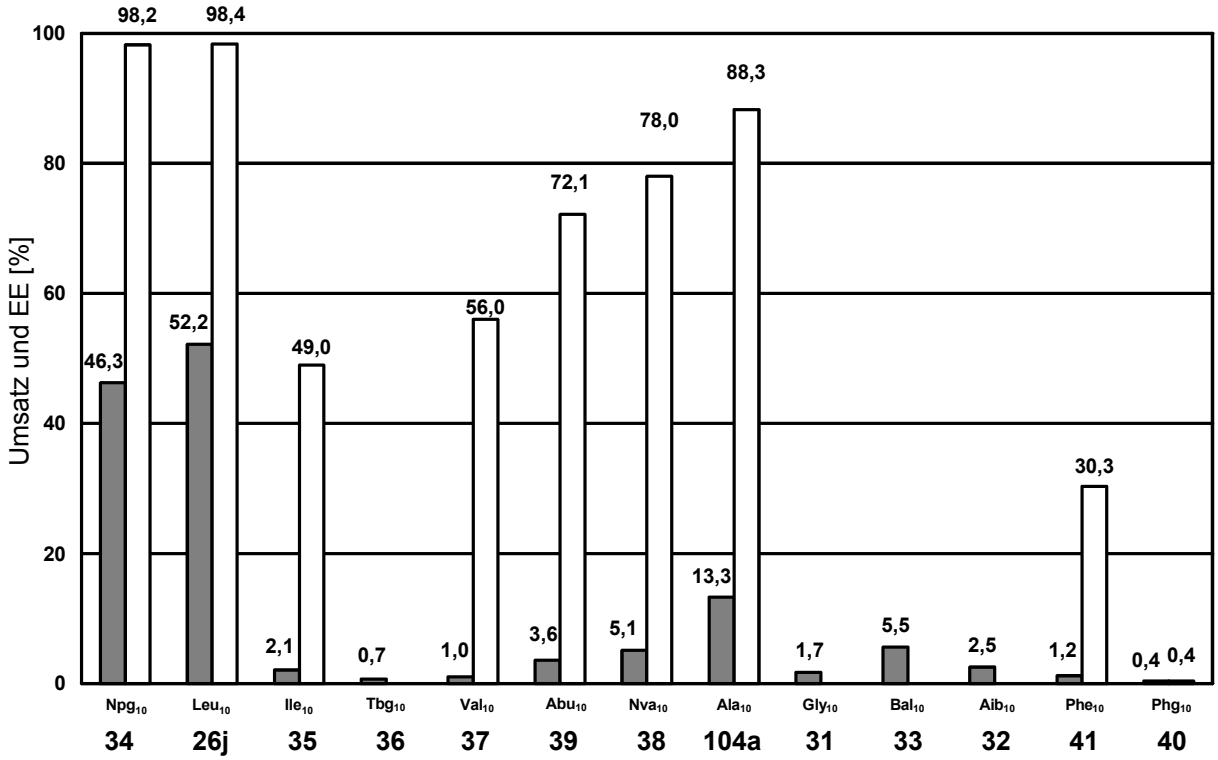



**Abb. 6-6**: Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit Tentagel-$NH_2$-®-gebundenen Aminosäure-Oligomeren **26j**, **31** bis **41** und **104a** sind hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Umsatz (graue Säulen) bzw. der Enantiomerenüberschuss (weiße Säulen. bezogen auf **2**) in Prozent dargestellt. Die einzelnen Werte sind am Säulenkopf ausgewiesen.

ist das Fehlen einer Verzweigung am β-Kohlenstoffatom, insoweit die Seitenketten der Aminosäuren lediglich aus Alkylketten bestehen.

Demgegenüber sind *(S)*-Valin, *(S)*-*tert.* Butylglycin, *(S)*-Isoleucin und *(S)*-Phenylglycin β-Faltblatt-Former, und bei allen diesen Aminosäuren gibt es Verzweigung am β-Kohlenstoffatom. In diesen Versuchsreihen allerdings sind die Dekamere zu weit auseinander angeordnet, um miteinander wirklich Faltblattstrukturen ausbilden zu können; an sich ist über die mögliche Konformation wenig bekannt, sie wird aber kaum helical sein, da die Verzweigung am β-Kohlenstoffatom des größeren Raumbedarfes wegen zu Abstoßungen der Alkylketten benachbarter Aminosäureinheiten führt.

Glycin gehört in keine der beiden Gruppen, da es – zumindest als Dekamer – eher ungeordnet vorliegt – eine Folge der Flexibilität des Peptid-Rückgrats. β-Alanin ist ein ähnlicher Fall wie Glycin, außerdem bauen β-Aminosäure keine α-Helix auf.

Aminoisobuttersäure ist zwar nicht chiral, aber infolge der Restriktionen im Peptid-Rückgrat bilden Oligomere bevorzugt Helices. Kurze Aminoisobuttersäure-Oligomere formen gern $3_{10}$-Helices[82-83].

Insgesamt stellen die Ergebnisse dieses Versuchs ein wichtiges Indiz heraus: Die katalytische Befähigung von Tentagel-$NH_2$®-gebundenen, monodispersen und isolierten Aminosäure-Dekameren konzentriert sich auf die Gruppe der α-Helix-Former, während β-Faltblattformer eine bestenfalls sehr gering ausgeprägte Aktivität zeigen.

### 6.2.4 Alkylierung des N-Terminus

Die Versuche mit N-terminal alkylierten *(S)*-Leucin-Penta- und -Dekameren **42a** bis **45b** zeigen, dass, unabhängig von der Anzahl oder Länge der Alkylketten, die Pentamere stark im Umsatzverhalten eingeschränkt sind, während die Dekamere ein zwar reduziertes, aber ähnliches Umsatzverhalten zeigen wie das reine *(S)*-Leucin-Dekamer (**Abb. 6-7**). Die Enantioselelektivität bleibt in allen Fällen erhalten. Dies macht deutlich, dass der N-terminalen Aminofunktion zwar eine Rolle zukommt, dass diese aber nicht von essenzieller Bedeutung sein kann. Das allgemeine Verhalten der Penta- und Dekamere könnte davon herrühren, dass die Ausbildung einer α-helikalen Struktur durch die Alkylgruppen am N-Terminus beeinträchtigt wird – also dass sterische Gründe eine Rolle spielen.

Durch die Anknüpfung einer N-terminalen Betain-Einheit konnten drei Peptidsequenzen aufgebaut werden, die die Frage nach der Struktur des Katalysators ein wenig erhellten. Wie sich im Zuge der Epoxidationsversuche herausstellte, ist festphasen-

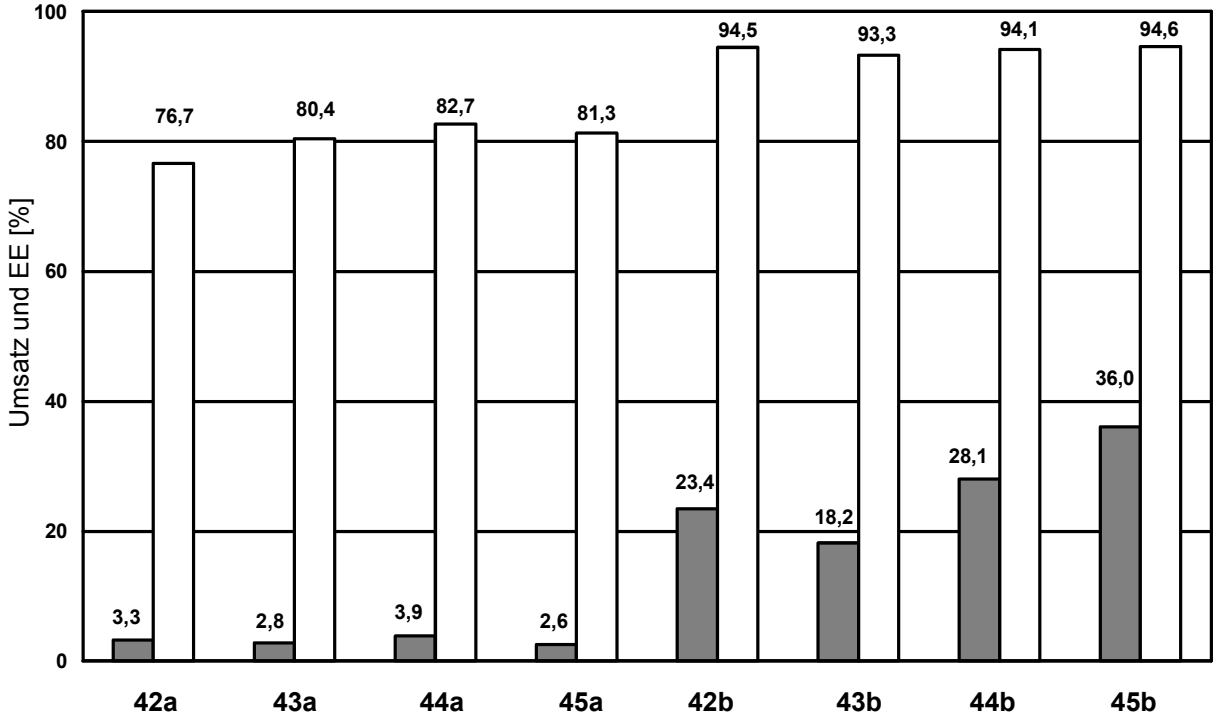
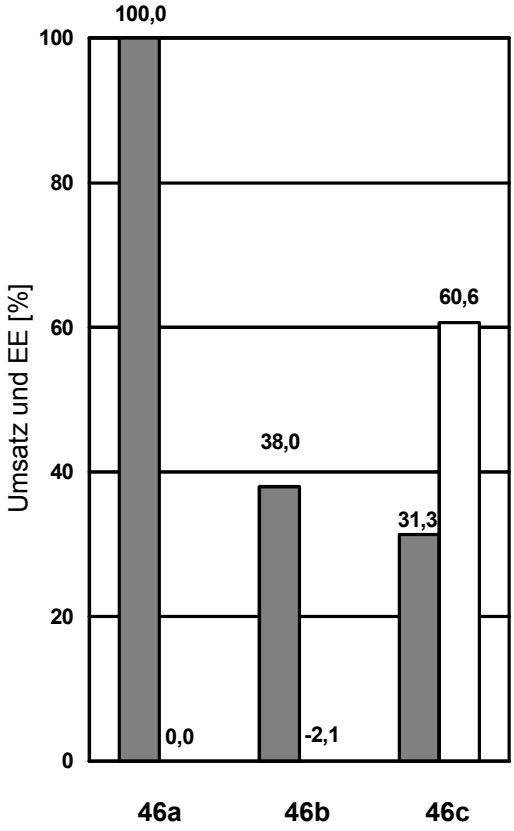



**Abb. 6-7**: Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit Tentagel-$NH_2$-®-gebundenen Aminosäure-Oligomeren **42a bis 45b** sind hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Umsatz (graue Säulen) bzw. der Enantiomerenüberschuss (weiße Säulen, bezogen auf **2**) in Prozent dargestellt. Die einzelnen Werte sind am Säulenkopf ausgewiesen.

**42a**: -*(S)*-$Leu_4$-N-Me-*(S)*-Leu
**43a**: -*(S)*-$Leu_4$-N-$Me_2$-*(S)*-Leu
**44a**: -*(S)*-$Leu_4$-N-Et-*(S)*-Leu
**45a**: -*(S)*-$Leu_4$-N-$Et_2$-*(S)*-Leu
**42b**: -*(S)*-$Leu_9$-N-Me-(S)-Leu
**43b**: -*(S)*-$Leu_9$-N-$Me_2$-(S)-Leu
**44b**: -*(S)*-$Leu_9$-N-Et-*(S)*-Leu
**45a**: -*(S)*-$Leu_4$-N-$Et_2$-*(S)*-Leu
**46a**: -N-$Me_3^+$-*(S)*-Leu-Iodid
**46b**: -*(S)*-$Leu_4$-N-$Me_3^+$-*(S)*-Leu-Iodid
**46c**: -*(S)*-$Leu_9$-N-$Me_3^+$-*(S)*-Leu-Iodid




**Tab. 6-1** (oben links): Die N-terminal funktionalisierten Peptide **42a** bis **46c**. Die Sequenzen sind vereinfacht dargestellt und laufen vom C- zum N-Terminus. Am C-Terminus (links) sitzt der polymere Träger.

**Abb. 6-8** (oben rechts): Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Aminosäure-Oligomeren **46a** bis **c**. Die Legende ist die gleiche wie in den übrigen Diagrammen.

gebundenes *(S)*-Leucin-Betain **46a** ein Phasentransferkatalysator, da es in der Lage ist, Hydroperoxid-Ionen aus der alkalischen Wasserstoffperoxid-Lösung zu assoziieren und in die organische Phase zu transportieren. Allerdings ist es offenbar ohne jede Stereoselektivität wirksam und erzeugt racemisches Produktgemisch *rac*-**2**. Auch das Pentamer **46b** lässt dasselbe Verhalten erkennen, allerdings läuft die Reaktion hier bereits gebremster. Das Dekamer **46c** hingegen zeitigt vergleichbaren Umsatz wie das *(S)*-Leucin-Dekamer und zeigt eine deutliche enantioselektive Induktion.

Legt man dieselbe Argumentation zugrunde wie im Abschnitt zuvor, so erklärt sich das Verhalten einfach und schlüssig durch die Annahme, dass das Pentamer **46b** keinen geordneten Aufbau besitzt (was dem Verhalten von **42a**, **43a**, **44a** und **45a** entspricht), das Dekamer aber über einen geordneten und wahrscheinlich helicalen Aufbau verfügt.

### 6.2.5 N-methylierte Leucin-Einheiten in Leucin-Oligomeren

Werden die N-methylierten *(S)*-Leucin-Einheiten in ein helicales Penta- oder Dekamer eingebaut, so sollte dadurch jeweils eine Wasserstoffbrückenbindung verhindert und durch die Einführung der Methylgruppe eine gewisse Spreizung der Sekundärstruktur an dieser Stelle zu erwarten sein. Durch Einführung einer N-Methyl-*(S)*-Leucin-Einheit in ein ansonsten aus *(S)*-Leucin aufgebautes Pentamer beobachtet man in der Tat, dass eine beachtliche Störung des Umsatz- und Selektivitätsverhaltens auftritt, und zwar bevorzugt bei Positionierung der N-Methyl-*(S)*-Leucin-Einheit in der Peptidmitte. Ein ähnlicher Effekt wird im Dekamer beobachtet, wo die N-Methyl-*(S)*-Leucin-Einheit den Umsatz am stärksten herabsetzt, wenn sie in Position vier (vom C-Terminus aus gerechnet) vorliegt. Allgemein ist die Störung beim Dekamer wesentlich schwächer ausgeprägt als beim Pentamer, was, bei Zugrundeliegen eines helikalen Katalysatormodells, durch die größere Anzahl peptidischer stabilisierender Wasserstoffbrücken (sechs im Gegensatz zu nur einer) erklärt werden kann (**Abb. 6-9** und **6-10**).

### 6.2.6 *(R)*-Leucin-Einheiten in *(S)*-Leucin-Oligomeren

Das Einführen einer *(R)*-Leucin-Einheit in ein ansonsten aus *(S)*-Leucin aufgebautes Pentamer führte zu dem interessanten Resultat, dass zwar der Umsatz drastisch reduziert wurde, aber in keinem Fall eine Änderung der Enantioselektivität vom Produkt **2** zum Produkt *ent*-**2** auftrat. Da *(R)*-Aminosäuren in einem $\alpha$-helicalen Ensemble aus *(S)*-Aminosäuren eine geringe Tendenz zeigen, die für ihre Konfiguration invers aufgebaute Helix zu stabilisieren[151], erklärt sich der schlechte Umsatz daraus, dass die Ausbildung der $\alpha$-Helix stark beeinträchtigt wird. Das Auftreten eines hohen Enantiomerenüberschusses nach **2** bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das Aminosäure-

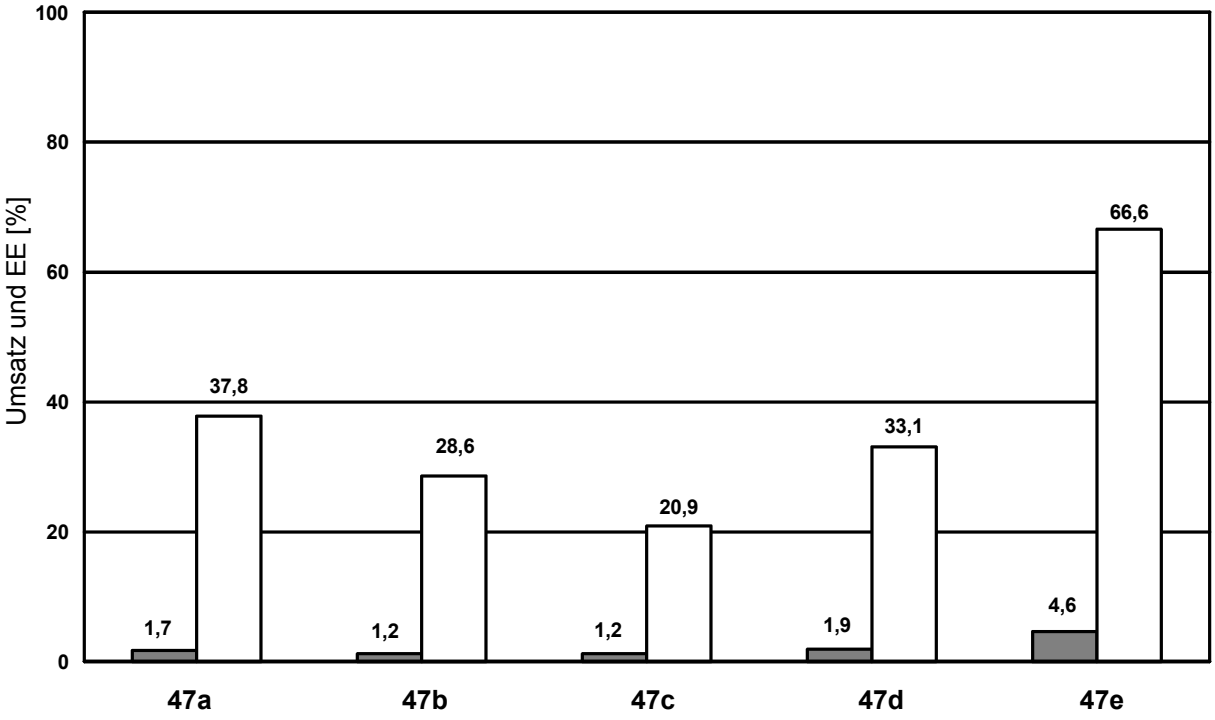



**Abb. 6-9**: Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Aminosäure-Oligomeren **47a** bis **e** sind hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Umsatz (graue Säulen) bzw. der Enantiomerenüberschuss (weiße Säulen, bezogen auf 2) in Prozent dargestellt. Die einzelnen Werte sind am Säulenkopf ausgewiesen. Die Zuordnung der Peptidstrukturen findet sich in **Tab. 6-2**.

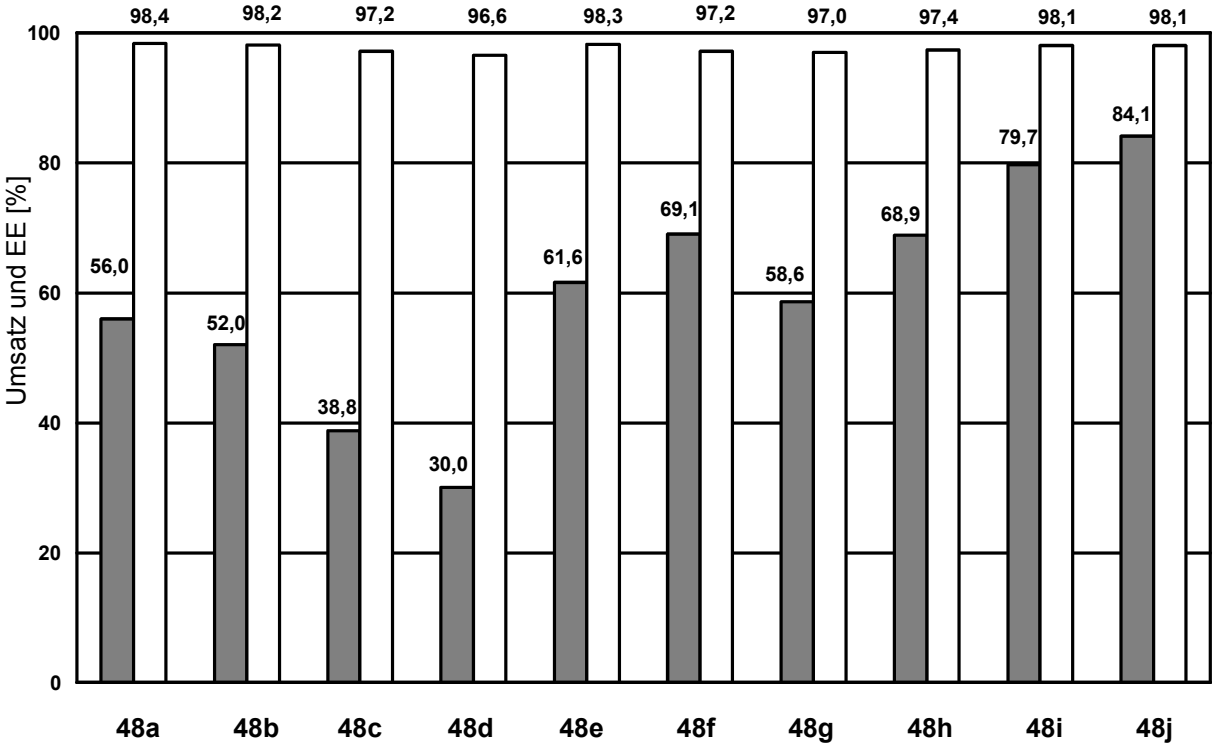



**Abb. 6-10**: Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Aminosäure-Oligomeren **48a** bis **j** sind hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Umsatz (graue Säulen) bzw. der Enantiomerenüberschuss (weiße Säulen, bezogen auf **2**) in Prozent dargestellt. Die einzelnen Werte sind am Säulenkopf ausgewiesen. Die Zuordnung der Peptidstrukturen findet sich in **Tab. 6-2**.

ensemble in jedem Fall als Einheit wirkt. Damit sind weitere starke Indizien für einen helikalen Aufbau des Katalysators gegeben.

**47a**: -N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_4$
**47b**: -*(S)*-Leu-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_3$
**47c**: -*(S)*-$Leu_2$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_2$
**47d**: -*(S)*-$Leu_3$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-Leu
**47e**: -*(S)*-$Leu_4$-N-Me-*(S)*-Leu

**49a**: -*(R)*-Leu-*(S)*-$Leu_4$
**49b**: -*(S)*-Leu-*(R)*-Leu-*(S)*-$Leu_3$
**49c**: -*(S)*-$Leu_2$-*(R)*-Leu-*(S)*-$Leu_2$
**49d**: -*(S)*-$Leu_3$-*(R)*-Leu-*(S)*-Leu
**49e**: -*(S)*-$Leu_4$-*(R)*-Leu

**48a**: -N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_9$
**48b**: -*(S)*-$Leu_1$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_8$
**48c**: -*(S)*-$Leu_2$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_7$
**48d**: -*(S)*-$Leu_3$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_6$
**48e**: -*(S)*-$Leu_4$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_5$
**48f**: -*(S)*-$Leu_5$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_4$
**48g**: -*(S)*-$Leu_6$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_3$
**48h**: -*(S)*-$Leu_7$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_2$
**48i**: -*(S)*-$Leu_8$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-Leu
**48j**: -*(S)*-$Leu_9$-N-Me-*(S)*-Leu

**Tab. 6-2** Die Peptide **47a** bis **49e**. Die Sequenzen sind vereinfacht dargestellt und laufen vom C- zum N-Terminus. Am C-Terminus (links) sitzt der polymere Träger.

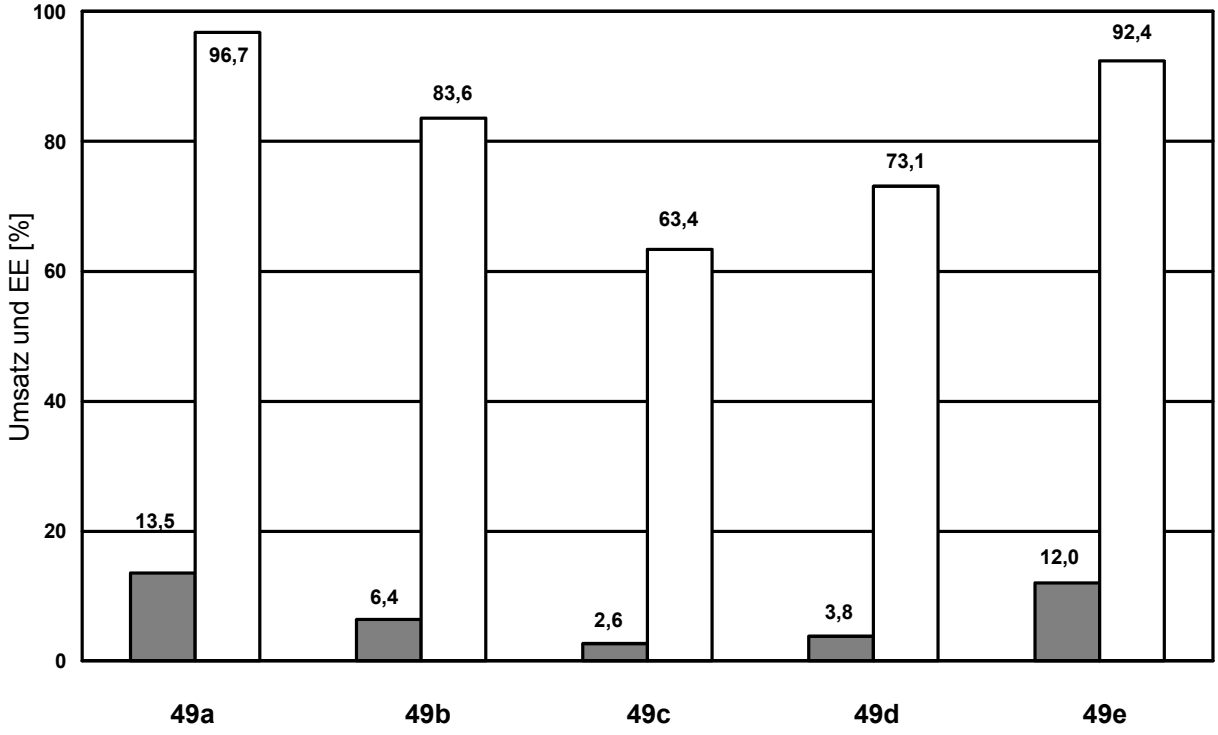



**Abb. 6-11**: Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit den Tentagel-$NH_2$-®-gebundenen Aminosäure-Oligomeren **48a** bis **j** sind hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Umsatz (graue Säulen) bzw. der Enantiomerenüberschuss (weiße Säulen, bezogen auf **2**) in Prozent dargestellt. Die einzelnen Werte sind am Säulenkopf ausgewiesen. Die Zuordnung der Peptidstrukturen findet sich in **Tab. 6-2**.

### 6.2.7 N-terminale Glycin-Residuen

Mit dem Aufbau von *(S)*-Leucin-Glycin-Blockstrukturen des Typs *(S)*-$Leu_m$-$Gly_n$ (m und n von 1 bis 5) **50a** bis **y** (**Tab. 6-3**) sollte untersucht werden, ob sich der katalytisch wirksame *(S)*-Leucin-„Kern“ durch eine an sich nicht katalytisch wirksame Aminosäure N-terminal ergänzen lässt. Das Experiment ergab, dass das N-terminale Anfügen von Glycin-Einheiten an *(S)*-Leucin-Oligomere lediglich den Umsatz *reduziert*, während die Enantioselektivität weitestgehend erhalten bleibt. Erst ab vier *(S)*-Leucin-Einheiten wurde ein deutliches katalytisches Verhalten erkennbar, und zwar *unabhängig* von der Anzahl der Glycin-Einheiten. Daraus kann geschlossen werden, dass die Glycin-Einheiten am katalytischen Geschehen nicht teilnehmen; hinsichtlich des helicalen Arbeitsmodelles bedeutet dies, dass die Glycin-Einheiten als eine Art random coil am aktiven helicalen *(S)*-Leucin-Block anknüpfen, aber bestenfalls die Ausbildung der helikalen Struktur behindern (**Abb. 6-12**).

Dieses Ergebnis ist sehr interessant, da es zeigt, dass vermutlich auch in der Sequenzmitte und nicht nur an ihrem Ende katalytische Aktivität auftreten kann. Dies spricht dafür, dass die N-terminale Aminogruppe nicht frei sein muß, sondern dass, so wie hier, auch große „Funktionen“ wie ein Glycin-Pentamer angebracht sein können.

### 6.2.8 Die Insertion von ω-Aminosäuren

Durch Einbau von jeweils einer Einheit einer konformativ eher labilen ω-Aminosäure in ein ansonsten aus *(S)*-Leucin-aufgebautes, festphasengebundenes-Dekamer (**Tab 6.4**) entstand unter Berücksichtigung von Glycin, β-Alanin**,** γ-Aminobuttersäure, δ-Aminovaleriansäure und ε-Aminocapronsäure eine Bibliothek im Umfange von 50 Peptiden **51a** bis **55j**, die im Zuge der durchgeführten Epoxidationsreaktionen bemerkenswerte Resultate erzielten.

Zunächst einmal konnte festgestellt werden, dass die Umsätze zum Teil deutlich über den Umsatz des *(S)*-Leucin-Dekamers hinausgingen. In einigen Fällen nahm auch die

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **50a**: Leu-Gly | **50b**: $Leu_2$-Gly | **50c**: $Leu_3$-Gly | **50d**: $Leu_4$-Gly | **50e**: $Leu_5$-Gly |
| **50f**: Leu-$Gly_2$ | **50g**: $Leu_2$-$Gly_2$ | **50h**: $Leu_3$-$Gly_2$ | **50i**: $Leu_4$-$Gly_2$ | **50j**: $Leu_5$-$Gly_2$ |
| **50k**: Leu-$Gly_3$ | **50l**: $Leu_2$-$Gly_3$ | **50m**:$Leu_3$-$Gly_3$ | **50n**: $Leu_4$-$Gly_3$ | **50o**: $Leu_5$-$Gly_3$ |
| **50p**: Leu-$Gly_4$ | **50q**: $Leu_2$-$Gly_4$ | **50r**: $Leu_3$-$Gly_4$ | **50s**: $Leu_4$-$Gly_4$ | **50t**: $Leu_5$-$Gly_4$ |
| **50u**: Leu-$Gly_5$ | **50v**: $Leu_2$-$Gly_5$ | **50w**:$Leu_3$-$Gly_5$ | **50x**: $Leu_4$-$Gly_5$ | **50y**: $Leu_5$-$Gly_5$ |

**Tab. 6-3** Die Peptide **50a** bis **y**. Die Sequenzen sind vereinfacht dargestellt und laufen vom C zum N-Terminus. Am C-Terminus (links) sitzt der polymere Träger.

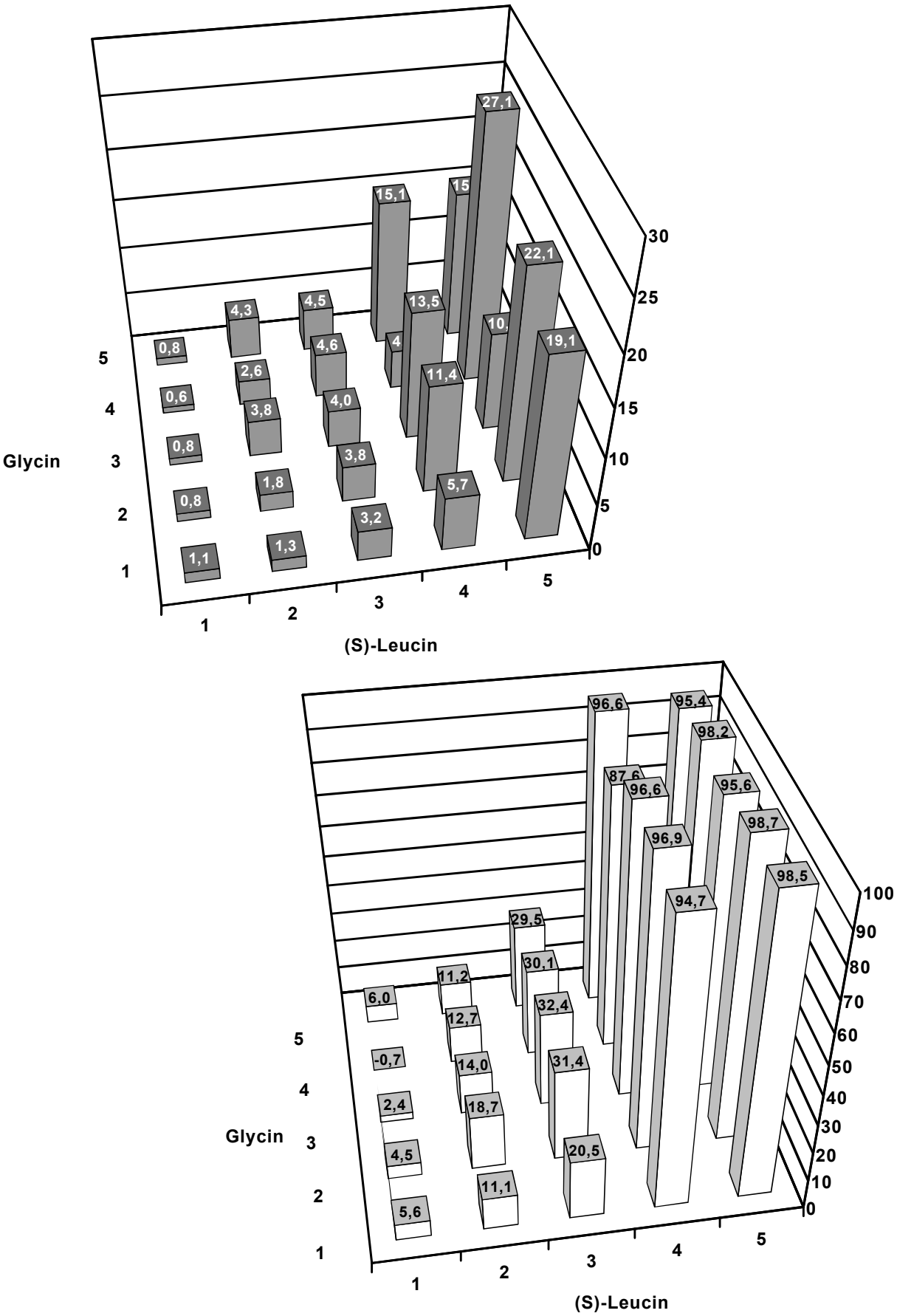



**Abb. 6-12**: Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit den Oligomeren **50a** bis **y** sind hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Umsatz (graue Säulen) bzw. der Enantiomerenüberschuss (weiße Säulen) in Prozent dargestellt, auf den Abszissen die Anzahl der Leucin- bzw. Glycin-Einheiten. Die einzelnen Werte sind am Säulenkopf ausgewiesen. Die Zuordnung der Peptidstrukturen findet sich in **Tab. 6-3**.

Enantioselektivität zu, was insofern bemerkenswert ist, da die Reduktion an chiraler Information im Katalysator die Enantioselektivität des Katalysators vergrößerte. Besonders auffällig war dies beim Peptid **52f** der Kombination $Leu_5$-Bal-$Leu_4$ (von C nach N), das quantitativen Umsatz und mehr als 99 Prozent Enantiomerenüberschuss erreichte. Aus dem Umstand, dass diese Verbesserung des Katalysators auch bei einigen anderen ω-Aminosäuren immer dann auftrat, wenn die Kombination $Leu_5$-Xaa-$Leu_4$ lautete, also die ω-Aminosäure auf Position sechs (vom C-Terminus aus gerechnet) in der Peptidsequenz lag, leitete sich die Vermutung ab, dass dann zwei unabhängige katalytische Zentren entstehen können: ein C-terminales Pentamer und – unter Hinzuziehung des N-Terminus der ω-Aminosäure – ein weiteres Pentamer am N-Terminus des Peptids. Daraus lässt sich eine gewisse Steigerung der Reaktion ableiten.

Interessanterweise stieg der Umsatz nun zunächst über das Glycin zum β-Alanin und der γ-Aminobuttersäure hin an, um dann bei Verwendung von δ-Aminovaleriansäure und ε-Capronsäure wieder zurückzugehen.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **51a** $Leu_0$-Gly-$Leu_9$ | **51b** $Leu_1$-Gly-$Leu_8$ | **51c** $Leu_2$-Gly-$Leu_7$ | **51d** $Leu_3$-Gly-$Leu_6$ | **51e** $Leu_4$-Gly-$Leu_5$ |
| **51f** $Leu_5$-Gly-$Leu_4$ | **51g** $Leu_6$-Gly-$Leu_3$ | **51h** $Leu_7$-Gly-$Leu_2$ | **51i** $Leu_8$-Gly-$Leu_1$ | **51j** $Leu_9$-Gly-$Leu_0$ |
| **52a** $Leu_0$-Bal-$Leu_9$ | **52b** $Leu_1$-Bal-$Leu_8$ | **52c** $Leu_2$-Bal-$Leu_7$ | **52d** $Leu_3$-Bal-$Leu_6$ | **52e** $Leu_4$-Bal-$Leu_5$ |
| **52f** $Leu_5$-Bal-$Leu_4$ | **52g** $Leu_6$-Bal-$Leu_3$ | **52h** $Leu_7$-Bal-$Leu_2$ | **52i** $Leu_8$-Bal-$Leu_1$ | **52j** $Leu_9$-Bal-$Leu_0$ |
| **53a** $Leu_0$-Gab-$Leu_9$ | **53b** $Leu_1$-Gab-$Leu_8$ | **53c** $Leu_2$-Gab-$Leu_7$ | **53d** $Leu_3$-Gab-$Leu_6$ | **53e** $Leu_4$-Gab-$Leu_5$ |
| **53f** $Leu_5$-Gab-$Leu_4$ | **53g** $Leu_6$-Gab-$Leu_3$ | **53h** $Leu_7$-Gab-$Leu_2$ | **53i** $Leu_8$-Gab-$Leu_1$ | **53j** $Leu_9$-Gab-$Leu_0$ |
| **54a** $Leu_0$-Dav-$Leu_9$ | **54b** $Leu_1$-Dav-$Leu_8$ | **54c** $Leu_2$-Dav-$Leu_7$ | **54d** $Leu_3$-Dav-$Leu_6$ | **54e** $Leu_4$-Dav-$Leu_5$ |
| **54f** $Leu_5$-Dav-$Leu_4$ | **54g** $Leu_6$-Dav-$Leu_3$ | **54h** $Leu_7$-Dav-$Leu_2$ | **54i** $Leu_8$-Dav-$Leu_1$ | **54j** $Leu_9$-Dav-$Leu_0$ |
| **55a** $Leu_0$-Eac-$Leu_9$ | **55b** $Leu_1$-Eac-$Leu_8$ | **55c** $Leu_2$-Eac-$Leu_7$ | **55d** $Leu_3$-Eac-$Leu_6$ | **55e** $Leu_4$-Eac-$Leu_5$ |
| **55f** $Leu_5$-Eac-$Leu_4$ | **55g** $Leu_6$-Eac-$Leu_3$ | **55h** $Leu_7$-Eac-$Leu_2$ | **55i** $Leu_8$-Eac-$Leu_1$ | **55j** $Leu_9$-Eac-$Leu_0$ |

**Tab. 6-4**: Die Peptide **51a** bis **55j**. Die Sequenzen sind vereinfacht dargestellt und laufen vom C zum N-Terminus. Leu steht für *(S)*-Leucin, Gly für Glycin, Bal für β-Alanin, Gab für γ-Aminobuttersäure, Dav für δ-Aminovaleriansäure und Eac für ε-Aminocapronsäure. Am C-Terminus (links) sitzt der polymere Träger.

**Abb. 6-13** (nächste und übernächste Seite): Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit 50 Tentagel-$NH_2$-®-gebundenen Aminosäure-Oligomeren **51a** bis **55j** sind hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Umsatz (graue Säulen, nächste Seite) bzw. der Enantiomerenüberschuß (weiße Säulen, übernächste Seite) in Prozent dargestellt. Die Zuordnung der Peptidstrukturen findet sich in **Tab. 6-4**. Je oben ist die Darstellung in der Reihenfolge von **51** (vorn) nach **55** (hinten) zu sehen; darunter in umgekehrter Reihenfolge, um auch die verdeckten Bereiche einsehen zu können. Die Zahlenwerte können **Tab. 8-29** auf S. 196-197 entnommen werden.

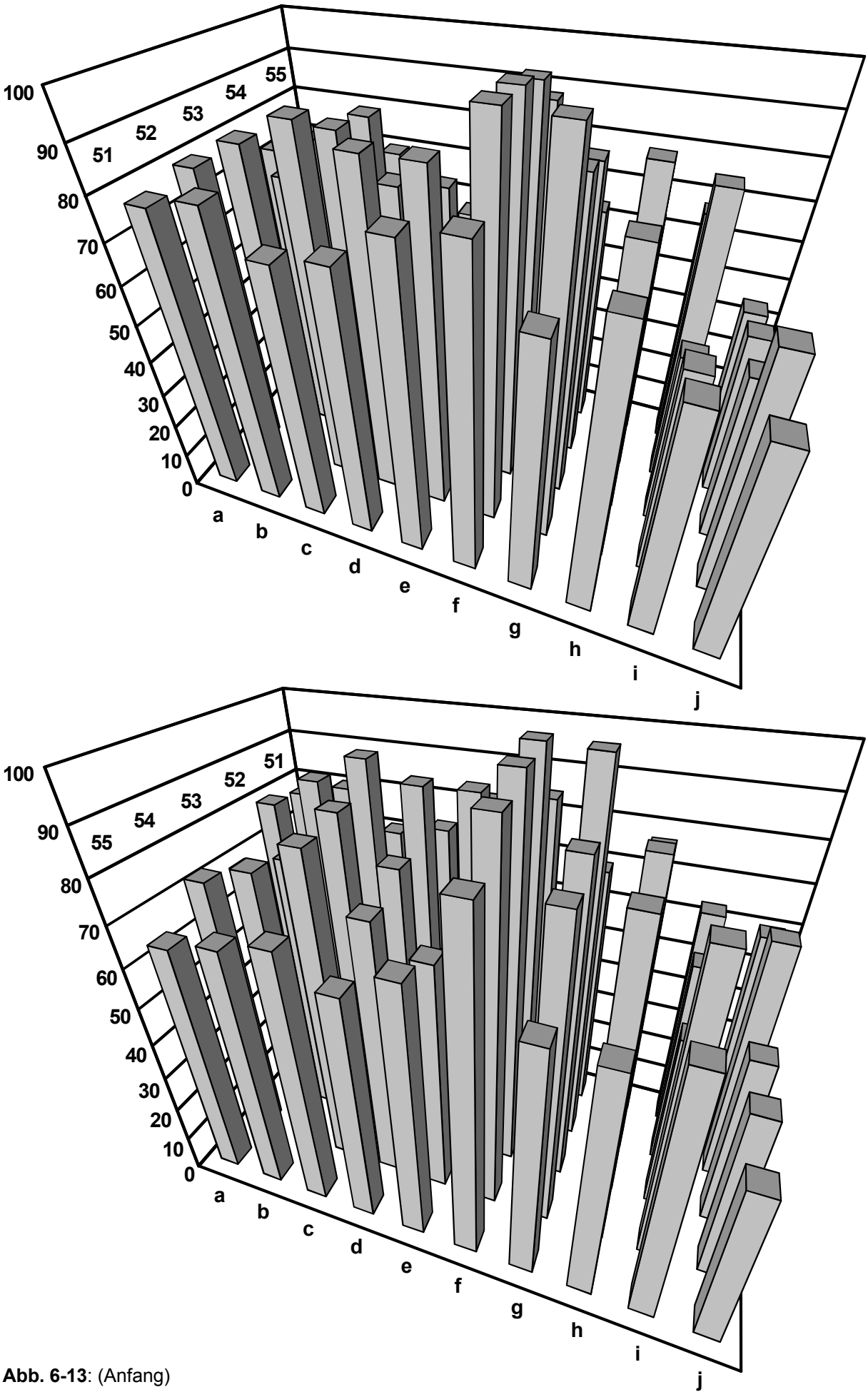



**Abb. 6-13**: (Anfang)

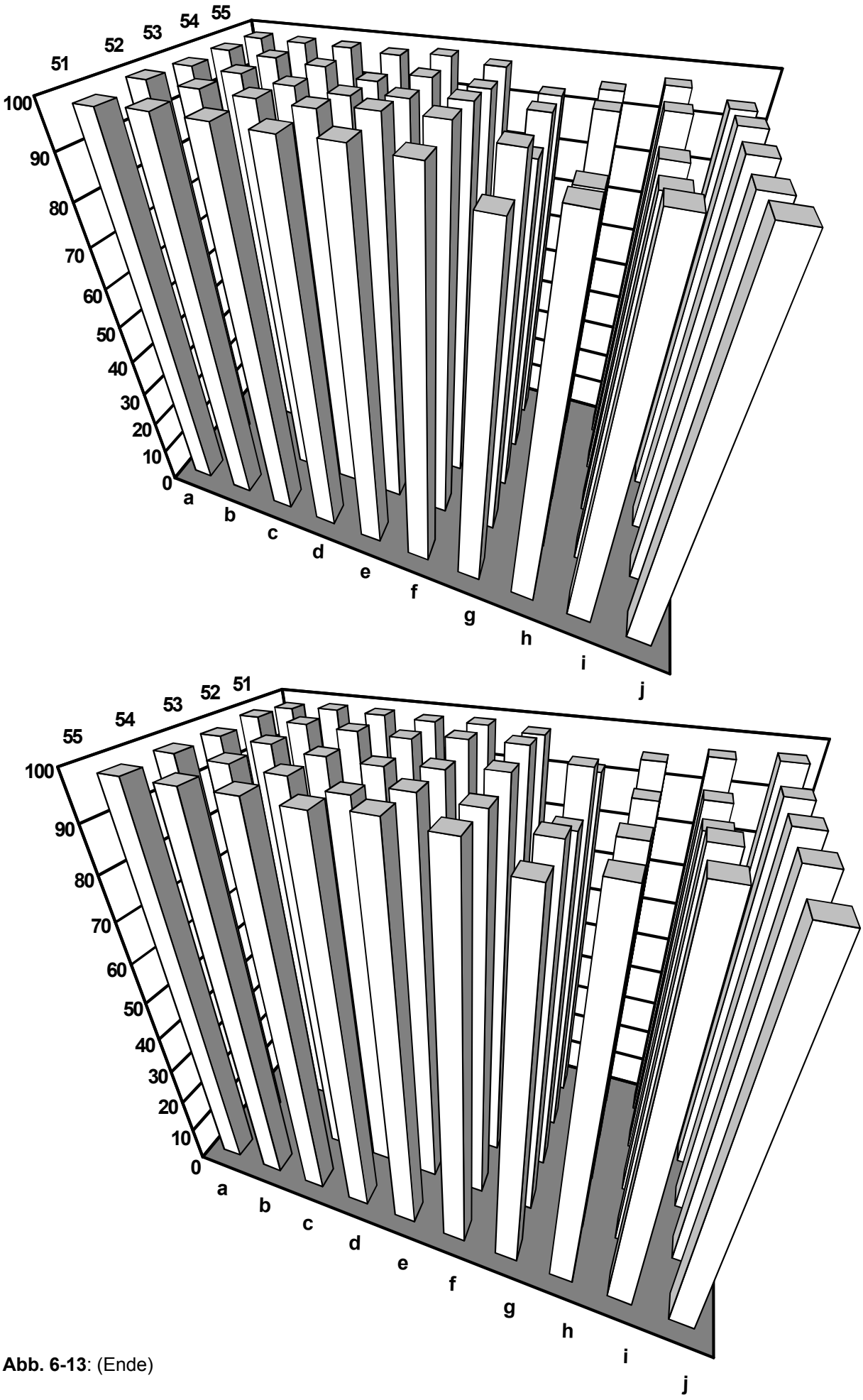

51
52
53
54
55
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
a
b
c
d
e
f
g
h
i
j
51
52
53
54
55
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
a
b
c
d
e
f
g
h
i
j

**Abb. 6-13**: (Ende)

### 6.2.9 Der Einfluss von ω-Aminosäuren auf die Sekundärstruktur

Als Ergebnis der Epoxidations-Experimente aus dem vorangegangenen Abschnitt ist festzuhalten, dass einzelne ω-Aminosäuren, die in ein ansonsten aus *(S)*-Leucin aufgebautes festphasengebundenes Dekamer an der Position sechs (gerechnet vom C-Terminus aus) insertiert sind, besonderen Einfluss auf das Umsatz- und Enantioselektivitätsverhalten der so gewonnenen Peptide besitzen. Nun wurden die Peptide **56a** bis *ent*-**66b** synthetisiert und als Katalysator erprobt, wobei sich je die Quadrupel *(R)*-$Leu_5$-Xaa-*(R)*-$Leu_4$ (jeweils **a**), *(R)*-$Leu_5$-Xaa-*(S)*-$Leu_4$ (jeweils *ent*-**b**), *(S)*-$Leu_5$-Xaa-*(R)*-$Leu_4$ (jeweils **b**) und *(S)*-$Leu_5$-Xaa-*(S)*-$Leu_4$ (jeweils *ent*-**a**) ergaben. Dabei wurden alle ω-Aminosäuren (dafür steht Xaa) vom Glycin über β-Alanin, γ-Aminobuttersäure, δ-Aminovaleriansäure, ε-Capronsäure, ζ-Aminoönanthsäure, η-Aminocaprylsäure,ϑ-Aminopelargonsäure, ι-Aminocaprinsäure und κ-Aminoundarsäure bis zur λ-Aminolaurinsäure herangezogen. Dabei war zu erkennen, dass das Umsatzverhalten der symmetrisch aufgebauten Paare *(R)*-$Leu_5$-Xaa-*(R)*-$Leu_4$ und *(S)*-$Leu_5$-Xaa-*(S)*-$Leu_4$ deutlich über denen der der unsymmetrischen Paarungen *(R)*-$Leu_5$-Xaa-*(S)*-$Leu_4$ und *(S)*-$Leu_5$-Xaa-*(R)*-$Leu_4$ lag. Außerdem konnte festgestellt werden, dass der Umsatz zunächst bis zum β-Alanin und γ-Aminobuttersäure hin ansteigt, dann aber drastisch fällt und zwei Minima erkennen lässt, die jeweils durch alle vier Kombinationspeptide belegt werden: η-Aminocaprylsäure und κ-Aminoundarsäure ergeben die geringsten Umsätze. Mit der λ-Aminolaurinsäure steigen die Umsätze am Ende des untersuchten Feldes dann wieder an (**Abb. 6-14**). Der Enantiomerenüberschuss entwickelte sich so, dass die symmetrischen Kombinationspeptide einen jeweils hohen Enantiomerenüberschuss liefern (Reihe **a** dabei jeweils bezogen auf *ent*-**2**, Reihe **b** bezogen auf **2**.), was auch zu erwarten ist. Bei den unsymmetrischen Kombinationen hingegen schwankt der Enantiomerenüberschuss sehr stark, wird aber überwiegend von der Konfiguration des jeweils N-

| | | | |
|---|---|---|---|
| **56a**: (R)-$Leu_5$-Gly-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**56a**: (S)-$Leu_5$-Gly-(S)-$Leu_4$ | **56b**: (R)-$Leu_5$-Gly-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**56b**: (S)-$Leu_5$-Gly-(R)-$Leu_4$ |
| **57a**: (R)-$Leu_5$-Bal-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**57a**: (S)-$Leu_5$-Bal-(S)-$Leu_4$ | **57b**: (R)-$Leu_5$-Bal-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**57b**: (S)-$Leu_5$-Bal-(R)-$Leu_4$ |
| **58a**: (R)-$Leu_5$-Gab-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**58a**: (S)-$Leu_5$-Gab-(S)-$Leu_4$ | **58b**: (R)-$Leu_5$-Gab-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**58b**: (S)-$Leu_5$-Gab-(R)-$Leu_4$ |
| **59a**: (R)-$Leu_5$-Dav-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**59a**: (S)-$Leu_5$-Dav-(S)-$Leu_4$ | **59b**: (R)-$Leu_5$-Dav-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**59b**: (S)-$Leu_5$-Dav-(R)-$Leu_4$ |
| **60a**: (R)-$Leu_5$-Eac-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**60a:** (S)-$Leu_5$-Eac-(S)-$Leu_4$ | **60b**: (R)-$Leu_5$-Eac-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**60b**: (S)-$Leu_5$-Eac-(R)-$Leu_4$ |
| **61a**: (R)-$Leu_5$-Zae-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**61a**: (S)-$Leu_5$-Zae-(S)-$Leu_4$ | **61b**: (R)-$Leu_5$-Zae-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**61b**: (S)-$Leu_5$-Zae-(R)-$Leu_4$ |
| **62a**: (R)-$Leu_5$-Hac-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**62a**: (S)-$Leu_5$-Hac-(S)-$Leu_4$ | **62b**: (R)-$Leu_5$-Hac-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**62b**: (S)-$Leu_5$-Hac-(R)-$Leu_4$ |
| **63a**: (R)-$Leu_5$-Tap-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**63a**: (S)-$Leu_5$-Tap-(S)-$Leu_4$ | **63b**: (R)-$Leu_5$-Tap-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**63b**: (S)-$Leu_5$-Tap-(R)-$Leu_4$ |
| **64a:** (R)-$Leu_5$-Iac-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**64a**: (S)-$Leu_5$-Iac-(S)-$Leu_4$ | **64b**: (R)-$Leu_5$-Iac-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**64b**: (S)-$Leu_5$-Iac-(R)-$Leu_4$ |
| **65a**: (R)-$Leu_5$-Kau-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**65a**: (S)-$Leu_5$-Kau-(S)-$Leu_4$ | **65b**: (R)-$Leu_5$-Kau-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**65b**: (S)-$Leu_5$-Kau-(R)-$Leu_4$ |
| **66a**: (R)-$Leu_5$-Lal-(R)-$Leu_4$ | *ent*-**66a:** (S)-$Leu_5$-Lal-(S)-$Leu_4$ | **66b**: (R)-$Leu_5$-Lal-(S)-$Leu_4$ | *ent*-**66b**: (S)-$Leu_5$-Lal-(R)-$Leu_4$ |

**Tab. 6-5**: Die Peptide **55a** bis *ent*-**66b**. Die Sequenzen sind vereinfacht dargestellt und laufen vom C zum N-Terminus. Am C-Terminus (links) sitzt der polymere Träger.

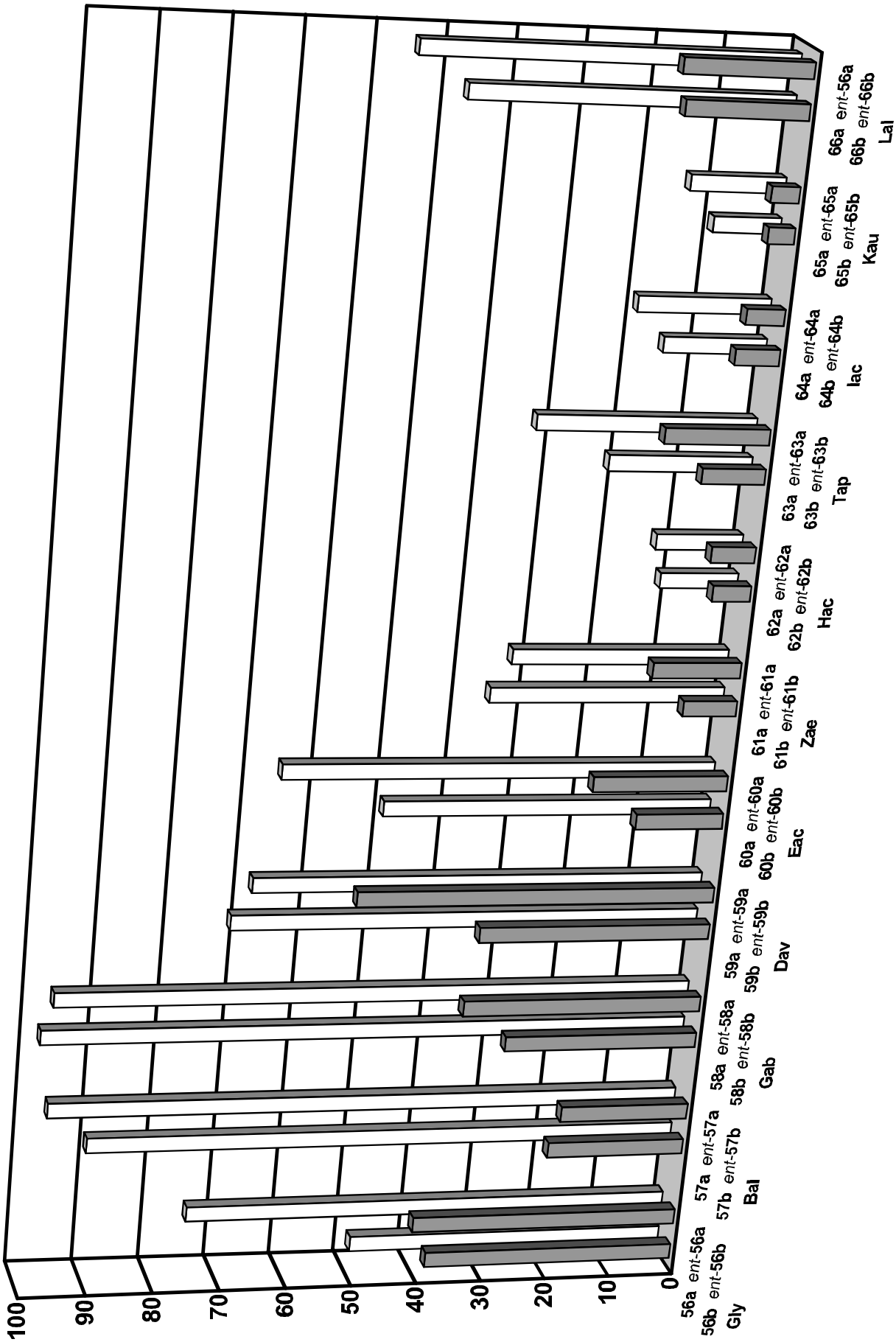



**Abb. 6-14a**: Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit 44 Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Aminosäure-Oligomeren **56a** bis ***ent*-66b** (**Tab. 6-5**) sind hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Umsatz in Prozent angegeben; die verwendeten Graustufen dienen der besseren Unterscheidbarkeit.

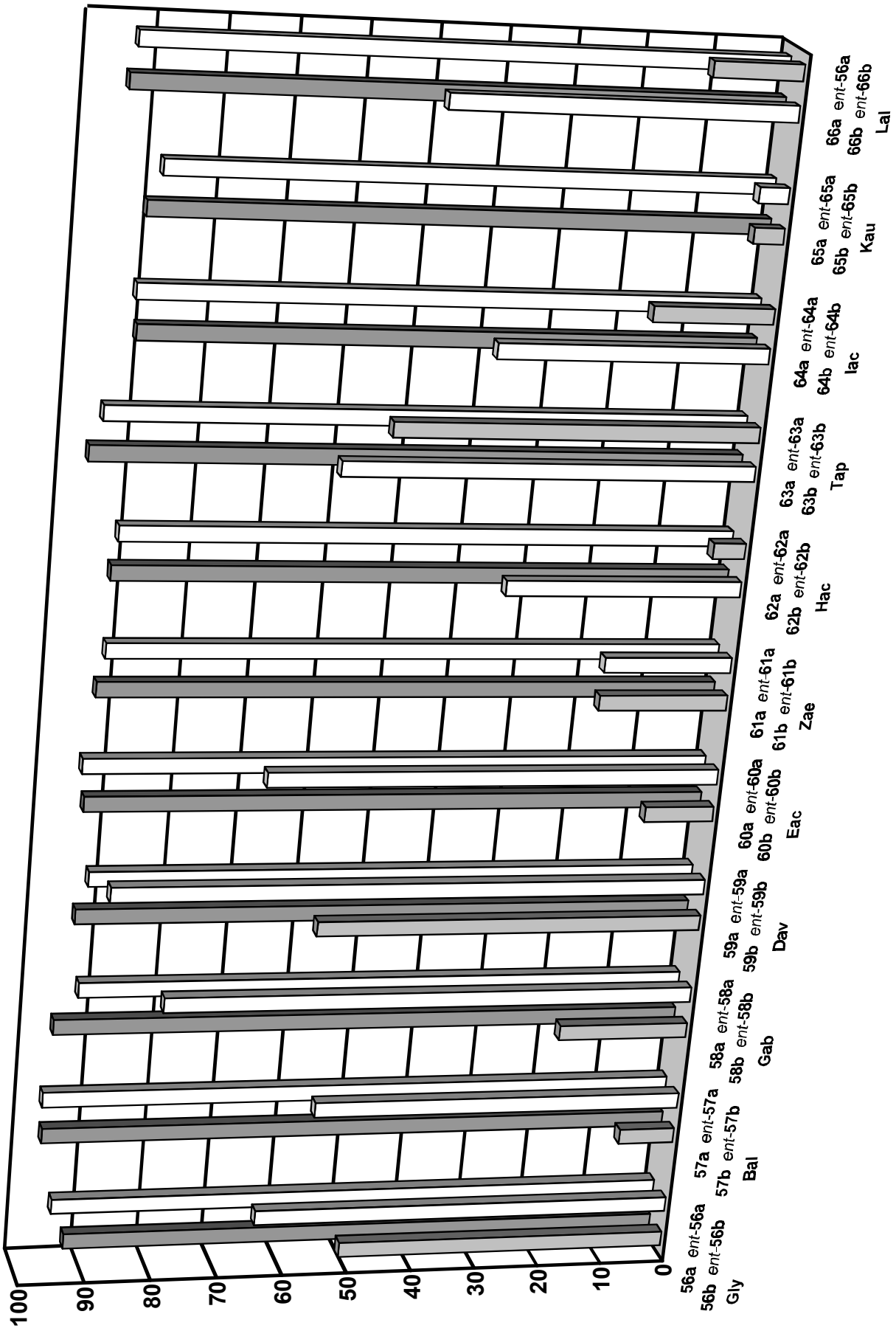



**Abb. 6-14b**: Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit 44 Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Oligomeren **56a** bis *ent*-**66b** (**Tab. 6-5**) sind hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Enantiomerenüberschuss aufgetragen. Weiße Säulen beziehen sich auf **2**, graue auf *ent*-**2**.

terminalen Leucin-Blockes bestimmt. In einigen Fällen, und zwar bei Anwesenheit von η-Aminocaprylsäure, ϑ-Aminopergalonsäure, ι-Aminocaprinsäure und λ-Aminolaurinsäure (**62a**, *ent*-**62a**; **63a**, *ent*-**63a**; **64a**, *ent*-**64a** und **66a**, *ent*-**66a**) kehrt sich dieses Verhalten um; hier ist der C-terminale Block der aktivere .

Offensichtlich bilden die einzelnen Peptide dabei jeweils zwei reaktive Zentren aus, wobei vermutet werden darf, dass es sich letztlich um die Kombination von zwei durch einen Spacer – nämlich die ω-Aminosäure – getrennte helicale Pentamere handelt[155].

Die bemerkenswert schlechte katalytische Eigenschaft, die sich ganz besonders im Umsatzverhalten der Peptide mit langkettigen ω-Aminosäuren niederschlägt, könnte dabei auf das Ausbilden einer Turn-Struktur zurückzuführen sein. Formuliert man die Peptidstrukturen einmal passend (**Abb. 6-15**), so wird ersichtlich, dass der konformativ eher labile Linker es durchaus zulässt, dass sich die beiden Leucin-Blöcke zu einer Art antiparalleler β–Faltblatt- bzw.Hairpinstruktur zusammenfinden. Dadurch, dass der N-terminale Leucin-Block dieser Peptide etwas kürzer ist als der C-terminale, wird die

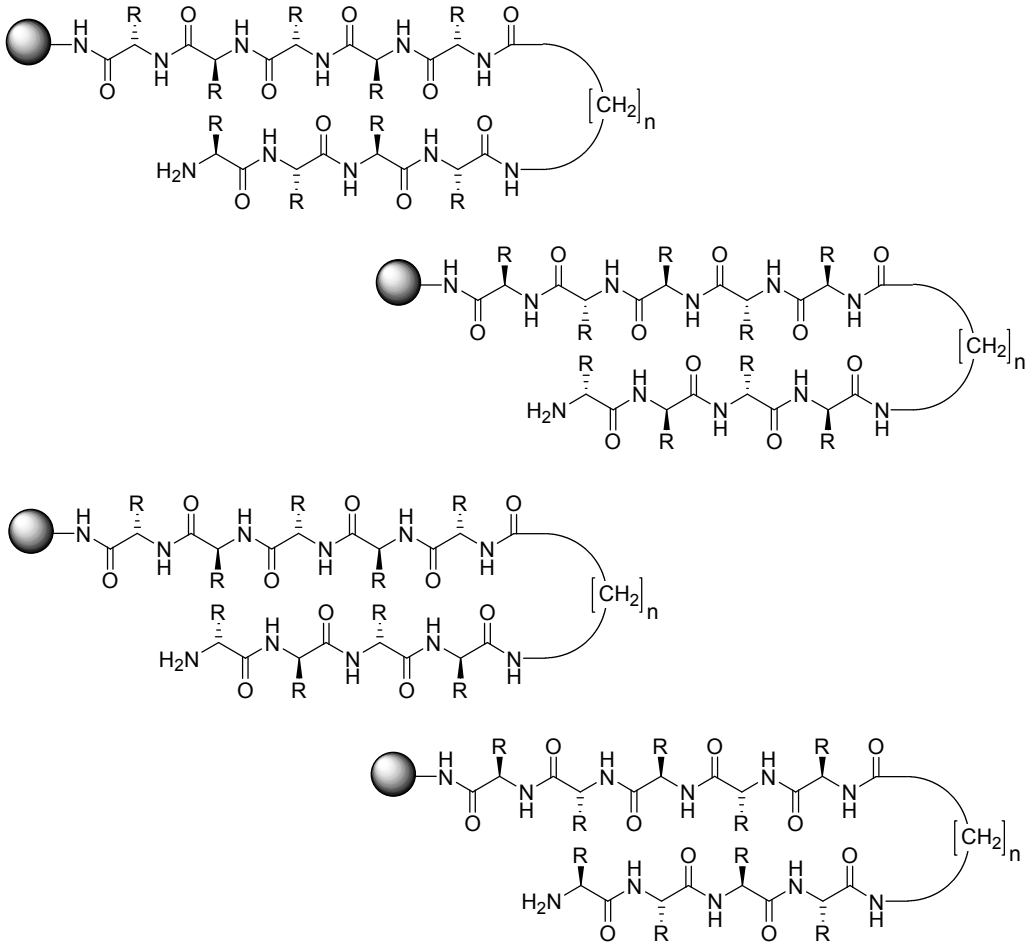


**Abb. 6-15**: Die Peptide **56a** bis *ent*-**66b** lassen sich auch als Turn-Motive formulieren, wobei die symmetrischen Kombinationen (oben) eine stärkere sterische Hinderung erfahren, da hier die Alkyl-Seitenketten in die gleiche Raumrichtung ausgerichtet sind als die unsymmetrischen, wo sie in unterschiedliche Richtung weisen.

Interaktion des N-Terminus mit denen am C-Terminus anknüpfenden PEG-Einheiten des Linkers verhindert. Es könnten sich also Turn-ähnliche Motive ausbilden, wobei die unsymmetrischen Kombinationspeptide den Vorteil besitzen, dass ihre Alkylseitenketten jeweils in entgegengesetzte räumliche Richtungen zeigen, also die sterische Hinderung vermindert wird. Dies könnte das allgemein schlechtere Umsatzverhalten gegenüber den symmetrischen Kombinationspeptiden erklären. Auch die zunächst eigenartigen Aktivitätsminima für die ω-Aminosäuren η-Aminocaprylsäure und κ-Aminoundarsäure mit Kettenlängen von jeweils acht und 12 Atomen Länge (der Stickstoff zählt hierbei mit) lässt sich unter dieser Modellvorstellung erklären: Die η-Aminocaprylsäure besitzt genau die Länge eines Tripeptids, die κ-Aminoundarsäure hingegen die Länge eines Tetrapeptids (**Abb. 6-16**). Damit würde die erstere ω-Aminosäure hier als eine Art γ-Turn-Mimetikum auftreten, die letztere als β-Turn-Mimetikum. Durch den Aufbau der β-Faltblatt-Wasserstoffbrücken wird das Peptid katalytisch inaktiv, da es jetzt an geeigneten Koordinationsstellen für das Substrat mangelt. Mit der λ-Aminolaurinsäure als Spacer wird die Kohlenwasserstoffkette nun unangenehm lang und die Befähigung zur Ausbildung der Faltblattstruktur geht aus sterischen Gründen wieder zurück.

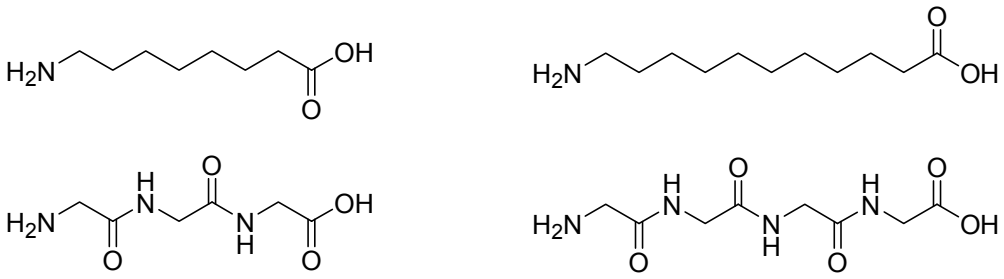


**Abb. 6-16**: Die beiden ω-Aminosäuren η-Aminocaprylsäure (links oben) und κ-Aminoundarsäure (rechts oben) besitzen die gleiche Länge wie ein Tri- bzw. Tetrapeptid und könnten in einem Peptid als γ- bzw. β-Turn-Mimetikum fungieren.

Aufbau und Einsatz des eine Diamid-Funktion an zentraler Stelle tragenden Peptids **67c** ergab in diesem Zusammenhang, dass das zur Bildung eines Turn-Motivs nicht besonders befähigte Peptid ebenfalls ein deutliches katalytisches Verhalten zeitigte.

Insgesamt kann daraus geschlossen werden, dass auch die längeren Oligomere aktiver Katalysatoren nicht als Turn-Motiv vorliegen.Turn-Motive scheinen eher katalytisch inaktiv zu sein. Wird die Befähigung zur Ausbildung eines Turn-Motivs gefördert, wie durch den Einbau langkettiger ω-Aminosäuren, geht die Aktivität zurück, wird sie hingegen reduziert, wie durch die „Versteifung“ mittels Diamid-Funktion, bleibt sie erhalten.

### 6.2.10 Synergistische und antergistische Effekte

Der Aufbau von systematischen binären Kombinations-Dodekameren aus *(S)*-Leucin mit jeweils einer anderen Aminosäure wie *(S)*-Alanin, Glycin, β-Alanin und Aminoisobuttersäure **68a** bis **71i** ergab im Falle der Verwendung von *(S)*-Alanin einen leichten, aber durchaus bemerkenswerten synergistischen Effekt. Während das festphasengebundene *(S)*-Alanin-Dodekamer eher durchschnittliche katalytische Eigenschaft besitzt und unter der des *(S)*-Leucin-Dodekamers liegt, bilden einige der Kombinationen beider Aminosäuren als Dodekamer einen brauchbaren Katalysator. Das ist ein Hinweis darauf, dass die am γ-Kohlenstoffatom verzweigte Seitenkette des Leucins offenbar ein wichtiges Merkmal des wirksamen Katalysators ist. Hinsichtlich des Alanins sind allerdings verschiedene Fragen noch offen. Die quantitative Ermittlung des Helix-Bildungsvermögens („helix propensity“) ist ein Gegenstand vieler Untersuchungen[151-153]. Neben dem Versuch, die Helixbildungsrate einer Aminosäure durch statistische Auswertung bekannter Proteinstrukturen zu ermitteln, gibt es auch Bemühungen, durch den gezielten Einbau verschiedener Aminosäuren in Modellpeptide und deren Tendenz, Sekundärstrukturen zu bilden, zu einem quantifizierbaren Ergebnis zu kommen.

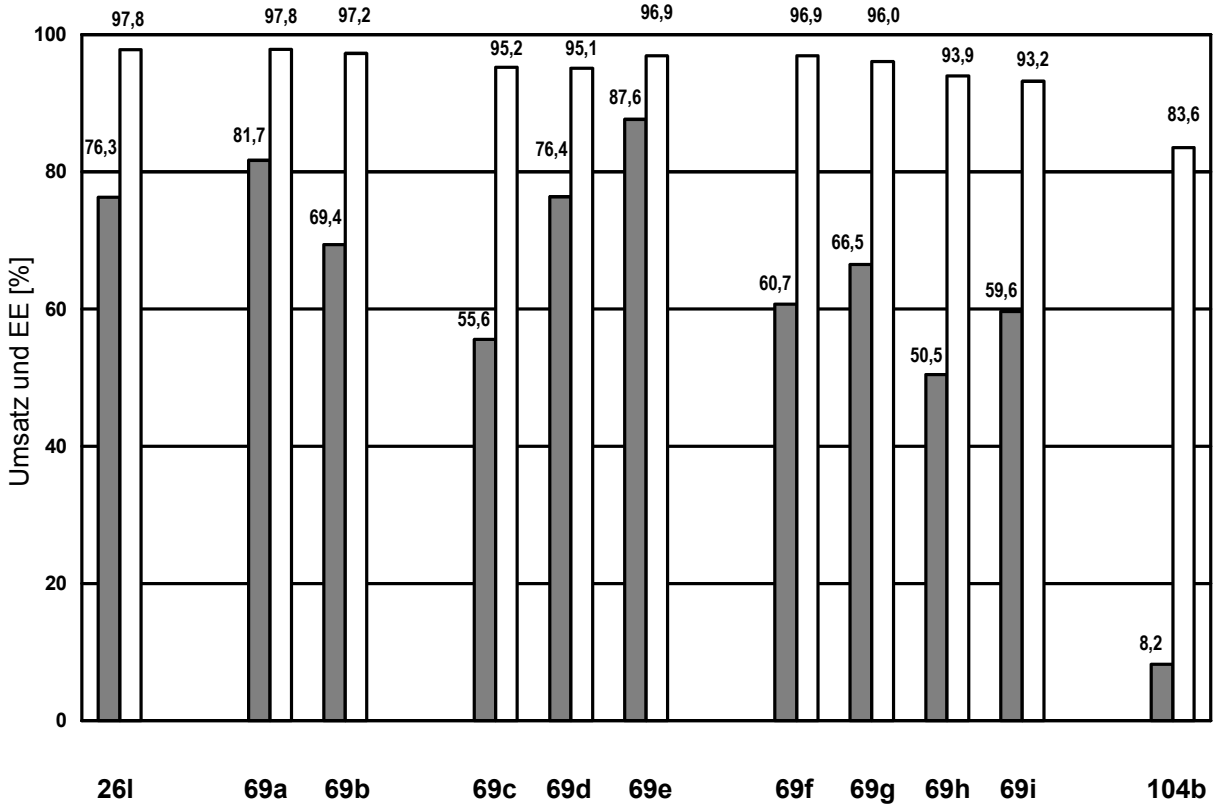



**Abb. 6-17**: Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-*(S)*-Alanin-Dodekameren **69a** bis **i** sind hier dargestellt. Zum Vergleich sind die Werte für das *(S)*-Leucin-Dodekamer **26l** und das *(S)*-Alanin-Dodekamer **104b** mit aufgeführt. Auf der Ordinate ist der Umsatz (graue Säulen) bzw. der Enantiomerenüberschuss (weiße Säulen) in Prozent dargestellt. Die einzelnen Werte sind am Säulenkopf ausgewiesen. Die Zuordnung der Peptidstrukturen findet sich in **Tab. 6-6**.

Daneben spielen *Molecular Dynamics Simulations* mit Kraftfeld-Methoden und quantenchemischen Berechnungsgrundlagen eine wesentliche Rolle. Bisher besteht die Schwierigkeit, dass sich aus den Arbeiten der einzelnen Autoren unterschiedliche Skalierungen ergeben und dass die Daten mitunter schlecht korrelieren. Für die Diskussion hier sind diese Ergebnisse auch nur am Rande von Interesse, da sie in der Regel von Peptidstrukturen in einphasiger Lösung oder gar im Vakuum ausgehen.

Erwähnt werden sollte hier aber die Arbeit von M. Takano, T. Yamato, J. Higo, A. Suyama und K. Nagayama, die im Rahmen einer molekulardynamischen Studie zeigten, dass Alanin-Pentadekamere in Wasser α-Helices über β-Turn-Intermediate bilden, wobei zwischenzeitlich auch $3_{10}$-Helices auftreten, vor allem an den Enden des Peptids[156].

Y. Wang und K. Kuczera berichteten 1997 im Rahmen einer Untersuchung des thermodynamischen Verhaltens von Hexa-, Okta und Dekameren aus Alanin und Aminoisobuttersäure, dass Alanin bevorzugt α-Helices bildet, es aber überraschenderweise ein weiteres Energieminimum (für $Ala_{10}$) für die π-Helix geben solle [157]. Die $3_{10}$-Helix sei energetisch der α-Helix unterlegen, da die Wasserstoffbrückenbindungen der $3_{10}$-Helix schwächer seien. Bei Aminoisobuttersäure kehre sich dieser Effekt um, da in der α-Helix die Abstoßung der Seitenketten stärker ausgeprägt sei als in der $3_{10}$-Helix und

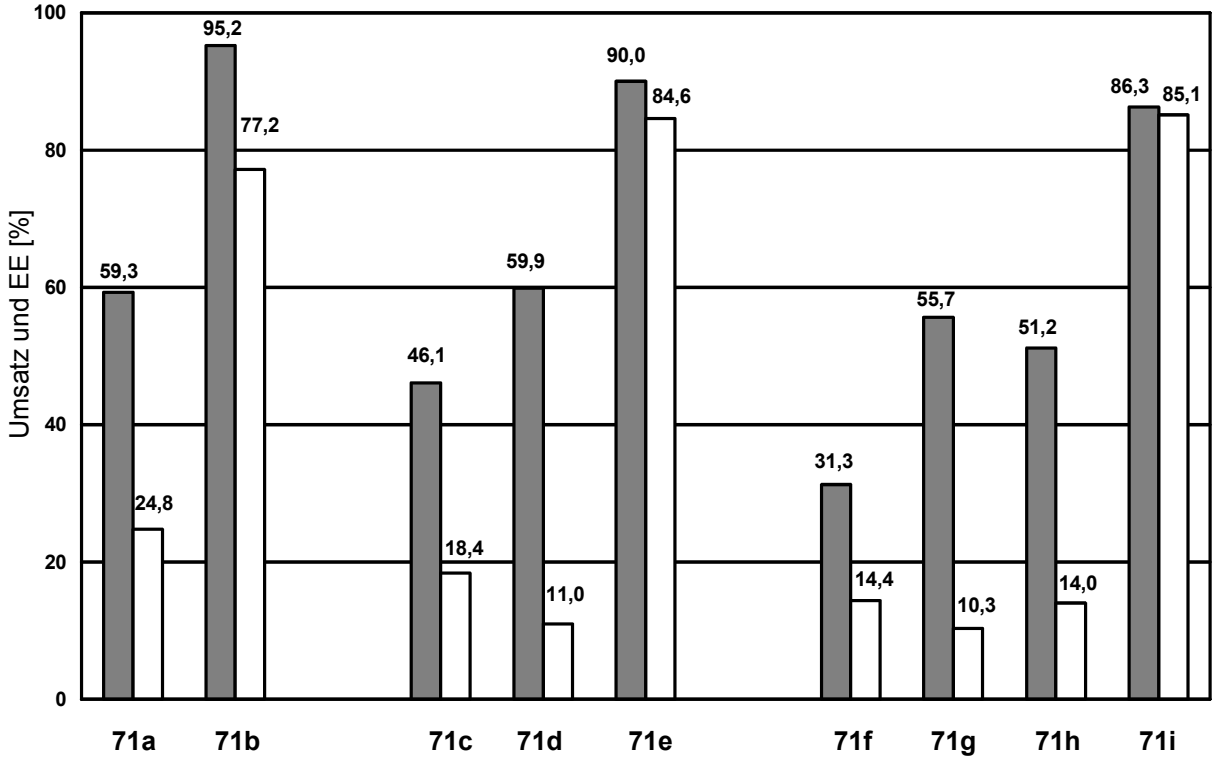



**Abb. 6-18**: Die Ergebnisse der Epoxidationsexperimente mit Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-Aminoisobuttersäure-Dodekameren **71a** bis **i** sind hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Umsatz (graue Säulen) bzw. der Enantiomerenüberschuss (weiße Säulen) in Prozent dargestellt. Die einzelnen Werte sind am Säulenkopf ausgewiesen. Die Zuordnung der Peptidstrukturen findet sich in **Tab. 6-6**.

sich folglich das Energiemimimum zur $3_{10}$-Helix verschiebt. Unter Berücksichtigung von Solvatisierungseffekten[158] kamen K. Kuczera, K.H. Lee und J. Mahadevan dann 2001 zu dem Ergebnis, dass die $3_{10}$-Helix in den Solvatsystemen Wasser und DMSO wohl energetisch ungünstiger sei als die $\alpha$-Helix.

In den Epoxidationsexperimenten verhielt sich Aminoisobuttersäure überraschend. Dieser starke, nicht-chirale Helixbildner sollte als Dodekamer eher als $\alpha$-Helix denn als $3_{10}$-Helix vorliegen, insbesondere dann, wenn die Helix mit einem $\alpha$-Helixformer wie *(S)*-Leucin zusätzlich besetzt wird. Zu beobachten war, dass die Peptide **71a** bis **i** alle eine deutliche katalytische Wirkung an den Tag legten; das eigentlich Überraschende war dabei, dass es zur Bildung großer Mengen Produkt-Racemat kommt. Die übrigen im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Peptide zeichnen sich durch die Eigenschaft aus, dass ein großer Umsatz in der Regel auch mit einer hohen Enantioselektivität korreliert. Im Falle der Aminoisobuttersäure-haltigen *(S)*-Leucin-Dodekamere **71a** bis **i** stellte sich nun heraus, dass *nur* im Falle des Auftretens einer *(S)*-Leucin-Einheit am N-Terminus (also in den Fällen **71b**, **e** und **i**) Enantioselektivität beobachtet wird.

C. Chipot et. al. berichteten 1998 und 1999[159, 160] über eine *molecular dyanamics*-Studie, die das Verhalten von *(S)*-Leucin-Oligomeren an der Phasengrenze Wasser-Hexan zum Inhalt hatte. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass *(S)*-Leucin-Undekamere aus der random coil Konformation heraus beim Durchgang durch die Phasengrenze aus der wässrigen in die organische Phase innerhalb sehr kurzer Zeiten über ein $3_{10}$-helicales Intermediat $\alpha$-Helices formen. Dabei nimmt das Undekamer eine Anordnung parallel zur Phasengrenze an oder erstreckt sich, rechtwinklig dazu, mit dem N-Terminus voran in die organische Phase. Der C-Terminus allerdings ist wegen seiner Polarität ungünstig und verbleibt in der Regel auf der polaren, wässrigen Seite. Damit wurde durch eine Computersimulation erkannt, dass in zweiphasiger Umgebung eine gewisse Dynamik im Konformationswechsel auftritt. Wenn nun *(S)*-Leucin-Oligomere bevorzugt an polar-unpolaren Phasengrenzen zu einem Wechsel der Konformation neigen, so kann das bedeuten, dass dort, regional ziemlich begrenzt, ein großer Anteil der Oligomere die helikale Konformation annimmt, ohne dies jenseits der Phasengrenze tun zu müssen. Infolgedessen wäre diese Tendenz auch mit spektrometrischen Methoden, die Einphasensysteme zur Basis haben, nicht nachweisbar.

Dabei soll dieser Konformationswechsel generell vom N-Terminus ausgehen – ein Umstand, den der zuvor dargestellte Versuch mit *(S)*-Leucin-Aminoisobuttersäure-Dodekameren durchaus belegt: eine N-terminale *(S)*-Leucin-Einheit erzeugt bevorzugt eine *(R)*-Helix, ein N-terminales Aminoisobuttersäure-Element hingegen gleichermaßen eine *(R)*- wie *(S)*-Helix. Dabei scheint *(S)*-Leucin auf den Positionen im Inneren der Sequenz des Peptids hinsichtlich der Drehsinn-Selektivität der Helix interessanterweise

so gut wie unwirksam zu sein. Das Peptid kann gleichermaßen die günstigere *(R)*- wie die ungünstigere *(S)*-Helix formen. Dadurch kommt der deutlich stärkere helixinduzierende Effekt der Aminoisobuttersäure gegenüber dem *(S)*-Leucin zum Ausdruck.

Da nun einerseits Aminoisobuttersäure im Wesentlichen helicale Strukturen aufbaut, wobei andere Konformere nicht berichtet werden, andererseits auch *(S)*-Leucin ein guter Helix-Former ist, verdichtet sich natürlich der Verdacht, dass die aktive Spezies des Katalysators im Zuge der Juliá-Colonna-Epoxidation eine Helix ist.

### 6.2.11 Beschleunigung des Reaktionsablaufes durch β-Alanin

Mit Hilfe der Beobachtung des Umsatz- und Enantiosektivitätsverhaltens der Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Oligomere **26j**, **52f** und **71j** bis **t** über den Zeitablauf der Reaktion konnte festgestellt werden, dass die β-Alanin-haltigen Peptide eine deutliche Überlegenheit in Umsatz und Enantioselektivität zeigen. Oligomer **52f** erreichte bereits nach rund zehn Stunden nahezu quantitativen Umsatz. Im Vergleich dazu erzielte das *(S)*-Leucin-Dekamer nach 24 Stunden nur 50 Prozent Umsatz (Abb. **6-19** und **6-20**). Eine Zuordnung der festphasengebundenen Peptide zeigt **Tab. 6-6**.

**26j**: -$Leu_{10}$

**52f**: -$Leu_5$-Bal-$Leu_4$

**71j**: -$Leu_4$-Bal-$Leu_4$
**71k**: -$Leu_3$-Bal-$Leu_4$
**71l**: -$Leu_2$-Bal-$Leu_4$
**71m**: -Leu-Bal-$Leu_4$
**71n**: -Bal-$Leu_4$

**71o**: -Bal-$Leu_4$-Bal-$Leu_4$
**71p**: -Leu-Bal-$Leu_4$-Bal-$Leu_3$
**71q**: -$Leu_2$-Bal-$Leu_4$-Bal-$Leu_2$
**71r**: -$Leu_3$-Bal-$Leu_4$-Bal-Leu
**71s**: -$Leu_4$-Bal-$Leu_4$-Bal

**Tab. 6-6:** Die Peptide **26j**, **52f** und **71j s**. Die Sequenzen sind vereinfacht dargestellt und laufen vom C- zum N-Terminus. Leu steht für *(S)*-Leucin, Bal für β-Alanin. Am C-Terminus (jeweils links) sitzt der polymere Träger.

## 6.3 Eine Modellvorstellung

Natürlich ist mit der Postulierung einer helikalen Struktur das katalytische Verhalten noch nicht erklärt. Durch Docking-Experimente mit *(E)*-Chalkon kann aber recht einfach festgestellt werden, wo *(E)*-Chalkon überhaupt an einer Helix anlagern kann. Die günstige Position findet sich natürlich am N-Terminus, wo es freie NH-Funktionen gibt, mit denen die Carbonylgruppe des *(E)*-Chalkons wechselwirken kann. Unter Berücksichtigung der elektronischen Struktur der Carbonylgruppe ($sp^2$-Hybridierung) erkennt man, dass die freien Elektronenpaare der Carbonylgruppe mit jeweils zwei amidischen NH-Gruppen wechselwirken können, wobei sich zwischen dem Chalkon-Molekül und

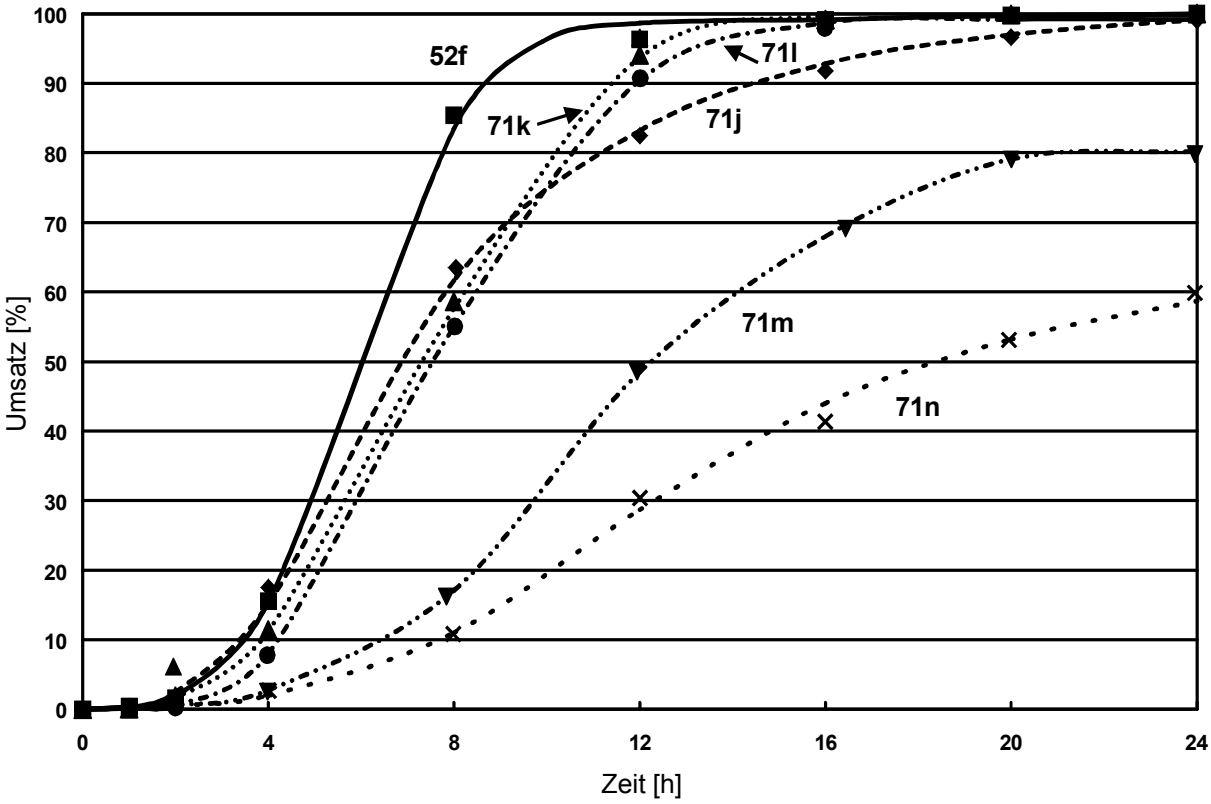



**Abb. 6-19**: Die Entwicklung des Umsatzes der Epoxidationsexperimente mit Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-β-Alanin-Oligomeren **52f** und **71j** bis **n** ist hier dargestellt. Auf der Ordinate ist der Umsatz in Prozent angegeben, auf der Abszisse die Zeit in Stunden.

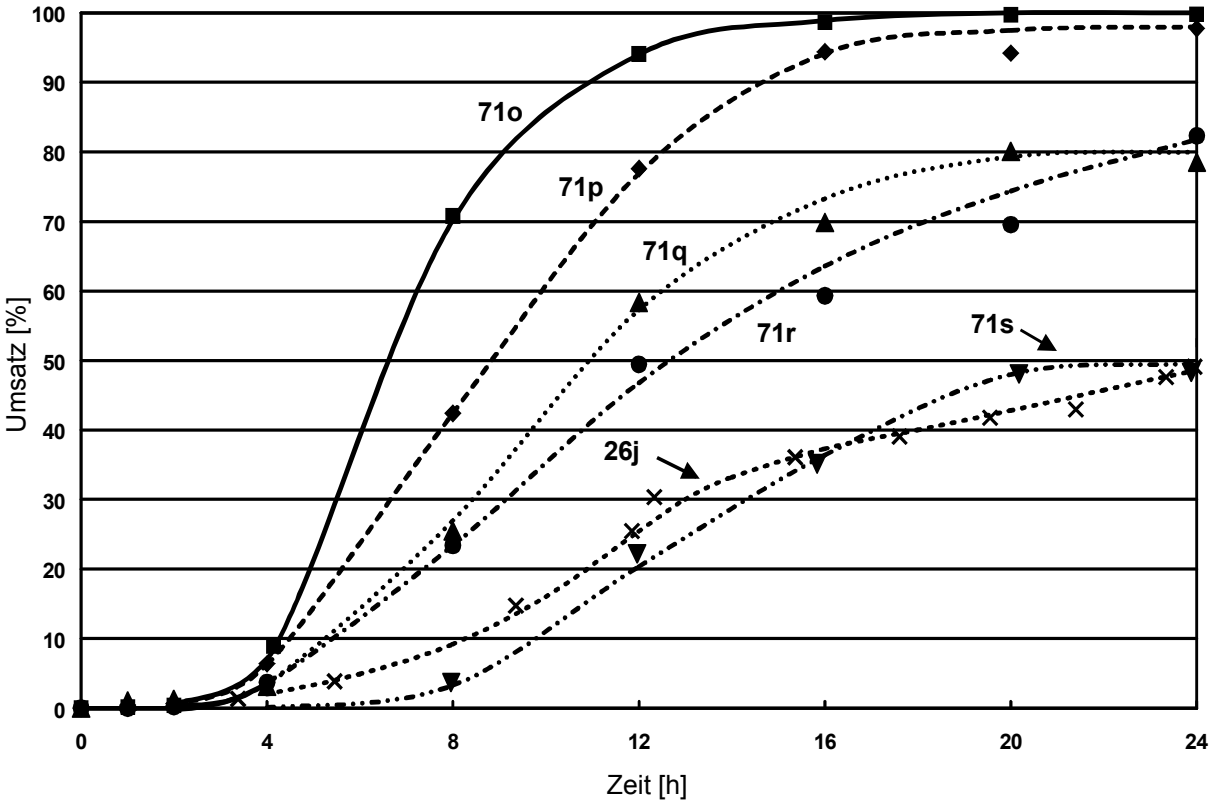



**Abb. 6-20**: Die Entwicklung des Umsatzes der Epoxidationsexperimente mit Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-β-Alanin-Oligomeren **71o** bis **71s** ist hier dargestellt. Zum Vergleich dient **26j**. Auf der Ordinate ist der Umsatz in Prozent angegeben, auf der Abszisse die Zeit in Stunden.

der n. sowie der (n-2). NH-Funktion (gerechnet vom N-Terminus aus) eine doppelte Wasserstoffbrückenbindung ausbilden kann, wobei die NH-Wasserstoffatome und die Elektronenpaare der Carbonylgruppe des Chalkons koplanar angeordnet sind. J. Yang, L.A. Christianson und S.H. Gellman berichteten kürzlich über die Möglichkeit solcher Wasserstoffbrückenbindungen bei Peptid-ähnlichen Systemen[161].

Diese Anordnung sollte durch eine Verschiebung der Elektronen aus den Orbitalen des Carbonylsauerstoffs auch eine Polarisierung des Chalkon-Moleküles einleiten und die Elektronendichte an der C-C-Doppelbindung weiter reduzieren. Dies käme einer Aktivierung des Moleküls hinsichtlich des nukleophilen Angriffs des Hydroperoxid-Ions im Zuge der Juliá-Colonna-Reaktion gleich. Weiterhin ermöglicht das helikale Peptid den Zutritt von Hydroperoxid-Ionen zum Chalkon, der normalerweise durch eine Phasengrenze nahezu ausgeschlossen ist (geringe Hintergrundreaktion!). Hierzu könnte die (n-1). Amidfunktion dienen, die ein Hydroperoxid-Anion durch eine Wasserstoffbrückenbindung assoziieren und in Richtung der C-C-Doppelbindung dirigieren kann.

Das *(E)*-Chalkon kann dabei in zwei um 180 Grad gedrehten Positionen (Assoziation I und II) an das Peptid anlagern. Dabei wird aber nur in einer dieser beiden Positionen (Assoziation I) die C-C-Doppelbindung nahe genug an an die (n-1). Amidfunktion herangeführt, so dass der Angriff des dort gebundenen Hydroperoxid-Ions auch erfolgen kann. Die 2-*Re*-Seite ist hier zugänglich; es entsteht folglich das beobachtete (2*R*,3*S*)-Isomer des Epoxids. Dabei wird die der (n-1). Amidfunktion gegenüberliegende Seite, die 2-*Si*-Seite, des *(E)*-Chalkons stets vom Alkylrest des (n-2). Aminosäureresiduums abgeschirmt; Lagert das *(E)*-Chalkon falsch herum an, ist der Abstand zur Doppelbindung zu groß und ferner der Alkylrest des n. Aminosäureresiduums im Wege. (**Abb. 6-21**). Eine Reaktion ist also aus sterischen Gründen eher unwahrscheinlich.

Das Modell erklärt die hohe Enantioselektivität des Katalysators also recht einfach durch dessen Sekundärstruktur. Andere, nicht-helicale Sekundärstrukturen erlauben die Ausbildung der doppelten Wasserstoffbrückenbindung infolge des größeren Abstandes der Amidfunktionen nicht und führen nicht zur nötigen Aktivierung. Das ist der Grund, weshalb ein *(S)*-Leucin-Dimer oder Glycin-Oligomere nicht einfach große Mengen Racemat *rac*-**2** liefern; *eine* Wasserstoffbrücke genügt nicht. Leucin-Aminoisobuttersäure-Oligomere hingegen bilden Produkt-Racemat, weil gleichermaßen *(R)*- und *(S)*-Helices entstehen).

Das Modell steht in Einklang mit den Beobachtungen an N-alkylierten *(S)*-Leucin-Oligomeren. Die Selbstähnlichkeit der Helix erlaubt es, an jeder beliebigen Stelle, wo die Helix in einen ungeordneten Bereich übergeht, die geeignete Andockstelle auszubilden. N-Terminal blockierte Helices, genau wie die *(S)*-Leucin-Glycin-Blockoligomere, „wickeln“ sich vermutlich einfach soweit ab, bis wieder ein aktiver Teil der Helix zutage

tritt. Die Epoxidation findet dann eben an der jeweiligen (n-x)., (n-x-1). und (n-x-2). Amidfunktion am Ende eines helikalen Abschnitts statt. Der Einbau einer Betainstruktur in den N-Terminus führt nun möglicherweise bei längeren Oligomeren dazu, dass das *(E)*-Chalkon nun an den zur Betain-Funktion benachbarten Amidfunktionen (also n-1, n-3) anlagert. Die positive Ladung führt natürlich zur Assoziation von Hydroperoxid-Anionen am N-Terminus, die jetzt auch von der „falschen" Seite an ein richtig herum orientiertes (Assoziation I, 2-*Si*-Seite) und von der „richtigen" Seite an ein falsch herum orientiertes (Assoziation II, 2-*Re*-Seite) und normalerweise nicht reagierendes *(E)*-Chalkon-Molekül herangeführt werden, weshalb die Enantioselektivität, verglichen mit dem ungestörten *(S)*-Leucin-Dekamer, deutlich sinkt.

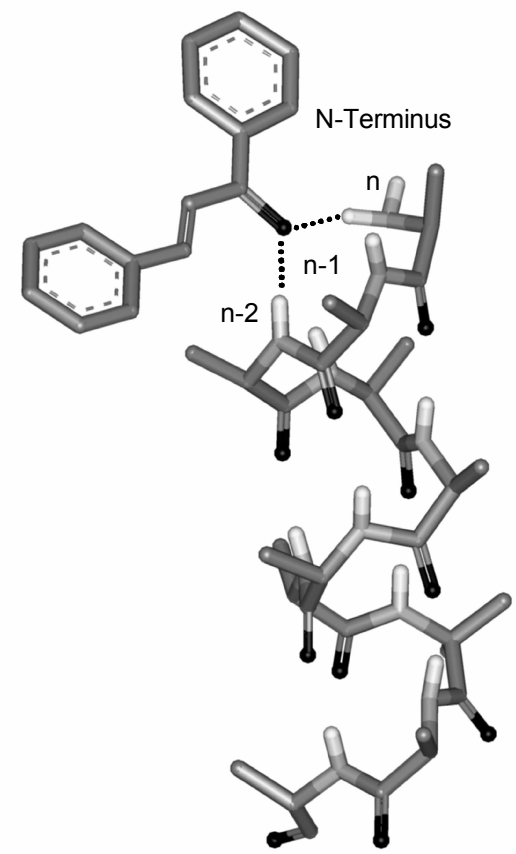
Allgemein darf vermutet werden, dass der Prozess nicht an einem statischen helicalen Peptid stattfindet, sondern dass das Oligomer, insbesondere durch den erzwungenen Phasendurchgang forciert, ständig seine Konformation ändert und zwischen ungeordnetem Zustand, der $3_{10}$-Helix und schließlich der $\alpha$-Helix oszilliert. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass die Epoxidationsumsätze und -selektivitäten das Ergebnis einer Reihe von miteinder konkurrierender helikale Oligomerabschnitte sei können.

Hinsichtlich des *(Z)*-Chalkons (**Abb. 6-22**) ist zu bemerken, dass dieses durch seine ungünstige, in etwa u-förmige Konformation nicht an die Helix anlagern kann. In Assoziation I stört die (n-2)., in Assoziation II die n. Amidfunktion.

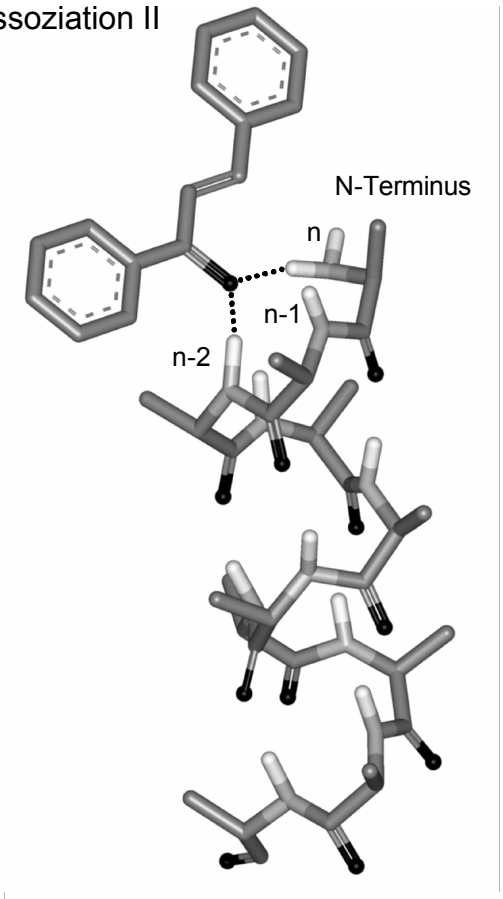
Beim Vorliegen einer $3_{10}$-Helix ist – zumindest auf der Basis des hier dargestellten Modells – zu erkennen, dass die Assoziation des *(E)*-Chalkons auch hier möglich ist; so kann die leichte Aktivität des festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Trimers erklärt werden. Wegen der engeren Windung steht etwas weniger Platz zwischen den $\alpha$-Alkylgruppen für das Substrat zur Verfügung; die Abstände der Amidfunktionen bleiben praktisch gleich. Allerdings wird aus geometrischen Gründen die Distanz zwischen der C-C-Doppelbindung und der (n-1). Amidfunktion etwas größer (**Abb. 6-23**). Aminoisobuttersäure und andere $\alpha$-methylierte Aminosäuren hingegen beanspruchen bei der Ausbildung einer $3_{10}$-Helix für ihre Alkylseitenketten deutlich mehr Platz. Sterische Gründe führen dazu, dass die Alkylgruppen stärker in Richtung N-Terminus auslenken. Insbesondere am N-Terminus selbst führt dies zu dem Problem, dass hier die Alkylgruppe des (n-1). Aminosäure-Residuums praktisch zwischen die (n-2). und (n-1). Amidgruppe hineinragt und den Zugang eines Hydroperoxid-Anions zur (n-1). Amidfunktion massiv behindert (**Abb. 6-23**). Und in der Tat erweisen sich festphasengebundene Aminoisobuttersäure-Dekamere und $\alpha$-Methyl-*(S)*-Leucin-Pentamere als inaktiv.

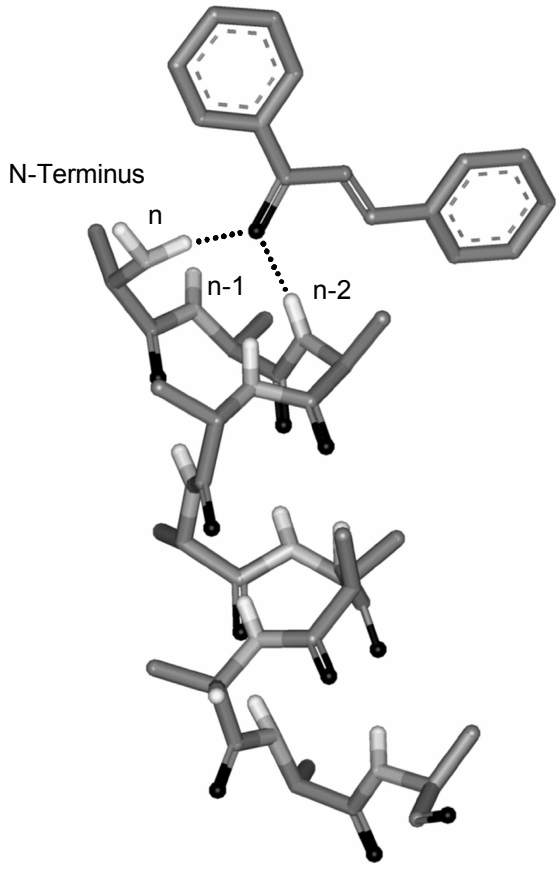
Nun könnte man sich vorstellen, dass sich eine „invers" aufgebaute Peptid-Sequenz mit freiem C-Terminus eigentlich nur geeignet partiell abwickeln muss, um einen freien N-Terminus zu exponieren; das wäre dann nämlich der Fall, wenn der helikale Ab-

Assoziation I

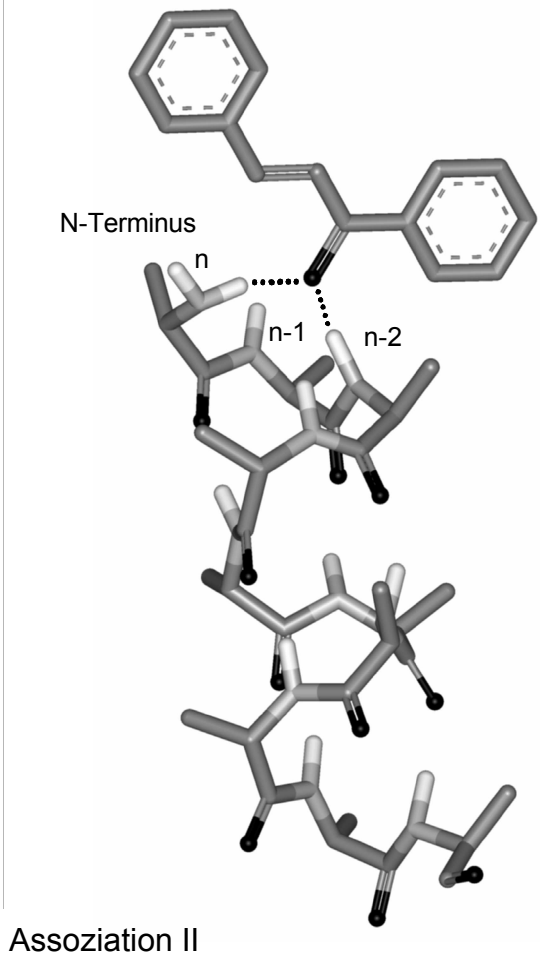



Assoziation II




Assoziation I




Assoziation II

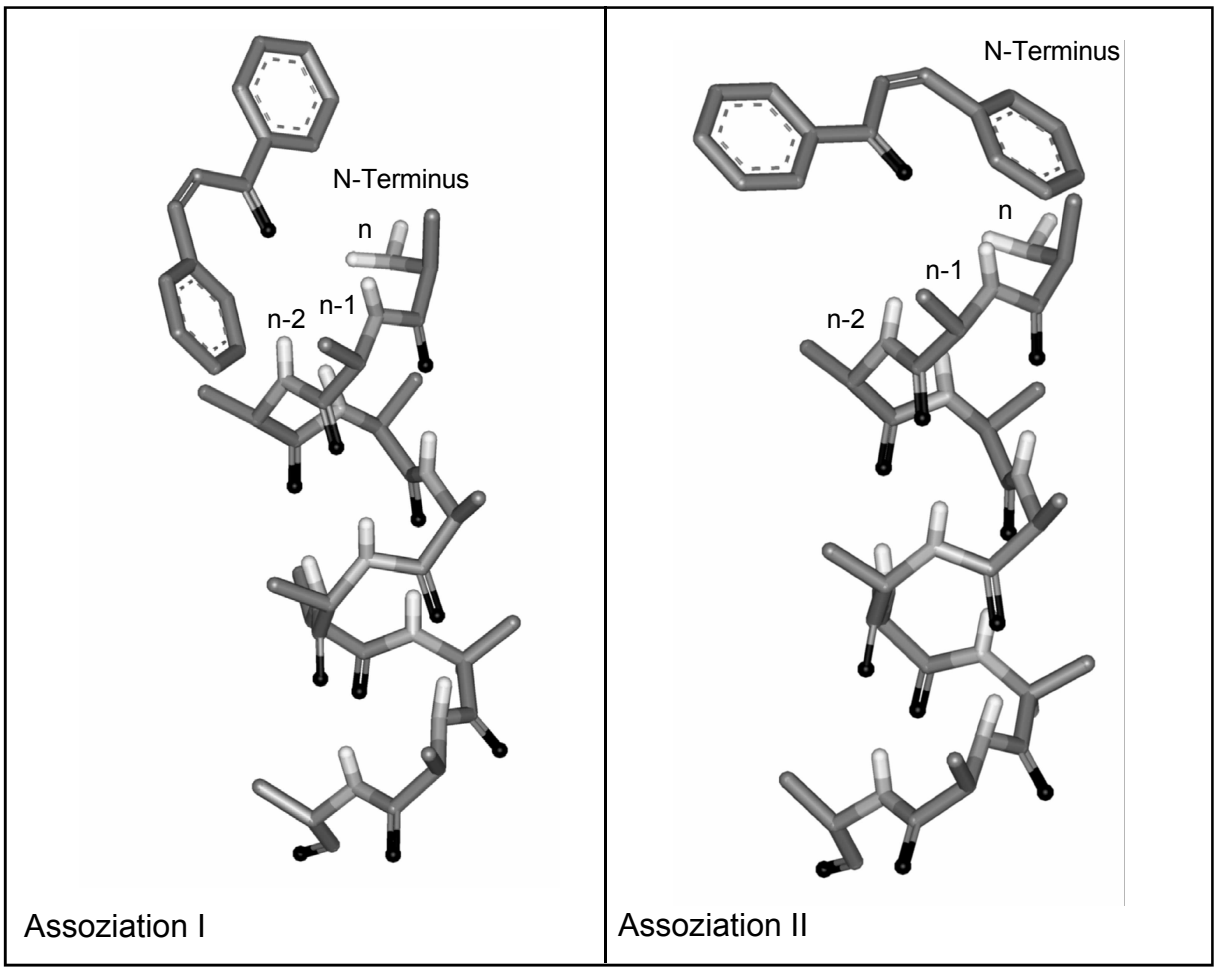



**Abb. 6-21** (umseitig): Das Modell zu Erklärung der enantioselektiven Epoxidation von *(E)*-Chalkon geht von einer α-helicalen Konfomation eines *(S)*-Leucin-Oligomers aus, an dessen freiem N-Terminus (hier jeweils oben) das *(E)*-Chalkon über zwei Wasserstoffbrückenbindungen am N-terminalen (also n.) und (n-2). Amidfunktion-Wasserstoff assoziiert. Dabei gibt es generell zwei Möglichkeiten. Oben sieht man aus lateraler Position entlang der Achse des (n-2). und (n-3). Amidwasserstoffs auf das System. Dabei hat man die konvexe Außenseite der letzten helicalen Windung des Peptides vor Augen. Dabei wird erkennbar, dass das *(E)*-Chalkon über zwei Möglichkeiten verfügt, sich am N-Terminus der Helix anzulagern. Links ist Assoziation I zu sehen. Hier gerät die Doppelbindung des Chalkons in die Nachbarschaft der (n-1). und (n-2). Amidgruppe. Die 2-*Re*-Seite der Doppelbindungsebene ist jetzt zugänglich, die andere Seite ist abgeschirmt. Über die (n-1). Amidfunktion, die an dem Bindungsschema nicht teilnimmt, kann ein Hydroperoxid-Anion an die C-C-Doppelbindung herangeführt werden. Rechts zeigt Assoziation II hingegen, dass die C-C-Doppelbindung nun in der Nachbarschaft der n. und (n-1). Amidfunkton liegt. Zwar sind jetzt die 2-*Si*-Seite zugänglich, aber wegen des deutlich größeren Abstandes zur C-C-Doppelbindung einerseits und der sterisch hindernden Wirkung der Alkyl-Seitenkette des n. Aminosäureresiduums andererseits kommt es nicht zur Reaktion. Unten ist dieselbe Situation entlang der Achse des (n-3). und (n-2). Amidfunktion zu sehen, also etwa um 180 Grad gedreht. Hier blickt man auf die konkave Innenseite der letzten helicalen Windung. Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit wurden alle nicht-amidischen Wasserstoffatome weggelassen und die Alkylreste der Aminosäure-Residuen auf ein Kohlenstoffatom Länge reduziert. Alle Modell-Darstellungen basieren auf einer Berechnung der α-helikalen Struktur mittels *Macromodel 6.0* und *6.5* nach Parametervorgabe für die Helixstruktur und Energieminimierung via der Kraftfeldmethode *Amber 94*. Das Resultat wurde zur Darstellung in Labviewer 3.2 für Windows exportiert.

**Abb. 6-22**: (oben) Das Modell liefert auch eine Erklärung, warum die enantioselektive Epoxidation von *(Z)*-Chalkon nicht möglich ist: *(Z)*-Chalkon vermag aus sterischen Gründen in beiden Fällen nicht an der Helix anzulagern.

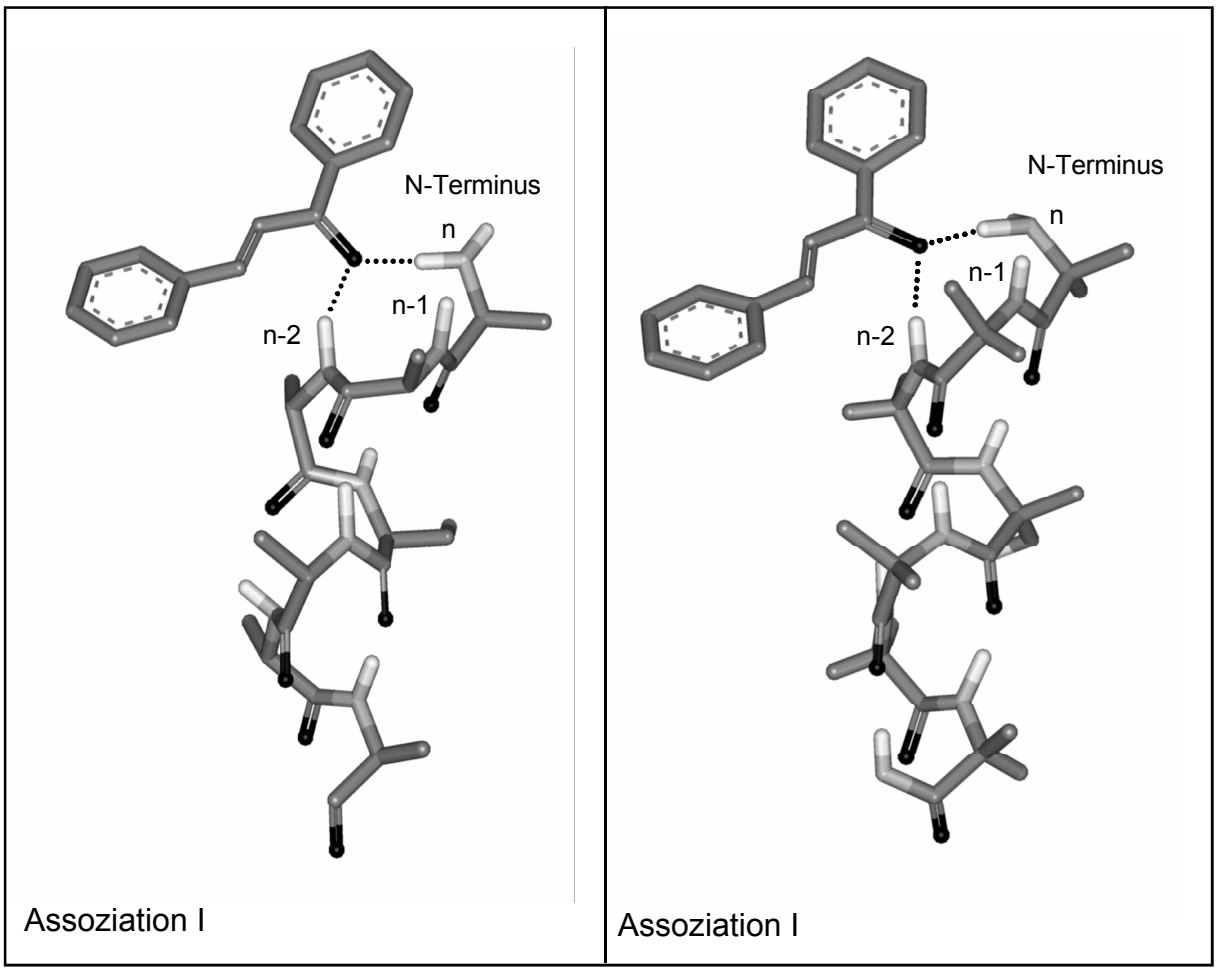



**Abb. 6-23**: Das Modell gibt auch einen Hinweis, warum zwar bei α-Aminosäuren (links) die $3_{10}$-helikale Struktur katalytisch aktiv sein kann, bei α-methylierten α-Aminosäuren (rechts) hingegen aber nicht. Bei diesen Aminosäuren nimmt die zusätzliche Alkyl-Seitenkette Platz in Anspruch, was dazu führt, dass die schon vorhandene weiter auslenkt. Am N-Terminus schirmt so der Raumbedarf der Alkylfunktionen die (n-1). Amidfunktion weitgehend ab, so dass der Zutritt des Hydroperoxid-Ions nicht mehr möglich ist.

schnitt am Ende des Peptids liegt. Helicale Abschnitte in Richtung Linker sind allerdings wahrscheinlicher; ferner ist nicht anzunehmen, dass der in alkalischer Umgebung negativ geladene Carboxylat-Terminus überhaupt eine ähnlich helix-induzierende Wirkung ausübt wie der im basischen Milleu ungeladene Amino-Terminus; geladene Termini scheinen eher eine Helix-destabilisierende Wirkung zu entfalten[161a].

Zusammenfassend darf festgestellt werden, dass das aufgestellte Modell alle beobachteten Ergebnisse im Zusammenhang mit der Juliá-Colonna-Epoxidation befriedigend erklärt.

Zu α- und β-alkylierten Enonen sei noch kurz angemerkt, dass diese Systeme oft über eine eher elektronenreiche C-C-Doppelbindung verfügen und aus elektronischen Gründen also für eine Weitz-Scheffer-artige Epoxidation eher schlechte Substrate darstellen. Außerdem tritt bei β-ständige Substituenten, ähnlich wie im Falle des *(Z)*-Chalkons, eine deutliche sterische Hinderung in Erscheinung.

# 7 Ausblick

Die Untersuchung der Juliá-Colonna-Epoxidationsreaktion im Rahmen dieser Arbeit erbrachte eine Reihe von Ergebnissen, die als Anregung zu weiterer Forschungsarbeit dienen könnten.

Aus der Ermittlung der kleinsten katalytischen Einheit und der Feststellung der Tatsache, dass sich Peptidkombinationen aufbauen lassen, die die Reaktion in Umsatz und Selektivitätsverhalten verbessern, sollten sich an geeigneten Trägern technisch sinnvolle Anwendungen realisieren lassen, insbesondere da ausschließlich preiswerte Aminosäuren (chiral-pool) verwendet werden können.

Eine Variation der Reaktionsführung könnte durch Veränderung der Solvatisierung eine Steigerung im Umsatzverhalten der Katalysatoren einbringen, wenn es damit gelingt, den Anteil an helical vorliegenden Oligomeren zu erhöhen. Gedacht ist hier u.a. an Zugaben von von fluorierten Alkoholen, die die Helixbildung nachweislich verbessern.

Eine Veränderung der Solvatationsbedingungen könnte es ermöglichen, auch andere Substrate, die bislang zu reaktionsträge sind, um nach der Juliá-Colonna-Reaktion expoxidiert zu werden, zugänglich zu machen.

Vermutlich sind Polyaminosäuren auch geeignete Katalysatoren für eine Reihe anderer Reaktionen, die einen nukleophilen Angriff an ein Enon zur Basis haben, da eine Aktivierung durch die Assoziation des Enons über Wasserstoffbrückenbindungen auch hier einen Einfluss haben sollte. Dabei könnten Reaktionen folgender Art von Interesse sein:

- Die Addition von Hydroxylaminen an die C-C-Doppelbindung
- Die Addition von Aminen an die C-C-Doppelbindung
- Die Addition von Thiolen an die C-C-Doppelbindung [7, 8, 9]
- Die Cyclisierung zu Aziridinen

Dabei ist vermutlich der „Trick“ erforderlich, große Überschüsse am zu addierenden Edukt zu vermeiden.

Außerdem könnten monodisperse Oligomere als chirale Umgebungen dienen. Denkbar sind beispielsweise ins Peptidrückgrat eingeknüpfte Phenyl- oder Homophenylalanin-Einheiten, an denen metallorganische Reaktionen ablaufen könnten oder ins Rückgrat direkt mit einsynthetisierte funktionelle Zentren.

# 8 Experimenteller Teil

## 8.0 Allgemeine experimentelle Bedingungen

**Lösungsmittel:**
Toluol wurde über Natrium, Dichlormethan und Chloroform über Calciumhydrid, Tetrahydrofuran über Lithiumaluminiumhydrid und Methanol über Magnesiumspänen unter Rückfluss erhitzt und destilliert. N,N-Dimethylformamid wurde über Calciumhydrid getrocknet und im Vakuum (ca. 10 mbar) bei einer Siedetemperatur von T = 45°C destilliert.

**Schutzgas:**
Als Schutzgas wurde Argon (99,999% Reinheit) oder Stickstoff (99,999% Reinheit) der Firma Linde verwendet, das mit BTS-Katalysator deoxygeniert und mittels Phosphorpentoxid getrocknet wurde.

**Schmelzpunkte (Smp.):**
Alle Schmelzpunkte wurden in offenen Glaskapillaren mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli der Firma *Büchi* bestimmt.

**Säulenchromatographie:**
Verwendet wurde folgendes Kieselgel der Firma *Macherey-Nagel*: MN-Kieselgel 60, 0.040-0.063 mm / 230-400 mesh ASTM. Die Lösemittelgemische sind in Volumenanteilen angegeben.

**Kernresonanzspektroskopie (NMR):**
Die Kernresonanzspektren wurden an einem AC 300 der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur aufgenommen. Alle chemischen Verschiebungen ($\delta$) sind relativ zum TMS als internem Standard und alle Kopplungen in Hz angegeben. Für die Feinstruktur der Signale gilt: s = Singulett, d = Dublett, dd= Dublett von Dubletts, ddd= Dubletts von Dubletts von Dubletts, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. Alle Spektren wurden nach erster Ordnung interpretiert, die Zuordnung der $^{1}H$- und der $^{13}C$-Signale erfolgte mittels Literatur.

**FT-Infrarotspektren (FT-IR):**
Für die Messungen der Infrarot-Spektren wurde ein FT-IR 1600 der Firma *Perkin-Elmer* verwendet. Die Positionen der Banden wurden in Wellenzahlen [$cm^{-1}$] angegeben, die Intensitäten der Banden wurden mit s = sehr intensiv, m = mittelmäßig intensiv, w = wenig intensiv, br = breit bezeichnet. Für die Art der Bande gilt: $\nu$ = Streckschwingung,

δ = Deformationsschwingung (o.o.p. = out of plane, i.p. = in plane). Flüssigkeiten wurden als Film zwischen NaCl-Fenstern gemessen, Feststoffe als KBr-Presslinge. Die Signalzuordnung erfolgte mittels Literatur.

**Ultraviolettspektroskopie (UV)**
Die UV-Spektren und -Messungen wurden mit einem Spektrometer Typ DU 640 der Firma *Beckman* in Quarzglasküvetten der Schichtdicke 1,0 cm durchgeführt. Alle Wellenlängenangaben sind in nm.

**Gaschromatographie (GC):**
Für die gaschromatographischen Untersuchungen wurde ein HP 5890 Series II Gaschromatograph mit Flammionisationsdetektor der Firma *Hewlett-Packard*, sowie die Software HP-ChemStation: Rev. Version A.05.01 von *Hewlett-Packard* verwendet.

Als Säule wurde verwendet:

Chirasil-Val®: *Macherey-Nagel;* Kapillarsäule 25 m, 0.25 mm, Säulenvordruck 85 kPa (chirale GC).

Als Trägergas diente Helium. Alle GC-Messungen wurden mit einer Injektortemperatur sowie einer Detektortemperatur von 200 °C durchgeführt. Die Ofentemperatur ist im einzelnen angegeben.

**Analytische Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC):**
Es wurde ein HPLC-System bestehend aus einer *Merck* Lichrograph L-7200A Gradientenpumpe und einem *Merck* L-4500 Diodenarray Detektor verwendet. Die Messungen erfolgten auf der Säule *Merck* (S,S)-Whelk O1 (250 mm). Eluent und Flussrate sind jeweils nach Angabe des verwendeten Säulentyps angeführt. Die Lösemittelgemische sind in Volumenanteilen angegeben.

**Synthese der Peptidbibliotheken:**
Zur Synthese und zum Tagging der Peptidbibliotheken wurde das Accu-TagTM 100 Combinatorial Chemistry System der Firma *IRORI* verwendet. Die Synthese der Peptide erfolgte in MicroKans, MiniKans und MacroKans desselben Herstellers**.**

Die verschiedenen geschützten Aminosäuren wurden von den Herstellern *NovaBiochem*, *Bachem*, *Sigma-Aldrich-Riedel-deHaen* bezogen, soweit nicht hausinterne Bestände herangezogen wurden.

## 8.1 Versuche mit Leucin-Oligomeren

### 8.1.1 Eichgerade zur Bestimmung der Kopplungsumsätze (II-NOR-40)

Es wurden im 100 ml Messkolben 200,0 mg Fmoc-*(S)*-Leucin eingewogen (M = 353,4 g/mol; $5{,}659 \cdot 10^{-4}$ mol) und mit 10 ml Piperidin (20% in DMF) 10 min geschüttelt. Die Lösung trübte dabei weißlich ein. Der Ansatz wurde mit DMF auf 100 ml aufgefüllt und anschließend filtriert. Die Massenkonzentration dieser Stammlösung betrug m = 2,000 g/l Fmoc-*(S)*-Leucin, die molare Konzentration entsprechend $5{,}659 \cdot 10^{-3}$ mol/l Aus dieser Stammlösung wurden via Messpipette sukzessive 1 bis 6 ml abgenommen und in 100 ml Messkolben mit DMF auf 100 ml verdünnt. Es wurden die UV-Absorptionen bei 301 nm gegen DMF als Blank gemessen.

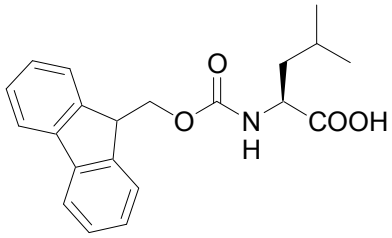
| Probe Nr | Volumen [ ml] | Konzentration [mol/l] | Extinktion [Absorptionseinheiten] |
|---|---|---|---|
| 0 | 0 | 0,000 | 0,0000 |
| 1 | 1 | $5{,}659 \cdot 10^{-5}$ | 0,4070 |
| 2 | 2 | $1{,}131 \cdot 10^{-4}$ | 0,8473 |
| 3 | 3 | $1{,}698 \cdot 10^{-4}$ | 1,2763 |
| 4 | 4 | $2{,}264 \cdot 10^{-4}$ | 1,7229 |
| 5 | 5 | $2{,}830 \cdot 10^{-4}$ | 2,1989 |
| 6 | 6 | $3{,}396 \cdot 10^{-4}$ | 2,7156 |

**Tabelle**: **8-1**: Konzentrationsreihe zur Erstellung der Eichgeraden.

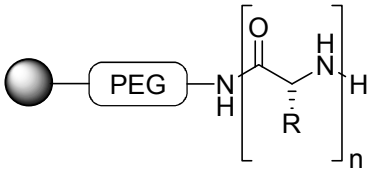
Daraus ergab sich eine Regressionsgerade der Gleichung: $E = 7898{,}6 \cdot c - 0{,}0409$

Zur Bestimmung der Konzentration c aus der Extinktion E der Probelösungen wurde als Umkehrfunktion ermittelt: $c = (E + 0{,}0409) / 7898{,}6$

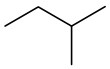
8.1.2 Synthese von *(S)*-Leucin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$® [122] (II-NOR-052)




**75**

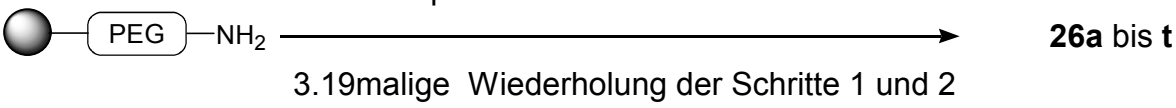



R=



n= 1 bis 20

26a bis **t**




Die Synthese der festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere **26a** bis **t** (Länge 1 bis 20 Aminosäureeinheiten) stützte sich auf die Fmoc-PyBOP-Technik. Es wurden 20 mal 250,0 mg Tentagel-$NH_2$® (Hersteller: Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) in Merryfield-Reaktionsgefäße eingewogen und zwei Stunden in DMF gequollen. Das DMF wurde abgelassen und mit der Synthese der Peptide begonnen, wobei die Peptidkupplungen mittels Fmoc-geschützten Aminosäuren immer nach demselben Verfahren durchgeführt wurden.

1. Kuppeln: Es wurden je 88,4 mg Fmoc-*(S)*-Leucin **75** (M=353,4 g/mol; $2{,}50 \cdot 10^{-4}$ mol, 0,25 mmol, 2,00 eq) sowie 130,1 mg PyBOP **23** (1-Benzotriazolyltripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat, M=520,3 g/mol; $2{,}50 \cdot 10^{-4}$ mol; 0,25 mmol, 2,00 eq) und 20 ml N-Methylmorpholin (DMM 3% in DMF) zugefügt. Es wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde fünfmal mit je 10 ml DMF gewaschen.

2. Abspalten: Es wurde anschließend mit 20 ml Piperidin (20% in DMF) versetzt und 20 min geschüttelt. Das Piperidin wurde abgelassen und gesammelt und anschließend fünfmal mit je 10 ml DMF gewaschen. Die Lösungen jedes Ansatzes wurden zur Überprüfung der Kopplungs-Ausbeute gesammelt, im Messkolben mit DMF auf 100 ml aufgefüllt und davon 6 ml in einen weiteren 100 ml Kolben überführt und erneut mit DMF

auf 100 ml aufgefüllt. Diese Lösung wurde bei 301 nm UV-spektrometrisch ausgewertet (**Tab. 8-2**). Die Schritte wurden je nach gewünschter Kettenlänge bis zu 19mal wiederholt. Die Oligomere wurden am Ende der Synthese dreimal mit Dichlormethan gewaschen und bei -10°C gelagert.

| | Schritt | Einwaage Harz 250,0 mg [mmol] | Einwaage Fmoc-*(S)*-Leucin [mg] | [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *(S)*-$Leu_1$ **26a** | | | | | | | | |
| | 1 | 0,1250 | 88,8 | 0,2513 | 130,0 | 0,2499 | 0,5500 | 99,7 |
| *(S)*-$Leu_2$ **26b** | | | | | | | | |
| | 1 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,1 | 0,2500 | 0,5544 | 100,5 |
| | 2 | 0,1250 | 88,8 | 0,2513 | 130,2 | 0,2502 | 0,5489 | 99,6 |
| *(S)*-$Leu_3$ **26c** | | | | | | | | |
| | 1 | 0,1250 | 88,0 | 0,2490 | 130,2 | 0,2502 | 0,5487 | 99,5 |
| | 2 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5511 | 99,9 |
| | 3 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,4 | 0,2506 | 0,5566 | 100,9 |
| *(S)*-$Leu_4$ **26d** | | | | | | | | |
| | 1 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,1 | 0,2500 | 0,5513 | 100,0 |
| | 2 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,2 | 0,2502 | 0,5522 | 100,1 |
| | 3 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,5 | 0,2508 | 0,5510 | 99,9 |
| | 4 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 131,2 | 0,2522 | 0,5455 | 99,0 |
| *(S)*-$Leu_5$ **26e** | | | | | | | | |
| | 1 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 132,0 | 0,2537 | 0,5501 | 99,8 |
| | 2 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5499 | 99,7 |
| | 3 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 130,2 | 0,2502 | 0,5433 | 98,6 |
| | 4 | 0,1250 | 89,1 | 0,2521 | 130,8 | 0,2514 | 0,5422 | 98,4 |
| | 5 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,4 | 0,2506 | 0,5455 | 99,0 |
| *(S)*-$Leu_6$ **26f** | | | | | | | | |
| | 1 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5528 | 100,2 |
| | 2 | 0,1250 | 88,3 | 0,2499 | 130,5 | 0,2508 | 0,5488 | 99,5 |
| | 3 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,7 | 0,2512 | 0,5520 | 100,1 |
| | 4 | 0,1250 | 88,2 | 0,2496 | 130,4 | 0,2506 | 0,5399 | 98,0 |
| | 5 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 130,5 | 0,2508 | 0,5322 | 96,7 |
| | 6 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5297 | 96,3 |
| *(S)*-$Leu_7$ **26g** | | | | | | | | |
| | 1 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,5 | 0,2508 | 0,5501 | 99,8 |
| | 2 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,8 | 0,2514 | 0,5487 | 99,5 |
| | 3 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,7 | 0,2512 | 0,5462 | 99,1 |

**Tab. 8-2**: (Anfang) Einwaagen und Umsätze der Kopplungsschritte.

| | Schritt | Einwaage Harz 250,0 mg [mmol] | Einwaage Fmoc-*(S)*-Leucin [mg] | [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 4 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 130,8 | 0,2514 | 0,5431 | 98,6 |
| | 5 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 130,5 | 0,2508 | 0,5211 | 94,9 |
| | 6 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,4 | 0,2506 | 0,5201 | 94,7 |
| | 7 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,2 | 0,2502 | 0,5214 | 94,9 |
| *(S)*-$Leu_8$ | **26h** | | | | | | | |
| | 1 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,8 | 0,2514 | 0,5455 | 99,0 |
| | 2 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 131,8 | 0,2533 | 0,5528 | 100,2 |
| | 3 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,5 | 0,2508 | 0,5411 | 98,2 |
| | 4 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5406 | 98,2 |
| | 5 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,4 | 0,2506 | 0,5417 | 98,3 |
| | 6 | 0,1250 | 88,3 | 0,2499 | 130,2 | 0,2502 | 0,5489 | 99,6 |
| | 7 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 131,8 | 0,2533 | 0,5448 | 98,9 |
| | 8 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 131,5 | 0,2527 | 0,5500 | 99,7 |
| *(S)*-$Leu_9$ | **26i** | | | | | | | |
| | 1 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5488 | 99,5 |
| | 2 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,4 | 0,2506 | 0,5498 | 99,7 |
| | 3 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,8 | 0,2514 | 0,5544 | 100,5 |
| | 4 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,7 | 0,2512 | 0,5421 | 98,4 |
| | 5 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 130,5 | 0,2508 | 0,5217 | 95,0 |
| | 6 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,2 | 0,2502 | 0,5122 | 93,4 |
| | 7 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,7 | 0,2512 | 0,5501 | 99,8 |
| | 8 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,5 | 0,2508 | 0,5623 | 101,8 |
| | 9 | 0,1250 | 88,3 | 0,2499 | 130,5 | 0,2508 | 0,5514 | 100,0 |
| *(S)*-$Leu_{10}$ | **26j** | | | | | | | |
| | 1 | 0,1250 | 88,2 | 0,2496 | 131,7 | 0,2531 | 0,5511 | 99,9 |
| | 2 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,5 | 0,2508 | 0,5509 | 99,9 |
| | 3 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5455 | 99,0 |
| | 4 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,4 | 0,2506 | 0,5321 | 96,7 |
| | 5 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,8 | 0,2514 | 0,5236 | 95,3 |
| | 6 | 0,1250 | 88,3 | 0,2499 | 130,8 | 0,2514 | 0,5541 | 100,4 |
| | 7 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,7 | 0,2512 | 0,5744 | 103,9 |
| | 8 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,5 | 0,2508 | 0,5600 | 101,4 |
| | 9 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,9 | 0,2516 | 0,5411 | 98,2 |
| | 10 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,8 | 0,2514 | 0,5521 | 100,1 |

**Tab. 8-2**: (Fortsetzung) Einwaagen und Umsätze der Kopplungsschritte.

| | Schritt | Einwaage Harz 250,0 mg [mmol] | Einwaage Fmoc-*(S)*-Leucin [mg] | [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *(S)*-$Leu_{11}$ **26k** | | | | | | | | |
| | 1 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,5 | 0,2508 | 0,5510 | 99,9 |
| | 2 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5455 | 99,0 |
| | 3 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,8 | 0,2514 | 0,5366 | 97,5 |
| | 4 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,7 | 0,2512 | 0,5211 | 94,9 |
| | 5 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,6 | 0,2510 | 0,5197 | 94,6 |
| | 6 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,5 | 0,2508 | 0,5112 | 93,2 |
| | 7 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 130,8 | 0,2514 | 0,5119 | 93,3 |
| | 8 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 130,7 | 0,2512 | 0,5422 | 98,4 |
| | 9 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,7 | 0,2512 | 0,5387 | 97,8 |
| | 10 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,8 | 0,2514 | 0,5211 | 94,9 |
| | 11 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,5 | 0,2508 | 0,5477 | 99,4 |
| *(S)*-$Leu_{12}$ **26l** | | | | | | | | |
| | 1 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,4 | 0,2506 | 0,5588 | 101,2 |
| | 2 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,8 | 0,2514 | 0,5411 | 98,2 |
| | 3 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,7 | 0,2512 | 0,5211 | 94,9 |
| | 4 | 0,1250 | 88,3 | 0,2499 | 130,5 | 0,2508 | 0,5396 | 98,0 |
| | 5 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,7 | 0,2512 | 0,5321 | 96,7 |
| | 6 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,5 | 0,2508 | 0,5311 | 96,6 |
| | 7 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,7 | 0,2512 | 0,5377 | 97,7 |
| | 8 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,9 | 0,2516 | 0,5277 | 96,0 |
| | 9 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 130,4 | 0,2506 | 0,5211 | 94,9 |
| | 10 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5231 | 95,2 |
| | 11 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 130,5 | 0,2508 | 0,5188 | 94,5 |
| | 12 | 0,1250 | 89,4 | 0,2530 | 130,7 | 0,2512 | 0,5177 | 94,3 |
| *(S)*-$Leu_{13}$ **26m** | | | | | | | | |
| | 1 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,6 | 0,2510 | 0,5581 | 101,1 |
| | 2 | 0,1250 | 88,2 | 0,2496 | 130,5 | 0,2508 | 0,5422 | 98,4 |
| | 3 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,4 | 0,2506 | 0,5423 | 98,4 |
| | 4 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,9 | 0,2516 | 0,5578 | 101,1 |
| | 5 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 131,8 | 0,2533 | 0,5622 | 101,8 |
| | 6 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 131,4 | 0,2525 | 0,5544 | 100,5 |
| | 7 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 131,5 | 0,2527 | 0,5311 | 96,6 |
| | 8 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 130,9 | 0,2516 | 0,5320 | 96,7 |
| | 9 | 0,1250 | 90,8 | 0,2569 | 131,9 | 0,2535 | 0,5211 | 94,9 |
| | 10 | 0,1250 | 89,1 | 0,2521 | 130,8 | 0,2514 | 0,5200 | 94,7 |

**Tab. 8-2**: (Fortsetzung) Einwaagen und Umsätze der Kopplungsschritte.

| Schritt | Einwaage Harz 250,0 mg [mmol] | Einwaage Fmoc-*(S)*-Leucin [mg] | [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *(S)*-$Leu_{13}$ **26m** (Fortsetzung) | | | | | | | |
| 11 | 0,1250 | 89,7 | 0,2538 | 131,0 | 0,2518 | 0,5195 | 94,6 |
| 12 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 131,0 | 0,2518 | 0,5180 | 94,3 |
| 13 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,5 | 0,2508 | 0,5255 | 95,6 |
| *(S)*-$Leu_{14}$ **26n** | | | | | | | |
| 1 | 0,1250 | 88,2 | 0,2496 | 130,5 | 0,2508 | 0,5400 | 98,1 |
| 2 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,4 | 0,2506 | 0,5511 | 99,9 |
| 3 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 130,5 | 0,2508 | 0,5388 | 97,9 |
| 4 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 130,7 | 0,2512 | 0,5500 | 99,7 |
| 5 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 130,5 | 0,2508 | 0,5477 | 99,4 |
| 6 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 130,4 | 0,2506 | 0,5441 | 98,8 |
| 7 | 0,1250 | 90,8 | 0,2569 | 130,4 | 0,2506 | 0,5422 | 98,4 |
| 8 | 0,1250 | 89,1 | 0,2521 | 130,8 | 0,2514 | 0,5421 | 98,4 |
| 9 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,7 | 0,2512 | 0,5321 | 96,7 |
| 10 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 131,0 | 0,2518 | 0,5266 | 95,8 |
| 11 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 131,2 | 0,2522 | 0,5234 | 95,3 |
| 12 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 131,3 | 0,2524 | 0,5155 | 93,9 |
| 13 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 131,0 | 0,2518 | 0,5184 | 94,4 |
| 14 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,9 | 0,2516 | 0,5201 | 94,7 |
| *(S)*-$Leu_{15}$ **26o** | | | | | | | |
| 1 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 130,8 | 0,2514 | 0,5405 | 98,1 |
| 2 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 131,0 | 0,2518 | 0,5412 | 98,3 |
| 3 | 0,1250 | 90,8 | 0,2569 | 130,5 | 0,2508 | 0,5514 | 100,0 |
| 4 | 0,1250 | 89,1 | 0,2521 | 130,5 | 0,2508 | 0,5547 | 100,5 |
| 5 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 130,6 | 0,2510 | 0,5519 | 100,1 |
| 6 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,7 | 0,2512 | 0,5355 | 97,3 |
| 7 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5320 | 96,7 |
| 8 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,9 | 0,2516 | 0,5347 | 97,2 |
| 9 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 131,0 | 0,2518 | 0,5214 | 94,9 |
| 10 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,7 | 0,2512 | 0,5122 | 93,4 |
| 11 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,7 | 0,2512 | 0,5277 | 96,0 |
| 12 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,6 | 0,2510 | 0,5280 | 96,0 |
| 13 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 131,0 | 0,2518 | 0,5214 | 94,9 |
| 14 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 131,5 | 0,2527 | 0,5214 | 94,9 |
| 15 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 131,5 | 0,2527 | 0,5214 | 94,9 |

**Tab. 8-2**: (Fortsetzung) Einwaagen und Umsätze der Kopplungsschritte.

| Schritt | Einwaage Harz 250,0 mg [mmol] | Einwaage Fmoc-*(S)*-Leucin [mg] | [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *(S)*-$Leu_{16}$ **26p** | | | | | | | |
| 1 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,5 | 0,2508 | 0,5422 | 98,4 |
| 2 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,9 | 0,2516 | 0,5433 | 98,6 |
| 3 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 131,0 | 0,2518 | 0,5471 | 99,3 |
| 4 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,4 | 0,2506 | 0,5397 | 98,0 |
| 5 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5375 | 97,6 |
| 6 | 0,1250 | 88,2 | 0,2496 | 130,7 | 0,2512 | 0,5365 | 97,5 |
| 7 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,7 | 0,2512 | 0,5354 | 97,3 |
| 8 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 130,8 | 0,2514 | 0,5324 | 96,8 |
| 9 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,6 | 0,2510 | 0,5300 | 96,4 |
| 10 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,7 | 0,2512 | 0,5311 | 96,6 |
| 11 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,5 | 0,2508 | 0,5211 | 94,9 |
| 12 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,6 | 0,2510 | 0,5201 | 94,7 |
| 13 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,7 | 0,2512 | 0,5225 | 95,1 |
| 14 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,8 | 0,2514 | 0,5199 | 94,7 |
| 15 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,5 | 0,2508 | 0,5175 | 94,3 |
| 16 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,7 | 0,2512 | 0,5128 | 93,5 |
| *(S)*-$Leu_{17}$ **26q** | | | | | | | |
| 1 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 131,0 | 0,2518 | 0,5422 | 98,4 |
| 2 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,8 | 0,2514 | 0,5419 | 98,4 |
| 3 | 0,1250 | 88,8 | 0,2513 | 130,5 | 0,2508 | 0,5459 | 99,1 |
| 4 | 0,1250 | 88,8 | 0,2513 | 130,6 | 0,2510 | 0,5432 | 98,6 |
| 5 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5385 | 97,8 |
| 6 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5487 | 99,5 |
| 7 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,8 | 0,2514 | 0,5478 | 99,4 |
| 8 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,7 | 0,2512 | 0,5211 | 94,9 |
| 9 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5412 | 98,3 |
| 10 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,7 | 0,2512 | 0,5447 | 98,9 |
| 11 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 131,0 | 0,2518 | 0,5327 | 96,8 |
| 12 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,5 | 0,2508 | 0,5368 | 97,5 |
| 13 | 0,1250 | 88,0 | 0,2490 | 130,6 | 0,2510 | 0,5375 | 97,6 |
| 14 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,8 | 0,2514 | 0,5364 | 97,5 |
| 15 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,5 | 0,2508 | 0,5301 | 96,4 |
| 16 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,6 | 0,2510 | 0,5298 | 96,3 |
| 17 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,4 | 0,2506 | 0,5247 | 95,5 |

**Tab. 8-2**: (Fortsetzung) Einwaagen und Umsätze der Kopplungsschritte.

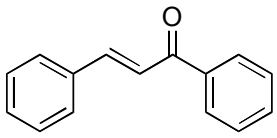
| Schritt | Einwaage Harz 250,0 mg [mmol] | Einwaage Fmoc-*(S)*-Leucin [mg] | [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *(S)*-$Leu_{18}$ **26r** | | | | | | | |
| 1 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,8 | 0,2514 | 0,5501 | 99,8 |
| 2 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,7 | 0,2512 | 0,5568 | 100,9 |
| 3 | 0,1250 | 88,8 | 0,2513 | 131,0 | 0,2518 | 0,5420 | 98,4 |
| 4 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,6 | 0,2510 | 0,5465 | 99,2 |
| 5 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,5 | 0,2508 | 0,5423 | 98,4 |
| 6 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,8 | 0,2514 | 0,5478 | 99,4 |
| 7 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 131 | 0,2518 | 0,5385 | 97,8 |
| 8 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 131,0 | 0,2518 | 0,5342 | 97,1 |
| 9 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,8 | 0,2514 | 0,5215 | 94,9 |
| 10 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,7 | 0,2512 | 0,5218 | 95,0 |
| 11 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,5 | 0,2508 | 0,5300 | 96,4 |
| 12 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 131,0 | 0,2518 | 0,5220 | 95,0 |
| 13 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 130,6 | 0,2510 | 0,5262 | 95,7 |
| 14 | 0,1250 | 89,1 | 0,2521 | 130,6 | 0,2510 | 0,5245 | 95,4 |
| 15 | 0,1250 | 89,2 | 0,2524 | 130,5 | 0,2508 | 0,5267 | 95,8 |
| 16 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 131,8 | 0,2533 | 0,5189 | 94,5 |
| 17 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 131,7 | 0,2531 | 0,5155 | 93,9 |
| 18 | 0,1250 | 88,8 | 0,2513 | 130,6 | 0,2510 | 0,5159 | 94,0 |
| *(S)*-$Leu_{19}$ **26s** | | | | | | | |
| 1 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,6 | 0,2510 | 0,5562 | 100,8 |
| 2 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 131,0 | 0,2518 | 0,5523 | 100,1 |
| 3 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,6 | 0,2510 | 0,5489 | 99,6 |
| 4 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,5 | 0,2508 | 0,5475 | 99,3 |
| 5 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 131,2 | 0,2522 | 0,5510 | 99,9 |
| 6 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,9 | 0,2516 | 0,5520 | 100,1 |
| 7 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 131,0 | 0,2518 | 0,5486 | 99,5 |
| 8 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,8 | 0,2514 | 0,5455 | 99,0 |
| 9 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 131,0 | 0,2518 | 0,5432 | 98,6 |
| 10 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 130,4 | 0,2506 | 0,5412 | 98,3 |
| 11 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 130,6 | 0,2510 | 0,5377 | 97,7 |
| 12 | 0,1250 | 89,1 | 0,2521 | 130,8 | 0,2514 | 0,5365 | 97,5 |
| 13 | 0,1250 | 88,8 | 0,2513 | 130,7 | 0,2512 | 0,5327 | 96,8 |
| 14 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,7 | 0,2512 | 0,5289 | 96,2 |
| 15 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,5 | 0,2508 | 0,5273 | 95,9 |
| 16 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,3 | 0,2504 | 0,5251 | 95,5 |

**Tab. 8-2**: (Fortsetzung) Einwaagen und Umsätze der Kopplungsschritte.

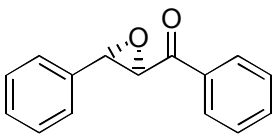
| Schritt | Einwaage Harz 250,0 mg [mmol] | Einwaage Fmoc-*(S)*-Leucin [mg] | [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *(S)*-$Leu_{19}$ **26s** (Fortsetzung) | | | | | | | |
| 17 | 0,1250 | 88,4 | 0,2501 | 130,4 | 0,2506 | 0,5199 | 94,7 |
| 18 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,6 | 0,2510 | 0,5201 | 94,7 |
| 19 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 130,7 | 0,2512 | 0,5188 | 94,5 |
| *(S)*-$Leu_{20}$ **26t** | | | | | | | |
| 1 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 130,5 | 0,2508 | 0,5512 | 100,0 |
| 2 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 130,8 | 0,2514 | 0,5501 | 99,8 |
| 3 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 130,5 | 0,2508 | 0,5491 | 99,6 |
| 4 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 131,0 | 0,2518 | 0,5472 | 99,3 |
| 5 | 0,1250 | 88,8 | 0,2513 | 130,6 | 0,2510 | 0,5431 | 98,6 |
| 6 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 131,0 | 0,2518 | 0,5482 | 99,4 |
| 7 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,8 | 0,2514 | 0,5423 | 98,4 |
| 8 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 131,0 | 0,2518 | 0,5473 | 99,3 |
| 9 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,6 | 0,2510 | 0,5492 | 99,6 |
| 10 | 0,1250 | 88,3 | 0,2499 | 130,5 | 0,2508 | 0,5398 | 98,0 |
| 11 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 130,7 | 0,2512 | 0,5377 | 97,7 |
| 12 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 131,5 | 0,2527 | 0,5376 | 97,7 |
| 13 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 131,2 | 0,2522 | 0,5311 | 96,6 |
| 14 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 131,0 | 0,2518 | 0,5297 | 96,3 |
| 15 | 0,1250 | 88,5 | 0,2504 | 130,5 | 0,2508 | 0,5288 | 96,2 |
| 16 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,5 | 0,2508 | 0,5274 | 95,9 |
| 17 | 0,1250 | 88,6 | 0,2507 | 130,6 | 0,2510 | 0,5271 | 95,9 |
| 18 | 0,1250 | 88,7 | 0,2510 | 131,0 | 0,2518 | 0,5211 | 94,9 |
| 19 | 0,1250 | 88,9 | 0,2516 | 130,8 | 0,2514 | 0,5245 | 95,4 |
| 20 | 0,1250 | 89,0 | 0,2518 | 130,7 | 0,2512 | 0,5254 | 95,6 |

**Tab. 8-2**: (Ende) Einwaagen und Umsätze der Kopplungsschritte.

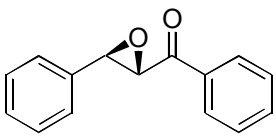
### 8.1.3 Epoxidation mit Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Leucin-Oligomeren (II-NOR-058)



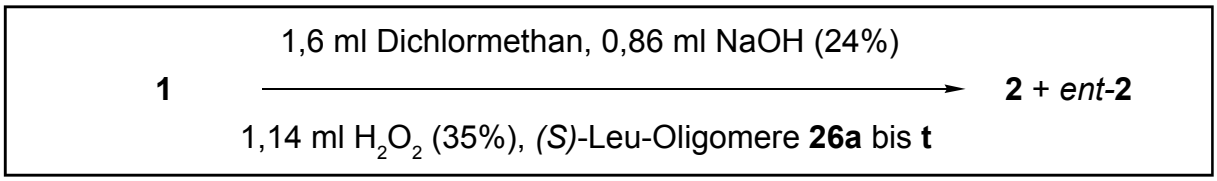
**1**



**2**



*ent*-**2**




Zur Bestimmung von Umsatz und Enantioselektivität der Epoxidation von Chalkon zu Chalkonepoxid wurden die an Tentagel-$NH_2$® festphasensynthetisierten Oligomere des *(S)*-Leucins **26a** bis **t** (Länge 1 bis 20 Aminosäureeinheiten), bei identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Hierzu wurde eine Standardprozedur entwickelt:

**Allgemeine Arbeitsvorschrift A:**

Es wurden 0,0219 mmol der festphasengebundenen Peptide in jeweils einem 10 ml-Reagenzglas (10 cm x 1 cm) mit Schliffstopfen vorgelegt. Dazu wurden 40,0 mg *(E)*-Chalkon ( = 0,1921 mmol, 8,77 eq) und 1,6 ml Dichlormethan und ein Rührstab (10 x 3 mm) gegeben. Als Oxidationsmittel wurden 2 ml einer Lösung aus 1,14 ml Wasserstoffperoxid (35 %ige wässrige Lösung entsprechend 11,7318 mmol) und 0,86 ml Natronlauge (24 %ige Lösung in Wasser), gekühlt auf 0°C, dazugegeben.

Die Ansätze wurden bei 20°C und 1200 rpm Rührgeschwindigkeit 24 Stunden zur Reaktion gebracht, wobei auf Lichtausschluss geachtet wurde, da *(E)*-Chalkon-Lösungen photokatalytisch in *(Z)*-Chalkon isomerisieren.

Die sinnvolle Menge des festphasengebundenen Peptides wird durch Vergleich mit den eingesetzten Mengen von Poly-(S)-Leucin aus literaturbekannten Versuchen abgeschätzt[27,28]; es wurde daraus berechnet, dass 50 mg eines 20mers von Poly-(S)-Leucin $2{,}19 \cdot 10^{-2}$ mmol darstellen. Dabei wurde vereinfachend angenommen, dass das Peptid keine unsymmetrische Verteilung der Kettenlängen aufweist.

Nach 24 Stunden wurden jeweils 20 µl der organischen Phase entnommen und auf 1,0 ml Dichlormethan gegeben. 20 µl dieser Lösungen wurden hpl-chromatographisch analysiert. Als externe Standards dienten reines *(E)*-Chalkon **1** sowie reines Chalkonepoxid

| Oligomer | Nr. | 0,125 mmol Peptid feucht [g] | Soll | Run I | | Run II | | Run III | | Run IV | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Einwaage Peptid [g] | Einwaage | | Einwaage | | Einwaage | | Einwaage | |
| | | | | [g] | [mmol] | [g] | [mmol] | [g] | [mmol] | [g] | [mmol] |
| Blindprobe | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 0mer | - | - | 0,0878 | 0,0880 | 0,0219 | - | 0,0000 | - | - | - | - |
| 1mer | **26a** | 2,1524 | 0,3778 | 0,3780 | 0,0219 | 0,3775 | 0,2189 | 0,3772 | 0,0219 | 0,3766 | 0,0218 |
| 2mer | **26b** | 2,2068 | 0,3873 | 0,3870 | 0,0219 | 0,3876 | 0,2192 | 0,3880 | 0,0219 | - | - |
| 3mer | **26c** | 1,9980 | 0,3507 | 0,3510 | 0,0219 | 0,3511 | 0,2193 | 0,3510 | 0,0219 | - | - |
| 4mer | **26d** | 2,6782 | 0,4700 | 0,4700 | 0,0219 | 0,4710 | 0,2194 | 0,4789 | 0,0223 | - | - |
| 5mer | **26e** | 2,0884 | 0,3665 | 0,3670 | 0,0219 | 0,3656 | 0,2184 | 0,3611 | 0,0216 | - | - |
| 6mer | **26f** | 2,0489 | 0,3596 | 0,3600 | 0,0219 | 0,3590 | 0,2186 | - | - | - | - |
| 7mer | **26g** | 2,6894 | 0,4720 | 0,4720 | 0,0219 | 0,4745 | 0,2202 | - | - | - | - |
| 8mer | **26h** | 2,2945 | 0,4027 | 0,4020 | 0,0219 | 0,4015 | 0,2183 | - | - | - | - |
| 9mer | **26i** | 2,3332 | 0,4095 | 0,4100 | 0,0219 | 0,4980 | 0,2663 | - | - | - | - |
| 10mer | **26j** | 2,3333 | 0,4095 | 0,4100 | 0,0219 | 0,4095 | 0,2190 | - | - | - | - |
| 11mer | **26k** | 2,1542 | 0,3781 | 0,3780 | 0,0219 | 0,3770 | 0,2184 | - | - | - | - |
| 12mer | **26l** | 1,6033 | 0,2814 | 0,2150 | 0,0167 | 0,2147 | 0,1671 | - | - | - | - |
| 13mer | **26m** | 2,1094 | 0,3702 | 0,3700 | 0,0219 | 0,3715 | 0,2198 | - | - | - | - |
| 14mer | **26n** | 2,3428 | 0,4112 | 0,4110 | 0,0219 | 0,4120 | 0,2194 | - | - | - | - |
| 15mer | **26o** | 1,6702 | 0,2931 | 0,2930 | 0,0219 | 0,2938 | 0,2195 | - | - | - | - |
| 16mer | **26p** | 2,2323 | 0,3918 | 0,3920 | 0,0219 | 0,3911 | 0,2186 | 0,3942 | 0,0220 | - | - |
| 17mer | **26q** | 2,3110 | 0,4056 | 0,4060 | 0,0219 | 0,4055 | 0,2190 | 0,4088 | 0,0221 | - | - |
| 18mer | **26r** | 1,9273 | 0,3383 | 0,3380 | 0,0219 | 0,3375 | 0,2185 | 0,3420 | 0,0221 | 0,3398 | 0,0220 |
| 19mer | **26s** | 2,7608 | 0,4845 | 0,4850 | 0,0219 | 0,4845 | 0,2190 | - | - | - | - |
| 20mer | **26t** | 1,6676 | 0,2927 | 0,2930 | 0,0219 | 0,2921 | 0,2186 | - | - | - | - |

**Tab. 8-3**: Einwaagen der festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere **26a** bis **t** zum Epoxidationsversuch

*rac*-**2**. Verwendet wurde eine Säule vom Typ *(S,S)*-Whelk-O1 (Hersteller: Merck); als mobile Phase diente ein Gemisch aus 80 % Hexan und 20 % Isopropanol bei einem Fluss von 0,75 ml/min. Die Überprüfung der Produkte aus den Versuchsansätzen auf Identität mit dem verwendeten Standardmaterial geschah durch Koinjektion und Vergleich der UV-Spektren, die im Laufe der Chromatographie mit erstellt wurden. Da die Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Oligopeptide **26a** bis **t** dichlormethan-feucht gelagert worden waren, um mögliche Verfälschungen der Versuche durch trocknungsbedingte Veränderungen des Materials auszuschließen, wurden die Oligomere quantitativ isoliert und die benötigte Stoffmengen durch Umrechung auf die Gesamtmenge der Oligomere ermittelt (**Tab. 8-3**). Dazu kamen die folgenden Mengen Chalkon (**Tab. 8-4**).

Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte durch Vergleich der Peakflächen von Edukt und Produkten mit denen der beiden externen Standards *(E)*-Chalkon **1** und Chalkonepoxid rac-**2**, die in großer Reinheit hergestellt worden waren. Die Anwendung eines internen Standards empfahl sich nicht, da mögliche Wechselwirkungen mit dem Katalysator ausgeschlossen werden sollten. Die Menge des verbliebenen Chalkons am Ende der Versuche ergab sich direkt aus dem Vergleich der Peakflächen von Edukt

| Chalkon | Run I | Run II | Run III | Run IV |
|---|---|---|---|---|
| | Einwaage [g] | Einwaage [g] | Einwaage [g] | Einwaage [g] |
| Blindprobe | 40,3 | - | - | - |
| 0mer | 41,0 | - | 40,8 | - |
| 1mer | 43,0 | 40,2 | 40,9 | 40,5 |
| 2mer | 42,5 | 40,3 | 40,5 | - |
| 3mer | 41,0 | 40,5 | 40,1 | - |
| 4mer | 40,5 | 40,1 | 40,2 | - |
| 5mer | 40,9 | 40,2 | 40,2 | - |
| 6mer | 40,5 | 39,9 | 39,6 | - |
| 7mer | 40,3 | 40,1 | 40,5 | - |
| 8mer | 40,8 | 39,7 | 40,8 | - |
| 9mer | 40,5 | 39,8 | - | - |
| 10mer | 40,7 | 40,6 | - | - |
| 11mer | 40,1 | 39,4 | - | - |
| 12mer | 40,3 | 39,8 | - | - |
| 13mer | 40,2 | 39,5 | - | - |
| 14mer | 40,6 | 40,5 | - | - |
| 15mer | 40,4 | 40,2 | - | - |
| 16mer | 40,3 | 40,2 | 39,6 | - |
| 17mer | 40,2 | 40,3 | 40,5 | - |
| 18mer | 40,6 | 40,2 | 40,8 | 40,5 |
| 19mer | 40,4 | 40,6 | - | - |
| 20mer | 40,5 | 40,1 | - | - |

**Tab. 8-4**: Einwaagen an *(E)*-Chalkon.

| Lauf | | 1-1 | | 1-2 | | 2-1 | | 2-2 | | 3-1 | | 3-2 | | 4-1 | | 4-2 | | Mittelwerte | | Fehler | Fehler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nr. | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] |
| 1mer | **26a** | 1,2 | 17,2 | 0,6 | -4,6 | 0,6 | -3,3 | 0,7 | -0,1 | 1,1 | 15,1 | 1,0 | -1,0 | 1,1 | 1,0 | 0,9 | 4,1 | 0,9 | 3,9 | 0,3 | 10,9 |
| 2mer | **26b** | 1,3 | -42,3 | 1,4 | -34,0 | 0,7 | 1,1 | 0,6 | 18,5 | 0,7 | 22,2 | 0,8 | 15,7 | - | - | - | - | 0,7 | 14,4 | 0,1 | 10,6 |
| 3mer | **26c** | 2,5 | 45,3 | 3,0 | 64,5 | 4,4 | 70,9 | 4,3 | 76,2 | 5,5 | 69,9 | 5,7 | 73,9 | - | - | - | - | 4,2 | 66,8 | 1,2 | 15,4 |
| 4mer | **26d** | 22,8 | 94,9 | 25,1 | 86,9 | 40,8 | 88,8 | 40,2 | 94,3 | 38,2 | 93,3 | 40,9 | 92,9 | - | - | - | - | 34,7 | 91,9 | 9,1 | 4,0 |
| 5mer | **26e** | 47,5 | 99,0 | 50,9 | 96,2 | - | - | - | . | 57,8 | 96,5 | 60,0 | 96,0 | - | - | - | - | 54,1 | 96,9 | 6,2 | 1,5 |
| 6mer | **26f** | 21,6 | 98,4 | 22,8 | 92,4 | 37,7 | 96,8 | 37,6 | 97,4 | - | - | - | - | - | - | - | - | 29,9 | 96,3 | 8,1 | 3,0 |
| 7mer | **26g** | 19,5 | 98,5 | 19,9 | 97,4 | 41,1 | 98,0 | 41,1 | 98,3 | - | - | - | - | - | - | - | - | 30,4 | 98,0 | 10,8 | 0,5 |
| 8mer | **26h** | 33,5 | 99,2 | 34,1 | 97,3 | 58,6 | 96,1 | 59,1 | 95,7 | - | - | - | - | - | - | - | - | 46,3 | 97,1 | 12,8 | 1,8 |
| 9mer | **26i** | 42,6 | 99,2 | 43,9 | 97,3 | 52,5 | 97,5 | 52,8 | 98,2 | - | - | - | - | - | - | - | - | 47,9 | 98,1 | 5,1 | 0,9 |
| 10mer | **26j** | 37,3 | 99,2 | 41,1 | 97,4 | 65,2 | 98,2 | 65,0 | 98,8 | - | - | - | - | - | - | - | - | 52,2 | 98,4 | 13,9 | 0,9 |
| 11mer | **26k** | 76,5 | 97,5 | 76,9 | 97,7 | 68,3 | 97,8 | 70,4 | 97,8 | - | - | - | - | - | - | - | - | 73,0 | 97,7 | 4,3 | 0,2 |
| 12mer | **26l** | 82,0 | 97,7 | 81,8 | 98,0 | 69,8 | 97,6 | 71,9 | 97,9 | - | - | - | - | - | - | - | - | 76,4 | 97,8 | 6,1 | 0,2 |
| 13mer | **26m** | 84,2 | 98,1 | 83,8 | 98,1 | 90,6 | 97,9 | 91,8 | 98,3 | - | - | - | - | - | - | - | - | 87,6 | 98,1 | 4,0 | 0,2 |
| 14mer | **26n** | 96,1 | 97,9 | 96,1 | 98,2 | 94,9 | 97,9 | 95,4 | 98,0 | - | - | - | - | - | - | - | - | 95,6 | 98,0 | 0,6 | 0,1 |
| 15mer | **26o** | 96,4 | 98,0 | 96,3 | 98,1 | 93,7 | 97,9 | 94,4 | 98,4 | - | - | - | - | - | - | - | - | 95,2 | 98,1 | 1,3 | 0,2 |
| 16mer | **26p** | 66,9 | 98,8 | 66,3 | 98,9 | 99,8 | 99,0 | 99,8 | 99,1 | 95,6 | 97,3 | 96,5 | 97,2 | - | - | - | - | 97,9 | 98,1 | 1,7 | 1,7 |
| 17mer | **26q** | 98,6 | 98,9 | 99,0 | 99,4 | 25,0 | 99,0 | 24,1 | 99,1 | 99,2 | 97,0 | 99,4 | 97,1 | - | - | - | - | 99,0 | 98,1 | 0,4 | 1,2 |
| 18mer | **26r** | 22,5 | 98,5 | 21,5 | 98,9 | 98,6 | 99,0 | 98,7 | 99,1 | - | - | - | - | 98,3 | 97,6 | 98,3 | 98,0 | 98,5 | 98,4 | 0,1 | 0,1 |
| 19mer | **26s** | 91,6 | 97,9 | 91,2 | 97,7 | 94,9 | 97,8 | 94,6 | 97,8 | - | - | - | - | - | - | - | - | 93,1 | 97,8 | 1,8 | 0,1 |
| 20mer | **26t** | 99,9 | 99,4 | 99,9 | 99,3 | 100,0 | 99,1 | 99,9 | 99,0 | - | - | - | - | - | - | - | - | 99,9 | 99,2 | 0,0 | 0,2 |

**Tab. 8-5**: Auswertung des Epoxidationsversuches (die grau unterlegten Ergebnisse wurden nicht berücksichtig).

und Chalkon-Standardlösung (m = 400 mg/l); der Umsatz wurde ermittelt, in dem die in den Proben enthaltene Epoxid-Menge durch Vergleich mit dem Chalkonepoxid-Standard (m = 400 mg/l) festgestellt und davon auf das umgesetzte Chalkon geschlossen wurde.

In einigen Versuchen haftete die Katalysatormasse an der Glaswand und „kroch“, von Vibrationen durch die Rührbewegung unterstützt, aus der Flüssigphase hinaus („Katalysatormigration“). Diese Versuche wurden wiederholt. Insgesamt ergaben sich vier Läufe, deren Daten zur Auswertung herangezogen werden konnten (**Tab. 8-5**).

### 8.1.4 Eichgerade zur Bestimmung der Kopplungsumsätze (III-NOR-032)

Es wurden in je einem 100 ml Messkolben 200,0 mg Fmoc-*(S)*-Leucin eingewogen (M = 353,4 g/mol; $5{,}659 \cdot 10^{-4}$ mol) und mit 10 ml Piperidin (20% in DMF) 10 min geschüttelt. Die Lösung trübte dabei weißlich ein. Die Ansatz wurde mit DMF auf 100 ml aufgefüllt und anschließend filtriert. Die Massenkonzentration dieser Stammlösung betrug m = 2,000 g/l Fmoc-*(S)*-Leucin, die molare Konzentration entsprechend $5{,}659 \cdot 10^{-3}$ mol/l Aus beiden Stammlösungen wurden via Messpipette sukzessive 1 bis 5ml abgenommen und in 100 ml Messkolben mit DMF auf 100 ml verdünnt. Es wurden die UV-Absorptionen beider Reihen bei $\lambda$ = 301 nm, T = 20°C und einer Schichtdicke von d = 1 cm gegen DMF als Blank gemessen.

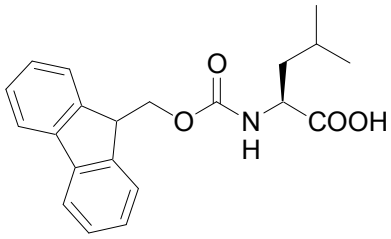
| Probe Nr | Volumen [ ml] | Konzentration [mol/l] | Extinktion [Absorptionseinheiten] | |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 0 | 0,000 | 0,0000 | 0,0000 |
| 1 | 1 | $5{,}659 \cdot 10^{-5}$ | 0,3722 | 0,3698 |
| 2 | 2 | $1{,}131 \cdot 10^{-4}$ | 0,7811 | 0,6844 |
| 3 | 3 | $1{,}698 \cdot 10^{-4}$ | 1,2401 | 1,1988 |
| 4 | 4 | $2{,}264 \cdot 10^{-4}$ | 1,6726 | 1,6712 |
| 5 | 5 | $2{,}830 \cdot 10^{-4}$ | 2,2188 | 2,2551 |

**Tabelle 8-6**: Konzentrationsreihe zur Erstellung der Eichgeraden

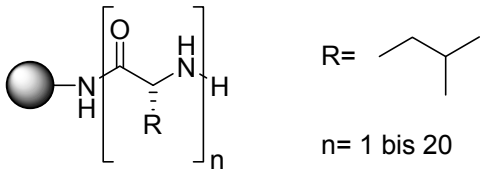
Daraus ergab sich eine Regressionsgerade der Gleichung: E = 7806,6·c - 0,0738

Zur Bestimmung der Konzentration c aus der Extinktion E der Probelösungen wurde als Umkehrfunktion ermittelt: c = (E + 0,0738) / 7806,6

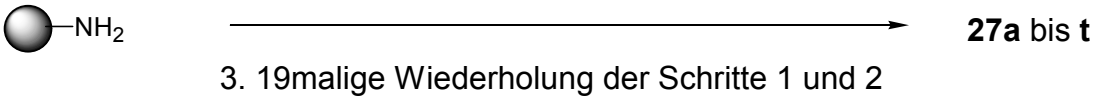
### 8.1.5 Synthese von Leucin-Oligomeren an AM-Harz[122] (III-NOR-036)




**75**




**27a bis t**




Es wurden 20 x 0,100 g trockenes Aminomethyl-Harz (Hersteller: Rapp 1,170 mmol/g Beladung), in je einem IRORI-MacroKan® (Hersteller: Irori) eingewogen. Die Cans wurden daraufhin in einem 500 ml-Rundkolben in DMF vorgelegt und zwei Stunden gequollen.

1. Kuppeln: Es wurden je 82,7 mg Fmoc-*(S)*-Leucin **75** (M = 353,4 g/mol; $2{,}50 \cdot 10^{-4}$ mol, 0,25 mmol, 2,00 eq) sowie 121,8 mg PyBOP **23** (M = 520,3 g/mol; $2{,}50 \cdot 10^{-4}$ mol; 0,25 mmol, 2,00 eq) pro Can und 100 ml N-Methylmorpholin (DMM 3% in DMF) zugefügt. Es wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde fünfmal mit je 10 ml DMF gewaschen.

2. Abspalten: Es wurde danach mit 100 ml Piperidin (20% in DMF) versetzt und 20 min geschüttelt. Das Piperidin wurde abgelassen und gesammelt und hiernach 5mal mit je 30 ml DMF gewaschen und diese Waschlösungen mit der Piperidin-Lösung vereinigt und auf 500 ml mit DMF aufgefüllt. Von diesen Lösungen wurden je 4 ml entnommen und erneut auf 100 ml aufgefüllt. Diese Lösungen wurden dann bei 301 nm UV-spektrometrisch auf ihren Fmoc-Gehalt untersucht (bei d = 1cm, T = 20°C gegen DMF als Blank) und durch Vergleich mit der Eichgerade die Kopplungsausbeute bestimmt.

Die Schritte wurden, je nach gewünschter Kettenlänge, bis zu 19mal wiederholt.

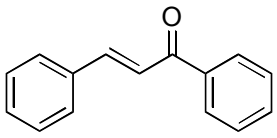
Die verwendeten Mengen der Kopplungspartner und der jeweilige Umsatz pro Kopplungsschritt sind unten wiedergegeben (**Tab. 8-7**). Es ist zu sehen, dass die Kopplung zumeist quasi-quantitativ mit einer Ausbeute von mehr als 96 Prozent abläuft.

Die Oligomere wurden am Ende der Synthese dreimal mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum bei 40°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

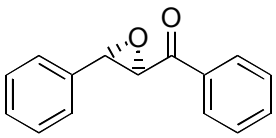
| Schritt | Menge | | Einwaage Fmoc-*(S)*-Leucin | | Einwaage PyBOP | | Absorption | Umsatz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cans | Harz [mmol] | [mg] | [mmol] | [mg] | [mmol] | [AU] | [%] |
| 1 | 20 | 2,340 | 1653,8 | 4,6797 | 2437,0 | 4,6838 | 1,3550 | 97,8 |
| 2 | 19 | 2,223 | 1573,0 | 4,4510 | 2320,1 | 4,4592 | 1,3001 | 99,0 |
| 3 | 18 | 2,106 | 1490,5 | 4,2176 | 2201,0 | 4,2303 | 1,2355 | 99,5 |
| 4 | 17 | 1,989 | 1408,3 | 3,9850 | 2058,0 | 3,9554 | 1,1455 | 98,2 |
| 5 | 16 | 1,872 | 1325,2 | 3,7499 | 1590,2 | 3,0563 | 1,0821 | 98,9 |
| 6 | 15 | 1,755 | 1210,3 | 3,4247 | 1831,0 | 3,5191 | 0,9987 | 97,9 |
| 7 | 14 | 1,638 | 1158,0 | 3,2767 | 1705,2 | 3,2773 | 0,9322 | 98,3 |
| 8 | 13 | 1,521 | 1076,3 | 3,0456 | 1584,0 | 3,0444 | 0,8655 | 98,9 |
| 9 | 12 | 1,404 | 998,7 | 2,8260 | 1468,3 | 2,8220 | 0,8001 | 99,7 |
| 10 | 11 | 1,287 | 910,4 | 2,5761 | 1341,8 | 2,5789 | 0,7322 | 100,3 |
| 11 | 10 | 1,170 | 909,7 | 2,5741 | 1217,7 | 2,3404 | 0,6478 | 98,8 |
| 12 | 9 | 1,053 | 745,0 | 2,1081 | 1097,8 | 2,1099 | 0,5777 | 99,1 |
| 13 | 8 | 0,936 | 552,8 | 1,5642 | 975,2 | 1,8743 | 0,5011 | 98,3 |
| 14 | 7 | 0,819 | 579,2 | 1,6389 | 851,3 | 1,6362 | 0,4188 | 96,3 |
| 15 | 6 | 0,702 | 499,2 | 1,4126 | 731,8 | 1,4065 | 0,3599 | 98,9 |
| 16 | 5 | 0,585 | 415,2 | 1,1749 | 609,3 | 1,1711 | 0,6517 | 99,3 |
| 17 | 4 | 0,468 | 331,4 | 0,9377 | 491,5 | 0,9446 | 0,5071 | 99,4 |
| 18 | 3 | 0,351 | 249,3 | 0,7054 | 366,1 | 0,7036 | 0,3589 | 98,7 |
| 19 | 2 | 0,234 | 166,3 | 0,4706 | 244,8 | 0,4705 | 0,2098 | 97,0 |
| 20 | 1 | 0,117 | 83,8 | 0,2371 | 122,1 | 0,2347 | 0,2091 | 96,8 |

**Tabelle 8-7**: Umsatzbestimmung der einzelnen Kopplungsschritte. Die Kopplungen erfolgten stets mit mehr als 97 Prozent und lagen zumeist in der Nähe von 99 Prozent.

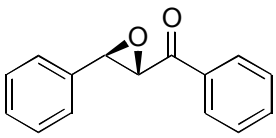
### 8.1.6 Epoxidation mit AM-Harz-gebundenen Leucin-Oligomeren (III-NOR-045)



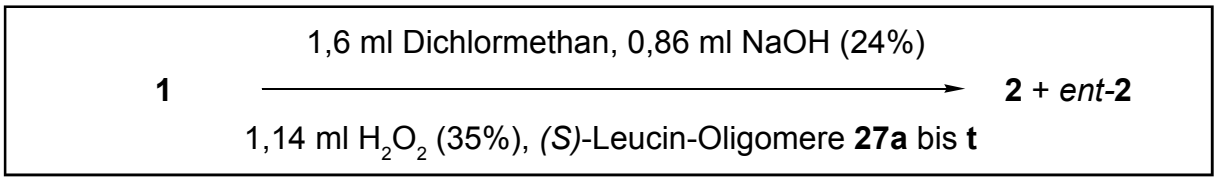
**1**



**2**



*ent*-**2**




Zur Bestimmung von Umsatz und Enantioselektivität der Epoxidation von Chalkon zu Chalkonepoxid wurden die an Aminomethylharz festphasensynthetisierten Oligomere des *(S)*-Leucins (Länge 1 bis 20), **27a** bis **t**, bei identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Hierzu wurde der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (8.1.3) gefolgt.

Die Umsätze und Enantioselektivitäten der Reaktion nach 24 Stunden zeigt **Tab. 8-8**. Es konnten ab dem *(S)*-Leucin-Pentamer ansteigende Umsätze bis 33,6 Prozent und deutliche Enantioselektivtäten bis 98 % (bezogen auf **2**) festgestellt werden.

| Lauf | | Lauf 1 | | Messung 1.1 | | Messung 1.2 | | Lauf 2 | | Messung 2.1 | | Messung 2.2 | | Mittelwerte | | Fehler | Fehler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Einwaage | | | | | | Einwaage | | | | | | | | [+/-] | [+/-] |
| Oligomer | Nr. | Peptid [mg] | Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Peptid [mg] | Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] |
| 1mer | **27a** | 21,2 | 40,0 | 1,0 | 10,4 | 0,8 | -1,5 | 21,3 | 40,0 | 1,0 | 5,0 | 0,9 | 6,4 | 0,9 | 5,1 | 0,1 | 6,0 |
| 2mer | **27b** | 23,7 | 40,0 | 0,3 | 22,7 | 0,2 | 13,8 | 23,6 | 40,0 | 0,2 | 12,9 | 0,2 | -5,1 | 0,2 | 11,1 | 0,0 | 13,9 |
| 3mer | **27c** | 26,2 | 40,0 | 0,6 | 55,4 | 0,7 | 59,9 | 26,2 | 40,0 | 0,7 | 49,2 | 0,7 | 53,4 | 0,7 | 54,5 | 0,0 | 5,3 |
| 4mer | **27d** | 28,7 | 40,0 | 1,1 | 37,9 | 1,1 | 40,9 | 28,7 | 39,9 | 1,4 | 37,7 | 1,3 | 43,4 | 1,2 | 40,0 | 0,1 | 2,9 |
| 5mer | **27e** | 31,2 | 40,0 | 4,8 | 85,6 | 4,7 | 87,1 | 31,2 | 39,8 | 4,6 | 86,9 | 4,7 | 89,1 | 4,7 | 87,2 | 0,1 | 1,1 |
| 6mer | **27f** | 33,7 | 40,0 | 2,5 | 85,8 | 2,4 | 86,7 | 33,7 | 40,4 | 2,3 | 88,7 | 2,4 | 88,2 | 2,4 | 87,4 | 0,1 | 1,0 |
| 7mer | **27g** | 36,1 | 40,0 | 6,6 | 92,5 | 6,5 | 92,2 | 39,1 | 40,2 | 6,5 | 92,4 | 6,5 | 93,2 | 6,5 | 92,6 | 0,1 | 0,5 |
| 8mer | **27h** | 38,6 | 40,1 | 10,3 | 89,1 | 10,0 | 91,2 | 38,5 | 40,1 | 9,7 | 91,9 | 9,8 | 92,0 | 10,0 | 91,0 | 0,3 | 0,4 |
| 9mer | **27i** | 41,1 | 40,1 | 11,2 | 95,8 | 11,0 | 96,0 | 41,0 | 40,3 | 11,0 | 97,1 | 10,8 | 96,3 | 11,0 | 96,3 | 0,1 | 0,5 |
| 10mer | **27j** | 43,6 | 40,2 | 5,0 | 92,3 | 4,8 | 92,9 | 43,7 | 40,1 | 4,8 | 94,4 | 4,8 | 93,9 | 4,9 | 93,4 | 0,1 | 0,8 |
| 11mer | **27k** | 46,1 | 39,9 | 12,7 | 95,1 | 13,0 | 95,2 | 46,2 | 40,1 | 12,7 | 95,5 | 12,7 | 95,3 | 12,8 | 95,3 | 0,1 | 0,2 |
| 12mer | **27l** | 48,5 | 39,9 | 16,6 | 95,1 | 16,7 | 94,7 | 48,6 | 40,0 | 16,4 | 96,0 | 16,5 | 95,3 | 16,5 | 95,3 | 0,2 | 0,7 |
| 13mer | **27m** | 51,0 | 40,0 | 18,7 | 96,9 | 18,7 | 96,8 | 51,0 | 39,8 | 18,5 | 97,6 | 18,4 | 97,1 | 18,6 | 97,1 | 0,1 | 0,4 |
| 14mer | **27n** | 53,5 | 39,9 | 20,8 | 97,4 | 20,7 | 97,4 | 53,5 | 39,9 | 20,5 | 98,1 | 20,3 | 98,0 | 20,6 | 97,7 | 0,2 | 0,3 |
| 15mer | **27o** | 56,0 | 39,9 | 18,9 | 97,3 | 19,0 | 97,2 | 56,0 | 39,9 | 18,6 | 98,2 | 18,6 | 98,2 | 18,8 | 97,7 | 0,2 | 0,5 |
| 16mer | **27p** | 58,8 | 40,0 | 17,4 | 98,1 | 17,6 | 98,0 | 58,4 | 39,9 | 17,2 | 98,8 | 17,2 | 98,3 | 17,4 | 98,3 | 0,2 | 0,4 |
| 17mer | **27q** | 61,0 | 40,0 | 29,0 | 97,8 | 29,1 | 97,4 | 61,0 | 40,0 | 28,6 | 98,5 | 28,5 | 98,5 | 28,8 | 98,0 | 0,3 | 0,6 |
| 18mer | **27r** | 63,4 | 40,0 | 17,9 | 97,3 | 18,0 | 97,8 | 63,2 | 40,0 | 17,7 | 97,8 | 17,9 | 97,9 | 17,9 | 97,7 | 0,2 | 0,1 |
| 19mer | **27s** | 65,9 | 40,1 | 16,8 | 97,8 | 16,6 | 97,3 | 65,8 | 40,0 | 16,6 | 97,8 | 16,6 | 97,8 | 16,7 | 97,7 | 0,1 | 0,3 |
| 20mer | **27t** | 68,4 | 40,1 | 33,3 | 98,2 | 33,6 | 98,4 | 68,3 | 39,9 | 32,8 | 98,7 | 32,9 | 98,5 | 33,2 | 98,4 | 0,4 | 0,2 |

**Tab. 8-8**: Auswertung des Epoxidationsversuches.

### 8.1.7 Eichgerade zur Bestimmung der Kopplungsumsätze (III-NOR-070)

Es wurden in je einem 100 ml Messkolben 200,0 mg Fmoc-*(S)*-Leucin **75** eingewogen (M = 353,4 g/mol; $5{,}659 \cdot 10^{-4}$ mol) und mit 10 ml Piperidin (20% in DMF) 10 min geschüttelt. Die Lösung trübte dabei weißlich ein. Die Ansatz wurde mit DMF auf 100 ml aufgefüllt und anschließend filtriert. Die Massenkonzentration dieser Stammlösung betrug m = 2,000 g/l Fmoc-*(S)*-Leucin, die molare Konzentration $5{,}659 \cdot 10^{-3}$ mol/l. Aus beiden Stammlösungen wurden via Messpipette sukzessive 1 bis 5ml abgenommen und in 100 ml Messkolben mit DMF auf 100 ml verdünnt. Es wurden die UV-Absorptionen beider Reihen bei $\lambda$ =301 nm, T=20°C und einer Schichtdicke von d = 1,0 cm gegen DMF als Blank gemessen (**Tab. 8-9**).

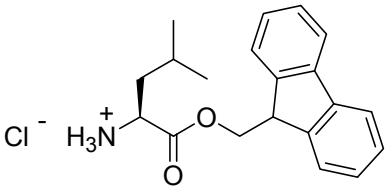
| Probe Nr | Volumen [ ml] | Konzentration [mol/l] | Extinktion [Absorptionseinheiten] | |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 0 | 0,000 | 0,0000 | 0,0000 |
| 1 | 1 | $5{,}659 \cdot 10^{-5}$ | 0,3811 | 0,3821 |
| 2 | 2 | $1{,}131 \cdot 10^{-4}$ | 0,7561 | 0,7312 |
| 3 | 3 | $1{,}698 \cdot 10^{-4}$ | 1,1955 | 1,2100 |
| 4 | 4 | $2{,}264 \cdot 10^{-4}$ | 1,7102 | 1,7522 |
| 5 | 5 | $2{,}830 \cdot 10^{-4}$ | 2,1471 | 2,2341 |

**Tabelle 8-9**: Konzentrationsreihe zur Erstellung der Eichgeraden

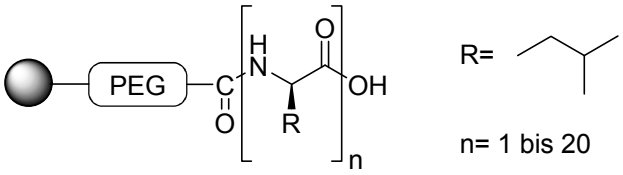
Daraus ergab sich eine Regressionsgerade der Gleichung: $E = 7749{,}8 \cdot c - 0{,}0627$

Zur Bestimmung der Konzentration c aus der Extinktion E der Probelösungen wurde als Umkehrfunktion ermittelt: $c = (E + 0{,}0627) / 7749{,}8$

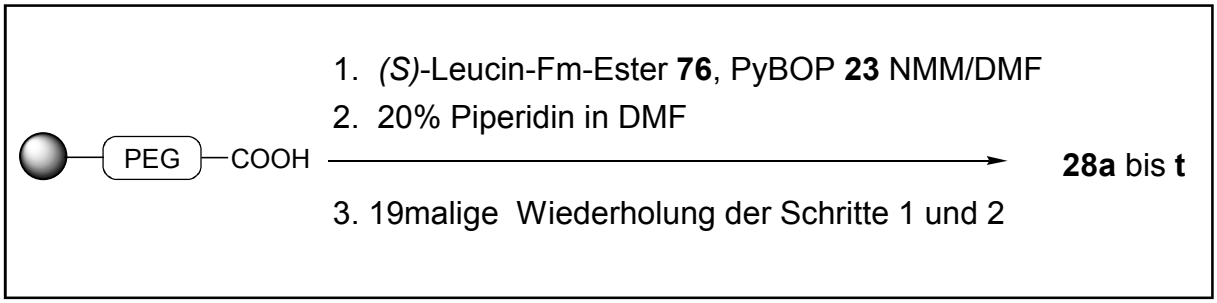
## 8.1.8 Synthese von Leucin-Oligomeren an Tentagel-COOH® [131] (IV-NOR-021)



**76**




**28a** bis **t**




Es wurden 20 x 0,100 g trockenes Tentagel-COOH® (Hersteller: Rapp, 0,240 mmol/g Beladung), in je einem MacroKan® eingewogen. Die Cans wurden daraufhin in einem 250 ml-Rundkolben in DMF vorgelegt und zwei Stunden gequollen.

1. Kuppeln: Es wurden jeweils 16,6 mg *(S)*-Leucin-O-Fm-Ester **76** (M = 345,2 g/mol; $2{,}40 \cdot 10^{-4}$ mol, 2,00 eq) sowie 25,0 mg PyBOP (M = 520,3 g/mol; $2{,}50 \cdot 10^{-4}$ mol, 2,00 eq) pro Can und 150 ml N-Methylmorpholin ( 3% in DMF) zugefügt. Es wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde fünfmal mit je 40 ml DMF gewaschen. Die Menge der NMM-Lösung wurde nach dem 5. Schritt auf 100 ml reduziert und nach dem 10. auf 50 ml.

2. Abspalten: Es wurde anschließend mit 100 ml Piperidin (20% in DMF) versetzt und 20 min geschüttelt. Das Piperidin wurde abgelassen und gesammelt und anschließend wurde fünfmal mit je 20 ml DMF gewaschen und diese Waschlösungen mit der Piperidin-Lösung vereinigt und auf 250 ml mit DMF aufgefüllt. Von dieser Lösung wurden 5 ml (Schritt 1 bis 16), 10 ml (Schritte 17 und 18) oder 20 ml entnommen und erneut auf 100 ml aufgefüllt. Diese Lösungen wurden dann bei 301 nm UV-spektrometrisch zur Umsatzbestimmung auf ihren Fmoc-Gehalt untersucht (bei d = 1,0 cm, T = 20°C gegen DMF als Blank). Die Menge an Piperidin-Lösung wurde nach dem 10. Schritt auf 50 ml reduziert.

Nach jedem Schritt wurde ein Can entnommen. Über Einwaagen und Kopplungsumsätze informiert **Tab. 8-10**.

Am Ende wurden die Cans mit den enthaltenen Peptiden dreimal mit je 30 ml Dichlormethan gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

| Schritt | Menge | | Einwaage *(S)*-Leucin-Fm-Ester | | Einwaage PyBOP | | **Extinktion** | Umsatz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cans | Harz [mmol] | [mg] | [mmol] | [mg] | [mmol] | [AU] | [%] |
| 1 | 20 | 0,480 | 335,0 | 0,9686 | 501,3 | 0,9637 | 0,6644 | 97,7 |
| 2 | 19 | 0,456 | 321,4 | 0,9293 | 476,0 | 0,9151 | 0,6344 | 98,6 |
| 3 | 18 | 0,432 | 300,1 | 0,8677 | 450,0 | 0,8651 | 0,5985 | 98,7 |
| 4 | 17 | 0,408 | 284,0 | 0,8211 | 431,0 | 0,8286 | 0,5578 | 98,1 |
| 5 | 16 | 0,384 | 266,0 | 0,7691 | 401,0 | 0,7709 | 0,5271 | 99,1 |
| 6 | 15 | 0,360 | 250,0 | 0,7228 | 375,0 | 0,7209 | 0,4870 | 98,5 |
| 7 | 14 | 0,336 | 233,0 | 0,6737 | 351,2 | 0,6752 | 0,4412 | 96,8 |
| 8 | 13 | 0,312 | 216,0 | 0,6245 | 325,3 | 0,6254 | 0,4109 | 97,9 |
| 9 | 12 | 0,288 | 201,4 | 0,5823 | 301,8 | 0,5802 | 0,3714 | 97,2 |
| 10 | 11 | 0,264 | 191,0 | 0,5522 | 276,1 | 0,5308 | 0,3278 | 95,4 |
| 11 | 10 | 0,240 | 167,0 | 0,4829 | 250,0 | 0,4806 | 0,3080 | 99,7 |
| 12 | 9 | 0,216 | 150,0 | 0,4337 | 225,0 | 0,4326 | 0,2684 | 98,9 |
| 13 | 8 | 0,192 | 134,0 | 0,3874 | 199,8 | 0,3841 | 0,2211 | 95,4 |
| 14 | 7 | 0,168 | 121,0 | 0,3499 | 176,0 | 0,3384 | 0,1877 | 96,2 |
| 15 | 6 | 0,144 | 101,0 | 0,2920 | 151,0 | 0,2903 | 0,1588 | 99,2 |
| 16 | 5 | 0,120 | 84,0 | 0,2429 | 125,3 | 0,2409 | 0,1201 | 98,3 |
| 17 | 4 | 0,096 | 69,8 | 0,2018 | 105,4 | 0,2026 | 0,2310 | 98,7 |
| 18 | 3 | 0,072 | 50,8 | 0,1469 | 75,0 | 0,1442 | 0,1508 | 95,7 |
| 19 | 2 | 0,048 | 35,8 | 0,1035 | 52,8 | 0,1015 | 0,2188 | 94,6 |
| 20 | 1 | 0,024 | 21,0 | 0,0607 | 27,0 | 0,0519 | 0,0801 | 96,0 |

**Tabelle 8-10**: Umsatzbestimmung der einzelnen Kopplungsschritte. Die Kopplungen erfolgten stets mit mehr als 95 Prozent und lagen zumeist in der Nähe von 99 Prozent.

Nach der Durchführung des Epoxidationsexperimentes 8.1.9 mit den hier synthetisierten Tentagel-COOH-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomeren wurden zur Überprüfung auf mögliche Racemisierung vom 5mer, 10mer, 15mer und 20mer (also von **28e**, **28j**, **28o** und **28t**) je 15,0 mg des 5mal mit 10 ml Ethanol gewaschenen Peptids mit etwas konzentrierter Salzsäure (35%) / Bromwasserstoffsäure (48% 4:1) 4h zum Siedepunkt erhitzt. Der Extrakt wurde abfiltriert und in GC-Probengläser überführt und eingeengt. Es wurde mit einigen Tropfen Ethanol und Acetylchlorid versetzt, wodurch sich der Ethylester bildete, die Lösung eingeengt und mit einigen Tropfen Trifluoressigsäureanhydrid versetzt, wodurch die Aminofunktion trifluoracetyliert wurde. Die Gläschen wurden mit Ethanol aufgefüllt und gaschromatographisch analysiert. Zur Referenz diente eine Vergleichsprobe, zu deren Erzeugung nach dem selben Verfahren 2,0 mg rac-Leucin

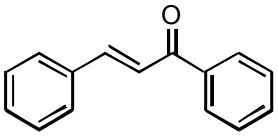
verwendet wurden. Das GC-Programm (7 Minuten 80°C isotherm; 4°C pro Minute bis 120°C; 3 Minuten 120°C isotherm) auf Chirasil-Val (Macheray-Nagel) ergab Retentionszeiten von ca. 13,5 min für das *(R)*-Leucin-Derivat und ca. 14,0 min für das *(S)*-Leucin-Derivat. Es ergaben sich folgende Gehalte:

| | *(R)*-Leucin | *(S)*-Leucin | ee [%]* |
|---|---|---|---|
| Vergleich | 49,6 % | 50,4 % | 0,8 |
| **28e**: | 0,6 % | 99,4 % | 98,8 |
| **28j**: | 0,8 % | 98,5 % | 98,4 |
| **28o**: | 3,7 % | 96,3 % | 92,6 |
| **28t**: | 1,5 % | 98,5 % | 97,0 |

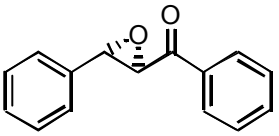
*) bezogen auf *(S)*-Leucin

Eine Racemisierung der untersuchten Oligomere lag damit nicht vor.

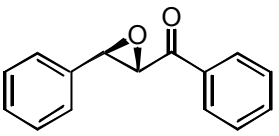
8.1.9 Epoxidation mit Tentagel-COOH®-gebundenen Leucin-Oligomeren (IV-NOR-027)



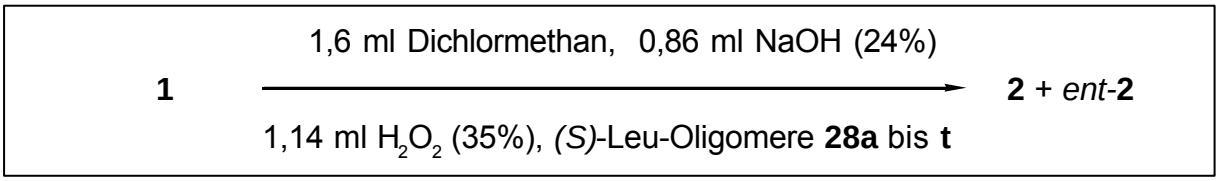
**1**



**2**



*ent*-**2**




Zur Bestimmung von Umsatz und Enantioselektivität der Epoxidation von Chalkon zu Chalkonepoxid wurden die an Tentagel-COOH® festphasensynthetisierten Oligomere des *(S)*-Leucins (Länge 1 bis 20), **28a** bis **t**, bei identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Hierzu wurde nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (8.1.3) verfahren, aber jeweils *halbe* Ansätze in Bezug auf die Einwaagen und Volumina realisiert. Es wurden 0,01085 mmol der festphasengebundenen Peptide in jeweils einem 10 ml-Reagenzglas mit Schliffstopfen vorgelegt. Dazu wurden 20,0 mg *(E)*-Chalkon ( = 0,09605 mmol) und 0,8 ml Dichlormethan und ein Rührstab (10 x 3 mm) gegeben. Die Ansätze wurden bei 20°C und 1200 rpm Rührgeschwindigkeit 24 Stunden zur Reaktion gebracht. Wie sich im Rahmen dieser Versuchsreihe herausstellte (**Tab. 8-11**), sind die *(S)*-Leucin-Oligomere dieser Bibliothek mit freiem C-Terminus allesamt nur sehr schwach aktiv (Umsatz < 10 Prozent) und zeigen nur geringe Enantioselektivität (EE < 15 %).

| Lauf | | Lauf 1 | | Messung 1.1 | | Messung 1.2 | | Lauf 2 | | Messung 2.1 | | Messung 2.2 | | Mittelwerte | | Fehler | Fehler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Einwaage | | | | | | Einwaage | | | | | | | | [+/-] | [+/-] |
| Oligomer | Nr. | Peptid [mg] | Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Peptid [mg] | Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] |
| 0mer | - | 43,9 | 20,0 | 6,8 | -1,5 | 6,8 | -1,6 | - | - | - | - | - | - | 2,6 | -1,4 | -1,0 | 1,8 |
| 1mer | **28a** | 46,8 | 20,0 | 6,8 | -1,5 | 6,8 | -1,6 | 46,7 | 20,0 | 7,1 | -0,8 | 7,1 | -2,0 | 7,0 | -1,5 | 0,1 | 0,6 |
| 2mer | **28b** | 48,1 | 19,9 | 3,2 | 7,2 | 2,8 | 1,6 | 48,0 | 20,0 | 3,5 | 8,0 | 3,4 | 6,0 | 3,2 | 5,7 | 0,3 | 3,2 |
| 3mer | **28c** | 49,5 | 20,1 | 1,7 | -0,1 | 1,8 | 0,1 | 49,4 | 19,9 | 1,8 | 1,1 | 1,8 | 2,9 | 1,8 | 1,0 | 0,1 | 1,5 |
| 4mer | **28d** | 50,5 | 20,1 | 1,1 | 6,3 | 1,2 | 7,6 | 50,4 | 20,0 | 1,3 | 7,8 | 1,3 | 7,7 | 1,2 | 7,4 | 0,1 | 0,8 |
| 5mer | **28e** | 51,8 | 20,1 | 1,9 | 6,9 | 2,0 | 9,2 | 51,9 | 20,0 | 2,0 | 6,8 | 2,0 | 7,1 | 2,0 | 7,5 | 0,1 | 1,2 |
| 6mer | **28f** | 53,1 | 20,0 | 3,7 | 2,5 | 3,7 | 3,6 | 53,2 | 20,0 | 3,9 | 3,4 | 3,9 | 4,8 | 3,8 | 3,6 | 0,1 | 1,1 |
| 7mer | **28g** | 54,6 | 19,9 | 3,2 | 3,9 | 3,2 | 2,8 | 54,7 | 20,0 | 3,2 | 1,1 | 3,3 | 2,1 | 3,2 | 2,5 | 0,1 | 1,4 |
| 8mer | **28h** | 55,6 | 19,9 | 2,1 | 4,3 | 2,2 | 7,7 | 53,5 | 20,0 | 2,2 | 8,6 | 2,2 | 6,6 | 2,2 | 6,8 | 0,1 | 2,2 |
| 9mer | **28i** | 57,0 | 20,0 | 5,8 | 4,7 | 6,0 | 6,2 | 57,0 | 19,9 | 6,0 | 5,2 | 6,1 | 5,7 | 6,0 | 5,5 | 0,1 | 0,7 |
| 10mer | **28j** | 58,1 | 20,1 | 3,1 | 3,4 | 3,1 | 4,2 | 58,1 | 19,9 | 3,3 | 3,6 | 3,3 | 3,0 | 3,2 | 3,6 | 0,1 | 0,6 |
| 11mer | **28k** | 59,4 | 19,9 | 2,6 | 7,8 | 2,6 | 5,8 | 59,4 | 20,0 | 2,7 | 7,0 | 2,6 | 7,0 | 2,6 | 6,9 | 0,0 | 1,0 |
| 12mer | **28l** | 60,6 | 19,9 | 0,1 | 51,7 | 0,1 | -24,1 | 60,5 | 20,0 | 0,1 | 8,7 | 0,1 | 5,6 | 0,1 | 10,5 | 0,0 | 37,9 |
| 13mer | **28m** | 62,0 | 20,0 | 2,5 | 9,5 | 2,5 | 10,1 | 62,0 | 20,1 | 2,5 | 9,5 | 2,5 | 10,2 | 2,5 | 9,8 | 0,0 | 0,4 |
| 14mer | **28n** | 63,0 | 20,0 | 2,3 | 10,8 | 2,4 | 11,9 | 63,0 | 19,9 | 2,4 | 11,6 | 2,4 | 12,4 | 2,4 | 11,7 | 0,1 | 0,8 |
| 15mer | **28o** | 64,4 | 20,0 | 5,4 | 1,8 | 5,4 | 1,4 | 64,4 | 20,0 | 5,5 | 2,3 | 5,5 | 1,8 | 5,5 | 1,8 | 0,0 | 0,5 |
| 16mer | **28p** | 65,6 | 20,1 | 3,0 | 3,1 | 3,0 | 3,0 | 65,7 | 19,8 | 3,2 | 2,9 | 3,1 | 3,1 | 3,1 | 3,0 | 0,1 | 0,1 |
| 17mer | **28q** | 66,9 | 20,0 | 4,5 | 3,0 | 4,1 | 4,0 | 66,9 | 20,0 | 4,4 | 4,5 | 4,4 | 3,9 | 4,3 | 3,8 | 0,2 | 0,7 |
| 18mer | **28r** | 68,1 | 19,9 | 2,6 | 6,1 | 2,6 | 7,7 | 68,1 | 20,1 | 4,3 | 2,4 | 2,7 | 3,4 | 3,0 | 4,9 | 0,8 | 2,6 |
| 19mer | **28s** | 69,4 | 20,0 | 2,1 | 8,2 | 2,0 | 6,8 | 69,5 | 20,2 | 2,1 | 8,4 | 2,0 | 3,4 | 2,0 | 6,7 | 0,1 | 2,5 |
| 20mer | **28t** | 70,5 | 20,0 | 1,5 | 5,1 | 1,5 | 3,4 | 70,4 | 19,9 | 1,6 | 2,8 | 1,5 | -2,1 | 1,5 | 2,3 | 0,0 | 3,6 |

**Tab. 8-11**: Auswertung des Epoxidationsversuches

### 8.1.10 Eichgerade zur Bestimmung der Kopplungsumsätze (III-NOR-002)

Es wurden zweimal in je einem 100 ml Messkolben 200,0 mg Fmoc-*(S)*-Leucin eingewogen (M = 353,4 g/mol; $5{,}659 \cdot 10^{-4}$ mol) und mit 10 ml Piperidin (20% in DMF) 10 min geschüttelt. Die Lösung trübte dabei weißlich ein. Die Ansatz wurde mit DMF auf 100 ml aufgefüllt und anschließend filtriert. Die Massenkonzentration dieser Stammlösung betrug m = 2,000 g/l Fmoc-*(S)*-Leucin, die molare Konzentration $5{,}659 \cdot 10^{-3}$ mol/l. Aus beiden Stammlösungen wurden via Messpipette sukzessive 1 bis 5 ml abgenommen und in 100 ml Messkolben mit DMF auf 100 ml verdünnt. Es wurden die UV-Absorptionen beider Reihen bei $\lambda$ = 301 nm, T = 20°C und einer Schichtdicke von d = 1,0 cm gegen DMF als Blank gemessen.

| Probe Nr | Volumen [ ml] | Konzentration [mol/l] | Extinktion [Absorptionseinheiten] | |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 0 | 0,000 | 0,0000 | 0,0000 |
| 1 | 1 | $5{,}659 \cdot 10^{-5}$ | 0,3553 | 0,3629 |
| 2 | 2 | $1{,}131 \cdot 10^{-4}$ | 0,7753 | 0,6947 |
| 3 | 3 | $1{,}698 \cdot 10^{-4}$ | 1,2358 | 1,1476 |
| 4 | 4 | $2{,}264 \cdot 10^{-4}$ | 1,6636 | 1,5975 |
| 5 | 5 | $2{,}830 \cdot 10^{-4}$ | 2,2716 | 2,1121 |

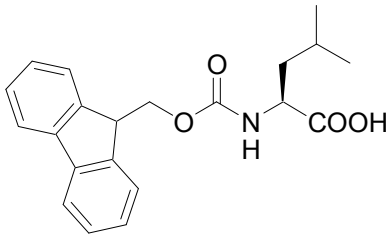
**Tabelle 8-12**: Konzentrationsreihe zur Erstellung der Eichgeraden.

Daraus ergab sich eine Regressionsgerade der Gleichung: E = 7634,3·c-0,0699

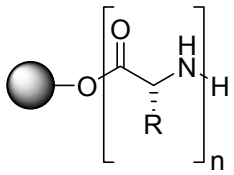
Zur Bestimmung der Konzentration c aus der Extinktion E der Probelösungen wurde als Umkehrfunktion ermittelt: c = (E + 0,0699) / 7634,3

## 8.1.11 Synthese von Leucin-Oligomeren an Wang-Harz (III-NOR-005)

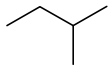
### 8.1.11.1 Synthese der Peptide[122]




**75**

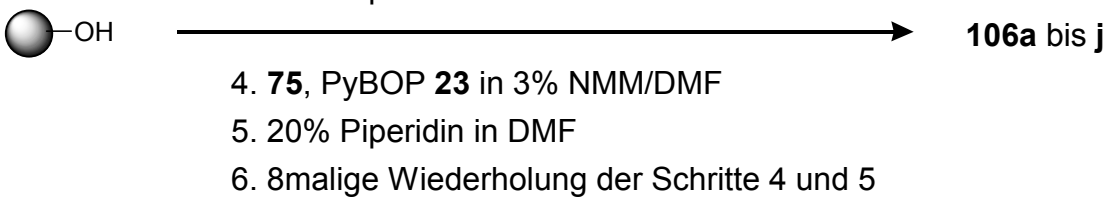



R=



n= 1 bis 10

**106c** bis **j**




Es wurden 10 x 1,000 g Wang-Harz (Hersteller: Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) in zehn MacroKans® in einem 500 ml-Rundkolben in Dichlormethan vorgelegt und zwei Stunden gequollen.

1. Kuppeln der ersten Peptidbindung: Nach dem Ablassen der Quellflüssigkeit wurden zu den 10 Macrocans mit 2,5 mmol OH-Funktionen 50 ml Dichlormethan, 631,0 mg Diisopropylcarbodiimid **24** (2,0 eq), 675,6 mg Hydroxybenzotriazol (2,0 eq), 61,1 mg Dimethylaminopyridin (0,2 eq) und 1767,1 mg Fmoc-*(S)*-Leucin (2,0 eq) zugegeben. Es wurde 2 h auf dem Schütteltisch geschwenkt. Danach wurde die Lösung abgelassen, mit Dichlormethan gewaschen und die erste Kopplungsprozedur einmal wiederholt, um alle OH-Funktionen des Harzes reagieren zu lassen. Es wurde anschließend auf DMF umgequollen.

2. Abspalten: Es wurde anschließend mit 50 ml Piperidin (20% in DMF) versetzt und 20 min geschüttelt. Das Piperidin wurde abgelassen und gesammelt und anschließend 5mal mit je 10 ml DMF gewaschen und diese Waschlösungen mit der Piperidin-Lösung vereinigt und auf 250 ml mit DMF aufgefüllt. Von diesen Lösungen wurde dann jeweils 1 ml entnommen und auf 100 ml im Messkolben mit DMF aufgefüllt. Diese Lösungen

wurden UV-spektroskopisch gegen DMF als Blank bei $\lambda$ = 301 nm und d = 1,0 cm zur Umsatzbestimmung gemessen (**Tab 8-13**). Es wurde Eichgerade 8.1.10 verwendet.

3. Kuppeln der übrigen Schritte 2 bis 10 : Es wurden je 176,7 mg Fmoc-*(S)*-Leucin **75** (M = 353,41 g/mol; $5{,}00 \cdot 10^{-4}$ mol, 2,00 eq) sowie 270,1 mg PyBOP (1-Benzotriazolyltripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat, M=520,4 g/mol; $5{,}00 \cdot 10^{-4}$ mol, 2,00 eq) pro Can und 50 ml N-Methylmorpholin (DMM 3% in DMF) zugefügt. Es wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde fünfmal mit je 10 ml DMF gewaschen.

4. Abspalten der Schutzgruppe nach den übrigen Kopplungsschritten: wie Punkt 2.

Nach dem dritten Kopplungsschritt wurde erstmalig ein Can mit dem fertiggestellten Peptid entnommen, dann in allen folgenden sukzessive je ein weiteres, so dass sich alle Oligiomere vom *(S)*-Leucin-Trimer bis -Dekamer ergaben.

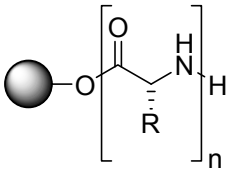
| Schritt | Menge | | Einwaage Fmoc-*(S)*-Leucin | | Einwaage PyBOP | | Extinktion | Umsatz |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cans | Harz [mmol] | [mg] | [mmol] | [mg] | [mmol] | [AU] | [%] |
| | | | | | | | | |
| 1a | 10 | 2,500 | 1781,4 | 5,041 | * | * | - | - |
| 1b | 10 | 2,500 | 1785,0 | 5,051 | ** | ** | 0,7002 | 100,9 |
| 2 | 10 | 2,500 | 1768,5 | 5,004 | 2601,8 | 5,000 | 0,7005 | 100,9 |
| 3 | 10 | 2,500 | 1795,3 | 5,080 | 2605,8 | 5,007 | 0,6977 | 100,5 |
| 4 | 9 | 2,250 | 1589,0 | 4,496 | 2345,8 | 4,508 | 0,6156 | 99,8 |
| 5 | 8 | 2,000 | 1423,8 | 4,029 | 2079,8 | 3,997 | 0,5325 | 98,6 |
| 6 | 7 | 1,750 | 1251,1 | 3,540 | 1825,4 | 3,508 | 0,4622 | 99,6 |
| 7 | 6 | 1,500 | 1061,1 | 3,003 | 1563,5 | 3,004 | 0,3788 | 98,0 |
| 8 | 5 | 1,250 | 885,2 | 2,505 | 1308,5 | 2,514 | 0,3011 | 97,2 |
| 9 | 4 | 1,000 | 705,2 | 1,995 | 1040,3 | 1,999 | 0,2232 | 96,0 |
| 10 | 3 | 0,750 | 532,0 | 1,505 | 781,0 | 1,501 | 0,1555 | 98,4 |

**Tab. 8-13**: Die Ausbeute der einzelnen Kopplungsschritte zum Aufbau von *(S)*-Leucin-Oligomeren an Wang-Harz. Der erste Schritt wurde zweimal durchgeführt, die Abspaltung der Fmoc-Gruppe jedoch nur nach dem zweiten Durchlauf.

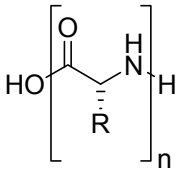
* als Kopplungsreagenz dienten: Diisopropylcarbodiimid **24**: 641,0 mg, Hydroxybenzotriazol: 676,0 mg, Dimethylaminopyridin: 62,0 mg; es wurde nicht entschützt.

**als Kopplungsreagenz dienten: Diisopropylcarbodiimid **24**: 641,0 mg, Hydroxybenzotriazol: 681,0 mg, Dimethylaminopyridin: 62,8 mg.

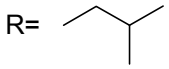
8.1.11.2 Abspaltung und Isolierung der Peptide



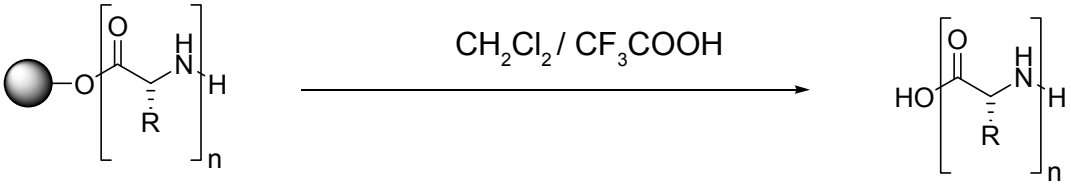
**106c** bis **j**



**29c** bis **j**



n= 3 bis 10




**106c** bis **j** **29c** bis **j**

Zur Abspaltung der Peptide vom Wang-Harz-Träger wurden die in MacroKans® befindlichen Wang-Harz-gebundenen Peptide **106c** bis **j** in je einem 50 ml Rundkolben mit Glasstopfen dreimal mit je 25 ml Dichlormethan gewaschen, um anhaftendes DMF zu beseitigen. Danach wurden je 15 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Trifluoressigsäure (1:1) zugegeben und zwei Stunden bei Raumtemperatur auf dem Schütteltisch geschwenkt.

Nach den zwei Stunden Reaktionszeit wurde die Lösung in einen 500 ml Rundkolben dekantiert, das MacroKan® mit dem darin befindlichen Harz fünfmal mit je 10 ml Dichlormethan gewaschen. Die Waschlösungen wurden mit der jeweiligen Reaktionslösung vereinigt und der Kolbeninhalt mit Diethylether auf 500 ml aufgefüllt. Sofort nach Zugabe wurde im Falle der Tetra- bis Dekamere ein gelartiger, farbloser Niederschlag sichtbar, der sich innerhalb von 24 Stunden bei 0°C langsam setzte. Im Falle des Trimers wurde keine Fällung erkennbar.

Die Fällungen wurden mittels Nutsche und Blaubandfilter abfiltriert und auf dem Filter dreimal mit je 10 ml Diethylether aufgeschlämmt und gewaschen. Danach wurden die Peptide im Vakuum bei 40°C getrocknet und anschließend bei -10°C gelagert.

Die Ausbeuten hingen deutlich von der Kettenlänge des Peptides ab und erklären sich aus der Löslichkeit der Peptide in der Ether-Dichlormethan-Trifluoressigsäure-Mischung.

| Oligomer | Ausbeute (theoretisch) | Ausbeute (praktisch) | |
|---|---|---|---|
| 3mer | 89,4 mg | 0,0 mg | 0 % |
| 4mer | 117,7 mg | 37,2 mg | 32 % |
| 5mer | 146,0 mg | 81,0 mg | 55 % |
| 6mer | 174,2 mg | 114,3 mg | 83 % |
| 7mer | 202,5 mg | 165,2 mg | 82 % |
| 8mer | 230,8 mg | 210,3 mg | 91 % |
| 9mer | 259,1 mg | 243,8 mg | 94 % |
| 10mer | 287,4 mg | 266,0 mg | 93 % |

8.1.11.3 Massenspektrometrische Untersuchung der Peptide

Die massenspektrrometrische Untersuchung der erzeugten Peptide im Vergleich zu käuflichem *(S)*-Leucin **29a** (Hersteller: Merck) sowie *(S)*-Leucin-Dimer **29b** und -Trimer **29c** (Hersteller: Bachem) mittels MS-ESI zeigte folgende Signale:

*(S)*-Leucin: m/z = 132 $(M+H)^+$, 263 Dimer aus $(M+M+H)^+$

[*(S)*-Leucin]$_2$: m/z = 245 $(M+H)^+$, 358 (trimerisiertes Leucin + $H^+$), 489 (Dimer aus $M+M+H^+$)

[*(S)*-Leucin]$_3$: m/z = 227 $(M+H - H_2O)^+$, 358 $(M+H)^+$, 715 (Dimer aus $M+M+H^+$)

[*(S)*-Leucin]$_4$: m/z = 245 (Leucin-Dimer + H)$^+$, 471 $(M+H)^+$, 548 (Leucin-Pentamer + $H^+$), 941 Dimer aus $(M+M+H)^+$

[*(S)*-Leucin]$_5$: m/z = 471 (Leucin-Tetramer + H)$^+$, 584 $(M+H)^+$, 697 (Leucin-Hexamer + $H^+$), 1054 (Dimer aus M + Leucin-Tetramer + $H^+$), 1167 Dimer aus $(M+M+H)^+$, 1280 (Dimer aus M + Leucin-Hexamer + $H^+$)

[*(S)*-Leucin]$_6$: m/z = 471 (Leucin-Tetramer + H)$^+$, 584 (Leucin-Pentamer+H)$^+$, 697 (M + $H^+$), 1167 Dimer aus (2 Leucin-Pentameren +H)$^+$, 1280 (Dimer aus M + Leucin-Pentamer + $H^+$) 1393 (Dimer aus $M+M^+$) 1507 (Dimer aus M + Leucin-Heptamer)

[*(S)*-Leucin]$_7$: m/z = 471 (Leucin-Tetramer + H)$^+$, 584 (Leucin-Pentamer+H)$^+$, 697 (Leucin-Hexamer+ $H^+$), 810 (M + $H^+$), 1280 (Dimer aus Leucin-Pentamer und Hexamer), 1393 (Dimer aus Dimer aus Leucin-Hexamer$^+$) 1506 (Dimer aus M + Leucin-Hexamer

mer), 1619 (Dimer aus M+$M^+$)

[(S)-Leucin]$_8$: m/z = 471 (Leucin-Tetramer + H)$^+$, 584 (Leucin-Pentamer + H)$^+$, 697 (Leucin-Hexamer+ $H^+$), 810 (Leucin-Heptamer + $H^+$), 923 (M + $H^+$),1036 (Leucin-Nonamer + H),1280 (Dimer aus Leucin-Pentamer und Hexamer), 1393 (Dimer aus Dimer aus Leucin-Hexamer$^+$), 1506 (Dimer aus Leucin-Heptamer und Leucin-Hexamer),1620 (Dimer aus Leucin-Heptamer + $H^+$) 1733 (Dimer aus M + Leucin-Heptamer), 1845 (Dimer aus $M^+$+$M^+$), 1959 (Dimer aus $M^+$ + Leucin-Nonamer)

[(S)-Leucin]$_9$: m/z = 227 (Leucin-Trimer - 56 (Isobuten)), 358 (Leucin-Trimer + H), 471 (Leucin-Tetramer + H)$^+$, 584 (Leucin-Pentamer+H)$^+$, 697 (Leucin-Hexamer+ $H^+$), 810 (Leucin-Heptamer + $H^+$), 923 (Oktamer + $H^+$), 1036 (M + $H^+$),1149 (Leucin-Dekamer + $H^+$) , 1280 (Dimer aus Leucin-Pentamer und Hexamer), 1393 (Dimer aus Leucin-Hexamer$^+$), 1506 (Dimer aus Leucin-Heptamer und -Hexamer), 1620 (Dimer aus Leucin-Heptamer + $H^+$) 1732 (Dimer aus Leucin-Heptamer und -Oktamer), 1846 (Dimer aus zwei Leucin-Oktamer+$H^+$), 1960 (Dimer aus Leucin-Oktamer + -Nonamer + $H^+$)

[(S)-Leucin]$_{10}$: m/z = 199 (Leucin-Trimer - 2·56 (Isobuten) - 28 (Ethen) -18 ($H_2O$) 227 (Leucin-Trimer - 2·56 (Isobuten) - 18 ($H_2O$)), 340 (Leucin-Tetramer -2· 56 (Isobuten) - 18 ($H_2O$)), 358 (Leucin-Trimer + H), 453 (Leucin-Pentamer- 2·56 (Isobuten) - 18 ($H_2O$)), 471 (Leucin-Tetramer + H)$^+$, 566 (Leucin-Hexamer - 2· 56 (Isobuten) - 18 ($H_2O$)), 593 ((Leucin-Hexamer - 2·56 (Isobuten) - 18 ($H_2O$)), 566 (Leucin-Hexamer - 56 (Isobuten)), 584 (Leucin-Pentamer+H)$^+$, 679 (Leucin-Heptamer - 2·56 (Isobuten) - 18 ($H_2O$)) 697 (Leucin-Hexamer+ $H^+$), 792 (Leucin-Oktamer - 2· 56 (Isobuten) - 18 ($H_2O$)), 810 (Leucin-Heptamer +$H^+$), 905 (Leucin-Nonamer - 2· 56 (Isobuten) - 18 ($H_2O$)), 923 (Leucin-Oktamer + $H^+$), 1018 (Leucin-Dekamer - 2· 56 (Isobuten) - 18 ($H_2O$)) 1036 (Leucin-Nonamer + H),1149 (M + H), 1262 (Leucin-Undekamer+H), 1393 (Dimer aus Leucin-Heptamer$^+$), 1506 (Dimer aus Leucin-Heptamer und Leucin-Hexamer),1619 (Dimer aus Leucin-Heptamer) 1732 (Dimer aus M + Leucin-Heptamer und Oktamer), 1846 (Dimer aus zwei Leucin-Oktamer+$H^+$), 1960 (Dimer aus Leucin-Oktamer + Leucin-Nonamer + $H^+$)

### 8.1.11.4 CD-spektrometrische Untersuchung der Peptide

Zur Analyse der *(S)*-Leucin-Oligomere **29a** bis **j** wurden jeweils 5,0 mg des Peptids in 5 ml bidestilliertem Wasser gelöst. Diese Lösung wurde dann bei 20°C und einer Schichtdicke von d = 1 mm zwischen 183 nm (Absorptionsgrenze) und 280 nm (Ende des Bereiches, in dem signifikante Peptid-Absorptionen auftreten) untersucht. Der Versuch, Spektren in Natronlauge oder Dichlormethan aufzunehmen, scheiterte an der starken Absorption dieser Lösungsmittel. So steigerte sich die Absorption in Natronlauge (1%, 5%, 10%) bereits ab 210 nm zur Undurchsichtigkeit und sperrte den gesamten kurzwelligeren Bereich aus. In Dichlormethan ergab sich eine ähnliche Absorptionskante bei 220 nm; die jeweils jenseits dieser Grenzen gemessenen Kurven waren aussagelos.

*(S)*-Leucin: Maximum bei 210 nm.

*(S)*-Leucin$_2$: Minimum bei 210 nm.

*(S)*-Leucin$_3$: Minimum bei 200 nm.

*(S)*-Leucin$_4$: Minimum bei 192 nm, Plateau bei 200 nm, Maximum bei 230 nm.

*(S)*-Leucin$_5$: Minimum bei 192 nm, Maximum bei 210 nm, Minimum bei 225 nm.

*(S)*-Leucin$_6$: Maximum bei 200 nm, Minimum bei 220 nm.

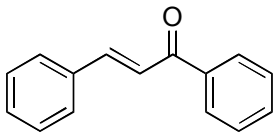
*(S)*-Leucin$_7$: Maximum bei 200 nm, Minimum bei 220 nm.

*(S)*-Leucin$_8$: Maximum bei 200 nm, Minimum bei 220 nm.

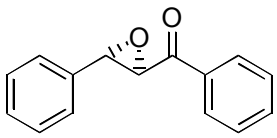
*(S)*-Leucin$_9$: Maximum bei 200 nm, Minimum bei 220 nm.

*(S)*-Leucin$_{10}$: Minimum bei 220 nm.

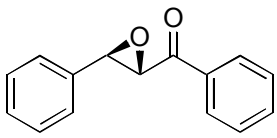
### 8.1.12 Epoxidation mit freien Leucin-Oligomeren (III-NOR-008)



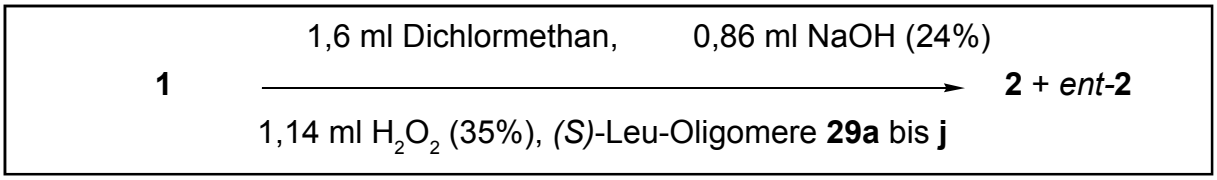
**1**



**2**



*ent*-**2**




Zur Bestimmung von Umsatz und Enantioselektivität der Epoxidation von Chalkon **1** zu Chalkonepoxid **2** und *ent*-**2** wurden die freien Oligomere des *(S)*-Leucins der Länge 3 bis 10 , **29c** bis **j**, bei identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Zur Komplettierung der Reihe wurden *(S)*-Leucin **29a** (Hersteller: Merck) sowie *(S)*-Leucin-Dimer **29b** und -Trimer **29c** (Hersteller: Bachem) mit berücksichtigt. Es wurde nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* verfahren.

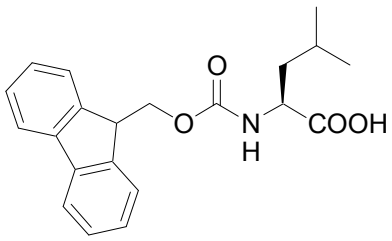
Wie sich im Rahmen dieser Versuchsreihe herausstellte (**Tab. 8-14**), sind die freien *(S)*-Leucin-Oligomere am dem Pentamer schwach aktiv (Umsatz < 10 Prozent) und zeigen ab dem Dekamer deutlichen Umsatz (Umsatz > 10 Prozent) und merkliche Enantioselektivität (EE > 50 %).

| Lauf | | | Lauf 1 | | Messung 1-1 | | Messung 1-2 | | Messung 1-3 | | Lauf 2 | | Messung 2-1 | | Messung 2-2 | | Mittelwerte | | Fehler | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Soll | Einwaage | | | | | | | | Einwaage | | | | | | | | [+/-] | [+/-] |
| **Oligomer** | Nr. | **Peptid** | **Peptid** | **Chalkon** | **Umsatz** | **ee** | **Umsatz** | **ee** | **Umsatz** | **ee** | **Peptid** | **Chalkon** | **Umsatz** | **ee** | **Umsatz** | **ee** | **Umsatz** | **ee** | **Umsatz** | **ee** |
| | | [mg] | [mg] | [mg] | [%] | [%] | [%] | [%] | [%] | [%] | [mg] | [mg] | [%] | [%] | [%] | [%] | [%] | [%] | [%] | [%] |
| B | - | 0,00 | 0,0 | 39,9 | 0,5 | -1,9 | 0,3 | -1,5 | 0,4 | 1,1 | 0,0 | 40,0 | 0,5 | -2,1 | - | - | 0,4 | -1,1 | 0,1 | 1,6 |
| 1mer | **29a** | 2,87 | 2,9 | 39,7 | 0,6 | 0,1 | 0,5 | 0,2 | 0,7 | -5,5 | 2,8 | 40,1 | 0,7 | -1,6 | 0,6 | -1,3 | 0,6 | -1,6 | 0,1 | 2,8 |
| 2mer | **29b** | 5,35 | 5,4 | 39,9 | 0,4 | 2,0 | 0,5 | -8,4 | 0,4 | 4,3 | 5,4 | 39,9 | 0,5 | -3,6 | 0,5 | -2,0 | 0,4 | -1,5 | 0,0 | 6,4 |
| 3mer | **29c** | 7,83 | 7,8 | 40,1 | 1,7 | -1,3 | 1,5 | -2,8 | 1,7 | -4,3 | 7,8 | 39,8 | 1,5 | -2,7 | 1,6 | -6,9 | 1,6 | -3,6 | 0,1 | 2,8 |
| 4mer | **29d** | 10,31 | 10,2 | 40,4 | 0,7 | -6,3 | 1,0 | 1,5 | 0,8 | -2,8 | 10,3 | 40,1 | 0,9 | -0,3 | 0,8 | 1,3 | 0,9 | -1,3 | 0,1 | 3,9 |
| 5mer | **29e** | 12,79 | 12,9 | 39,8 | 1,7 | 14,6 | 1,7 | 16,8 | 1,8 | 8,9 | 12,8 | 40,2 | 2,2 | 9,4 | 1,8 | 10,7 | 1,9 | 12,1 | 0,2 | 4,0 |
| 6mer | **29f** | 15,26 | 15,3 | 40,3 | 4,8 | 12,1 | 4,9 | 11,8 | 4,8 | 11,1 | 15,3 | 40,0 | 4,9 | 11,0 | 4,9 | 11,4 | 4,9 | 11,5 | 0,1 | 0,5 |
| 7mer | **29g** | 17,74 | 17,8 | 39,8 | 4,2 | 11,2 | 4,2 | 11,9 | 4,3 | 9,0 | 17,8 | 40,1 | 4,1 | 13,1 | - | - | 4,2 | 11,3 | 0,1 | 2,0 |
| 8mer | **29h** | 20,22 | 20,2 | 40,1 | 5,5 | 13,5 | 5,6 | 12,3 | 5,4 | 12,7 | 20,2 | 40,0 | 5,5 | 13,1 | 5,2 | 14,6 | 5,4 | 13,3 | 0,2 | 1,1 |
| 9mer | **29i** | 22,70 | 22,7 | 40,0 | 7,8 | 39,4 | 8,1 | 40,2 | 7,9 | 39,3 | 22,7 | 39,9 | 8,3 | 37,4 | 7,9 | 39,2 | 8,0 | 39,1 | 0,2 | 1,4 |
| 10mer | **29j** | 25,18 | 25,1 | 40,6 | 12,3 | 56,5 | 13,3 | 55,2 | 12,9 | 57,1 | 25,2 | 39,9 | 13,2 | 55,4 | - | - | 12,9 | 56,0 | 0,5 | 1,0 |

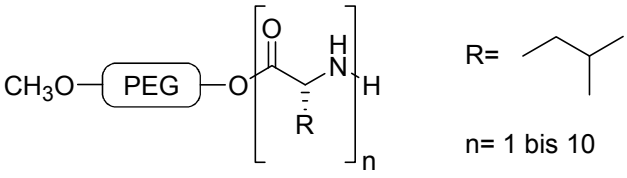
**Tab. 8-14**: Auswertung des Epoxidationsversuches. „B“ steht für Blindprobe ohne Katalysator. B bezeichnet die Blindprobe zum Vergleich

## 8.1.13 Synthese von $PEG_{5000}$-gebundenen Leucin-Oligomeren

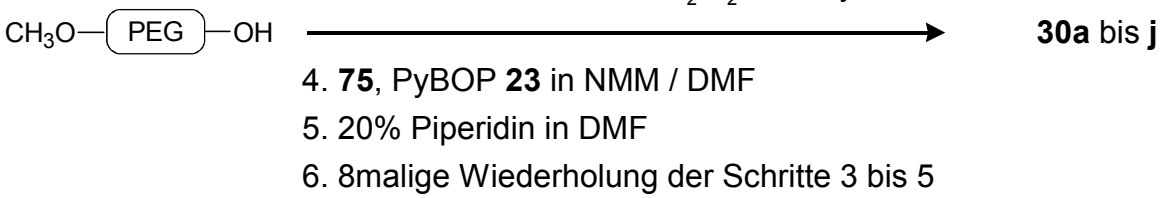
### 8.1.13.1 Synthese der $PEG_{5000}$-gebundenen Leucin-Oligomere[162, 163] (II-NOR-082)




**75**




**30a** bis **j**




In einem 1000 ml-Erlenmeyerkolben wurden 10,0 g Monomethoxy-Polyethylenglycol-5000 (M = 5000 g/mol) in 100 ml einer Mischung aus Dichlormethan und N-Methylmorpholin-Lösung (3%ig in DMF) im Verhältnis 1:2 gelöst.

1. Erste Kopplung: Die farblose, klare Lösung wurde mit 825,0 mg Dicyclohexylcarbodiimid **25** (M = 206,3 g/mol) und 1413,0 mg Fmoc-*(S)*-Leucin **75** (M = 353,4 g/mol), jeweils 2 eq, versetzt. Es wurde auf dem Schütteltisch langsam umschwenken lassen. Schon nach 15 Minuten fielen farblose, nadelförmige Kristalle des Dicyclohexylharnstoffs aus. Nach zwei Stunden wurde filtriert, der Rückstand verworfen und durch Auffüllen des Filtrats mittels Diethylether auf 1000 ml das entstandene Monomethylether-PEG-Fmoc-*(S)*-Leucin-Monomer ausgefällt. Es entsteht als farbloser, voluminöser Niederschlag, der sich rasch setzt.

2. Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe: Das Kristallisat wurde in 50 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 50 ml Piperidin (20% in DMF) versetzt, um die Fmoc-Schutz-

gruppe abzuspalten. Nach 30 Minuten wurde erneut mit Ether auf 1000 ml aufgefüllt, worauf ein weißer, voluminöser Niederschlag des Monomethylether-PEG-*(S)*-Leucin-Monomers ausfiel. Dieser wurde einmal durch Lösen in 100 ml Dichlormethan und Fällen durch Zugabe von Diethyether auf 1000 ml umkristallisiert. Dieser Schritt ist wichtig, um anhaftendes bzw. im Kristallisat eingeschlossenes Piperidin quantitativ zu entfernen, da es im nächsten Kopplungsschritt anstelle des N-Terminus des Oligomers reagiert.

3. Kopplungschritte zwei bis zehn: Es wurde nun auf PyBOP **23** als Kopplungsreagenz zurückgegriffen. Es wurden je rund 2080,0 mg PyBOP, und 1413,0 mg Fmoc-*(S)*-Leucin, jeweils 2 eq, eingesetzt.

4. Abspaltungsschritte zwei bis zehn: wie 2

Nach jedem Schritt wurde eine Probe von etwa 300 mg Umfang des jeweiligen PEG-gebundenen *(S)*-Leucin-Oligomers entnommen und für Katalyseexperimente und NMR-Kontrolle bereitgestellt. Alle Einwaagen und Entnahmen dokumentiert **Tab. 8-15**.

| Schritt | Einwaage | | Einwaage Fmoc-*(S)*-Leucin | | Einwaage PyBOP | | entnommene Probe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [mg] | [mmol] | [mg] | [mmol] | [mg] | [mmol] | [mg] |
| 1 | 10000,0 | 1,9557 | 1413,0 | 3,9983 | * | - | 310,0 |
| 2 | 9100,0 | 1,7412 | 1401,0 | 3,9643 | 2081 | 3,9996 | 340,0 |
| 3 | 8350,0 | 1,5638 | 1400,0 | 3,9615 | 2000 | 3,8439 | 280,0 |
| 4 | 7680,0 | 1,4085 | 1300,0 | 3,6786 | 1900 | 3,6517 | 210,0 |
| 5 | 7210,0 | 1,2954 | 1300,0 | 3,6786 | 1900 | 3,6517 | 210,0 |
| 6 | 6610,0 | 1,1639 | 1340,0 | 3,7917 | 1982 | 3,8093 | 290,0 |
| 7 | 5810,0 | 1,0031 | 1421,0 | 4,0209 | 1982 | 3,8093 | 210,0 |
| 8 | 5320,0 | 0,9009 | 1305,0 | 3,6927 | 1920 | 3,6902 | 230,0 |
| 9 | 4820,0 | 0,8009 | 1300,0 | 3,6786 | 1870 | 3,5941 | 420,0 |
| 10 | 4300,0 | 0,7013 | 1300,0 | 3,6786 | 1800 | 3,4595 | 4100,0 |

**Tab. 8-15**: Die Einwaagen zu den einzelnen Kopplungsschritten zum Aufbau von *(S)*-Leucin-Oligomeren an Monomethoxy-Polyethylenglycol-5000.

* als Kopplungsreagenz dienten 825,2 mg (2,0 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid **25**.

Die $^1$H-NMR-Spektren lassen im Falle reinen $CH_3$-O-PEG-OH neben einem sehr starken Singulett der $CH_2$-Einheiten ($\delta$ = 3,6) ein kleines Singulett der $CH_3$-Funktion erkennen ($\delta$ = 3,4) . Nach dem Koppeln mit Fmoc-*(S)*-Leucin erscheinen im Spektrum die zusätzlichen Signale. Anhand des Dubletts bei ca. 0,95 ppm ($CH_3$-Gruppen der Alkyl-

Seitenkette im Leucin) konnte durch Intensitätsvergleich mit den Methyl-Signal des PEG-Ethers ein Umsatz von ca. 90 Prozent nachgewiesen werden. Nach dem folgenden Abspaltungsschritt wurden die arylischen Signale der Fmoc-Gruppe nicht mehr beobachtet. Nach dem zweiten Reaktionsschritt bildeten sich pseudo-Multipletts durch Überlagerung der verschiedenen Leucin-$CH_3$-Signale, deren Intensität und Habitus den Nachweis der Kopplungserfolge ermöglichte. Leider war es etwa ab dem Pentamer nicht mehr möglich, die Signale sinnvoll zu integrieren. Auf eine weitere NMR-Kontrolle wurde daher verzichtet.

8.1.13.2 Massenspektrometrische Untersuchung der Peptide

Die Massenspektroskopische Untersuchung der erzeugten $PEG_{5000}$-gebundenen Peptide der Reihe $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_n$ mit n = 0 bis 10 wurde mittels MALDI/TOF unternommen und zeigte folgende Resultate:

$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-OH:

Das „Nullmer“ zeigte entsprechend der Molmassenverteilung ein breites Spektrum von Signalen, die mit einem Abstand von 44,06 AU auftreten. Eine gauß´sche Kurve bildet für das Signalarrangement die Envelope. Das Maximum der Hüllkurve liegt bei etwa 5033 AU. Die Signale gehen ausnahmslos nicht auf $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-OH, sondern auf [$CH_3$-O-PEG-OH - $H_2O$], also ein Alken, zurück. Verlust der Etherfunktion wurde nicht beobachtet.

**30a** $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-(S)-Leu:

Es werden drei Sätze von Signalen im Spektrum des Monomers beobachtet. Eine Signalfolge entspricht den [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-OH - $H_2O$]-Signalen; sie erklären sich als Abbaubruchstücke und lassen eine Betrachtung der Kopplungsausbeute folglich nicht zu. Das Hüllkurvenmaximum liegt bei 4900 AU, also etwas unter dem Maximum des „Nullmers“. Der zweite Satz geht auf Signale des Ursprungs [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-(S)-Leu -18] zurück, der dritte auf [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-Leu]. Mitunter liegen die Signale 1 bis 2 AU über dem erwarteten Wert, was durch Wasserstoffaduktion erklärt werden kann.

**30b** $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_2$:

Es werden drei Sätze von Signalen im Spektrum des Dimers beobachtet. Eine Signalfolge entspricht den [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_2$ -18 AU ]-Signalen. Das Hüllkurvenmaximum liegt bei 5082 AU, Der zweite Satz ist fast genauso intensiv und geht auf Signale des Ursprungs $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_2$ - 114 AU], d.h. Verlust einer Aminosäure-Einheit (!) zurück. Im Spektrum erkennt man eine leicht asymmetrische Lage der

Hüllkurve dieser Signalschar. Der dritte Satz Signale fußt auf [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_2$ - 18 AU - 2·56 AU], was dem formalen Verlust von Wasser und zwei Äquivalenten Isobuten entspricht (Alkyl-Seitenkette!).

**30c** $CH_3$-O-PEG-*(S)*-$Leu_3$:

Es werden drei Sätze Signale angetroffen. Der intensivste mit Maximum der Hüllkurve bei 5283 AU geht auf [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_3$ - 18 AU], der zweite auf [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_3$ - 18 AU - 2·56 AU] zurück. Der dritte recht schwach ausgeprägte Satz entspricht formal [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_3$ - 18 AU - 3·56 AU + 5H], womit Wasserstoffaddition nach Abbau der Alkylseitenkette vermutet werden kann.

**30d** $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_4$:

Es werden drei Sätze Signale beobachtet. Der intensivste mit Maximum der Hüllkurve bei 5441 AU geht auf [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_4$ - 18 AU], der zweite und dritte mit Maximum bei 5375 vermutlich auf [$CH_3$-O-PEG-$_{5000}$-*(S)*-$Leu_4$ - 18 AU - 2·56 AU] und [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_4$ + 4 AU] zurück; die Feinstruktur dieser Peaks läßt zwei Maxima erkennen. Der dritte recht schwach ausgeprägte Satz entspricht formal [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_3$ - 18 AU - 3·56 AU + 5H], womit Wasserstoffaddition nach Abbau der Alkylseitenkette vermutet werden kann. Ansonsten sind noch schwache, vereinzelte Signale zu erkennen, die auf Methoxy-Verlust hindeuten.

**30e** $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_5$:

Am stärksten ist die Signalserie [$CH_3$-O-PEG-*(S)*-$Leu_5$ - 18 AU - 2·56 AU] ausgeprägt mit Hüllkurvenmaximum bei 5398 AU. Eine zweite, deutlich schwächere Signalfolge mit Maximum bei ca. 5000 AU geht auf [$CH_3$-O-PEG-*(S)*-$Leu_5$ - 18 AU - 2 H] zurück, eine dritte auf [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_5$ - 18 AU - 3·56 AU]

**30f** $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_6$:

Am stärksten tritt die Signalserie [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_6$ - 18 AU - 4·56 AU] hervor mit einem Hüllkurvenmaximum bei 5326 AU. Eine zweite, deutlich schwächere Signalfolge mit Maximum bei ca. 5000 AU geht auf [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_6$ - 18 AU - 5·56 AU] zurück, eine dritte vermutlich auf [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_6$].

**30g** $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_7$:

Am stärksten tritt die Signalserie [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_7$ - 18 AU - 6·56 AU] hervor mit einem Hüllkurvenmaximum bei 5312 AU. Eine zweite, ebenfalls recht ausgeprägte

Signalfolge mit Maximum bei ca. 5000 AU geht auf [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_7$ - 18 AU] zurück, eine dritte vermutlich auf [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_6$- 18 AU - 4·56 AU].

**30h** $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_8$: Aus technischen Gründen fand keine Messung statt.

**30i** $CH_3$-O-PEG-(S)-$Leu_9$:

Das Spektrum zeichnet sich durch ausgesprochen schwache Signale im hochmolekularen Bereich ab; es ist daher wenig zu erkennen. Zu sehen sind einige Signale, die den Serien [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_5$ - 18 AU - 3·56 AU] und [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_9$ - 18 AU - 4·56 AU] zugeordnet werden können.

**30j** $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_{10}$:

Es gibt eine intensive Signalserie des Typs [$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-(S)-$Leu_{10}$ - 18 AU - 5·56 AU] und eine schwache der Art [$CH_3$-O-PEG-*(S)*-$Leu_{10}$ - 18 AU - 6·56 AU].

8.1.13.3 CD-spektrometrische Untersuchung der Peptide

Es wurden Lösungen von ca. 5 mg Peptid in 5 ml bidestilliertem Wasser hergestellt. Diese Lösungen wurden bei einer Schichtdicke von 1 mm im Bereich 183 (Absorptionsgrenze) bis 280 nm bei 20°C vermessen.

Die Spektren zeigten folgende Charakteristika:

| | |
|---|---|
| $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-OH: | Nullinie. |
| $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-Leu: | Maximum bei 215 nm. |
| $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_2$: | Maximum bei ca. 190 nm, Minimum bei 214 nm. |
| $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_3$: | Minimum bei 200 nm. |
| $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_4$: | Minimum bei 195 nm, sekundäre Minimum bei 225 nm. |
| $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_5$: | Minimum bei 200 nm, sekundäre Minimum bei 230 nm. |
| $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_6$: | Minimum bei 200 nm, Maximum bei 217, sekundäres Minimum bei 240 nm. |
| $CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_7$: | Minimum bei 200 nm, Maximum bei 217, sekundäres |

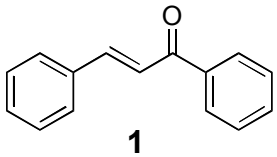
Minimum bei 230 nm .

$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_8$: Minimum bei 200 nm, Maximum bei 217, sekundäres Minimum bei 230 nml.

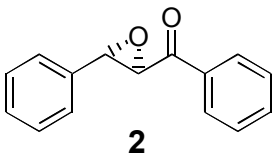
$CH_3$-O-$PEG_{5000}$-*(S)*-$Leu_{10}$: Maximum bei 200, Minimum bei 220 nm.

Die Signale sind allesamt recht schwach ausgeprägt und lassen keine eindeutige Zuordnung zu. Im Gegensatz hierzu zeichneten sich ein von Prof. Dr. C. Toniolo zur Verfügung gestelltes $PEG_{5000}$-gebundenes Pentamer des α-Methy-*(S)*-Leucins ebenso wie eine Vergleichsprobe Myoglobin durch eine eindeutige, starke helikale Signatur aus. Messfehler konnten damit ausgeschlossen werden.

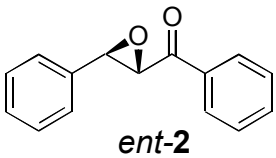
### 8.1.14 Epoxidation mit $PEG_{5000}$-gebundenen Leucin-Oligomeren (III-NOR-083)



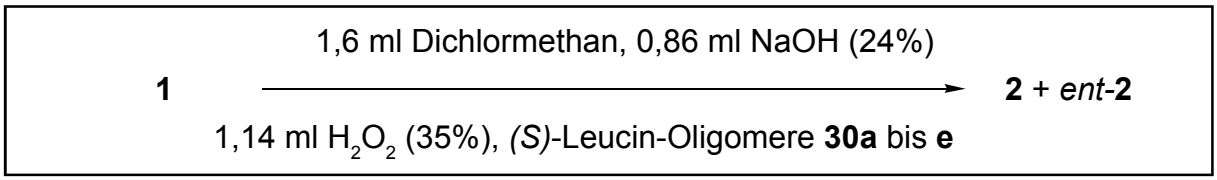
**1**



**2**



*ent*-**2**




Zur Bestimmung von Umsatz und Enantioselektivität der Epoxidation von Chalkon **1** zu Chalkonepoxid 2 und *ent*-2 wurden die $PEG_{5000}$-gebundenen Oligomere des (S)-Leucins der Länge 1 bis 10 , **30a** bis **e**, bei identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Hierzu wurde nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (8.1.3) verfahren.

Die Peptide, die zu 0,0219 mmol eingesetzt wurden, erwiesen sich als löslich in beiden flüssigen Phasen.

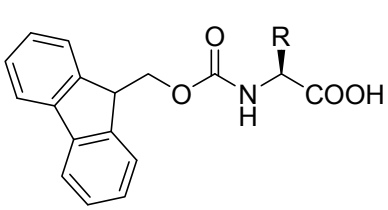
Wie sich im Rahmen dieser Versuchsreihe herausstellte (**Tab. 8-16**), sind die $PEG_{5000}$-gebundenen Oligomere mit freiem N-Terminus allesamt nur recht schwach aktiv (Umsatz < 10 Prozent), zeigen aber ab dem Pentamer eine deutliche Enantioselektivität (EE > 50 %).

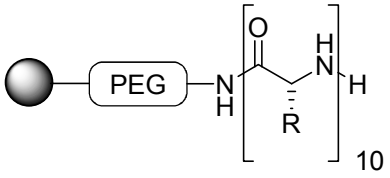
| Lauf | | | Lauf 1 | | Messung 1.1 | | Messung 1.2 | | Lauf 2 | | Messung 2.1 | | Messung 2.2 | | Mittelwerte | | Fehler | Fehler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oligomer | Nr. | Soll **Peptid** [mg] | Einwaage **Peptid** [mg] | **Chalkon** [mg] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | Einwaage **Peptid** [mg] | **Chalkon** [mg] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | [+/-] **Umsatz** [%] | [+/-] **ee** [%] |
| 0mer | - | 109,5 | 109,8 | 39,8 | 3,3 | -2,8 | 2,9 | -0,3 | 109,7 | 39,8 | 3,3 | -2,8 | 3,5 | 0,0 | 3,2 | -1,5 | 0,1 | 0,8 |
| 1mer | **30a** | 112,0 | 112,2 | 40,2 | 2,0 | -3,0 | - | - | 112,1 | 40,0 | 2,1 | 0,3 | 2,0 | -1,2 | 2,0 | -1,3 | 0,0 | 0,0 |
| 2mer | **30b** | 114,5 | 113,0 | 40,3 | 1,2 | 0,1 | 1,2 | -3,7 | 114,8 | 40,1 | 1,3 | -2,0 | 1,3 | -0,7 | 1,2 | -1,6 | 0,0 | 0,1 |
| 3mer | **30c** | 116,9 | 116,4 | 40,1 | 1,7 | 1,2 | 1,6 | -1,2 | 117,0 | 40,1 | 1,3 | 1,5 | 1,3 | 3,4 | 1,5 | 1,2 | 0,1 | 1,2 |
| 4mer | **30d** | 119,4 | 119,2 | 40,0 | 1,2 | 10,6 | 1,2 | 9,2 | 119,8 | 40,3 | 1,3 | 12,1 | 1,4 | 12,3 | 1,3 | 11,0 | 0,1 | 0,6 |
| 5mer | **30e** | 121,9 | 120,9 | 40,0 | 4,1 | 55,6 | 4,1 | 51,3 | 121,0 | 39,9 | 4,1 | 49,5 | 4,1 | 48,4 | 4,1 | 51,2 | 0,0 | 2,2 |

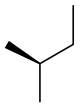
**Tab. 7-16**: Auswertung des Epoxidationsversuches. Unter „0mer“ ist Monomethoxypolyethylenglycol-5000 zu verstehen.

## 8.2 Versuche mit weiteren Aminosäure-Dekameren

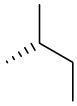
### 8.2.1 Synthese von Aminosäure-Dekameren an Tentagel-$NH_2$® [122] (IV-NOR-034)



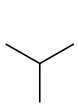
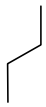




R = ,  , ,

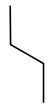
**77** **78** **79**

R = ,  , ,

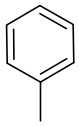
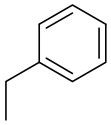
**34** **35** **36**

 ,  , ,

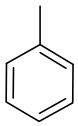
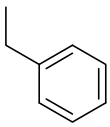
**80** **81** **82**

,  , ,

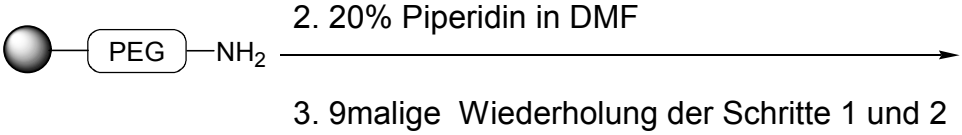
**37** **38** **39**

 , 

**83** **84**

 , 

**40** **41**




Zum Vergleich der katalytischen Eigenschaften wurden Tentagel-$NH_2$®-gebundene Dekamere von acht Aminosäuren aufgebaut. Hierzu wurden achtmal 250,0 mg Tentagel-$NH_2$® in IRORI-MacroKans® eingewogen und zum Quellen zwei Stunden in je einem 50 ml Rundkolben mit DMF geschüttelt. Danach wurde das DMF abgelassen und mit der Synthese der Peptide begonnen, indem die Peptide aus den geschützten Aminosäuren Fmoc-*(S)*-Neopentylglycin **77**, Fmoc-*(2S,3S)*-Isoleucin **78**, Fmoc-*(S)*-*tert*-Butylglycin **79**, Fmoc-*(S)*-Valin **80**, Fmoc-*(S)*-Norvalin **81**, Fmoc-*(S)*-Aminobuttersäure **82**, Fmoc-

*(S)*-Phenylglycin **83** und *(S)*-Phenylalanin **84** via Fmoc/PyBOP-Technologie parallelsynthetisch aufgebaut wurden.

1. Kuppeln: Zu jedem Can wurden 10 ml N-Methylmorpholin (NMM, 3% in DMF) zugefügt und mit 2,0 eq Fmoc-geschützter Aminosäure **77** bis **84** und PyBOP **23** versetzt (**Tab. 8-17**). Es wurde 2 h auf dem Schütteltisch geschwenkt. Danach wurde die Lösung abgelassen und dreimal mit je 20 ml DMF gewaschen.

2. Abspalten: Es wurde danach jeweils mit 10 ml Piperidin (20% in DMF) versetzt und 20 min geschüttelt. Das Piperidin wurde abgelassen und gesammelt und anschließend viermal mit je 20 ml DMF gewaschen und diese Waschlösungen mit der Piperidin-Lösung vereinigt und auf 250 ml mit DMF aufgefüllt. Diese Lösung wurde dann UV-spektroskopisch gegen DMF als Blank bei $\lambda$ = 301 nm und d = 1,0 cm gemessen. Die Auswertung erfolgte nach Eichgerade 8.1.7: E = 7749,8·c - 0,0627.

| Schritt Nr. | Harz [mmol] | Amino-säure | Einwaage Fmoc-*(S)*-Aminosäure [mg] | [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Schritt | | | | | | | | |
| **34** | 0,063 | **77** | 45,9 | 0,1250 | 66,0 | 0,1269 | 0,7108 | 99,8 |
| **35** | 0,063 | **78** | 44,2 | 0,1251 | 70,1 | 0,1348 | 0,7041 | 98,9 |
| **36** | 0,063 | **79** | 45,2 | 0,1279 | 70,0 | 0,1346 | 0,7098 | 99,7 |
| **37** | 0,063 | **80** | 43,8 | 0,1291 | 70,2 | 0,1350 | 0,7069 | 99,3 |
| **38** | 0,063 | **81** | 44,1 | 0,1299 | 65,8 | 0,1265 | 0,7114 | 99,9 |
| **39** | 0,063 | **82** | 42,0 | 0,1291 | 69,3 | 0,1332 | 0,7061 | 99,2 |
| **40** | 0,063 | **83** | 49,3 | 0,1320 | 69,7 | 0,1340 | 0,6991 | 98,3 |
| **41** | 0,063 | **84** | 48,5 | 0,1252 | 70,0 | 0,1346 | 0,7100 | 99,7 |
| 2. Schritt | | | | | | | | |
| **34** | 0,063 | **77** | 48,4 | 0,1317 | 70,0 | 0,1346 | 0,6978 | 98,1 |
| **35** | 0,063 | **78** | 47,1 | 0,1333 | 68,0 | 0,1307 | 0,7018 | 98,6 |
| **36** | 0,063 | **79** | 50,0 | 0,1415 | 68,0 | 0,1307 | 0,6980 | 98,2 |
| **37** | 0,063 | **80** | 50,0 | 0,1473 | 65,9 | 0,1267 | 0,7100 | 99,7 |
| **38** | 0,063 | **81** | 45,0 | 0,1326 | 71,3 | 0,1371 | 0,6948 | 97,7 |
| **39** | 0,063 | **82** | 46,3 | 0,1423 | 70,1 | 0,1348 | 0,7108 | 99,8 |
| **40** | 0,063 | **83** | 49,3 | 0,1320 | 69,0 | 0,1326 | 0,7089 | 99,6 |
| **41** | 0,063 | **84** | 49,0 | 0,1265 | 68,0 | 0,1307 | 0,6987 | 98,2 |
| 3. Schritt | | | | | | | | |
| **34** | 0,063 | **77** | 46,8 | 0,1274 | 69,8 | 0,1342 | 0,6978 | 98,1 |
| **35** | 0,063 | **78** | 49,3 | 0,1395 | 68,0 | 0,1307 | 0,7082 | 99,5 |
| **36** | 0,063 | **79** | 50,3 | 0,1423 | 67,0 | 0,1288 | 0,7090 | 99,6 |

**Tab. 8-17**: (Anfang) Die Ausbeute der einzelnen Kopplungsschritte.

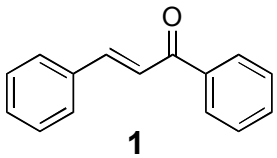
| Schritt Nr. | Harz [mmol] | Amino-säure | Einwaage Fmoc-*(S)*-Aminosäure [mg] | [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3. Schritt (Fortsetzung) | | | | | | | | |
| **37** | 0,063 | **80** | 51,0 | 0,1503 | 69,0 | 0,1326 | 0,7118 | 99,9 |
| **38** | 0,063 | **81** | 48,2 | 0,1420 | 66,0 | 0,1269 | 0,6988 | 98,3 |
| **39** | 0,063 | **82** | 52,0 | 0,1598 | 69,4 | 0,1334 | 0,7109 | 99,8 |
| **40** | 0,063 | **83** | 47,0 | 0,1259 | 70,1 | 0,1348 | 0,6999 | 98,4 |
| **41** | 0,063 | **84** | 46,3 | 0,1195 | 66,0 | 0,1269 | 0,6987 | 98,2 |
| 4. Schritt | | | | | | | | |
| **34** | 0,063 | **77** | 50,1 | 0,1363 | 70,8 | 0,1361 | 0,6998 | 98,4 |
| **35** | 0,063 | **78** | 51,0 | 0,1443 | 65,9 | 0,1267 | 0,7108 | 99,8 |
| **36** | 0,063 | **79** | 51,0 | 0,1443 | 66,9 | 0,1286 | 0,7109 | 99,8 |
| **37** | 0,063 | **80** | 52,0 | 0,1471 | 70,0 | 0,1346 | 0,7058 | 99,2 |
| **38** | 0,063 | **81** | 50,2 | 0,1479 | 69,4 | 0,1334 | 0,7180 | 100,7 |
| **39** | 0,063 | **82** | 51,0 | 0,1567 | 70,8 | 0,1361 | 0,7088 | 99,6 |
| **40** | 0,063 | **83** | 49,8 | 0,1334 | 71,0 | 0,1365 | 0,7001 | 98,4 |
| **41** | 0,063 | **84** | 50,1 | 0,1293 | 70,1 | 0,1348 | 0,7107 | 99,8 |
| 5. Schritt | | | | | | | | |
| **34** | 0,063 | **77** | 50,0 | 0,1361 | 69,0 | 0,1326 | 0,7101 | 99,7 |
| **35** | 0,063 | **78** | 51,0 | 0,1443 | 70,3 | 0,1351 | 0,7056 | 99,1 |
| **36** | 0,063 | **79** | 52,0 | 0,1471 | 69,0 | 0,1326 | 0,7098 | 99,7 |
| **37** | 0,063 | **80** | 51,0 | 0,1443 | 70,2 | 0,1350 | 0,7033 | 98,8 |
| **38** | 0,063 | **81** | 49,8 | 0,1467 | 68,8 | 0,1323 | 0,7109 | 99,8 |
| **39** | 0,063 | **82** | 50,0 | 0,1537 | 70,1 | 0,1348 | 0,7148 | 100,3 |
| **40** | 0,063 | **83** | 50,2 | 0,1344 | 67,0 | 0,1288 | 0,6999 | 98,4 |
| **41** | 0,063 | **84** | 50,1 | 0,1293 | 66,8 | 0,1284 | 0,7018 | 98,6 |
| 6. Schritt | | | | | | | | |
| **34** | 0,063 | **77** | 52,4 | 0,1426 | 71,0 | 0,1365 | 0,7115 | 99,9 |
| **35** | 0,063 | **78** | 51,0 | 0,1443 | 69,4 | 0,1334 | 0,7109 | 99,8 |
| **36** | 0,063 | **79** | 54,1 | 0,1531 | 69,3 | 0,1332 | 0,7108 | 99,8 |
| **37** | 0,063 | **80** | 51,2 | 0,1449 | 70,3 | 0,1351 | 0,7100 | 99,7 |
| **38** | 0,063 | **81** | 53,4 | 0,1573 | 71,0 | 0,1365 | 0,7199 | 101,0 |
| **39** | 0,063 | **82** | 53,0 | 0,1629 | 71,0 | 0,1365 | 0,7157 | 100,4 |
| **40** | 0,063 | **83** | 51,8 | 0,1387 | 70,0 | 0,1346 | 0,7089 | 99,6 |
| **41** | 0,063 | **84** | 50,0 | 0,1291 | 69,0 | 0,1326 | 0,7108 | 99,8 |
| 7. Schritt | | | | | | | | |
| **34** | 0,063 | **77** | 50,4 | 0,1372 | 66,0 | 0,1269 | 0,7109 | 99,8 |
| **35** | 0,063 | **78** | 50,4 | 0,1426 | 68,0 | 0,1307 | 0,7106 | 99,8 |
| **36** | 0,063 | **79** | 50,3 | 0,1423 | 67,0 | 0,1288 | 0,7044 | 99,0 |

**Tab. 8-17**: (Fortsetzung) Die Ausbeute der einzelnen Kopplungsschritte.

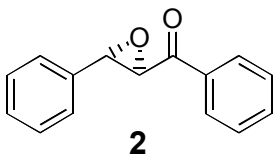
| Schritt Nr. | Harz [mmol] | Amino-säure | Einwaage Fmoc-*(S)*-Aminosäure [mg] | [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7. Schritt (Fortsetzung) | | | | | | | | |
| **37** | 0,063 | **80** | 51,0 | 0,1443 | 68,0 | 0,1307 | 0,6988 | 98,3 |
| **38** | 0,063 | **81** | 50,1 | 0,1476 | 65,4 | 0,1257 | 0,7083 | 99,5 |
| **39** | 0,063 | **82** | 55,3 | 0,1700 | 69,0 | 0,1326 | 0,6971 | 98,0 |
| **40** | 0,063 | **83** | 50,2 | 0,1344 | 65,8 | 0,1265 | 0,7109 | 99,8 |
| **41** | 0,063 | **84** | 50,1 | 0,1293 | 70,0 | 0,1346 | 0,7083 | 99,5 |
| 8. Schritt | | | | | | | | |
| **34** | 0,063 | **77** | 50,0 | 0,1361 | 70,0 | 0,1346 | 0,6971 | 98,0 |
| **35** | 0,063 | **78** | 54,0 | 0,1528 | 70,0 | 0,1346 | 0,7068 | 99,3 |
| **36** | 0,063 | **79** | 53,0 | 0,1500 | 70,0 | 0,1346 | 0,7098 | 99,7 |
| **37** | 0,063 | **80** | 51,0 | 0,1443 | 70,8 | 0,1361 | 0,7047 | 99,0 |
| **38** | 0,063 | **81** | 51,0 | 0,1503 | 71,0 | 0,1365 | 0,6985 | 98,2 |
| **39** | 0,063 | **82** | 50,0 | 0,1537 | 70,0 | 0,1346 | 0,7051 | 99,1 |
| **40** | 0,063 | **83** | 51,0 | 0,1366 | 66,0 | 0,1269 | 0,6978 | 98,1 |
| **41** | 0,063 | **84** | 50,0 | 0,1291 | 65,8 | 0,1265 | 0,6958 | 97,9 |
| 9. Schritt | | | | | | | | |
| **34** | 0,063 | **77** | 51,3 | 0,1396 | 69,7 | 0,1340 | 0,6982 | 98,2 |
| **35** | 0,063 | **78** | 51,0 | 0,1443 | 68,2 | 0,1311 | 0,7015 | 98,6 |
| **36** | 0,063 | **79** | 50,0 | 0,1415 | 64,0 | 0,1230 | 0,6899 | 97,1 |
| **37** | 0,063 | **80** | 52,1 | 0,1474 | 69,0 | 0,1326 | 0,6987 | 98,2 |
| **38** | 0,063 | **81** | 50,4 | 0,1485 | 65,0 | 0,1250 | 0,6981 | 98,2 |
| **39** | 0,063 | **82** | 53,0 | 0,1629 | 64,9 | 0,1248 | 0,6951 | 97,8 |
| **40** | 0,063 | **83** | 51,2 | 0,1371 | 69,7 | 0,1340 | 0,6988 | 98,3 |
| **41** | 0,063 | **84** | 50,8 | 0,1311 | 70,0 | 0,1346 | 0,6972 | 98,1 |
| 10. Schritt | | | | | | | | |
| **34** | 0,063 | **77** | 51,7 | 0,1407 | 70,8 | 0,1361 | 0,7055 | 99,1 |
| **35** | 0,063 | **78** | 50,9 | 0,1440 | 73,0 | 0,1403 | 0,6971 | 98,0 |
| **36** | 0,063 | **79** | 51,0 | 0,1443 | 72,0 | 0,1384 | 0,6871 | 96,8 |
| **37** | 0,063 | **80** | 51,0 | 0,1443 | 71,0 | 0,1365 | 0,6873 | 96,8 |
| **38** | 0,063 | **81** | 52,0 | 0,1532 | 71,0 | 0,1365 | 0,6982 | 98,2 |
| **39** | 0,063 | **82** | 51,0 | 0,1567 | 71,0 | 0,1365 | 0,6987 | 98,2 |
| **40** | 0,063 | **83** | 52,0 | 0,1393 | 70,1 | 0,1348 | 0,7081 | 99,5 |
| **41** | 0,063 | **84** | 51,0 | 0,1316 | 68,7 | 0,1321 | 0,7096 | 99,7 |

**Tab. 8-17**: (Ende) Die Ausbeute der einzelnen Kopplungsschritte.

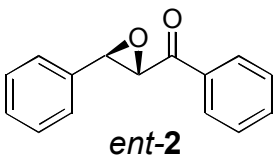
### 8.2.2 Epoxidation mit Aminosäure-Dekameren (IV-NOR-040)



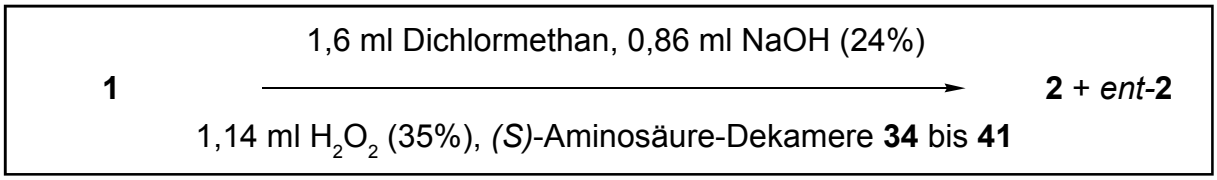
**1**



**2**



*ent*-**2**




Zur Bestimmung von Umsatzverhalten und Enantioselektivität in der Epoxidation von Chalkon **1** zu Chalkonepoxid **2** und *ent*-**2** wurden die Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Dekamere **34** bis **41** der Aminosäuren *(S)*-Neopentylglycin, *(S)*-Isoleucin, *(S)*-*tert*-Butylglycin, *(S)*-Valin, *(S)*-Norvalin, *(S)*-Aminobuttersäure, *(S)*-Phenylglycin und *(S)*-Phenylalanin bei identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Es wurde nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* verfahren.

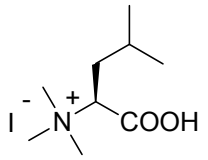
Es stellte sich heraus, dass Dekamer **34**, bestehend aus *(S)*-Neopentylglycin, vergleichbare Umsätze erbracht wie das *(S)*-Leucin Dekamer. Alle anderen Aminosäuren ergaben weitaus geringere Umsätze (**Tab. 8-18**).

| Lauf | | | Lauf 1 | | Messung 1.1 | | Messung 1.2 | | Lauf 2 | | Messung 2.1 | | Messung 2.2 | | Mittelwerte | | Fehler | Fehler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oligomer | Nr. | Soll **Peptid** [mg] | Einwaage Peptid [mg] | Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Einwaage Peptid [mg] | Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] |
| $Npg_{10}$ | **34** | 115,7 | 115,8 | 40,0 | 46,3 | 98,2 | 46,3 | 98,3 | 115,8 | 40,0 | - | - | 50,6 | 98,3 | 47,7 | 98,3 | 2,2 | 0,0 |
| $Ile_{10}$ | **35** | 112,4 | 112,4 | 39,9 | 2,1 | 49,0 | 2,1 | 54,3 | 112,6 | 39,9 | 2,1 | 56,5 | 2,1 | 59,9 | 2,1 | 54,9 | 0,0 | 5,5 |
| $Tbg_{10}$ | **36** | 112,4 | 112,4 | 40,0 | 0,7 | -1,2 | 0,7 | -0,6 | 112,5 | 40,0 | 0,7 | 0,1 | 0,7 | -11,9 | 0,7 | -3,4 | 0,0 | 6,0 |
| $Val_{10}$ | **37** | 109,5 | 109,5 | 40,1 | 1,0 | 69,0 | 1,0 | 56,0 | 109,6 | 39,9 | 1,0 | 60,3 | 1,0 | 57,0 | 1,0 | 60,6 | 0,0 | 6,5 |
| $Nva_{10}$ | **38** | 109,5 | 109,8 | 39,9 | 3,6 | 73,6 | 3,6 | 72,1 | 109,4 | 40,0 | 3,6 | 74,2 | 3,8 | 77,6 | 3,7 | 74,4 | 0,1 | 2,7 |
| $Abu_{10}$ | **39** | 106,5 | 106,3 | 40,0 | 5,1 | 78,9 | 5,3 | 78,0 | 106,7 | 40,0 | 5,4 | 81,0 | 5,3 | 79,9 | 5,3 | 79,5 | 0,2 | 1,5 |
| $Phg_{10}$ | **40** | 117,0 | 117,4 | 40,0 | 0,5 | 0,4 | 0,4 | 2,9 | 117,5 | 39,9 | 0,4 | 3,3 | 0,4 | 8,2 | 0,4 | 3,7 | 0,1 | 3,9 |
| $Phe_{10}$ | **41** | 120,1 | 120,3 | 40,0 | 1,4 | 35,9 | 1,5 | 35,8 | 120,2 | 40,0 | 1,5 | 30,3 | 1,2 | 40,2 | 1,4 | 35,6 | 0,1 | 4,9 |

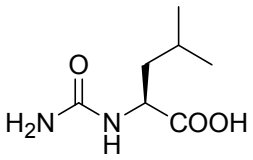
**Tab. 8-18**: Auswertung des Epoxidationsversuches.

## 8.3 Versuche mit speziellen Peptiden

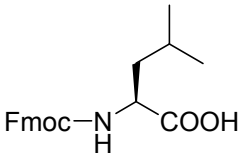
### 8.3.1 Synthese von Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Oligomeren[122] (IV-NOR-029)



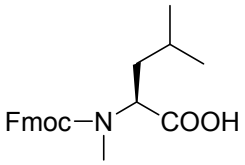
**73**



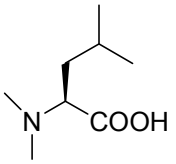
**74**



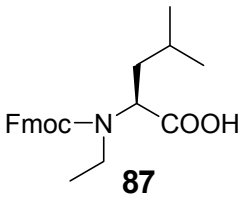
**75**



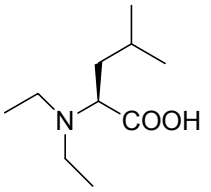
**85**



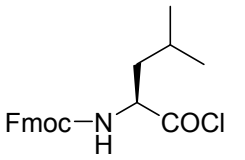
**86**



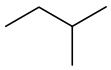
**87**



**88**



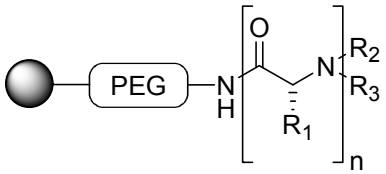
**101**

$R_1$= 

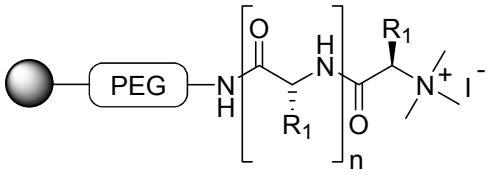
$R_2$= H, $CH_3$, $C_2H_5$

$R_3$= $CH_3$, $C_2H_5$

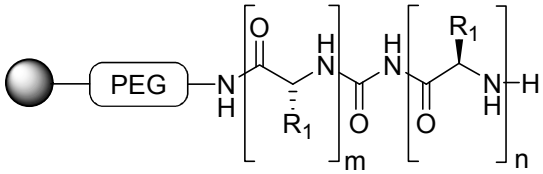
n= 5 und 10



**42a**: $R_2$=H, $R_3$=$CH_3$ n= 5
**43a**: $R_2$, $R_3$ =$CH_3$ n= 5
**44a**: $R_2$=H, $R_3$=$C_2H_5$ n= 5
**45a**: $R_2$, $R_3$ =$C_2H_5$ n= 5
**42b**: $R_2$=H, $R_3$=$CH_3$ n= 10
**43b**: $R_2$, $R_3$ =$CH_3$ n= 10
**44b**: $R_2$=H, $R_3$=$C_2H_5$ n= 10
**45b**: $R_2$, $R_3$ =$C_2H_5$ n= 10



**46a**: n= 0
**46b**: n= 4
**46c**: n= 9



**67a**: m = 4 n = 0
**67b**: m = 9 n=0
**67c**: m = 4 n=4
**67d**: m = 1 n=0
**67e**: m = 0 n=0

1. **73** bis **75** , **85** bis **88,** PyBOP **23**, NMM
2. 20% Piperidin in DMF
3. Wiederholung der Schritte 1 und 2
4. für **67c**: **101**, $CH_2Cl_2$

**42a** bis **46c**
und
**67a** bis **c**

In einem parallelsynthetischen Ansatz wurde ein Array von verschiedenen monomeren, pentameren und dekameren Peptidspezien an Tentagel-$NH_2$® aufgebaut. Hierzu wurden je 250,0 mg Tentagel-$NH_2$® (Hersteller: Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) in 16 MacroKans® vorgelegt. Die Synthese erfolgte über zehn Schritte, wobei im wesentlichen die Fmoc/PyBOP-Technik angewendet wurde. Die 16 MacroKans® wurden folgenden Zielverbindungen zugeordnet:

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | **67e** | V | **42a** | IX | **45a** | XIII | **46c** |
| II | **67d** | VI | **43a** | X | **67b** | XIV | **44b** |
| III | **46a** | VII | **46b** | XI | **42b** | XV | **45b** |
| IV | **67a** | VIII | **44A** | XII | **43b** | XVI | **67c** |

Eine Ausnahme bildete Can I. Es wurde 4 Stunden in 15 ml Wasser bei 75°C mit 1,0 g Kaliumcyanat gerührt. Alle anderen Cans wurden wie folgt behandelt:

1. Kopplung: Um zu den dargestellten Verbindungen zu gelangen, wurde nach dem Ablaufplan (**Tab. 8-19**) verfahren. Mehrere der Cans konnten jeweils zusammen bearbeitet werden. Die Synthese erfolgte in Rundkolben von 50 ml Inhalt (einzelne Cans) bzw. 500 ml Inhalt (Gruppen von Cans); die Menge von NMM-Lösung (3%ig in DMF) lag bei 25 (einzelne Cans) und 150 ml (Gruppen von Cans) variiert. Es wurde 4mal mit je 10 ml bzw. 50 ml DMF gewaschen.

2. Abspaltung: Zur Abspaltung der Schutzgruppen wurde Piperidin (20% in DMF) verwendet. Anschließend wurden die jeweiligen Cans mit viermal mit 10 ml bzw. 50 ml DMF gespült. Die Lösungen wurden zur Umsatzkontrolle der Kupplungsreaktion pro Schritt vereinigt, aufgefüllt und dann UV-spektroskopisch gegen DMF als Blank bei $\lambda$ = 301 nm und d = 1,0 cm gemessen. Die Auswertung erfolgte dabei nach Eichgerade 7.1.7 mit $E = 7749{,}8 \cdot c - 0{,}0627$.

In den Schritten 1 bis 4 wurde jeweils auf 500 ml aufgefüllt und von diesen Lösungen 5 ml auf 100 ml verdünnt.

In Schritt 5.1 wurde auf 250 ml verdünnt und von dieser Lösung 5 ml auf 100 ml verdünnt.

In den Schritten 5.2, 5.5, 6.2 10.1. und 10.4, in denen nur einzelne Cans bearbeitet wurden, wurde je auf 500 ml aufgefüllt und die Lösungen ohne weitere Verdünnung gemessen.

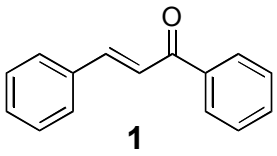
In den Schritten 6.1, 7, 8 und 9 wurde je auf 500 ml aufgefüllt und von diesen Lösungen 10 ml auf 100 ml verdünnt.

| Schritt | Anzahl Cans | Nr. Cans | Harz [mmol] | Kopplungs-partner Nr. | Einwaage Kopplungspartner [mg] | [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.1 | 13 | IV-XVI | 0,8125 | **75** | 579,3 | 1,6392 | 847,0 | 1,6283 | 0,5571 | 98,4 |
| 1.2 | 1 | II | 0,0625 | **74** | 24,8 | 0,1424 | 67,0 | 0,1288 | - | - |
| 1.3 | 1 | III | 0,0625 | **73** | 39,8 | 0,1322 | 68,0 | 0,1307 | - | - |
| 1.4 | 1 | I | 0,0625 | **-** | - | - | - | - | - | - |
| 2 | 13 | IV-XVI | 0,8125 | **75** | 575,0 | 1,6270 | 847,0 | 1,6283 | 0,5561 | 98,3 |
| 3 | 13 | IV-XVI | 0,8125 | **75** | 581,0 | 1,6440 | 849,0 | 1,6322 | 0,5601 | 98,9 |
| 4 | 13 | IV-XVI | 0,8125 | **75** | 592,0 | 1,6751 | 849,2 | 1,6325 | 0,5587 | 98,7 |
| 5.1 | 6 | X-XV | 0,3750 | **75** | 271,0 | 0,7668 | 391,2 | 0,7521 | 0,5110 | 98,7 |
| 5.2 | 1 | IV | 0,0625 | **74** | 45,0 | 0,2583 | 66,3 | 0,1275 | 0,9001 | 99,4 |
| 5.3 | 1 | V | 0,0625 | **85** | 46,8 | 0,1274 | 67,3 | 0,1294 | - | - |
| 5.4 | 1 | VI | 0,0625 | **86** | 21,8 | 0,1369 | 67,1 | 0,1290 | - | - |
| 5.5 | 1 | VII | 0,0625 | **73** | 38,0 | 0,1262 | 67,0 | 0,1288 | 0,9011 | 99,5 |
| 5.6 | 1 | VIII | 0,0625 | **87** | 50,2 | 0,1317 | 67,2 | 0,1292 | - | - |
| 5.7 | 2 | IX | 0,1250 | **88** | 31,0 | 0,1655 | 132,0 | 0,2538 | - | - |
| 6.1 | 6 | X-XV | 0,3750 | **75** | 267,0 | 0,7555 | 392,8 | 0,7551 | 0,5045 | 97,6 |
| 6.2 | 1 | XVI | 0,0625 | **75** | 89,7 | 0,2538 | - | - | 0,8488 | 94,1 |
| 7 | 7 | X-XVI | 0,4375 | **75** | 310,3 | 0,8780 | 457,3 | 0,8791 | 0,5987 | 97,5 |
| 8 | 7 | X-XVI | 0,4375 | **75** | 312,3 | 0,8837 | 455,8 | 0,8763 | 0,5878 | 95,9 |
| 9 | 7 | X-XVI | 0,4375 | **75** | 313,2 | 0,8862 | 457,3 | 0,8791 | 0,5981 | 97,4 |
| 10.1 | 1 | X | 0,0625 | **74** | 26,3 | 0,1510 | 66,0 | 0,1269 | 0,8971 | 99,1 |
| 10.2 | 1 | XI | 0,0625 | **85** | 46,3 | 0,1260 | 67,1 | 0,1290 | - | - |
| 10.3 | 1 | XII | 0,0625 | **86** | 23,0 | 0,1444 | 67,3 | 0,1294 | - | - |
| 10.4 | 1 | XIII | 0,0625 | **73** | 39,8 | 0,1322 | 68,0 | 0,1307 | 0,8998 | 99,4 |
| 10.5 | 1 | XIV | 0,0625 | **87** | 50,3 | 0,1319 | 68,4 | 0,1315 | - | - |
| 10.6 | 1 | XV | 0,0625 | **88** | 24,0 | 0,1282 | 69,2 | 0,1330 | - | - |

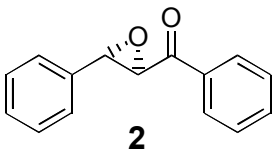
**Tab. 8-19**: Aufbauschema, Einwaagen und Kopplungsausbeuten.

Zu Schritt 6.2 wurde Fmoc-geschütztes *(S)*-Leucincarboxychlorid eingesetzt, das in situ aus Fmoc-*(S)*-Leucin (88,7 mg, 4 eq) und Chlorameisensäurethylester (26,9 mg, 3,9 eq) hergestellt wurde. Hierzu wurden beide Komponenten in 10 ml Dichlormethan gegeben und nach 20minütiger Wartezeit das Can XVI zwei Stunden unter Umschwenken zur Reaktion gebracht. Zu diesem Zwecke musste der Can-Inhalt von DMF auf Dichlormethan und zurück umgequollen werden.

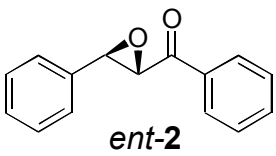
### 8.3.2 Epoxidation mit speziellen Peptiden (IV-NOR-042/43)



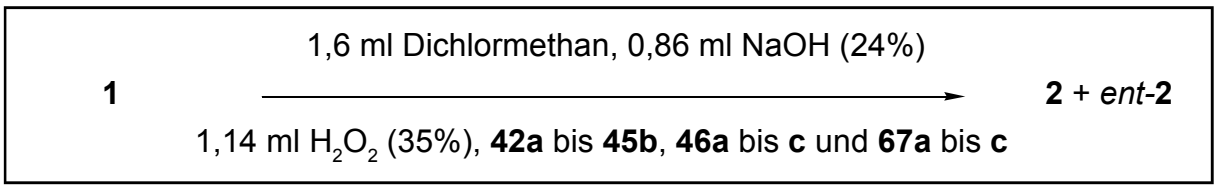
**1**



**2**



***ent*-2**




Zur Bestimmung von Umsatzverhalten und Enantioselektivität in der Epoxidation von Chalkon **1** zu Chalkonepoxid **2** und *ent*-**2** wurden die Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Oligomere **42a** bis **45b**, **46a** bis **c** und **67a** bis **c** bei identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Es wurde nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (8.1.3) verfahren.

Der Versuch umfasste die Abwicklung von Epoxidationsversuchen mit einer Reihe von von N-terminal funktionalisierten Peptiden und einer Peptidsequenz mit einer Carbamin-Säureeinheit für Vergleiche.

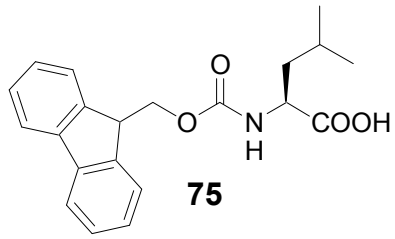
Die Betain-funktionalisierten Peptide **46a** bis **c** ergaben dabei ein deutliches Ergebnis (**Tab 8-20**).

| Lauf | | Lauf 1 | | Messung 1.1 | | Messung 1.2 | | Lauf 2 | | Messung 2.1 | | Messung 2.2 | | Mittelwerte | | Fehler | Fehler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oligomer | Nr. | Einwaage Peptid [mg] | Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Einwaage Peptid [mg] | Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] |
| *(S)*-Leu$_4$-N-Me-*(S)*-Leu | **42a** | 101 | 39,9 | 3,4 | 77,6 | 3,2 | 77,8 | 100,2 | 40,0 | 3,2 | 73,0 | 3,3 | 78,2 | 3,3 | 76,7 | 0,1 | 2,6 |
| *(S)*-Leu$_4$-N-Me$_2$-*(S)*-Leu | **43a** | 101,2 | 39,9 | 2,8 | 80,3 | 2,8 | 80,5 | 100,7 | 39,9 | - | - | - | - | 2,8 | 80,4 | 0,0 | 0,1 |
| *(S)*-Leu$_4$-N-Et-*(S)*-Leu | **44a** | 100,7 | 39,8 | 3,9 | 82,8 | 3,8 | 83,0 | 100,7 | 39,8 | 4,0 | 80,2 | 3,8 | 84,7 | 3,9 | 82,7 | 0,1 | 2,3 |
| *(S)*-Leu$_4$-N-El$_2$-*(S)*-Leu | **45a** | 100,9 | 40 | 2,6 | 82,7 | 2,5 | 82,0 | 101,0 | 40,0 | 2,5 | 79,0 | 2,6 | 81,5 | 2,6 | 81,3 | 0,0 | 1,9 |
| *(S)*-Leu$_9$-N-Me-*(S)*-Leu | **42b** | 113,2 | 40,1 | 23,8 | 94,7 | - | - | 113,0 | 40,0 | 23,1 | 94,4 | 23,3 | 94,4 | 23,4 | 94,5 | 0,3 | 0,1 |
| *(S)*-Leu$_9$-N-Me$_2$-*(S)*-Leu | **43b** | 113 | 40,2 | 18,4 | 93,0 | 18,2 | 93,4 | 113,2 | 40,0 | 17,9 | 93,5 | - | - | 18,2 | 93,3 | 0,2 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_9$-N-Et-*(S)*-Leu | **44b** | 112,9 | 39,9 | 28,0 | 94,2 | 28,3 | 94,2 | 113,0 | 39,9 | 27,9 | 94,1 | 28,1 | 94,1 | 28,1 | 94,1 | 0,2 | 0,1 |
| *(S)*-Leu$_9$-N-El$_2$-*(S)*-Leu | **45b** | 113,5 | 39,9 | 36,0 | 94,5 | 36,6 | 94,5 | 113,6 | 39,9 | 35,5 | 94,8 | 36,1 | 94,6 | 36,0 | 94,6 | 0,5 | 0,2 |
| N-Me$_3$-*(S)*-Leu | **46a** | 94 | 40 | 100,0 | 0,0 | - | - | 93,8 | 40,0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| *(S)*-Leu$_4$-N-Me$_3$-*(S)*-Leu | **46b** | 103,5 | 39,9 | 38,0 | -2,1 | - | - | 104,0 | 40,1 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| *(S)*-Leu$_9$-N-Me$_3$-*(S)*-Leu | **46c** | 116,4 | 40,3 | 31,3 | 60,6 | - | - | 116,2 | 40,0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| *(S)*-Leu$_4$-*(S)*-Hyl | **67a** | 102 | 40 | 0,8 | 62,2 | 0,8 | 62,6 | 101,2 | 40,0 | 0,8 | 61,7 | 0,9 | 66,6 | 25,9 | 57,7 | 0,1 | 2,5 |
| *(S)*-Leu$_9$-*(S)*-Hyl | **67b** | 113,4 | 40 | 16,8 | 86,1 | 16,7 | 86,3 | 113,2 | 40,0 | 16,7 | 86,1 | 16,8 | 86,4 | 40,9 | 74,7 | 0,1 | 0,1 |
| *(S)*-Leu$_4$-*(S)*-Hyl-*(S)*-Leu$_5$ | **67c** | 110,8 | 40,1 | 9,2 | 81,3 | 9,1 | 81,7 | 110,8 | 40,0 | 9,0 | 81,3 | 8,9 | 81,1 | 34,5 | 71,0 | 0,1 | 0,3 |

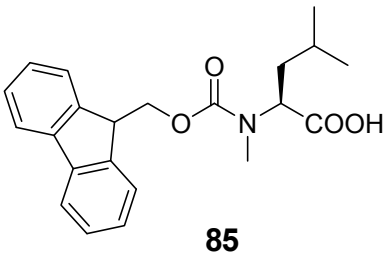
**Tab. 8-20**: Auswertung des Epoxidationsversuches.

## 8.4 Versuche mit modifizierten Leucin-Oligomeren

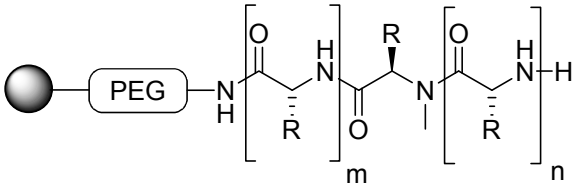
### 8.4.1 Synthese von N-methylierten Leucin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$® [122] (III-NOR-032)



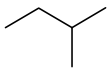
**75**

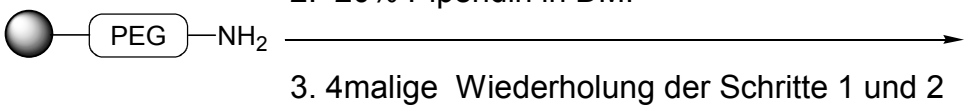


**85**



**47a**: m = 0 n= 4
**47b**: m = 1 n= 3
**47c**: m = 2 n= 2
**47d**: m = 3 n= 1
**47e**: m = 4 n= 0

R= 




Die Synthese der festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere stützte sich auf die Fmoc/PyBOP-Technik. Es wurden je 250,0 mg Tentagel-$NH_2$® (Hersteller: Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) in fünf MacroKans® vorlegt und zwei Stunden in DMF gequollen. Das DMF wurde abgelassen und mit der Synthese der Peptide begonnen, wobei die Peptidkupplungen mittels Fmoc-geschützter Aminosäuren durchgeführt wurden.

1. Kuppeln: Es wurden je 176,7 mg Fmoc-*(S)*-Leucin **75** (M=353,4 g/mol; 0,5 mmol, 2 eq) sowie 260,0 mg PyBOP **23** (M = 520,3 g/mol; 0,50 mmol, 2 eq) für die Schritte mit vier Cans und 45,9 mg Fmoc-N-Methyl-*(S)*-Leucin **85** (M=367,4 g/mol; 0,125 mmol, 2 eq) sowie 65,0 mg PyBOP **23** (0,125 mmol, 2 eq) für die Schritte mit einem Can vorgelegt und jeweils 20 ml N-Methylmorpholin (DMM 3% in DMF) zugefügt. Es wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde fünfmal mit je 10 ml DMF gewaschen.

2. Abspalten: Es wurde mit 20 ml Piperidin (20% in DMF) versetzt und 20 min geschüttelt. Das Piperidin wurde abgelassen und gesammelt und anschließend fünfmal mit je 10 ml DMF gewaschen. Die Lösungen jedes Ansatzes wurden zur Überprüfung der Kopplungs-Ausbeute gesammelt, im Messkolben mit DMF auf 100 ml aufgefüllt und davon 5 ml in einen weiteren 100 ml Kolben überführt und erneut aufgefüllt. Diese Lösungen wurde dann UV-spektroskopisch gegen DMF als Blank bei $\lambda$ = 301 nm und d = 1,0 cm gemessen.

Die Auswertung erfolgte nach Eichgerade 8.1.7: E = 7749,8·c - 0,0627

Die Schritte wurden viermal unter Umverteilung der Cans wiederholt.

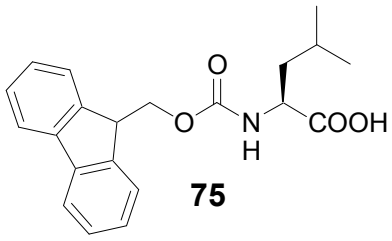
Abschließend wurden die Cans dreimal mit je 100 ml Dichlormethan gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Über Einwaagen und Kopplungsausbeuten informiert **Tab. 8-21**.

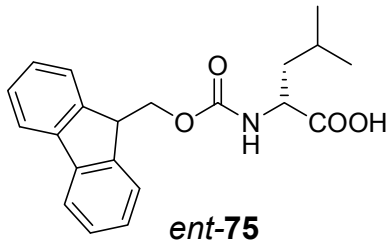
| Schritt | Harz [mmol] | **Amino-säure** | **Einwaage Fmoc-*(S)*-Aminosäure** | | **Einwaage PyBOP** | | **Extinktion** | **Umsatz** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | [mg] | [mmol] | [mg] | [mmol] | [AU] | [%] |
| | | | | | | | | |
| 1.1 | 0,250 | **75** | 178,2 | 0,5042 | 271,8 | 0,5225 | 0,8822 | 98,0 |
| 1.2 | 0,063 | **85** | 46,8 | 0,1274 | 65,2 | 0,1253 | 0,1688 | 99,4 |
| | | | | | | | | |
| 2.1 | 0,250 | **75** | 177,6 | 0,5025 | 280,0 | 0,5383 | 0,8795 | 97,7 |
| 2.2 | 0,063 | **85** | 48,6 | 0,1323 | 69,1 | 0,1328 | 0,1677 | 99,0 |
| | | | | | | | | |
| 3.1 | 0,250 | **75** | 178,0 | 0,5037 | 281,0 | 0,5402 | 0,8721 | 96,9 |
| 3.2 | 0,063 | **85** | 46,5 | 0,1266 | 69,5 | 0,1336 | 0,1599 | 95,8 |
| | | | | | | | | |
| 4.1 | 0,250 | **75** | 178,3 | 0,5045 | 281,0 | 0,5402 | 0,8655 | 96,3 |
| 4.2 | 0,063 | **85** | 45,9 | 0,1249 | 68,7 | 0,1321 | 0,1533 | 93,1 |
| | | | | | | | | |
| 5.1 | 0,250 | **75** | 177,9 | 0,5034 | 279,8 | 0,5379 | 0,8688 | 96,6 |
| 5.2 | 0,063 | **85** | 46,0 | 0,1252 | 66,8 | 0,1284 | 0,1587 | 95,3 |

**Tab. 8-21**: Einwaagen der Reagentien und Ausbeute der einzelnen Kopplungsschritte.

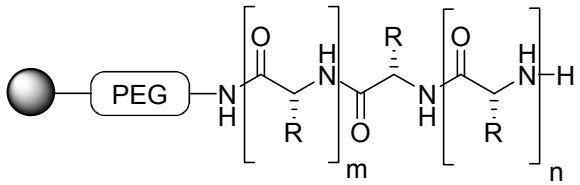
8.4.2 Synthese von *(R)*-Leucin-haltigen Dekameren an Tentagel-$NH_2$® [122] (III-NOR-033)



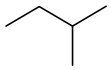

**75**

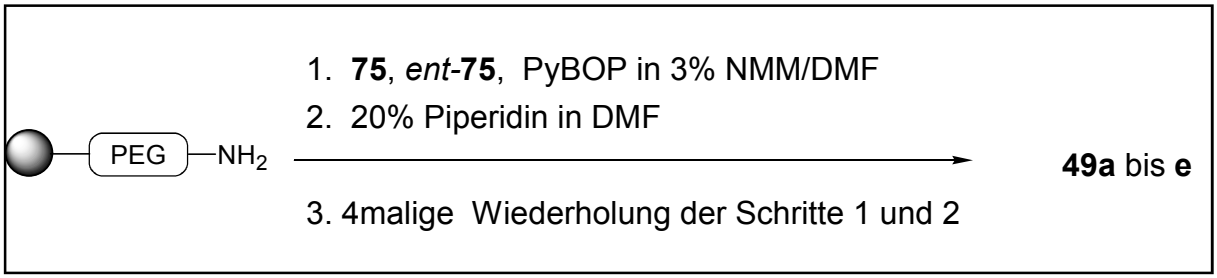



*ent*-**75**




**49a**: m = 0 n= 4
**49b**: m = 1 n= 3
**49c**: m = 2 n= 2
**49d**: m = 3 n= 1
**49e**: m = 4 n= 0

R= 




Die Synthese der festphasengebundenen *(S)*-Leucin-Oligomere stützte sich auf die Fmoc/PyBOP-Technik. Es wurden je 250,0 mg Tentagel-$NH_2$® (Hersteller: Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) in fünf MacroKans® vorlegt und zwei Stunden in DMF gequollen. Das DMF wurde abgelassen und mit der Synthese der Peptide begonnen, wobei die Peptidkupplungen mittels Fmoc-geschützter Aminosäuren durchgeführt wurden.

1. Kuppeln: Es wurden je 176,7 mg Fmoc-*(S)*-Leucin **75** (M = 353,4 g/mol; 0,5 mmol, 2 eq) sowie 260,0 mg PyBOP **23** (M = 520,3 g/mol; 0,50 mmol, 2 eq) für die Schritte mit vier Cans und 44,2 mg *(R)*-Leucin **85** (M = 353,4 g/mol; 0,125 mmol, 2 eq) sowie 65,0 mg PyBOP **23** (0,125 mmol, 2 eq) für die Schritte mit einem Can eingewogen und jeweils 20 ml N-Methylmorpholin (DMM 3% in DMF) zugefügt. Es wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde fünfmal mit je 10 ml DMF gewaschen.

2. Abspalten: Es wurde anschließend mit 20 ml Piperidin (20% in DMF) versetzt und 20 min geschüttelt. Das Piperidin wurde abgelassen und gesammelt und anschließend fünfmal mit je 10 ml DMF gewaschen. Die Lösungen jedes Ansatzes wurden zur Überprüfung der Kopplungs-Ausbeute gesammelt, im Messkolben mit DMF auf 100 ml aufgefüllt und davon 5 ml in einen weiteren 100 ml Kolben überführt und erneut aufgefüllt. Diese Lösungen wurde dann UV-spektroskopisch gegen DMF als Blank bei $\lambda$ = 301 nm und d = 1,0 cm gemessen.

Die Auswertung erfolgte nach Eichgerade 8.1.7: E = 7749,8·c - 0,0627

Die Schritte wurden viermal unter Umverteilung der Cans wiederholt.

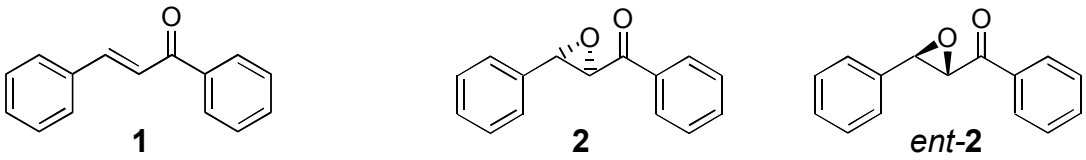
Abschließend wurden die Cans dreimal mit je 100 ml Dichlormethan gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Über die Einwaagen und Kopplungsausbeuten informiert **Tab. 8-22**.

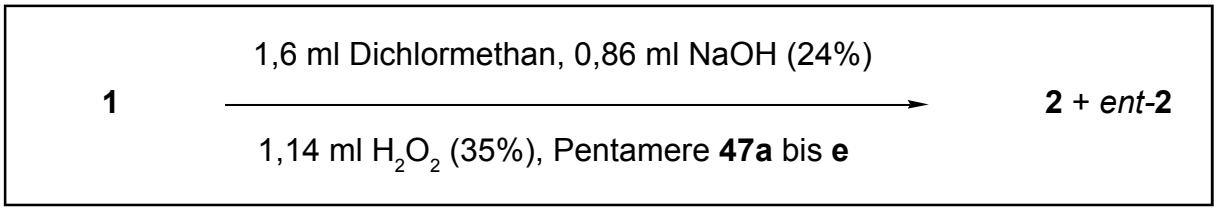
| Schritt | Harz [mmol] | Amino-säure | Einwaage Fmoc-***(S)***-Aminosäure [mg] | [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | |
| 1.1 | 0,250 | **75** | 178,0 | 0,5037 | 260,0 | 0,4998 | 0,8922 | 99,0 |
| 1.2 | 0,063 | *ent-* **75** | 44,3 | 0,1206 | 65,0 | 0,1250 | 0,1722 | 100,8 |
| | | | | | | | | |
| 2.1 | 0,250 | **75** | 177,8 | 0,5031 | 261,0 | 0,5018 | 0,8881 | 98,6 |
| 2.2 | 0,063 | *ent-* **75** | 44,8 | 0,1219 | 64,9 | 0,1248 | 0,1712 | 100,4 |
| | | | | | | | | |
| 3.1 | 0,250 | **75** | 177,6 | 0,5025 | 260,9 | 0,5016 | 0,8851 | 98,3 |
| 3.2 | 0,063 | *ent-* **75** | 45,1 | 0,1227 | 65,0 | 0,1250 | 0,1709 | 100,3 |
| | | | | | | | | |
| 4.1 | 0,250 | **75** | 178,0 | 0,5037 | 261,0 | 0,5018 | 0,8866 | 98,4 |
| 4.2 | 0,063 | *ent-* **75** | 45,1 | 0,1227 | 65,8 | 0,1265 | 0,1688 | 99,4 |
| | | | | | | | | |
| 5.1 | 0,250 | **75** | 177,8 | 0,5031 | 260,9 | 0,5016 | 0,8798 | 97,7 |
| 5.2 | 0,063 | *ent-* **75** | 44,9 | 0,1222 | 65,1 | 0,1252 | 0,1647 | 97,8 |

**Tab. 8-22**: Einwaagen der Reagentien und Ausbeute der einzelnen Kopplungsschritte.

### 8.4.3 Epoxidation mit methylierten *(S)*-Leucin-Pentameren (III-NOR-034)



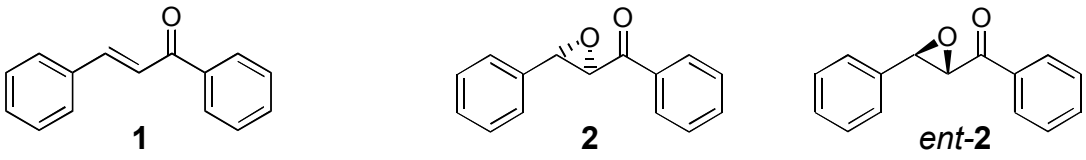
**1** **2** ***ent*-2**



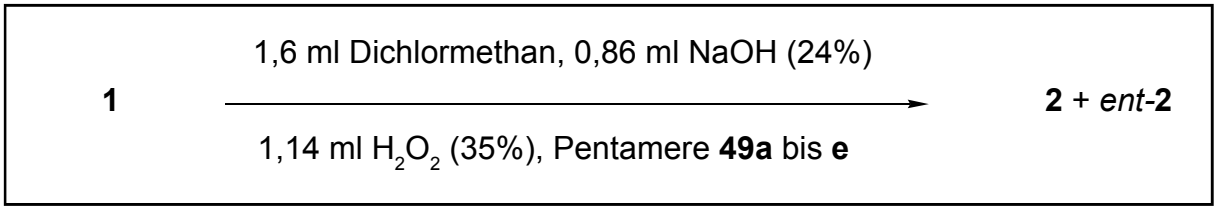

Zur Ermittlung von Umsatzverhalten und Enantioselektivität in der Epoxidation von Chalkon **1** zu Chalkonepoxid **2** und *ent*-**2** wurden die Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Oligomere **47a** bis **e** bei identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Es wurde nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* verfahren.

Einwaagen und Ergebnisse zeigt **Tab. 8-23**.

### 8.4.4 Epoxidation mit *(R)*-Leucin-haltigen Pentameren (III-NOR-035)



**1** **2** ***ent*-2**




Zur Ermittlung von Umsatzverhalten und Enantioselektivität in der Epoxidation von Chalkon **1** zu Chalkonepoxid **2** und *ent*-**2** wurden die Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Oligomere **47a** bis **e** bei identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Es wurde nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* verfahren.

Einwaagen und Ergebnisse zeigt **Tab. 8-24**.

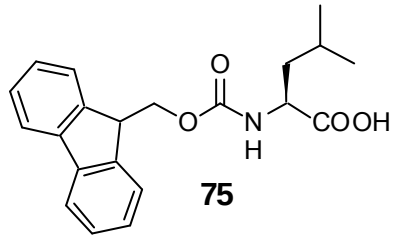
| Lauf | | Lauf 1 | | Messung 1.1 | | Messung 1.2 | | Lauf 2 | | Messung 2.1 | | Messung 2.2 | | Mittelwerte | | Fehler | Fehler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oligomer | Nr. | Einwaage Peptid [mg] | Einwaage Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Einwaage Peptid [mg] | Einwaage Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] |
| N-Me*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_4$ | **47a** | 100,4 | 39,4 | 1,5 | 36,7 | 1,6 | 37,1 | 100,7 | 39,8 | 1,8 | 36,8 | 1,9 | 40,8 | 1,7 | 37,8 | 0,2 | 2,0 |
| *(S)*-Leu-N-Me*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_3$ | **47b** | 100,3 | 40,0 | 1,1 | 28,4 | 1,2 | 22,1 | 100,4 | 40,3 | 1,3 | 27,1 | 1,3 | 30,3 | 1,2 | 28,6 | 0,1 | 1,6 |
| *(S)*-$Leu_2$-N-Me*(S)*-Leu-*(S)*-$Leu_2$ | **47c** | 100,8 | 40,3 | 1,4 | 22,9 | 1,4 | 16,5 | 100,8 | 40,5 | 1,1 | 19,7 | 1,1 | 20,1 | 1,2 | 20,9 | 0,2 | 1,6 |
| *(S)*-$Leu_3$-N-Me*(S)*-Leu-*(S)*-Leu | **47d** | 100,4 | 40,2 | 1,9 | 34,0 | 1,9 | 32,4 | 100,5 | 39,6 | 2,1 | 31,6 | 1,9 | 34,5 | 1,9 | 33,1 | 0,1 | 1,5 |
| *(S)*-$Leu_4$-N-Me*(S)*-Leu | **47e** | 100,9 | 40,8 | 5,1 | 69,2 | 5,0 | 69,0 | 100,1 | 39,8 | 4,1 | 64,9 | 4,2 | 63,3 | 4,6 | 66,6 | 0,5 | 3,0 |

| Lauf | | Lauf 1 | | Messung 1.1 | | Messung 1.2 | | Lauf 2 | | Messung 2.1 | | Messung 2.2 | | Mittelwerte | | Fehler | Fehler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oligomer | Nr. | Einwaage Peptid [mg] | Einwaage Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Einwaage Peptid [mg] | Einwaage Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] |
| *(R)*-Leu-*(S)*-$Leu_4$ | **49a** | 100,2 | 40,0 | 13,3 | 96,0 | 13,5 | 97,1 | 100,1 | 40,0 | 13,6 | 96,7 | 13,7 | 97,1 | 13,5 | 96,7 | 0,2 | 0,6 |
| *(S)*-Leu-*(R)*-Leu-*(S)*-$Leu_3$ | **49b** | 101,0 | 40,3 | 6,4 | 82,7 | 6,1 | 85,1 | 100,2 | 40,2 | 6,5 | 82,3 | 6,6 | 84,1 | 6,4 | 83,6 | 0,3 | 1,4 |
| *(S)*-$Leu_2$-*(R)*-Leu-*(S)*-$Leu_2$ | **49c** | 100,8 | 40,1 | 2,7 | 41,9 | 2,6 | 63,3 | 100,7 | 39,8 | 2,7 | 61,9 | 2,7 | 65,1 | 2,6 | 63,4 | 0,0 | 1,6 |
| *(S)*-$Leu_3$-*(R)*-Leu-*(S)*-Leu | **49d** | 100,6 | 40,0 | 3,8 | 72,2 | 3,8 | 72,6 | 100,4 | 39,8 | 3,8 | 73,2 | 3,9 | 74,2 | 3,8 | 73,1 | 0,2 | 1,0 |
| *(S)*-$Leu_4$-*(R)*-Leu | **49e** | 100,9 | 39,8 | 12,0 | 91,2 | 12,0 | 92,6 | 100,3 | 39,9 | 12,0 | 92,8 | 12,1 | 92,9 | 12,0 | 92,4 | 0,0 | 0,8 |

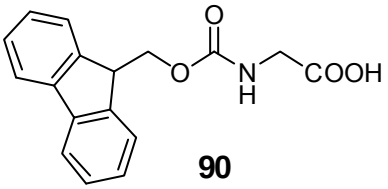
**Tab. 8-23** (oben) **und 8-24** (unten): Auswertung der Epoxidationsversuche 8.4.3 (oben) und 8.4.4 (unten).

## 8.5 Versuche mit Leucin-Glycin-Oligomeren

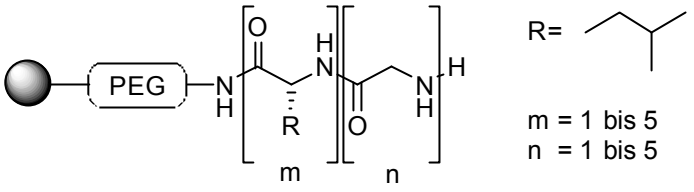
### 8.5.1 Synthese von Leucin-Glycin-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$® [122] (III-NOR-023)



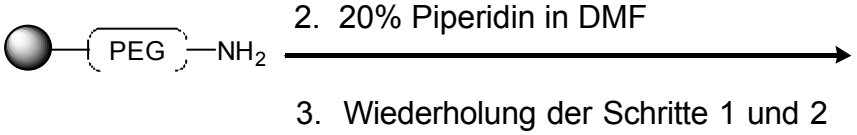
**75**



**90**




**50a** bis **y**




Zum Aufbau einer Bibliothek aus Blockoligomeren wurden *(S)*-Leucin und Glycin in je ein bis fünf Aminosäure-Einheiten hintereinander an Tentagel-$NH_2$® gekuppelt. So entstanden folgende 25 Oligomere:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **50a** Leu-Gly | **50b** $Leu_2$-Gly | **50c** $Leu_3$-Gly | **50d** $Leu_4$-Gly | **50e** $Leu_5$-Gly |
| **50f** Leu-$Gly_2$ | **50g** $Leu_2$-$Gly_2$ | **50h** $Leu_3$-$Gly_2$ | **50i** $Leu_4$-$Gly_2$ | **50j** $Leu_5$-$Gly_2$ |
| **50k** Leu-$Gly_3$ | **50l** $Leu_2$-$Gly_3$ | **50m** $Leu_3$-$Gly_3$ | **50n** $Leu_4$-$Gly_3$ | **50o** $Leu_5$-$Gly_3$ |
| **50p** Leu-$Gly_4$ | **50q** $Leu_2$-$Gly_4$ | **50r** $Leu_3$-$Gly_4$ | **50s** $Leu_4$-$Gly_4$ | **50t** $Leu_5$-$Gly_4$ |
| **50u** Leu-$Gly_5$ | **50v** $Leu_2$-$Gly_5$ | **50w** $Leu_3$-$Gly_5$ | **50x** $Leu_4$-$Gly_5$ | **50y** $Leu_5$-$Gly_5$ |

**Tab. 8-25**: Die Mitglieder der Bibliothek aus *(S)*-Leucin-Glycin-Oligomeren (Darstellung in C-N-Richtung).

Es wurden 25 x 250,0 mg Tentagel-$NH_2$® (Hersteller: Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) in je einem MacroKan® eingewogen. Die Cans wurden daraufhin in einem 250 ml-Rundkolben in DMF vorgelegt und zwei Stunden gequollen. Nach dem Ablassen der Quellflüssigkeit wurden die Cans in jedem der 10 Schritte auf mehrere 100 ml- bzw. 500 ml-

Rundkolben verteilt und mit geeigneten Mengen N-Methylmorpholin in DMF (3 %) versetzt: 100 ml für Ansätze mit 10 bis 25 Cans, 20 ml für solche mit 1 bis 5 Cans.

1. Kuppeln: Dazu kamen Fmoc-*(S)*-Leucin **75** (M=353,4 g/mol), Fmoc-Glycin **90** (M=298,4 g/mol) und PyBOP **23** (M=520,3 g/mol) und Nach jeweils 2 h Reaktionszeit (Schütteln bei RT) wurden die Cans 3mal mit DMF gewaschen; die kleinen Ansätze jeweils mit 10 ml, die großen (mehr als 5 Cans) mit 50 ml.

2. Abspaltung: Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppen wurde anschließend mit Piperidin (20% in DMF) versetzt (20 ml für kleine Ansätze bis 5 Cans, 50 ml für große bis 25 Cans) und 20 min geschüttelt. Das Piperidin wurde abgelassen und gesammelt und anschließend wurde 3mal mit 20 bzw. 50 ml DMF gewaschen. Diese Lösungen wurden vereinigt, im Messkolben mit DMF aufgefüllt und davon ein aliquoter Teil in einen weiteren 100 ml Kolben überführt und erneut mit DMF aufgefüllt. Auffüllen und Verdünnen geschah dabei nach folgendem Schema (**Tab. 8-26**).

| Schritt | aufgefüllt auf [ml] | davon auf 100 ml verdünnt [ml] |
|---|---|---|
| 1.1 | 250 | 2 |
| 2.1 | 250 | 2 |
| 2.2 | 100 | 2 |
| 3.1 | 250 | 3 |
| 3.2 | 100 | 2 |
| 3.3 | 100 | 5 |
| 4.1 | 250 | 4 |
| 4.2 | 100 | 2 |
| 4.3 | 100 | 2 |
| 4.4 | 100 | 3 |
| 5.1 | 100 | 4 |
| 5.2 | 100 | 4 |
| 5.3 | 100 | 5 |
| 5.4 | 100 | 5 |
| 5.5 | 100 | 5 |

| Schritt | aufgefüllt auf [ml] | davon auf 100 ml verdünnt [ml] |
|---|---|---|
| 6.1 | 100 | 4 |
| 6.2 | 100 | 5 |
| 6.3 | 100 | 5 |
| 6.4 | 100 | 5 |
| 6.5 | 100 | 10 |
| 7.1 | 100 | 4 |
| 7.2 | 100 | 5 |
| 7.3 | 100 | 5 |
| 7.4 | 100 | 5 |
| 8.1 | 100 | 4 |
| 8.2 | 100 | 5 |
| 8.3 | 100 | 10 |
| 9.1 | 100 | 5 |
| 9.2 | 100 | 10 |
| 10.1 | 100 | 10 |

**Tab. 8-26**: Verdünnungsschema zur Umsatzbestimmung

Die Lösungen wurden bei 301 nm UV-spektrometrisch ausgewertet. Keine der Kopplungen verlief in schlechterer Ausbeute als 96 Prozent. Ausgewertet wurde über Eichgerade 8.1.10: E = 7634,3·c-0,0699. Einwaagen und Umsätze stellt **Tab. 8-27** dar.

Die Schritte wurden bis zu zehnmal wiederholt, fertige Peptide entnommen und nach dreimaligem Waschen mit 15 ml Dichlormethan bei 40°C im Vakuum getrocknet.

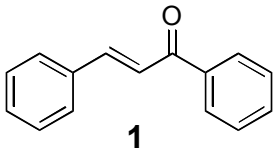
| Schritt | Oligomer im Aufbau | Menge Cans Anzahl | Menge Harz [mmol] | Einwaage Fmoc-(S)-Leucin [mg] | Einwaage Fmoc-(S)-Leucin [mmol] | Einwaage Fmoc-Glycin [mg] | Einwaage Fmoc-Glycin [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | Einwaage PyBOP [mmol] | **Extinktion** [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.1 | (S)-$Leu_1$ | 25 | 1,563 | 1104,4 | 3,1250 | - | - | 1626,3 | 3,1251 | 0,8554 | 97,0 |
| 2.1 | (S)-$Leu_2$ | 20 | 1,250 | 883,5 | 2,4999 | - | - | 1301,0 | 2,5000 | 0,6922 | 99,8 |
| 2.2 | (S)-$Leu_1Gly_1$ | 5 | 0,313 | - | - | 185,9 | 0,6253 | 325,3 | 0,6251 | 0,4005 | 98,6 |
| 3.1 | (S)-$Leu_3$ | 15 | 0,938 | 662,6 | 1,8749 | - | - | 975,8 | 1,8751 | 0,7615 | 96,8 |
| 3.2 | (S)-$Leu_2Gly_1$ | 5 | 0,313 | - | - | 185,9 | 0,6253 | 325,3 | 0,6251 | 0,4066 | 99,9 |
| 3.3 | (S)-$Leu_1Gly_2$ | 4 | 0,250 | - | - | 148,8 | 0,5005 | 260,2 | 0,5000 | 0,8555 | 97,0 |
| 4.1 | (S)-$Leu_4$ | 10 | 0,625 | 441,8 | 1,2501 | - | - | 650,5 | 1,2500 | 0,6911 | 99,7 |
| 4.2 | (S)-$Leu_3Gly_1$ | 5 | 0,313 | - | - | 185,9 | 0,6253 | 325,3 | 0,6251 | 0,4052 | 99,6 |
| 4.3 | (S)-$Leu_2Gly_2$ | 4 | 0,250 | - | - | 148,8 | 0,5005 | 260,2 | 0,5000 | 0,3114 | 99,9 |
| 4.4 | (S)-$Leu_1Gly_3$ | 3 | 0,188 | - | - | 111,6 | 0,3754 | 195,2 | 0,3751 | 0,3587 | 99,8 |
| 5.1 | (S)-$Leu_5$ | 5 | 0,313 | 220,9 | 0,6251 | - | - | 325,3 | 0,6251 | 0,8811 | 99,7 |
| 5.2 | (S)-$Leu_4Gly_1$ | 5 | 0,313 | - | - | 185,9 | 0,6253 | 325,3 | 0,6251 | 0,8688 | 98,4 |
| 5.3 | (S)-$Leu_3Gly_2$ | 4 | 0,250 | - | - | 148,8 | 0,5005 | 260,2 | 0,5000 | 0,8795 | 99,5 |
| 5.4 | (S)-$Leu_2Gly_3$ | 3 | 0,188 | - | - | 111,6 | 0,3754 | 195,2 | 0,3751 | 0,6441 | 99,8 |
| 5.5 | (S)-$Leu_1Gly_3$ | 2 | 0,125 | - | - | 74,4 | 0,2502 | 130,1 | 0,2500 | 0,4051 | 99,6 |

**Tab. 8-27**: (Anfang) Einwaagen, Aufbauschema und Kopplungsausbeuten.

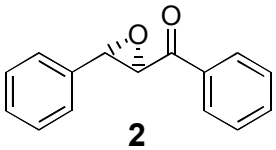
| Schritt | Oligomer im Aufbau | Menge Cans Anzahl | Menge Harz [mmol] | Einwaage Fmoc-(S)-Leucin [mg] | Einwaage Fmoc-(S)-Leucin [mmol] | Einwaage Fmoc-Glycin [mg] | Einwaage Fmoc-Glycin [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | Einwaage PyBOP [mmol] | **Extinktion** [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6.1 | (S)-$Leu_5Gly_1$ | 5 | 0,313 | - | - | 185,9 | 0,6253 | 325,3 | 0,6251 | 0,8819 | 99,7 |
| 6.2 | (S)-$Leu_4Gly_2$ | 4 | 0,250 | - | - | 148,8 | 0,5005 | 260,2 | 0,5000 | 0,8810 | 99,6 |
| 6.3 | (S)-$Leu_3Gly_3$ | 3 | 0,188 | - | - | 111,6 | 0,3754 | 195,2 | 0,3751 | 0,6399 | 99,2 |
| 6.4 | (S)-$Leu_2Gly_4$ | 2 | 0,125 | - | - | 74,4 | 0,2502 | 130,1 | 0,2500 | 0,4005 | 98,6 |
| 6.5 | (S)-$Leu_1Gly_5$ | 1 | 0,063 | - | - | 37,2 | 0,1251 | 65,1 | 0,1251 | 0,3998 | 98,4 |
| | | | | | | | | | | | |
| 7.1 | (S)-$Leu_5Gly_2$ | 4 | 0,250 | - | - | 148,8 | 0,5005 | 260,2 | 0,5000 | 0,6877 | 99,2 |
| 7.2 | (S)-$Leu_4Gly_3$ | 3 | 0,188 | - | - | 111,9 | 0,3764 | 195,2 | 0,3751 | 0,6355 | 98,6 |
| 7.3 | (S)-$Leu_3Gly_4$ | 2 | 0,125 | - | - | 74,4 | 0,2502 | 130,1 | 0,2500 | 0,4050 | 99,5 |
| 7.4 | (S)-$Leu_2Gly_5$ | 1 | 0,063 | - | - | 37,2 | 0,1251 | 65,1 | 0,1251 | 0,1598 | 96,3 |
| | | | | | | | | | | | |
| 8.1 | (S)-$Leu_5Gly_3$ | 3 | 0,188 | - | - | 111,6 | 0,3754 | 195,2 | 0,3751 | 0,5001 | 99,6 |
| 8.2 | (S)-$Leu_4Gly_4$ | 2 | 0,125 | - | - | 74,4 | 0,2502 | 130,1 | 0,2500 | 0,3982 | 98,1 |
| 8.3 | (S)-$Leu_3Gly_5$ | 1 | 0,063 | - | - | 37,2 | 0,1251 | 65,1 | 0,1251 | 0,3977 | 98,0 |
| | | | | | | | | | | | |
| 9.1 | (S)-$Leu_5Gly_4$ | 2 | 0,125 | - | - | 74,4 | 0,2502 | 130,1 | 0,2500 | 0,3955 | 97,5 |
| 9.2 | (S)-$Leu_4Gly_5$ | 1 | 0,063 | - | - | 37,2 | 0,1251 | 65,1 | 0,1251 | 0,3949 | 97,4 |
| | | | | | | | | | | | |
| 10.1 | (S)-$Leu_5Gly_5$ | 1 | 0,063 | - | - | 37,2 | 0,1251 | 65,1 | 0,1251 | 0,4012 | 98,7 |

**Tab. 8-27**: (Ende) Einwaagen, Aufbauschema und Kopplungsausbeuten.

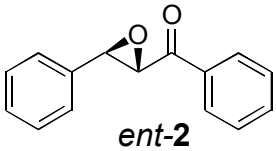
## 8.5.2 Epoxidation mit Leucin-Glycin-Oligomeren (III-NOR-031)



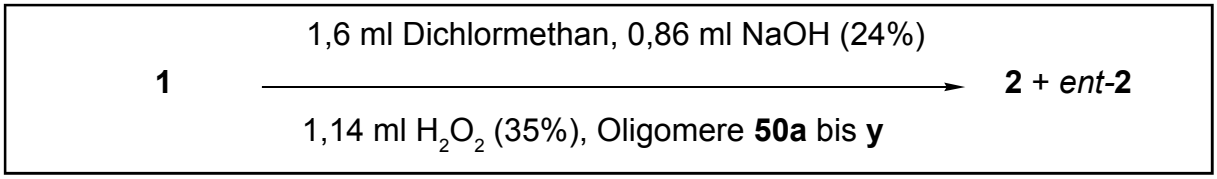
**1**



**2**



*ent*-**2**



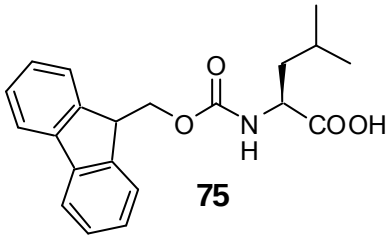

Zur Bestimmung von Umsatz und Enantioselektivität der Epoxidation von Chalkon **1** zu Chalkonepoxid **2** und *ent*-**2** wurden die Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-Glycin-Oligomere **50a** bis **y** bei identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Reaktionsdurchführung und Analytik der Umsätze und Enantiomerenüberschüsse wurden nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (8.1.3) durchgeführt. Das Ergebnis ist **Tab. 8-28** zu entnehmen.

**Tab. 8-28**: (umseitig) Ergebnisse des Epoxidationsversuchs mit *(S)*-Leucin-Glycin-Block-Oligomeren.

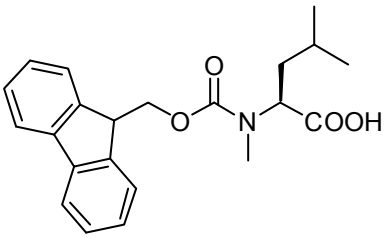
| Lauf | | | Lauf 1 | | 1-1 | | 1-2 | | Lauf 2 | | 2-1 | | 2-2 | | Mittelwerte | | Fehler | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oligomer | Nr. | Soll Peptid [mg] | Einwaage **Peptid** [mg] | **Chalkon** [mg] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | Einwaage **Peptid** [mg] | **Chalkon** [mg] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | [+/-] **Umsatz** [%] | [+/-] **ee** [%] |
| *(S)* -Leu$_1$-Gly$_1$ | **50a** | 91,9 | 92,8 | 40,3 | 1,1 | 12,5 | 1,2 | 10,0 | 92,8 | 40,3 | - | - | - | - | 1,1 | 5,6 | 0,1 | 1,3 |
| *(S)* -Leu$_1$-Gly$_2$ | **50b** | 93,1 | 93,1 | 40,2 | 0,8 | 6,6 | 0,8 | 4,9 | 93,2 | 40,3 | 0,9 | -1,3 | 0,9 | 8,0 | 0,8 | 4,5 | 0,0 | 4,7 |
| *(S)* -Leu$_1$-Gly$_3$ | **50c** | 94,4 | 94,1 | 40,1 | 0,8 | -0,5 | 0,7 | 6,7 | 94,3 | 40,3 | - | - | 0,7 | 3,3 | 0,8 | 2,4 | 0,1 | 3,6 |
| *(S)* -Leu$_1$-Gly$_4$ | **50d** | 95,6 | 95,6 | 40,0 | 0,5 | -5,0 | - | - | 95,7 | 40,0 | 0,7 | -0,5 | 0,7 | 2,7 | 0,6 | -0,7 | 0,1 | 3,8 |
| *(S)* -Leu$_1$-Gly$_5$ | **50e** | 96,9 | 96,9 | 39,9 | 0,8 | 6,1 | 0,8 | 6,1 | 95,6 | 39,9 | 0,7 | 5,9 | 0,8 | 0,6 | 0,8 | 6,0 | 0,1 | 0,1 |
| *(S)* -Leu$_2$-Gly$_1$ | **50f** | 94,4 | 94,4 | 39,7 | 1,3 | 13,3 | 1,3 | 13,0 | 94,1 | 39,5 | 1,3 | 10,4 | 1,2 | 7,6 | 1,3 | 11,1 | 0,1 | 2,8 |
| *(S)* -Leu$_2$-Gly$_2$ | **50g** | 95,6 | 95,5 | 39,7 | 1,8 | 20,1 | 1,8 | 17,8 | 95,4 | 39,4 | 1,8 | 17,5 | 1,8 | 19,2 | 1,8 | 18,7 | 0,0 | 1,3 |
| *(S)* -Leu$_2$-Gly$_3$ | **50h** | 96,9 | 96,8 | 39,8 | 4,2 | 13,9 | 3,8 | 13,8 | 97,2 | 39,6 | 3,6 | 13,4 | 3,8 | 14,8 | 3,8 | 14,0 | 0,3 | 0,7 |
| *(S)* -Leu$_2$-Gly$_4$ | **50i** | 98,1 | 98,1 | 39,9 | 2,5 | 12,8 | 2,6 | 11,2 | 98,4 | 39,7 | 2,7 | 12,3 | 2,6 | 14,5 | 2,6 | 12,7 | 0,1 | 1,6 |
| *(S)* -Leu$_2$-Gly$_5$ | **50j** | 99,4 | 99,0 | 39,6 | 4,2 | 11,4 | 4,3 | 10,6 | 99,0 | 39,8 | 4,4 | 11,9 | 4,3 | 10,9 | 4,3 | 11,2 | 0,1 | 0,7 |
| *(S)* -Leu$_3$-Gly$_1$ | **50k** | 96,8 | 96,7 | 39,6 | 3,2 | 22,0 | 3,4 | 20,2 | 96,3 | 39,0 | 3,2 | 20,5 | 3,2 | 19,4 | 3,2 | 20,5 | 0,1 | 1,3 |
| *(S)* -Leu$_3$-Gly$_2$ | **50l** | 98,1 | 98,1 | 40,8 | 4,0 | 31,2 | 3,7 | 32,1 | 98,4 | 39,8 | 3,7 | 31,9 | 3,7 | 30,3 | 3,8 | 31,4 | 0,2 | 0,9 |
| *(S)* -Leu$_3$-Gly$_3$ | **50m** | 99,3 | 99,4 | 40,0 | 4,0 | 31,8 | 3,9 | 32,3 | 99,2 | 39,9 | 4,0 | 32,4 | 3,9 | 33,2 | 4,0 | 32,4 | 0,0 | 0,7 |
| *(S)* -Leu$_3$-Gly$_4$ | **50n** | 100,6 | 100,0 | 40,0 | 4,6 | 30,1 | 4,6 | 30,1 | 101,0 | 40,1 | 4,7 | 30,2 | 4,6 | 30,1 | 4,6 | 30,1 | 0,0 | 0,0 |
| *(S)* -Leu$_3$-Gly$_5$ | **50o** | 101,9 | 101,8 | 40,9 | 4,5 | 29,9 | 4,5 | 29,5 | 101,2 | 40,0 | 4,6 | 28,9 | 4,4 | 29,6 | 4,5 | 29,5 | 0,1 | 0,5 |
| *(S)* -Leu$_4$-Gly$_1$ | **50p** | 99,3 | 99,3 | 41,0 | 5,7 | 94,8 | 5,7 | 94,6 | 99,0 | 3,0 | 5,7 | 95,0 | 5,7 | 94,2 | 5,7 | 94,7 | 0,0 | 0,4 |
| *(S)* -Leu$_4$-Gly$_2$ | **50q** | 100,6 | 100,0 | 40,0 | 11,4 | 96,9 | 11,3 | 96,5 | 101,0 | 41,0 | 11,3 | 97,6 | 11,5 | 96,5 | 11,4 | 96,9 | 0,1 | 0,6 |
| *(S)* -Leu$_4$-Gly$_3$ | **50r** | 101,8 | 101,8 | 40,0 | 13,5 | 98,1 | 13,5 | 95,8 | 101,9 | 40,3 | 13,4 | 97,2 | 13,6 | 95,3 | 13,5 | 96,6 | 0,1 | 1,4 |
| *(S)* -Leu$_4$-Gly$_4$ | **50s** | 103,1 | 103,0 | 39,8 | 4,2 | 88,4 | 4,0 | 86,1 | 103,3 | 41,0 | 4,1 | 89,3 | 4,1 | 86,5 | 4,1 | 87,6 | 0,1 | 1,6 |
| *(S)* -Leu$_4$-Gly$_5$ | **50t** | 104,3 | 104,2 | 40,0 | 14,7 | 97,1 | 15,0 | 91,3 | 104,2 | 40,1 | 15,5 | 98,5 | 15,3 | 94,9 | 15,1 | 96,8 | 0,4 | 1,8 |
| *(S)* -Leu$_5$-Gly$_1$ | **50u** | 101,8 | 101,9 | 41,0 | 19,4 | 98,9 | 19,7 | 98,8 | 101,3 | 39,9 | 17,7 | 98,5 | 19,6 | 97,9 | 19,1 | 98,5 | 1,0 | 0,5 |
| *(S)* -Leu$_5$-Gly$_2$ | **50v** | 103,1 | 103,0 | 40,0 | 22,1 | 98,9 | 21,9 | 98,2 | 103,1 | 40,3 | 22,2 | 99,0 | 22,0 | 98,5 | 22,1 | 98,7 | 0,2 | 0,4 |
| *(S)* -Leu$_5$-Gly$_3$ | **50w** | 104,3 | 104,2 | 40,3 | 11,0 | 88,6 | 10,2 | 96,0 | 104,3 | 40,1 | 10,2 | 95,8 | 9,9 | 95,0 | 10,3 | 95,6 | 0,5 | 0,5 |
| *(S)* -Leu$_5$-Gly$_4$ | **50x** | 105,6 | 105,8 | 39,5 | 27,0 | 97,7 | 27,1 | 98,8 | 105,2 | 39,8 | 27,3 | 97,6 | 26,9 | 98,7 | 27,1 | 98,2 | 0,2 | 0,6 |
| *(S)* -Leu$_5$-Gly$_5$ | **50y** | 106,8 | 106,3 | 41,0 | 15,3 | 94,6 | 15,2 | 96,4 | 103,8 | 40,2 | 15,4 | 94,3 | 15,2 | 96,5 | 15,3 | 95,4 | 0,1 | 1,1 |

## 8.6 Versuche mit Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren

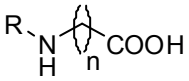
### 8.6.1 Synthese von Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren I[122] (III-NOR-037/47)



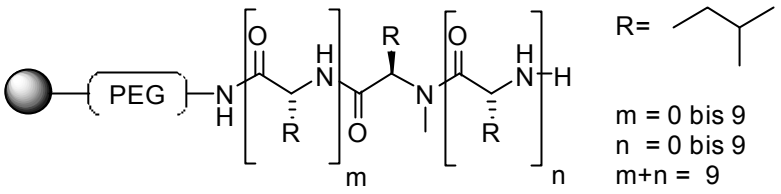
**75**



**85**

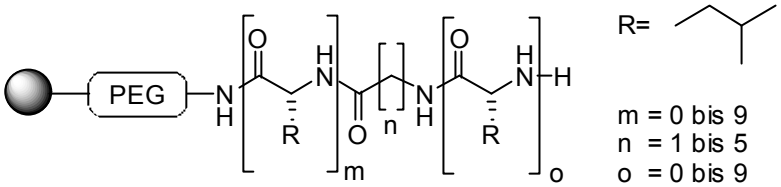


**90**: n = 1 R = Fmoc
**91**: n = 2 R = Fmoc
**92**: n = 3 R = Fmoc
**93**: n = 4 R = BOC
**94**: n = 5 R = Fmoc



**48a** bis **j** für m= 0 bis 9

m = 0 bis 9
n = 0 bis 9
m+n = 9

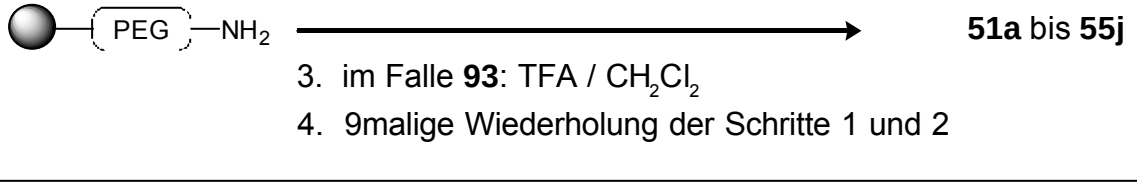


**51a**: m = 0, n = 1, o = 9; **51b**: m = 1, n = 1, o = 8

bis

**55i**: m = 8, n = 4, o = 1; **55j**: m = 9, n = 5, o = 0

m = 0 bis 9
n = 1 bis 5
o = 0 bis 9
m+o = 9




Zum Aufbau einer Bibliothek aus *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren wurden je 250,0 mg Tentagel-$NH_2$® (Hersteller Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) in 25 MacroKans® vorlegt und in DMF gequollen. Die Cans wurden physikalisch adressiert. Der Aufbau der Bibliothek erfolgte im Zuge der Fmoc/PyBOP-Technik mittels der geschützten Aminosäuren Fmoc-Glycin **90**, Fmoc-β-Alanin **91**, Fmoc-γ-Aminobuttersäure **92**, Fmoc-ε-Capronsäure **94** und der Boc-geschützten Aminosäure δ-Aminovaleriansäure **93** , deren Kopplungsschritte via Boc/PyBOP-Technik realisiert wurden. Gleichzeitig wurde eine

Bibliothek aus zehn Mitgliedern N-methylierter *(S)*-Leucin-Dekamere synthetisiert. Diese wurden unter Zuhilfenahme von Fmoc-N-Methyl-*(S)*-Leucin **85** aufgebaut. Die Synthese erfolgte aus Platzgründen in zwei Teilen. Die Zuordnung der einzelnen festphasengebundene Zielpeptide (dargestellt in C-N-Richtung) kann **Tab. 8-29** entnommen werden. Hier steht Gly für Glycin, Bal für β-Alanin, Gab für γ-Aminobuttersäure, Dav für δ-Aminovaleriansäure. Eac für ε-Capronsäure und Nml für N-Methyl-*(S)*-Leucin.

**48a** $Leu_0$-Nml-$Leu_9$ **48b** $Leu_1$-Nml-$Leu_8$ **48c** $Leu_2$-Nml-$Leu_7$ **48d** $Leu_3$-Nml-$Leu_6$ **48e** $Leu_4$-Nml-$Leu_5$
**48f** $Leu_5$-Nml-$Leu_4$ **48g** $Leu_6$-Nml-$Leu_3$ **48h** $Leu_7$-Nml-$Leu_2$ **48i** $Leu_8$-Nml-$Leu_1$ **48j** $Leu_9$-Nml-$Leu_0$

**51a** $Leu_0$-Gly-$Leu_9$ **51b** $Leu_1$-Gly-$Leu_8$ **51c** $Leu_2$-Gly-$Leu_7$ **51d** $Leu_3$-Gly-$Leu_6$ **51e** $Leu_4$-Gly-$Leu_5$
**51f** $Leu_5$-Gly-$Leu_4$ **51g** $Leu_6$-Gly-$Leu_3$ **51h** $Leu_7$-Gly-$Leu_2$ **51i** $Leu_8$-Gly-$Leu_1$ **51j** $Leu_9$-Gly-$Leu_0$

**52a** $Leu_0$-Bal-$Leu_9$ **52b** $Leu_1$-Bal-$Leu_8$ **52c** $Leu_2$-Bal-$Leu_7$ **52d** $Leu_3$-Bal-$Leu_6$ **52e** $Leu_4$-Bal-$Leu_5$
**52f** $Leu_5$-Bal-$Leu_4$ **52g** $Leu_6$-Bal-$Leu_3$ **52h** $Leu_7$-Bal-$Leu_2$ **52i** $Leu_8$-Bal-$Leu_1$ **52j** $Leu_9$-Bal-$Leu_0$

**53a** $Leu_0$-Gab-$Leu_9$ **53b** $Leu_1$-Gab-$Leu_8$ **53c** $Leu_2$-Gab-$Leu_7$ **53d** $Leu_3$-Gab-$Leu_6$ **53e** $Leu_4$-Gab-$Leu_5$
**53f** $Leu_5$-Gab-$Leu_4$ **53g** $Leu_6$-Gab-$Leu_3$ **53h** $Leu_7$-Gab-$Leu_2$ **53i** $Leu_8$-Gab-$Leu_1$ **53j** $Leu_9$-Gab-$Leu_0$

**54a** $Leu_0$-Dav-$Leu_9$ **54b** $Leu_1$-Dav-$Leu_8$ **54c** $Leu_2$-Dav-$Leu_7$ **54d** $Leu_3$-Dav-$Leu_6$ **54e** $Leu_4$-Dav-$Leu_5$
**54f** $Leu_5$-Dav-$Leu_4$ **54g** $Leu_6$-Dav-$Leu_3$ **54h** $Leu_7$-Dav-$Leu_2$ **54i** $Leu_8$-Dav-$Leu_1$ **54j** $Leu_9$-Dav-$Leu_0$

**55a** $Leu_0$-Eac-$Leu_9$ **55b** $Leu_1$-Eac-$Leu_8$ **55c** $Leu_2$-Eac-$Leu_7$ **55d** $Leu_3$-Eac-$Leu_6$ **55e** $Leu_4$-Eac-$Leu_5$
**55f** $Leu_5$-Eac-$Leu_4$ **55g** $Leu_6$-Eac-$Leu_3$ **55h** $Leu_7$-Eac-$Leu_2$ **55i** $Leu_8$-Eac-$Leu_1$ **55j** $Leu_9$-Eac-$Leu_0$

**Tab. 8-29**: Die Mitglieder der Bibliothek aus *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren. Es stehen Gly für Glycin, Bal für β-Alanin, Gab für γ-Aminobuttersäure, Dav für δ-Aminovaleriansäure, Eac für ε-Capronsäure und Nml für N-Methyl-*(S)*-Leucin.

Zur Synthese wurden je 250,0 mg Tentagel-$NH_2$® in 30 IRORI-MacroKan® eingewogen. Die Cans wurden daraufhin in einem 250 ml-Rundkolben in DMF vorgelegt und zwei Stunden gequollen. Nach dem Ablassen der Quellflüssigkeit wurden die Cans in jedem der 10 Schritte auf mehrere 100 ml- bzw. 250 ml Rundkolben verteilt.

1. Kuppeln: Dazu kamen Fmoc-*(S)*-Leucin **75** (M = 353,4 g/mol), Fmoc-N-Methyl-*(S)*-Leucin **85** (M = 367,4 g/mol), Fmoc-Glycin **90** (M = 297,3 g/mol), Fmoc-β-Alanin **91** (M = 313,3 g/mol), Fmoc-γ-Aminobuttersäure **92** (M = 325,4 g/mol), δ-Aminovaleriansäure **93** (M = 217,3 g/mol), Fmoc-ε-Capronsäure **94** (M = 353,4 g/mol g/mol)und PyBOP **23** (M=520,3 g/mol) zum Einsatz (**Tab. 8-28a** und **b**). Dazu kamen je 10 ml NMM-Lösung zu den kleinen und 100 ml zu den großen Ansätzen. Nach jeweils 2 h Reaktionszeit (Schütteln bei RT) wurden die Cans fünfmal mit DMF gewaschen; die kleinen Ansätze jeweils mit 10 ml, die großen mit 60 ml.

2. Abspaltung: Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppen wurde anschließend mit Piperidin (20% in DMF) versetzt, und zwar wurde zu den großen Ansätzen 200 ml gegeben und zu den kleinen 10 ml; es wurde 20 min geschüttelt. Das Piperidin wurde abgelassen und gesammelt, und anschließend wurde fünfmal mit geeigneten Mengen DMF gewaschen, und zwar jeweils mit 40 ml im Zuge der großen Ansätze und 10 ml im Zuge der kleinen. Diese Lösungen wurden jeweils vereinigt. In den Reaktionsschritten, die ein Can umfassten, wurden diese Lösungen auf 100 ml aufgefüllt und davon 10 ml wiederum auf 100 ml verdünnt. Die Lösungen aus den Reaktionsschritten, die 24 bis 30 Cans umfassten, wurden auf 500 ml aufgefüllt und davon 4 ml auf 100 ml weiterverdünnt. Ansonsten bestand Gefahr, den linearen Bereich des UV-Spektrometers zu verlassen. Diese Lösungen wurden bei 301 nm UV-spektrometrisch ausgewertet. Die Kopplungen verliefen in der Regel mit Ausbeuten besser als 96 Prozent.

Ausgewertet wurde über Eichgerade 8.1.4 mit $E = 7806{,}6 \cdot c - 0{,}0738$

In den Fällen, wo Boc-geschützte Aminosäuren zur Anwendung kamen, wurde stattdessen das Peptid mit einer Mischung von Trifluoessigsäure und Dichlormethan (1:1) nach Umquellen des Can-Inhaltes auf Dichlormethan behandelt. Es wurde 20 Minuten unter Schütteln entschützt. Anschließend wurde dreimal mit Dichlormethan gewaschen und das Harzmaterial wieder auf DMF umgeqollen. Einzelne den Cans entnommene beads ergaben nach der Abspaltung eine deutlich positive Reaktion auf den Kaiser-Test.

Einwaagen und Kopplungsumsätze dokumentieren (**Tab. 8-30a** und **b**).

Eine Zuordnung der synthetisierten Peptide dieser Bibliothek zu den Cans und den einzelnen Reaktionsschritten erlaubt **Tab. 8-30c**.

| Schritt | Cans Anzahl | Cans Nr. | Harz [mmol] | Aminosäure | Fmoc-*(S)*-Aminosäure [mg] | [mmol] | PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1.1** | 1 | I | 0,063 | **90** | 38,0 | 0,128 | 67,3 | 0,129 | 0,4001 | 96,8 |
| **1.2** | 1 | VI | 0,063 | **91** | 39,0 | 0,125 | 67,3 | 0,129 | 0,4089 | 98,5 |
| **1.3** | 1 | XI | 0,063 | **92** | 41,0 | 0,126 | 67,8 | 0,130 | 0,3987 | 96,5 |
| **1.4** | 1 | XVI | 0,063 | **93** | 27,8 | 0,128 | 68,0 | 0,131 | - | - |
| **1.5** | 1 | XXI | 0,063 | **94** | 46,2 | 0,131 | 68,3 | 0,131 | 0,3988 | 96,5 |
| **1.6** | 1 | XXVI | 0,063 | **85** | 50,0 | 0,136 | 68,9 | 0,132 | 0,3871 | 94,2 |
| **1.R** | 24 | Rest | 1,500 | **75** | 1061,3 | 3,003 | 1571,0 | 3,019 | 0,8801 | 100,3 |
| **2.1** | 1 | II | 0,063 | **90** | 38,0 | 0,128 | 66,3 | 0,127 | 0,3985 | 96,4 |
| **2.2** | 1 | VII | 0,063 | **91** | 40,0 | 0,128 | 65,9 | 0,127 | 0,3877 | 94,3 |
| **2.3** | 1 | XII | 0,063 | **92** | 41,0 | 0,126 | 65,8 | 0,126 | 0,3945 | 95,6 |
| **2.4** | 1 | XVII | 0,063 | **93** | 27,8 | 0,128 | 65,9 | 0,127 | - | - |
| **2.5** | 1 | XXII | 0,063 | **94** | 45,3 | 0,128 | 65,9 | 0,127 | 0,4088 | 98,5 |
| **2.6** | 1 | XXVII | 0,063 | **85** | 40,0 | 0,109 | 65,2 | 0,125 | 0,4050 | 97,7 |
| **2.R** | 24 | Rest | 1,500 | **75** | 1068,1 | 3,022 | 1571,1 | 3,019 | 0,8700 | 99,3 |
| **3.1** | 1 | III | 0,063 | **90** | 40,3 | 0,136 | 66,1 | 0,127 | 0,4011 | 97,0 |
| **3.2** | 1 | VIII | 0,063 | **91** | 40,0 | 0,128 | 65,7 | 0,126 | 0,4211 | 101,0 |
| **3.3** | 1 | XIII | 0,063 | **92** | 41,2 | 0,127 | 70,1 | 0,135 | 0,4128 | 99,3 |
| **3.4** | 1 | XVIII | 0,063 | **93** | 31,0 | 0,143 | 70,3 | 0,135 | - | - |
| **3.5** | 1 | XXIII | 0,063 | **94** | 45,2 | 0,128 | 69,8 | 0,134 | 0,4088 | 98,5 |
| **3.6** | 1 | XXVIII | 0,063 | **85** | 46,8 | 0,127 | 69,7 | 0,134 | 0,4100 | 98,7 |
| **3.R** | 24 | Rest | 1,500 | **75** | 1071,0 | 3,030 | 1581,0 | 3,038 | 0,8651 | 98,8 |
| **4,1** | 1 | IV | 0,063 | **90** | 37,8 | 0,127 | 65,3 | 0,125 | 0,4101 | 98,8 |
| **4,2** | 1 | IX | 0,063 | **91** | 40,0 | 0,128 | 70,0 | 0,135 | 0,4012 | 97,0 |
| **4.3** | 1 | XIV | 0,063 | **92** | 41,0 | 0,126 | 69,8 | 0,134 | 0,4056 | 97,9 |
| **4.4** | 1 | XIX | 0,063 | **93** | 40,1 | 0,184 | 69,8 | 0,134 | - | - |
| **4.5** | 1 | XXIV | 0,063 | **94** | 46,2 | 0,131 | 69,4 | 0,133 | 0,4055 | 97,8 |
| **4.6** | 1 | XXIX | 0,063 | **85** | 49,3 | 0,134 | 68,2 | 0,131 | 0,4012 | 97,0 |
| **4.R** | 24 | Rest | 1,500 | **75** | 1071,3 | 3,031 | 1568,3 | 3,014 | 0,8769 | 101,5 |
| **5.1** | 1 | V | 0,063 | **90** | 40,1 | 0,135 | 65,8 | 0,126 | 0,4087 | 98,5 |
| **5.2** | 1 | X | 0,063 | **91** | 40,2 | 0,129 | 68,3 | 0,131 | 0,4057 | 97,9 |
| **5.3** | 1 | XV | 0,063 | **92** | 41,3 | 0,127 | 70,1 | 0,135 | 0,4017 | 97,1 |
| **5.4** | 1 | XX | 0,063 | **93** | 30,0 | 0,138 | 69,8 | 0,134 | - | - |
| **5.5** | 1 | XXV | 0,063 | **94** | 45,0 | 0,127 | 66,8 | 0,128 | 0,4069 | 98,1 |
| **5.6** | 1 | XXX | 0,063 | **85** | 49,7 | 0,135 | 68,2 | 0,131 | 0,4088 | 98,5 |
| **5.R** | 24 | Rest | 1,500 | **75** | 1071,1 | 3,031 | 1510,4 | 2,902 | 0,8814 | 100,4 |
| **6** | 30 | alle | 1,875 | **75** | 1331,0 | 3,766 | 1953,4 | 3,754 | 1,1077 | 99,2 |
| **7** | 30 | alle | 1,875 | **75** | 1361,0 | 3,851 | 1958,3 | 3,763 | 1,1109 | 99,4 |
| **8** | 30 | alle | 1,875 | **75** | 1330,0 | 3,763 | 1961,0 | 3,768 | 1,1058 | 99,0 |
| **9** | 30 | alle | 1,875 | **75** | 1330,1 | 3,764 | 1559,8 | 2,997 | 1,0981 | 98,4 |
| **10** | 30 | alle | 1,875 | **75** | 1341,0 | 3,794 | 1981,0 | 3,807 | 1,0881 | 97,6 |

**Tab. 8-30a**: Die Synthese des ersten Teils der festphasengebundenen Bibliothek aus *(S)*-Leucin-haltigen Dekameren. Angegeben sind die Schrittfolgen, Einwaagen an den Reaktionspartnern und die Kopplungsausbeuten.

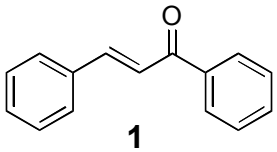
| Schritt | Cans Anzahl | Cans Nr. | Harz [mmol] | Aminosäure | Fmoc-*(S)*-Aminosäure [mg] | [mmol] | PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | alle | 30 | 1,875 | **75** | 1421,6 | 4,023 | 2085,4 | 4,007 | 1,1722 | 99,8 |
| 2 | alle | 30 | 1,875 | **75** | 1419,7 | 4,017 | 2082,1 | 4,001 | 1,1700 | 99,6 |
| 3 | alle | 30 | 1,875 | **75** | 1421,8 | 4,023 | 2079,5 | 3,996 | 1,1611 | 98,9 |
| 4 | alle | 30 | 1,875 | **75** | 1431,3 | 4,050 | 2081,7 | 4,000 | 1,1544 | 98,3 |
| 5 | alle | 30 | 1,875 | **75** | 1431,3 | 4,050 | 2082,3 | 4,001 | 1,1587 | 98,7 |
| 6.1 | I | 1 | 0,063 | **90** | 37,2 | 0,125 | 67,3 | 0,129 | 0,4087 | 98,9 |
| 6.2 | VI | 1 | 0,063 | **91** | 40 | 0,128 | 68,1 | 0,131 | 0,4097 | 99,1 |
| 6.3 | XI | 1 | 0,063 | **92** | 41,2 | 0,127 | 65,2 | 0,125 | 0,4033 | 97,8 |
| 6.4 | XVI | 1 | 0,063 | **93** | 27,2 | 0,125 | 65,3 | 0,125 | - | - |
| 6.5 | XXI | 1 | 0,063 | **94** | 45,2 | 0,128 | 65,2 | 0,125 | 0,4017 | 97,5 |
| 6.6 | XXVI | 1 | 0,063 | **85** | 46,8 | 0,127 | 66,0 | 0,127 | 0,4105 | 99,3 |
| 6.R | Rest | 24 | 1,500 | **75** | 1061 | 3,002 | 1563,0 | 3,004 | 0,8577 | 99,4 |
| 7.1 | II | 1 | 0,063 | **90** | 40,2 | 0,135 | 65,3 | 0,125 | 0,4008 | 97,3 |
| 7.2 | VII | 1 | 0,063 | **91** | 39 | 0,125 | 65,8 | 0,126 | 0,4001 | 97,1 |
| 7.3 | XII | 1 | 0,063 | **92** | 41 | 0,126 | 65,7 | 0,126 | 0,3999 | 97,1 |
| 7.4 | XVII | 1 | 0,063 | **93** | 28 | 0,129 | 65,8 | 0,126 | - | - |
| 7.5 | XXII | 1 | 0,063 | **94** | 45,3 | 0,128 | 65,7 | 0,126 | 0,3987 | 96,8 |
| 7.6 | XXVII | 1 | 0,063 | **85** | 46,3 | 0,126 | 65,7 | 0,126 | 0,4199 | 101,2 |
| 7.R | Rest | 24 | 1,500 | **75** | 1062,8 | 3,007 | 1567,8 | 3,013 | 0,8625 | 99,9 |
| 8.1 | III | 1 | 0,063 | **90** | 40,8 | 0,137 | 65,1 | 0,125 | 0,4125 | 99,7 |
| 8.2 | VIII | 1 | 0,063 | **91** | 39,5 | 0,127 | 66,8 | 0,128 | 0,4023 | 97,6 |
| 8.3 | XIII | 1 | 0,063 | **92** | 41,3 | 0,127 | 66,8 | 0,128 | 0,4118 | 99,5 |
| 8.4 | XVIII | 1 | 0,063 | **93** | 29,2 | 0,134 | 67,2 | 0,129 | - | - |
| 8.5 | XXIII | 1 | 0,063 | **94** | 45,8 | 0,130 | 67,1 | 0,129 | 0,3978 | 96,7 |
| 8.6 | XXVIII | 1 | 0,063 | **85** | 49,0 | 0,133 | 66,0 | 0,127 | 0,4005 | 97,2 |
| 8.R | Rest | 24 | 1,500 | **75** | 1068,8 | 3,024 | 1563,0 | 3,004 | 0,8522 | 98,8 |
| 9.1 | IV | 1 | 0,063 | **90** | 37,8 | 0,127 | 66,8 | 0,128 | 0,4021 | 97,5 |
| 9.2 | IX | 1 | 0,063 | **91** | 39,2 | 0,126 | 66,2 | 0,127 | 0,3982 | 96,7 |
| 9.3 | XIV | 1 | 0,063 | **92** | 41,7 | 0,128 | 66,0 | 0,127 | 0,4058 | 98,3 |
| 9.4 | XIX | 1 | 0,063 | **93** | 27,8 | 0,128 | 66,0 | 0,127 | - | - |
| 9.5 | XXIV | 1 | 0,063 | **94** | 46,0 | 0,130 | 66,0 | 0,127 | 0,3999 | 97,1 |
| 9.6 | XXIX | 1 | 0,063 | **85** | 46,6 | 0,127 | 67,6 | 0,130 | 0,4085 | 98,8 |
| 9.R | Rest | 24 | 1,500 | **75** | 1064,2 | 3,011 | 1564,7 | 3,007 | 0,8627 | 100,0 |
| 10.1 | V | 1 | 0,063 | **90** | 38,2 | 0,128 | 66,8 | 0,128 | 0,4020 | 97,5 |
| 10.2 | X | 1 | 0,063 | **91** | 39,8 | 0,128 | 66,1 | 0,127 | 0,4115 | 99,5 |
| 10.3 | XV | 1 | 0,063 | **92** | 41,2 | 0,127 | 66,8 | 0,128 | 0,4055 | 98,2 |
| 10.4 | XX | 1 | 0,063 | **93** | 28,2 | 0,130 | 66,1 | 0,127 | - | - |
| 10.5 | XXV | 1 | 0,063 | **94** | 45,2 | 0,128 | 66,2 | 0,127 | 0,3988 | 96,9 |
| 10.6 | XXX | 1 | 0,063 | **85** | 47,0 | 0,128 | 66,0 | 0,127 | 0,3947 | 96,0 |
| 10.R | Rest | 24 | 1,500 | **75** | 1065,0 | 3,013 | 1564,8 | 3,007 | 0,8554 | 99,2 |

**Tab. 8-30b**: Die Synthese des zweiten Teils der festphasengebundenen Bibliothek aus *(S)*-Leucin-haltigen Dekameren. Angegeben sind die Schrittfolgen, Einwaagen an den Reaktionspartnern und die Kopplungsausbeuten.

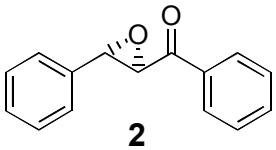
| Nr. | Peptid | Can | Ort | Nr. | Peptid | Can | Ort |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **48a** | Nml-$Leu_9$ | **XXVI** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **53a** | Gab-$Leu_9$ | **XI** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **48b** | $Leu_1$-Nml-$Leu_8$ | **XXVII** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **53b** | $Leu_1$-Gab-$Leu_8$ | **XII** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **48c** | $Leu_2$-Nml-$Leu_7$ | **XXVIII** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **53c** | $Leu_2$-Gab-$Leu_7$ | **XIII** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **48d** | $Leu_3$-Nml-$Leu_6$ | **XXIX** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **53d** | $Leu_3$-Gab-$Leu_6$ | **XIV** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **48e** | $Leu_4$-Nml-$Leu_5$ | **XXX** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **53e** | $Leu_4$-Gab-$Leu_5$ | **XV** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **48f** | $Leu_5$-Nml-$Leu_4$ | **XXVI** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **53f** | $Leu_5$-Gab-$Leu_4$ | **XI** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |
| **48g** | $Leu_6$-Nml-$Leu_3$ | **XXVII** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **53g** | $Leu_6$-Gab-$Leu_3$ | **XII** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |
| **48h** | $Leu_7$-Nml-$Leu_2$ | **XXVIII** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **53h** | $Leu_7$-Gab-$Leu_2$ | **XIII** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |
| **48i** | $Leu_8$-Nml-$Leu_1$ | **XXIX** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **53i** | $Leu_8$-Gab-$Leu_1$ | **XIV** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |
| **48j** | $Leu_9$-Nml | **XXX** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **53j** | $Leu_9$-Gab | **XV** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |
| **51a** | Gly-$Leu_9$ | **I** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **54a** | Dav-$Leu_9$ | **XVI** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **51b** | $Leu_1$-Gly-$Leu_8$ | **II** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **54b** | $Leu_1$-Dav-$Leu_8$ | **XVII** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **51c** | $Leu_2$-Gly-$Leu_7$ | **III** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **54c** | $Leu_2$-Dav-$Leu_7$ | **XVIII** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **51d** | $Leu_3$-Gly-$Leu_6$ | **IV** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **54d** | $Leu_3$-Dav-$Leu_6$ | **XIX** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **51e** | $Leu_4$-Gly-$Leu_5$ | **V** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **54e** | $Leu_4$-Dav-$Leu_5$ | **XX** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **51f** | $Leu_5$-Gly-$Leu_4$ | **I** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **54f** | $Leu_5$-Dav-$Leu_4$ | **XVI** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |
| **51g** | $Leu_6$-Gly-$Leu_3$ | **II** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **54g** | $Leu_6$-Dav-$Leu_3$ | **XVII** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |
| **51h** | $Leu_7$-Gly-$Leu_2$ | **III** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **54h** | $Leu_7$-Dav-$Leu_2$ | **XVIII** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |
| **51i** | $Leu_8$-Gly-$Leu_1$ | **IV** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **54i** | $Leu_8$-Dav-$Leu_1$ | **XIX** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |
| **51j** | $Leu_9$-Gly | **V** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **54j** | $Leu_9$-Dav | **XX** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |
| **52a** | Bal-$Leu_9$ | **VI** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **55a** | Eac-$Leu_9$ | **XXI** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **52b** | $Leu_1$-Bal-$Leu_8$ | **VII** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **55b** | $Leu_1$-Eac-$Leu_8$ | **XXII** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **52c** | $Leu_2$-Bal-$Leu_7$ | **VIII** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **55c** | $Leu_2$-Eac-$Leu_7$ | **XXIII** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **52d** | $Leu_3$-Bal-$Leu_6$ | **IX** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **55d** | $Leu_3$-Eac-$Leu_6$ | **XXIV** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **52e** | $Leu_4$-Bal-$Leu_5$ | **X** | Teil 1, **Tab. 8-30a** | **55e** | $Leu_4$-Eac-$Leu_5$ | **XXV** | Teil 1, **Tab. 8-30a** |
| **52f** | $Leu_5$-Bal-$Leu_4$ | **VI** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **55f** | $Leu_5$-Eac-$Leu_4$ | **XXI** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |
| **52g** | $Leu_6$-Bal-$Leu_3$ | **VII** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **55g** | $Leu_6$-Eac-$Leu_3$ | **XXII** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |
| **52h** | $Leu_7$-Bal-$Leu_2$ | **VIII** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **55h** | $Leu_7$-Eac-$Leu_2$ | **XXIII** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |
| **52i** | $Leu_8$-Bal-$Leu_1$ | **IX** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **55i** | $Leu_8$-Eac-$Leu_1$ | **XXIV** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |
| **52j** | $Leu_9$-Bal- | **X** | Teil 2, **Tab. 8-30b** | **55j** | $Leu_9$-Eac | **XXV** | Teil 2, **Tab. 8-30b** |

**Tab. 8-30c**: Die Zuordnung der einzelnen festphasengebundenen *(S)*-Leucin-haltigen Dekamere erlaubt diese Aufstellung. Die Präparatenummer (links, arabische Zahl), die Peptidsequenz in Kurzschreibweise (mitte, in C-N-Richtung) und die Nummer des jeweiligen Cans (römische Zahl) werden dem Reaktionsteil und einer der beiden vorangegangenen Tabellen, die den Syntheseverlauf dokumentieren, zugeordnet. Es stehen Gly für Glycin, Bal für β-Alanin, Gab für γ-Aminobuttersäure, Dav für δ-Aminovaleriansäure, Eac für ε-Capronsäure und Nml für N-Methyl-*(S)*-Leucin.

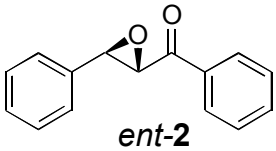
## 8.6.2 Epoxidation mit Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren I (III-NOR-043/53)



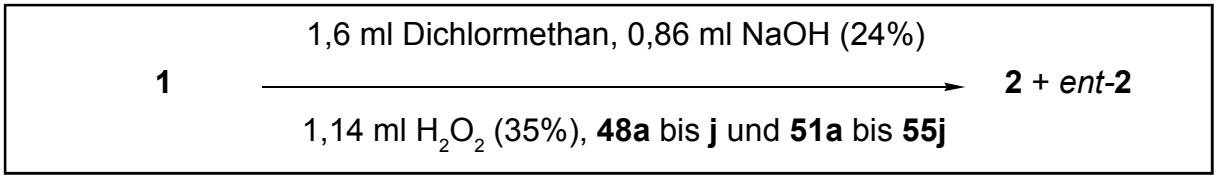
**1**



**2**



*ent*-**2**




Zur Bestimmung von Umsatz und Enantioselektivität der Epoxidation von Chalkon **1** zu Chalkonepoxid **2** und *ent*-**2** wurden die Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure- und -N-Methyl-*(S)*-Leucin- Oligomere **48a** bis **j** und **51a** bis **55j** bei identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Reaktionsdurchführung und Analytik der Umsätze und Enantiomerenüberschüsse wurden nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (8.1.3) realisiert. Wegen der großen Versuchsanzahl wurde das Screening der Katalysatorbibliothek in zwei Teilen analog der in 8.5.1 getroffenen Einteilung vorgenommen. Umsätze und Enantiomerenüberschüsse der Epoxidationsreaktionen sind in **Tab. 8-31a** und **b** aufgeführt.

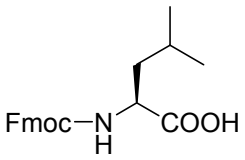
| Lauf | | Lauf 1 | | Messung 1.1 | | Messung 1.2 | | Lauf 2 | | Messung 2.1 | | Messung 2.2 | | Mittelwerte | | Fehler | Fehler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oligomer | Nr. | Einwaage Peptid [mg] | Einwaage Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Einwaage Peptid [mg] | Einwaage Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] |
| Gly-*(S)*-Leu$_9$ | **51a** | 110,0 | 40,0 | 76,4 | 97,9 | 76,7 | 97,9 | 110,0 | 40,0 | 77,9 | 98,4 | 77,8 | 98,0 | 77,2 | 98,0 | 0,8 | 0,3 |
| *(S)*-Leu-Gly-*(S)*-Leu$_8$ | **51b** | 110,0 | 40,1 | 79,8 | 98,7 | 79,9 | 98,6 | 109,9 | 40,0 | 80,5 | 98,8 | 80,7 | 98,7 | 80,2 | 98,7 | 0,4 | 0,1 |
| *(S)*-Leu$_2$-Gly-*(S)*-Leu$_7$ | **51c** | 109,9 | 39,9 | 70,2 | 98,4 | 70,9 | 98,3 | 110,1 | 40,0 | 71,3 | 98,9 | 71,0 | 98,8 | 70,8 | 98,6 | 0,6 | 0,3 |
| *(S)*-Leu$_3$-Gly-*(S)*-Leu$_6$ | **51d** | 110,1 | 39,8 | 72,6 | 98,1 | 73,2 | 98,1 | 110,1 | 39,9 | 74,1 | 98,6 | 73,9 | 98,4 | 73,4 | 98,3 | 0,8 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_4$-Gly-*(S)*-Leu$_5$ | **51e** | 110,3 | 40,1 | 81,0 | 98,7 | 81,7 | 98,5 | 110,0 | 39,9 | 82,4 | 98,9 | 82,5 | 98,8 | 81,9 | 98,7 | 0,7 | 0,2 |
| Bal-*(S)*-Leu$_9$ | **52a** | 110,2 | 40,2 | 78,4 | 100,0 | 78,9 | 98,4 | 110,0 | 40,0 | 79,9 | 99,1 | 80,0 | 98,7 | 79,3 | 99,0 | 0,8 | 0,8 |
| *(S)*-Leu-Bal-*(S)*-Leu$_8$ | **52b** | 110,2 | 40,1 | 85,8 | 98,5 | 86,0 | 98,4 | 109,9 | 40,1 | 86,6 | 98,9 | 86,8 | 98,7 | 86,3 | 98,6 | 0,5 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_2$-Bal-*(S)*-Leu$_7$ | **52c** | 110,2 | 40,1 | 92,3 | 98,4 | 92,3 | 98,1 | 110,0 | 39,9 | 93,0 | 98,4 | 92,9 | 98,2 | 92,7 | 98,3 | 0,4 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_3$-Bal-*(S)*-Leu$_6$ | **52d** | 110,1 | 39,8 | 87,5 | 97,9 | 87,8 | 97,8 | 110,0 | 39,9 | 89,3 | 98,3 | 89,2 | 98,1 | 88,4 | 98,0 | 0,9 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_4$-Bal-*(S)*-Leu$_5$ | **52e** | 110,0 | 40,0 | 88,1 | 99,0 | 88,4 | 99,1 | 110,0 | 39,9 | 89,7 | 99,2 | 88,9 | 99,2 | 88,7 | 99,1 | 0,8 | 0,1 |
| Gab-*(S)*-Leu$_9$ | **53a** | 109,9 | 40,0 | 68,1 | 98,1 | 68,3 | 98,0 | 110,0 | 39,9 | 68,9 | 98,5 | 68,8 | 98,4 | 68,5 | 98,2 | 0,4 | 0,2 |
| *(S)*-Leu-Gab-*(S)*-Leu$_8$ | **53b** | 109,8 | 40,1 | 72,4 | 97,9 | 72,7 | 97,8 | 110,1 | 39,9 | 73,8 | 98,0 | 73,7 | 98,0 | 73,1 | 97,9 | 0,7 | 0,1 |
| *(S)*-Leu$_2$-Gab-*(S)*-Leu$_7$ | **53c** | 110,0 | 40,0 | 85,5 | 96,8 | 85,5 | 96,5 | 110,0 | 40,0 | 86,1 | 96,9 | 86,4 | 96,9 | 85,9 | 96,8 | 0,4 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_3$-Gab-*(S)*-Leu$_6$ | **53d** | 110,1 | 40,1 | 75,1 | 96,3 | 76,0 | 96,1 | 110,2 | 40,1 | 76,2 | 96,3 | 76,0 | 96,2 | 75,8 | 96,3 | 0,5 | 0,1 |
| *(S)*-Leu$_4$-Gab-*(S)*-Leu$_5$ | **53e** | 110,2 | 39,9 | 57,1 | 96,9 | 57,4 | 97,4 | 110,1 | 40,1 | 57,7 | 97,2 | 57,9 | 97,4 | 57,5 | 97,2 | 0,4 | 0,3 |
| *(S)*-Dav-*(S)*-Leu$_9$ | **54a** | 110,3 | 39,9 | 71,5 | 98,3 | 72,0 | 98,4 | 110,0 | 40,1 | 72,8 | 98,5 | 72,7 | 98,4 | 72,2 | 98,4 | 0,6 | 0,1 |
| *(S)*-Leu-Dav-*(S)*-Leu$_8$ | **54b** | 110,3 | 40,0 | 76,1 | 97,9 | 75,8 | 98,1 | 109,9 | 39,9 | 77,6 | 97,7 | 77,3 | 97,9 | 76,7 | 97,9 | 0,9 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_2$-Dav-*(S)*-Leu$_7$ | **54c** | 110,0 | 40,1 | 82,9 | 97,2 | 83,7 | 97,4 | 109,9 | 39,9 | 84,5 | 96,9 | 85,1 | 97,1 | 84,0 | 97,2 | 1,1 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_3$-Dav-*(S)*-Leu$_6$ | **54d** | 110,0 | 40,2 | 70,0 | 95,5 | 70,3 | 95,3 | 110,0 | 40,0 | 71,5 | 95,2 | 73,1 | 95,5 | 71,3 | 95,4 | 1,6 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_4$-Dav-*(S)*-Leu$_5$ | **54e** | 110,0 | 39,9 | 61,8 | 97,5 | 61,8 | 97,2 | 110,0 | 40,1 | 67,4 | 97,5 | 67,3 | 97,6 | 64,6 | 97,5 | 2,8 | 0,2 |
| *(S)*-Eac-*(S)*-Leu$_9$ | **55a** | 110,1 | 39,9 | 62,9 | 98,3 | 63,0 | 98,1 | 110,0 | 40,0 | 65,2 | 98,1 | 65,4 | 98,5 | 64,1 | 98,2 | 1,3 | 0,2 |
| *(S)*-Leu-Eac-*(S)*-Leu$_8$ | **55b** | 110,1 | 39,9 | 65,5 | 98,5 | 64,7 | 98,1 | 110,1 | 40,0 | 68,5 | 97,9 | 69,0 | 97,8 | 66,9 | 98,1 | 2,1 | 0,3 |
| *(S)*-Leu$_2$-Eac-*(S)*-Leu$_7$ | **55c** | 110,8 | 40,1 | 69,0 | 98,1 | 69,1 | 98,2 | 110,0 | 40,0 | 70,4 | 98,1 | 71,2 | 97,9 | 69,9 | 98,1 | 1,1 | 0,1 |
| *(S)*-Leu$_3$-Eac-*(S)*-Leu$_6$ | **55d** | 110,4 | 40,1 | 61,8 | 97,8 | 61,6 | 97,5 | 110,1 | 40,0 | 64,1 | 97,6 | 65,0 | 97,5 | 63,1 | 97,6 | 1,7 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_4$-Eac-*(S)*-Leu$_5$ | **55e** | 110,1 | 40,1 | 69,0 | 98,7 | 69,0 | 98,4 | 110,0 | 39,9 | 70,3 | 98,4 | 71,0 | 98,4 | 69,8 | 98,5 | 1,0 | 0,1 |
| N-Me-*(S)*-Leu -*(S)*-Leu$_9$ | **48a** | 110,2 | 40,1 | 54,6 | 98,4 | 54,6 | 98,4 | 110,0 | 40,0 | 57,0 | 98,3 | 57,8 | 98,4 | 56,0 | 98,4 | 1,6 | 0,1 |
| *(S)*-Leu$_1$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-Leu$_8$ | **48b** | 110,1 | 39,9 | 50,8 | 98,1 | 50,5 | 98,6 | 110,0 | 40,0 | 53,1 | 97,9 | 53,6 | 98,0 | 52,0 | 98,2 | 1,6 | 0,3 |
| *(S)*-Leu$_2$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-Leu$_7$ | **48c** | 110,3 | 39,8 | 37,3 | 97,4 | 37,0 | 97,2 | 110,0 | 40,0 | 40,2 | 97,3 | 40,6 | 96,8 | 38,8 | 97,2 | 1,8 | 0,3 |
| *(S)*-Leu$_3$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-Leu$_6$ | **48d** | 110,0 | 39,8 | 29,6 | 96,5 | 29,3 | 96,8 | 109,8 | 39,7 | 30,2 | 96,8 | 31,0 | 96,2 | 30,0 | 96,6 | 0,8 | 0,3 |
| *(S)*-Leu$_4$-N-Me-*(S)*-Leu-*(S)*-Leu$_5$ | **48e** | 110,8 | 39,9 | 60,1 | 98,4 | 60,0 | 98,3 | 110,0 | 39,8 | 63,1 | 98,3 | 63,4 | 98,2 | 61,6 | 98,3 | 1,7 | 0,1 |

**Tab. 8-31a**: Auswertung der Epoxidationsexperimente und Angabe der Ergebnisse.

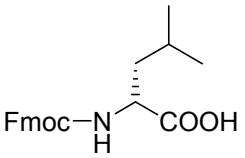
| Lauf | | Lauf 1 | | Messung 1.1 | | Messung 1.2 | | Lauf 2 | | Messung 2.1 | | Messung 2.2 | | Mittelwerte | | Fehler | Fehler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Einwaage | | | | | | Einwaage | | | | | | | | [+/-] | [+/-] |
| Oligomer | Nr. | **Peptid** | **Chalkon** | **Umsatz** | **ee** | **Umsatz** | **ee** | **Peptid** | **Chalkon** | **Umsatz** | **ee** | **Umsatz** | **ee** | **Umsatz** | **ee** | **Umsatz** | **ee** |
| | | [mg] | [mg] | [%] | [%] | [%] | [%] | [mg] | [mg] | [%] | [%] | [%] | [%] | [%] | [%] | [%] | [%] |
| (*S*)-Leu$_5$-Gly-(*S*)-Leu$_4$ | **51f** | 110,0 | 40,0 | 83,6 | 97,1 | 84,0 | 96,7 | 110,1 | 40,0 | 84,8 | 98,9 | 85,2 | 98,8 | 84,4 | 97,9 | 0,8 | 1,1 |
| (*S*)-Leu$_6$-Gly-(*S*)-Leu$_3$ | **51g** | 110,3 | 40,0 | 71,4 | 90,6 | 71,3 | 90,1 | 110,2 | 40,0 | 67,4 | 93,1 | 67,6 | 92,6 | 69,4 | 91,6 | 2,0 | 1,5 |
| (*S*)-Leu$_7$-Gly-(*S*)-Leu$_2$ | **51h** | 110,2 | 40,3 | 77,7 | 94,3 | 77,6 | 93,9 | 110,4 | 40,1 | 76,0 | 96,4 | 76,2 | 95,7 | 76,9 | 95,1 | 0,9 | 1,3 |
| (*S*)-Leu$_8$-Gly-(*S*)-Leu | **51i** | 110,3 | 40,2 | 63,3 | 95,9 | 63,2 | 96,0 | 110,5 | 40,1 | 63,7 | 98,1 | 63,8 | 97,8 | 63,5 | 97,0 | 0,3 | 1,1 |
| (*S*)-Leu$_9$-Gly | **51j** | 110,3 | 40,2 | 59,2 | 96,5 | 59,3 | 96,5 | 110,2 | 40,0 | 61,3 | 98,6 | 61,4 | 98,6 | 60,3 | 97,5 | 1,1 | 1,0 |
| (*S*)-Leu$_5$-Bal-(*S*)-Leu$_4$ | **52f** | 110,5 | 40,1 | 100,0 | 98,6 | 100,0 | 98,6 | 110,1 | 40,1 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 99,3 | 0,0 | 0,7 |
| (*S*)-Leu$_6$-Bal-(*S*)-Leu$_3$ | **52g** | 110,8 | 39,9 | 99,1 | 95,3 | 98,7 | 95,2 | 110,0 | 40,0 | 99,7 | 97,8 | 99,8 | 98,0 | 99,4 | 96,6 | 0,6 | 1,4 |
| (*S*)-Leu$_7$-Bal-(*S*)-Leu$_2$ | **52h** | 110,3 | 39,4 | 77,0 | 90,6 | 76,9 | 90,3 | 110,0 | 39,9 | 86,6 | 93,2 | 86,3 | 93,0 | 81,7 | 91,8 | 4,8 | 1,4 |
| (*S*)-Leu$_8$-Bal-(*S*)-Leu | **52i** | 110,8 | 39,4 | 54,0 | 90,6 | 52,3 | 91,5 | 110,2 | 39,9 | 63,7 | 94,9 | 63,5 | 95,4 | 58,4 | 93,1 | 5,7 | 2,4 |
| (*S*)-Leu$_9$-Bal | **52j** | 110,1 | 39,8 | 64,6 | 93,8 | 63,7 | 94,0 | 110,3 | 39,8 | 70,4 | 97,2 | 70,6 | 96,4 | 67,3 | 95,3 | 3,5 | 1,7 |
| (*S*)-Leu$_5$-Gab-(*S*)-Leu$_4$ | **53f** | 110,3 | 39,5 | 98,9 | 97,2 | 98,8 | 97,4 | 110,2 | 40,0 | 99,3 | 99,1 | 99,3 | 99,0 | 99,0 | 98,2 | 0,3 | 0,9 |
| (*S*)-Leu$_6$-Gab-(*S*)-Leu$_3$ | **53g** | 110,2 | 39,9 | 84,1 | 87,6 | 83,7 | 87,7 | 110,3 | 40,0 | 87,0 | 90,6 | 86,9 | 91,6 | 85,4 | 89,4 | 1,6 | 2,0 |
| (*S*)-Leu$_7$-Gab-(*S*)-Leu$_2$ | **53h** | 110,8 | 40,0 | 60,7 | 79,4 | 61,0 | 79,8 | 110,4 | 40,0 | 61,7 | 84,7 | 61,6 | 84,0 | 61,2 | 82,0 | 0,5 | 2,6 |
| (*S*)-Leu$_8$-Gab-(*S*)-Leu | **53i** | 111,0 | 40,0 | 44,0 | 90,1 | 44,5 | 89,9 | 110,1 | 40,0 | 55,3 | 95,1 | 55,2 | 95,3 | 49,8 | 92,6 | 5,7 | 2,7 |
| (*S*)-Leu$_9$-Gab | **53j** | 110,8 | 40,0 | 45,8 | 93,7 | 45,9 | 93,9 | 110,4 | 40,0 | 51,9 | 96,9 | 51,8 | 96,6 | 48,9 | 95,3 | 3,0 | 1,6 |
| (*S*)-Leu$_5$-Dav-(*S*)-Leu$_4$ | **54f** | 110,3 | 40,2 | 94,7 | 95,3 | 94,6 | 95,1 | 110,4 | 40,0 | 97,7 | 98,0 | 97,6 | 97,9 | 96,1 | 96,6 | 1,6 | 1,4 |
| (*S*)-Leu$_6$-Dav-(*S*)-Leu$_3$ | **54g** | 110,1 | 39,8 | 82,9 | 91,2 | 82,9 | 91,8 | 110,3 | 39,8 | 80,7 | 95,6 | 80,9 | 95,2 | 81,9 | 93,5 | 1,1 | 2,2 |
| (*S*)-Leu$_7$-Dav-(*S*)-Leu$_2$ | **54h** | 110,2 | 39,9 | 83,3 | 93,7 | 82,8 | 94,3 | 110,4 | 39,8 | 84,2 | 96,3 | 84,4 | 96,2 | 83,7 | 95,1 | 0,8 | 1,3 |
| (*S*)-Leu$_8$-Dav-(*S*)-Leu | **54i** | 110,4 | 39,7 | 81,4 | 94,4 | 80,9 | 95,1 | 110,3 | 39,9 | 79,5 | 98,4 | 79,7 | 97,4 | 80,4 | 96,3 | 0,9 | 2,0 |
| (*S*)-Leu$_9$-Dav | **54j** | 110,3 | 39,9 | 49,6 | 93,7 | 49,7 | 94,0 | 110,2 | 40,0 | 47,3 | 96,7 | 46,8 | 96,6 | 48,4 | 95,3 | 1,5 | 1,5 |
| (*S*)-Leu$_5$-Eac-(*S*)-Leu$_4$ | **55f** | 110,4 | 39,8 | 89,3 | 96,6 | 89,4 | 97,0 | 110,0 | 40,1 | 86,7 | 98,0 | 86,6 | 98,1 | 88,0 | 97,4 | 1,4 | 0,7 |
| (*S*)-Leu$_6$-Eac-(*S*)-Leu$_3$ | **55g** | 110,5 | 39,7 | 63,0 | 90,8 | 63,2 | 91,4 | 110,0 | 40,2 | 64,7 | 95,3 | 64,7 | 93,3 | 63,9 | 92,7 | 0,8 | 2,3 |
| (*S*)-Leu$_7$-Eac-(*S*)-Leu$_2$ | **55h** | 110,3 | 39,6 | 64,7 | 93,3 | 64,8 | 93,5 | 110,0 | 39,8 | 61,5 | 96,6 | 61,3 | 96,6 | 63,1 | 95,0 | 1,7 | 1,7 |
| (*S*)-Leu$_8$-Eac-(*S*)-Leu | **55i** | 110,2 | 39,5 | 68,4 | 95,8 | 68,5 | 96,3 | 110,1 | 39,8 | 66,7 | 98,3 | 66,7 | 98,0 | 67,6 | 97,1 | 0,9 | 1,2 |
| (*S*)-Leu$_9$-Eac | **55j** | 110,3 | 39,9 | 44,9 | 92,7 | 44,8 | 93,1 | 110,0 | 39,8 | 45,1 | 95,8 | 44,9 | 94,4 | 44,9 | 94,0 | 0,2 | 1,5 |
| (*S*)-Leu$_5$-N-Me-(*S*)-Leu-(*S*)-Leu$_4$ | **48f** | 110,2 | 39,8 | 65,2 | 96,4 | 65,0 | 96,9 | 110,3 | 40,0 | 73,0 | 98,4 | 73,1 | 97,1 | 69,1 | 97,2 | 4,0 | 1,0 |
| (*S*)-Leu$_6$-N-Me-(*S*)-Leu-(*S*)-Leu$_3$ | **48g** | 110,3 | 39,9 | 53,2 | 96,0 | 53,2 | 96,1 | 110,2 | 40,0 | 64,1 | 98,2 | 64,0 | 97,7 | 58,6 | 97,0 | 5,5 | 1,1 |
| (*S*)-Leu$_7$-N-Me-(*S*)-Leu-(*S*)-Leu$_2$ | **48h** | 110,4 | 40,0 | 66,0 | 96,3 | 66,1 | 96,6 | 110,2 | 40,0 | 71,7 | 98,4 | 71,7 | 98,2 | 68,9 | 97,4 | 2,9 | 1,0 |
| (*S*)-Leu$_8$-N-Me-(*S*)-Leu-(*S*)-Leu | **48i** | 109,8 | 39,9 | 81,0 | 97,6 | 80,7 | 97,2 | 110,2 | 40,1 | 78,6 | 99,0 | 78,7 | 98,5 | 79,7 | 98,1 | 1,2 | 0,9 |
| (*S*)-Leu$_9$-N-Me-(*S*)-Leu | **48j** | 109,9 | 39,9 | 83,8 | 97,2 | 83,8 | 97,1 | 110,2 | 40,2 | 84,3 | 99,1 | 84,5 | 98,8 | 84,1 | 98,1 | 0,4 | 1,0 |

**Tab. 8-31b**: Auswertung der Epoxidationsexperimente und Angabe der Ergebnisse.

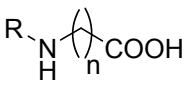
## 8.6.3 Synthese von Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren II[122] (IV-NOR-033)



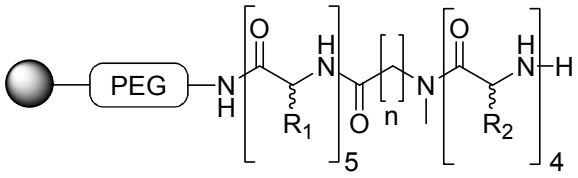
**75**

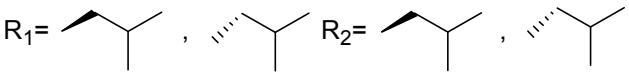


*ent*-**75**



**90** n = 1 R = Fmoc
**91** n = 2 R = Fmoc
**92** n = 3 R = Fmoc
**93** n = 4 R = Boc
**94** n = 5 R = Fmoc
**95** n = 6 R = Boc
**96** n = 7 R = Boc
**97** n = 8 R = Boc
**98** n = 9 R = Boc
**99** n = 10 R = Boc
**100** n = 11 R = Fmoc





$R_1 = R_2$ und $R_1 \neq R_2$; n = 0 bis 11

**56a** bis *ent*-**66b**

1. **75**, *ent*-**75** oder **90** bis **100**, PyBOP **23** in 3% NMM/DMF
2. 20% Piperidin in DMF
3. im Falle **93, 95, 96, 97, 98** und **99**: TFA / $CH_2Cl_2$
4. 9malige Wiederholung der Schritte

→ **56a** bis *ent*-**66b**

Zum Aufbau einer Bibliothek aus *(R)*- und *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren wurden je 250,0 mg Tentagel-$NH_2$® (Hersteller Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) in 44 Macro-Kans® vorlegt und in DMF gequollen. Die Cans wurden physikalisch adressiert. Der Aufbau der Bibliothek erfolgte über die Fmoc/PyBOP-Technik mittels der geschützten Aminosäuren Fmoc-Glycin **90** , Fmoc-β-Alanin **91** , Fmoc-γ-Aminobuttersäure **92** , Fmoc-

ε-Aminocapronsäure **94**, Fmoc-λ-Aminolaurinsäure **100** und den Boc-geschützten Aminosäuren Boc-δ-Aminovaleriansäure **93**, Boc-ζ-Aminoönanthsäure **95,** Boc-η-Aminocaprylsäure **96,** Boc-ϑ-Aminopergalonsäure **97**, Boc-ι-Aminocaprinäure **98** und Boc-κ-Aminoundarsäure **99**, deren Kopplung via Boc/PyBOP-Technik realisiert wurden.

1. Kuppeln: Dazu kamen zunächst in fünf Schritten je Fmoc-*(S)*-Leucin **75** (M = 353,4 g/mol) und Fmoc-*(R)*-Leucin *ent*-**75** und PyBOP **23** (M=520,3 g/mol) zum Einsatz . Im 6. Schritt wurden Fmoc-Glycin **90** (M = 297,3 g/mol), Fmoc-β-Alanin **91** (M = 313,3 g/mol), Fmoc-γ-Aminobuttersäure **92** (M = 325,4 g/mol), δ-Aminovaleriansäure **93** (M = 217,3 g/mol), Fmoc-ε-Capronsäure **94** (M = 353,4 g/mol) Boc-ζ-Aminoönanthsäure **95** (M = 245,3 g/mol), Boc-η-Aminocaprylsäure **96** (M = 359,3 g/mol), Boc-ϑ-Aminopergalonsäure **97** (M = 273,4 g/mol), Boc-ι-Aminocaprinäure **98** (M = 287,4 g/mol), Boc-κ-Aminoundarsäure **99** (M = 301,4 g/mol), Fmoc-λ-Aminolaurinsäure **100** (M = 437,6 g/mol) mittels PyBOP **23** (M = 520,3 g/mol) als Linker eingeführt. Danach wurden wieder in vier Schritten je Fmoc-*(S)*-Leucin **75** (M = 353,4 g/mol) und Fmoc-*(R)*-Leucin *ent*-**75** und PyBOP **23** verwendet. Alle Kopplungen wurden mit 2 eq bezogen auf die Beladung des Trägerharzes durchgeführt. Die Reaktionen fanden in 20 ml (kleine Ansätze mit 4 Cans) bzw.100 ml (große Ansätze mit 22 Cans) NMM-Lösung (3% in DMF) statt. Nach jeweils 2 h Reaktionszeit (Schütteln bei RT) wurden die Cans dreimal mit 20 bzw. 50 ml DMF gewaschen (**Tab. 8-33**).

2. Abspaltung: Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppen wurde anschließend 20 ml bzw. 100 ml Piperidin (20% in DMF) versetzt und 20 min geschüttelt. Das Piperidin wurde abgelassen und gesammelt und anschließend wurde fünfmal mit 20 ml bzw. 50 ml DMF gewaschen. Diese Lösungen wurden jeweils vereinigt. In den Reaktionsschritten, die vier Cans umfassten, wurden diese Lösungen auf 250 ml aufgefüllt und davon 10 ml wiederum auf 100 ml verdünnt. Die Lösungen aus den Reaktionsschritten, die 22 Cans umfassten, wurden auf 500 ml aufgefüllt und davon 5 ml auf 100 ml weiterverdünnt. Diese Lösungen wurden bei 301 nm UV-spektrometrisch ausgewertet. Die Kopplungen verliefen in der Regel mit Ausbeuten besser als 96 Prozent. Ausgewertet wurde über Eichgerade 8.1.7 mit E = 7749,8·c - 0,0627

In den Fällen, wo Boc-geschützte Aminosäuren zur Anwendung kamen, wurde stattdessen das Peptid mit einer Mischung von Trifluoressigsäure und Dichlormethan (1:1) nach Umquellen des Can-Inhaltes auf Dichlormethan behandelt. Es wurde 20 Minuten unter Schütteln entschützt. Anschließend wurde dreimal mit Dichlormethan gewaschen und das Harzmaterial wieder auf DMF umgeqollen. Einzelne entnommene beads erwiesen sich als deutlich positiv im Kaiser-Test.

Die Zuordnung der Zielverbindungen und der Cans folgt aus **Tab. 8-32**.

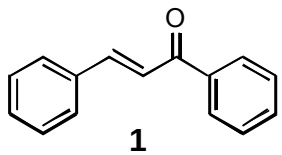
| Nr. | Peptid | Can | Nr. | Peptid | Can |
|---|---|---|---|---|---|
| **56a** | *(R)*-Leu$_5$-Gly-*(R)*-Leu$_4$ | **XXXIV** | **61b** | *(R)*-Leu$_5$-Zae-*(S)*-Leu$_4$ | **XXVIII** |
| *ent*-**56a** | *(S)*-Leu$_5$-Gly-*(S)*-Leu$_4$ | **I** | *ent*-**61b** | *(S)*-Leu$_5$-Zae-*(R)*-Leu$_4$ | **XVII** |
| **56b** | *(R)*-Leu$_5$-Gly-*(S)*-Leu$_4$ | **XXIII** | **62a** | *(R)*-Leu$_5$-Hac-*(R)*-Leu$_4$ | **XL** |
| *ent*-**56b** | *(S)*-Leu$_5$-Gly-*(R)*-Leu$_4$ | **XII** | *ent*-**62a** | *(S)*-Leu$_5$-Hac-*(S)*-Leu$_4$ | **VII** |
| **57a** | *(R)*-Leu$_5$-Bal-*(R)*-Leu$_4$ | **XXXV** | **62b** | *(R)*-Leu$_5$-Hac-*(S)*-Leu$_4$ | **XXIX** |
| *ent*-**57a** | *(S)*-Leu$_5$-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | **II** | *ent*-**62b** | *(S)*-Leu$_5$-Hac-*(R)*-Leu$_4$ | **XVIII** |
| **57b** | *(R)*-Leu$_5$-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | **XXIV** | **63a** | *(R)*-Leu$_5$-Tap-*(R)*-Leu$_4$ | **XLI** |
| *ent*-**57b** | *(S)*-Leu$_5$-Bal-*(R)*-Leu$_4$ | **XIII** | *ent*-**63a** | *(S)*-Leu$_5$-Tap-*(S)*-Leu$_4$ | **VIII** |
| **58a** | *(R)*-Leu$_5$-Gab-*(R)*-Leu$_4$ | **XXXVI** | **63b** | *(R)*-Leu$_5$-Tap-*(S)*-Leu$_4$ | **XXX** |
| *ent*-**58a** | *(S)*-Leu$_5$-Gab-*(S)*-Leu$_4$ | **III** | *ent*-**63b** | (S)-Leu$_5$-Tap-*(R)*-Leu$_4$ | **XIX** |
| **58b** | *(R)*-Leu$_5$-Gab-*(S)*-Leu$_4$ | **XXV** | **64a:** | *(R)*-Leu$_5$-Iac-*(R)*-Leu$_4$ | **XLII** |
| *ent*-**58b** | *(S)*-Leu$_5$-Gab-*(R)*-Leu$_4$ | **XIV** | *ent*-**64a** | (S)-Leu$_5$-Iac-(S)-Leu$_4$ | **IX** |
| **59a** | *(R)*-Leu$_5$-Dav-*(R)*-Leu$_4$ | **XXXVII** | **64b** | *(R)*-Leu$_5$-Iac-(S)-Leu$_4$ | **XXXI** |
| *ent*-**59a** | *(S)*-Leu$_5$-Dav-*(S)*-Leu$_4$ | **IV** | *ent*-**64b** | (S)-Leu$_5$-Iac-*(R)*-Leu$_4$ | **XX** |
| **59b** | *(R)*-Leu$_5$-Dav-*(S)*-Leu$_4$ | **XXVI** | **65a** | *(R)*-Leu$_5$-Kau-*(R)*-Leu$_4$ | **XLIII** |
| *ent*-**59b** | *(S)*-Leu$_5$-Dav-*(R)*-Leu$_4$ | **XV** | *ent*-**65a** | (S)-Leu$_5$-Kau-(S)-Leu$_4$ | **X** |
| **60a** | *(R)*-Leu$_5$-Eac-*(R)*-Leu$_4$ | **XXXVIII** | **65b** | *(R)*-Leu$_5$-Kau-(S)-Leu$_4$ | **XXXII** |
| *ent*-**60a:** | *(S)*-Leu$_5$-Eac-*(S)*-Leu$_4$ | **V** | *ent*-**65b** | (S)-Leu$_5$-Kau-*(R)*-Leu$_4$ | **XXI** |
| **60b** | *(R)*-Leu$_5$-Eac-(S)-Leu$_4$ | **XXVII** | **66a** | *(R)*-Leu$_5$-Lal-*(R)*-Leu$_4$ | **XLIV** |
| *ent*-**60b** | (S)-Leu$_5$-Eac-*(R)*-Leu$_4$ | **XVI** | *ent*-**66a:** | *(S)*-Leu$_5$-Lal-*(S)*-Leu$_4$ | **XI** |
| **61a** | *(R)*-Leu$_5$-Zae-*(R)*-Leu$_4$ | **XXXIX** | **66b** | *(R)*-Leu$_5$-Lal-*(S)*-Leu$_4$ | **XXXIII** |
| *ent*-**61a** | *(S)*-Leu$_5$-Zae-*(S)*-Leu$_4$ | **VI** | *ent*-**66b** | *(S)*-Leu$_5$-Lal-*(R)*-Leu$_4$ | **XXII** |

**Tab. 8-32**: Die Zuordnung der einzelnen festphasengebundenen Leucin-haltigen Dekamere erlaubt diese Aufstellung. Die Präparatenummer (links, arabische Zahl), die Peptidsequenz in Kurzschreibweise (mitte, in C-N-Richtung) und die Nummer des jeweiligen Cans (römische Zahl) werden einander zugeordnet. So ist es möglich, die jeweilige Verbindung im Reaktionsablauf zu lokalisieren.

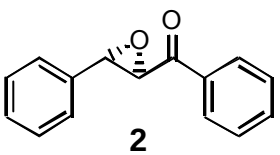
| Schritt | Menge Cans | Menge Harz [mmol] | Cans | Nr. | Einwaage Fmoc-(S)-Aminosäure [mg] | Einwaage Fmoc-(S)-Aminosäure [mmol] | Einwaage PyBOP [mg] | Einwaage PyBOP [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.1 | 22 | 1,3750 | **I-XXII** | **75** | 487,0 | 1,3780 | 721,3 | 1,3861 | 1,0000 | 99,7 |
| 1.2 | 22 | 1,3750 | **XXIII-XLIV** | ***ent*-75** | 486,0 | 1,3752 | 721 | 1,3855 | 1,0001 | 99,7 |
| 2.1 | 22 | 1,3750 | **I-XXII** | **75** | 487,0 | 1,3780 | 719,4 | 1,3824 | 1,0000 | 99,7 |
| 2.2 | 22 | 1,3750 | **XXIII-XLIV** | ***ent*-75** | 486,0 | 1,3752 | 719,3 | 1,3822 | 0,9985 | 99,6 |
| 3.1 | 22 | 1,3750 | **I-XXII** | **75** | 490,2 | 1,3871 | 726,0 | 1,3951 | 0,9981 | 99,5 |
| 3.2 | 22 | 1,3750 | **XXIII-XLIV** | ***ent*-75** | 487,3 | 1,3789 | 725,3 | 1,3938 | 0,9899 | 98,8 |
| 4.1 | 22 | 1,3750 | **I-XXII** | **75** | 490,2 | 1,3871 | 721,8 | 1,3870 | 0,9879 | 98,6 |
| 4.2 | 22 | 1,3750 | **XXIII-XLIV** | ***ent*-75** | 490,3 | 1,3873 | 721,8 | 1,3870 | 0,9987 | 99,6 |
| 5.1 | 22 | 1,3750 | **I-XXII** | **75** | 491,0 | 1,3893 | 751,8 | 1,4447 | 0,9987 | 99,6 |
| 5.2 | 22 | 1,3750 | **XXIII-XLIV** | ***ent*-75** | 487,3 | 1,3789 | 741,0 | 1,4239 | 1,0010 | 99,8 |
| 6.1 | 4 | 0,2500 | **I, XII, XXIII, XXXIV** | **90** | 75,0 | 0,2523 | 130,0 | 0,2498 | 0,7108 | 99,8 |
| 6.2 | 4 | 0,2500 | **II, XIII. XXIV, XXXV** | **91** | 78,3 | 0,2515 | 131,4 | 0,2525 | 0,7084 | 99,5 |
| 6.3 | 4 | 0,2500 | **III. XIV, XXV. XXXVI** | **92** | 82,4 | 0,2533 | 132,0 | 0,2537 | 0,7048 | 99,0 |
| 6.4 | 4 | 0,2500 | **IV, XV, XXVI. XXXVII** | **93** | 55,0 | 0,2530 | 131,0 | 0,2517 | - | - |
| 6.5 | 4 | 0,2500 | **V, XVI, XXVII, XXXVIII** | **94** | 89,3 | 0,2527 | 130,0 | 0,2498 | 0,7140 | 100,2 |
| 6.6 | 4 | 0,2500 | **VI, XVII, XXVIII, XXXIX** | **95** | 62,4 | 0,2544 | 132,4 | 0,2544 | - | - |
| 6.7 | 4 | 0,2500 | **VII, XVIII. XXIX, XL** | **96** | 65,8 | 0,2537 | 134,0 | 0,2575 | - | - |
| 6.8 | 4 | 0,2500 | **VIII, XIX, XXX, XLI** | **97** | 68,4 | 0,2502 | 131,4 | 0,2525 | - | - |
| 6.9 | 4 | 0,2500 | **IX,XX, XXXI, XLII** | **98** | 72,4 | 0,2555 | 130,2 | 0,2502 | - | - |
| 6.10 | 4 | 0,2500 | **X, XXI, XXXII, XLIII** | **99** | 76,8 | 0,2548 | 130,0 | 0,2498 | - | - |
| 6.11 | 4 | 0,2500 | **XI, XXII, XXXIII, XLIV** | **100** | 115,2 | 0,2633 | 131,7 | 0,2531 | 0,7018 | 98,6 |
| 7.1 | 22 | 1,3750 | **I-XI, XXIII-XXXIII** | **75** | 487,2 | 1,3786 | 731,0 | 1,4047 | 1,0012 | 99,8 |
| 7.2 | 22 | 1,3750 | **XII-XXII, XXXIV-XLIV** | ***ent*-75** | 484,3 | 1,3704 | 720,1 | 1,3838 | 1,0010 | 99,8 |
| 8.1 | 22 | 1,3750 | **I-XI, XXIII-XXXIII** | **75** | 486,0 | 1,3752 | 725,4 | 1,3940 | 1,0000 | 99,7 |
| 8.2 | 22 | 1,3750 | **XII-XXII, XXXIV-XLIV** | ***ent*-75** | 485,1 | 1,3726 | 721,0 | 1,3855 | 1,0087 | 100,5 |
| 9.1 | 22 | 1,3750 | **I-XI, XXIII-XXXIII** | **75** | 482,0 | 1,3639 | 721,0 | 1,3855 | 0,9987 | 99,6 |
| 9.2 | 22 | 1,3750 | **XII-XXII, XXXIV-XLIV** | ***ent*-75** | 483,0 | 1,3667 | 724,0 | 1,3913 | 0,9878 | 98,6 |
| 10.1 | 22 | 1,3750 | **I-XI, XXIII-XXXIII** | **75** | 482,0 | 1,3639 | 722,0 | 1,3874 | 0,9855 | 98,4 |
| 10.2 | 22 | 1,3750 | **XII-XXII, XXXIV-XLIV** | ***ent*-75** | 482,0 | 1,3639 | 721,9 | 1,3872 | 0,9831 | 98,1 |

**Tab. 8-33**: Die Synthese der festphasengebundenen Bibliothek aus *(R)*- und *(S)*-Leucin-haltigen Dekameren. Angegeben sind die Schrittfolgen, Einwaagen an den Reaktionspartnern und die Kopplungsausbeuten.

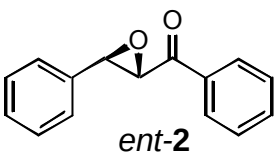
## 8.6.4 Epoxidation mit Leucin-ω-Aminosäure-Oligomeren II (IV-NOR-038)



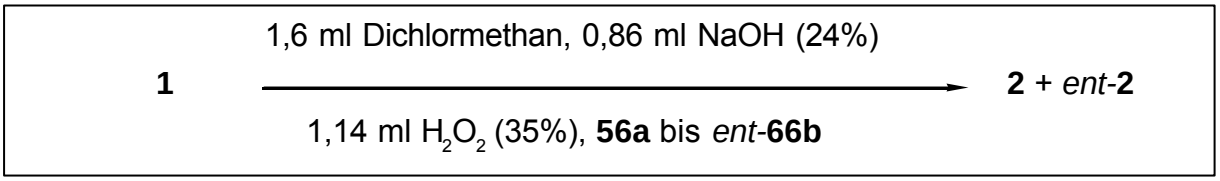
**1**



**2**



*ent*-**2**




Zur Bestimmung von Umsatz und Enantioselektivität der Epoxidation von Chalkon **1** zu Chalkonepoxid **2** und *ent*-**2** wurden die Tentagel-$NH_2$®-gebundenen *(R)*- und *(S)*-Leucin-ω-Aminosäure-Dekamere **56a** bis *ent*-**66b** bei identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Reaktionsdurchführung und Analytik der Umsätze und Enantiomerenüberschüsse wurden nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (8.1.3) realisiert. Umsätze und Enantiomerenüberschüsse der Epoxidationsreaktionen sind in **Tab. 8-34** aufgeführt.

| Lauf | | | Lauf 1 | | Messung 1.1 | | Messung 1.2 | | Mittelwerte | | Fehler | Fehler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oligomer | Nr. | Peptid Soll [mg] | Einwaage Peptid [mg] | Einwaage Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] |
| *(R)*-Leu$_5$-Gly-*(R)*-Leu$_4$ | **56a** | 109,17 | 109,2 | 40,0 | 48,64 | -92,08 | 48,63 | -91,99 | 48,6 | -92,0 | 0,0 | 0,0 |
| *(R)*-Leu$_5$-Gly-*(S)*-Leu$_4$ | **56b** | 109,17 | 109,3 | 40,0 | 89,54 | -96,49 | 90,04 | -96,26 | 38,5 | 51,1 | 0,2 | 0,1 |
| *(S)*-Leu$_5$-Gly-*(R)*-Leu$_4$ | ***ent*-56b** | 109,17 | 109,1 | 40,0 | 97,74 | -95,86 | 97,68 | -95,52 | 40,9 | -64,4 | 0,1 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_5$-Gly-*(S)*-Leu$_4$ | ***ent*-56a** | 109,17 | 109,0 | 40,0 | 71,16 | -93,54 | 70,79 | -93,64 | 74,1 | 94,2 | 0,5 | 0,0 |
| *(R)*-Leu$_5$-Bal-*(R)*-Leu$_4$ | **57a** | 109,47 | 109,5 | 40,1 | 49,72 | -93,70 | 49,75 | -93,32 | 89,8 | -96,4 | 0,2 | 0,1 |
| *(R)*-Leu$_5$-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | **57b** | 109,47 | 109,4 | 39,8 | 35,59 | -92,95 | 35,47 | -92,73 | 21,1 | 8,7 | 0,3 | 0,1 |
| *(S)*-Leu$_5$-Bal-*(R)*-Leu$_4$ | ***ent*-57b** | 109,47 | 109,6 | 39,9 | 11,70 | -91,86 | 11,83 | -92,04 | 19,7 | -56,7 | 0,1 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_5$-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | ***ent*-57a** | 109,47 | 109,5 | 40,0 | 21,34 | -96,26 | 21,60 | -96,20 | 95,9 | 96,6 | 0,7 | 0,0 |
| *(R)*-Leu$_5$-Gab-*(R)*-Leu$_4$ | **58a** | 109,78 | 109,8 | 39,9 | 12,89 | -88,31 | 17,70 | -93,04 | 97,7 | -95,7 | 0,0 | 0,2 |
| *(R)*-Leu$_5$-Gab-*(S)*-Leu$_4$ | **58b** | 109,78 | 109,7 | 39,8 | 10,30 | -88,60 | 9,79 | -92,36 | 29,5 | 20,0 | 0,1 | 0,0 |
| *(S)*-Leu$_5$-Gab-*(R)*-Leu$_4$ | ***ent*-58b** | 109,78 | 109,9 | 39,9 | 47,16 | -93,74 | 47,46 | -94,36 | 36,5 | -80,7 | 0,1 | 0,1 |
| *(S)*-Leu$_5$-Gab-*(S)*-Leu$_4$ | ***ent*-58a** | 109,78 | 109,8 | 40,0 | 38,63 | 50,99 | 38,30 | 51,12 | 96,1 | 92,3 | 0,0 | 0,0 |
| *(R)*-Leu$_5$-Dav-*(R)*-Leu$_4$ | **59a** | 110,09 | 110,1 | 40,0 | 21,43 | 8,76 | 20,82 | 8,55 | 71,0 | -93,6 | 0,2 | 0,1 |
| *(R)*-Leu$_5$-Dav-*(S)*-Leu$_4$ | **59b** | 110,09 | 110,2 | 40,0 | 29,55 | 20,03 | 29,43 | 19,96 | 35,2 | 58,8 | 0,0 | 0,0 |
| *(S)*-Leu$_5$-Dav-*(R)*-Leu$_4$ | ***ent*-59b** | 110,09 | 110,2 | 39,9 | 35,16 | 58,79 | 35,22 | 58,86 | 54,0 | -89,9 | 0,1 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_5$-Dav-*(S)*-Leu$_4$ | ***ent*-59a** | 110,09 | 110,3 | 39,9 | 13,22 | 10,26 | 13,38 | 10,89 | 68,2 | 92,0 | 0,7 | 0,1 |
| *(R)*-Leu$_5$-Eac-*(R)*-Leu$_4$ | **60a** | 110,39 | 110,4 | 39,9 | 8,33 | 20,20 | 7,90 | 18,97 | 49,7 | -93,5 | 0,0 | 0,2 |
| *(R)*-Leu$_5$-Eac-*(S)*-Leu$_4$ | **60b** | 110,39 | 110,4 | 39,9 | 5,67 | -36,54 | 5,82 | -34,44 | 13,3 | 10,6 | 0,1 | 0,3 |
| *(S)*-Leu$_5$-Eac-*(R)*-Leu$_4$ | ***ent*-60b** | 110,39 | 110,3 | 40,0 | 9,41 | -61,39 | 9,39 | -61,29 | 20,4 | -68,2 | 0,1 | 0,1 |
| *(S)*-Leu$_5$-Eac-*(S)*-Leu$_4$ | ***ent*-60a** | 110,39 | 110,3 | 40,3 | 6,65 | -40,95 | 6,56 | -39,63 | 65,3 | 94,1 | 0,1 | 0,0 |
| *(R)*-Leu$_5$-Zae-*(R)*-Leu$_4$ | **61a** | 110,70 | 110,8 | 40,1 | 3,91 | 4,32 | 3,94 | 4,71 | 35,5 | -92,8 | 0,1 | 0,1 |
| *(R)*-Leu$_5$-Zae-*(S)*-Leu$_4$ | **61b** | 110,70 | 110,9 | 40,2 | 17,79 | -50,26 | 18,29 | -51,24 | 8,1 | 19,6 | 0,2 | 0,6 |

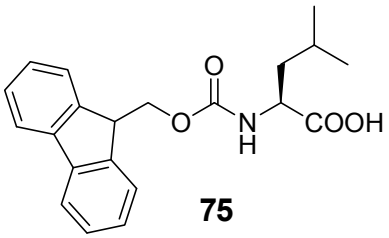
**Tab. 8-34**: (Anfang) Auswertung der Epoxidationsexperimente und Angabe der Ergebnisse

| Lauf | | | Lauf 1 | | Messung 1.1 | | Messung 1.2 | | Mittelwerte | | Fehler | Fehler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oligomer | Nr. | Peptid Soll [mg] | Einwaage Peptid [mg] | Einwaage Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | Umsatz [%] | ee [%] | [+/-] Umsatz [%] | [+/-] ee [%] |
| *(S)*-Leu$_5$-Zae-*(R)*-Leu$_4$ | *ent*-**61b** | 110,70 | 110,7 | 40,3 | 40,75 | -64,21 | 41,04 | -64,67 | 13,4 | -19,4 | 0,1 | 1,0 |
| *(S)*-Leu$_5$-Zae-*(S)*-Leu$_4$ | *ent*-**61a** | 110,70 | 110,6 | 40,1 | 19,75 | -56,53 | 19,59 | -56,84 | 32,8 | 91,9 | 0,2 | 0,1 |
| *(R)*-Leu$_5$-Hac-*(R)*-Leu$_4$ | **62a** | 111,01 | 111,0 | 40,0 | 36,43 | -80,88 | 36,55 | -80,62 | 11,8 | -92,0 | 0,1 | 0,1 |
| *(R)*-Leu$_5$-Hac-*(S)*-Leu$_4$ | **62b** | 111,01 | 111,2 | 40,0 | 53,97 | -89,67 | 54,12 | -90,13 | 5,7 | -35,5 | 0,1 | 1,0 |
| *(S)*-Leu$_5$-Hac-*(R)*-Leu$_4$ | *ent*-**62b** | 111,01 | 111,3 | 40,1 | 20,35 | -68,03 | 20,49 | -68,31 | 6,6 | 4,9 | 0,2 | 1,2 |
| *(S)*-Leu$_5$-Hac-*(S)*-Leu$_4$ | *ent*-**62a** | 111,01 | 111,0 | 39,7 | 13,49 | -20,36 | 13,31 | -18,44 | 13,0 | 91,2 | 0,0 | 0,1 |
| *(R)*-Leu$_5$-Tap-*(R)*-Leu$_4$ | **63a** | 111,32 | 111,2 | 39,8 | 6,87 | 3,73 | 6,43 | 6,04 | 21,5 | -96,2 | 0,1 | 0,0 |
| *(R)*-Leu$_5$-Tap-*(S)*-Leu$_4$ | **63b** | 111,32 | 111,3 | 40,2 | 15,60 | 57,12 | 15,67 | 51,55 | 9,4 | -61,3 | 0,0 | 0,1 |
| *(S)*-Leu$_5$-Tap-*(R)*-Leu$_4$ | *ent*-**63b** | 111,32 | 111,2 | 40,1 | 5,73 | 17,32 | 5,61 | 18,75 | 15,6 | 54,3 | 0,0 | 2,8 |
| *(S)*-Leu$_5$-Tap-*(S)*-Leu$_4$ | *ent*-**63a** | 111,32 | 111,2 | 40,2 | 4,20 | -4,21 | 4,10 | -4,62 | 32,8 | 94,5 | 0,1 | 0,6 |
| *(R)*-Leu$_5$-Iac-*(R)*-Leu$_4$ | **64a** | 111,62 | 111,6 | 40,1 | 18,85 | 13,47 | 19,13 | 13,07 | 15,3 | -90,7 | 2,4 | 2,4 |
| *(R)*-Leu$_5$-Iac-*(S)*-Leu$_4$ | **64b** | 111,62 | 111,6 | 39,9 | 73,57 | 94,22 | 74,62 | 94,16 | 6,6 | -40,3 | 0,0 | 0,7 |
| *(S)*-Leu$_5$-Iac-*(R)*-Leu$_4$ | *ent*-**64b** | 111,62 | 111,9 | 39,9 | 95,24 | 96,64 | 96,57 | 96,55 | 5,7 | 18,0 | 0,1 | 0,7 |
| *(S)*-Leu$_5$-Iac-*(S)*-Leu$_4$ | *ent*-**64a** | 111,62 | 111,9 | 40,0 | 96,10 | 92,34 | 96,11 | 92,34 | 19,7 | 91,1 | 0,0 | 0,0 |
| *(R)*-Leu$_5$-Kau-*(R)*-Leu$_4$ | **65a** | 111,93 | 111,9 | 40,0 | 67,52 | 91,93 | 68,87 | 92,13 | 10,0 | -90,5 | 0,3 | 1,9 |
| *(R)*-Leu$_5$-Kau-*(S)*-Leu$_4$ | **65b** | 111,93 | 112,0 | 40,0 | 65,33 | 94,07 | 65,19 | 94,05 | 3,9 | 4,5 | 0,0 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_5$-Kau-*(R)*-Leu$_4$ | *ent*-**65b** | 111,93 | 112,1 | 40,0 | 32,54 | 91,98 | 32,96 | 91,78 | 4,1 | -4,4 | 0,0 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_5$-Kau-*(S)*-Leu$_4$ | *ent*-**65a** | 111,93 | 112,0 | 39,9 | 13,06 | 91,13 | 13,04 | 91,28 | 14,0 | 88,5 | 0,1 | 1,9 |
| *(R)*-Leu$_5$-Lal-*(R)*-Leu$_4$ | **66a** | 112,24 | 112,1 | 39,8 | 32,87 | 95,15 | 32,63 | 93,90 | 47,3 | -94,0 | 0,2 | 0,3 |
| *(R)*-Leu$_5$-Lal-*(S)*-Leu$_4$ | **66b** | 112,24 | 112,3 | 39,9 | 19,76 | 91,03 | 19,70 | 91,12 | 18,0 | -50,8 | 0,3 | 0,5 |
| *(S)*-Leu$_5$-Lal-*(R)*-Leu$_4$ | *ent*-**66b** | 112,24 | 112,4 | 39,9 | 13,92 | 90,40 | 14,08 | 86,66 | 19,0 | 13,3 | 0,1 | 0,2 |
| *(S)*-Leu$_5$-Lal-*(S)*-Leu$_4$ | *ent*-**66a** | 112,24 | 112,4 | 40,0 | 54,37 | 93,20 | 55,17 | 93,17 | 54,8 | 93,2 | 0,4 | 0,0 |

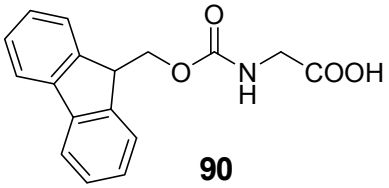
**Tab. 8-34**: (Ende) Auswertung der Epoxidationsexperimente und Angabe der Ergebnisse

## 8.7 Versuche mit binären Kombinationen

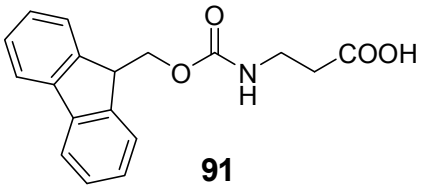
### 8.7.1 Synthese von binären Aminosäure-Oligomeren an Tentagel-$NH_2$[122] (III-NOR-70)



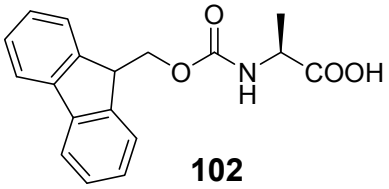

**75**



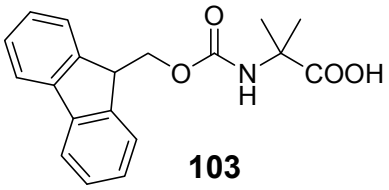

**90**




**91**




**102**




**103**

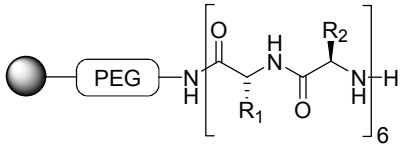
Zielverbindungen sind die im folgenden abgebildeten festphasengebundenen Peptide

**31** bis **33**
**52f**
**68a** bis **i**
**69a** bis **i**
**70a** bis **i**
**71a** bis **s**
**104a** und **b**

1. **75**, **90**, **91**, **102 oder 103**, PyBOP **23** in 3% NMM/DMF
2. 20% Piperidin in DM
3. 9malige Wiederholung der Schritte

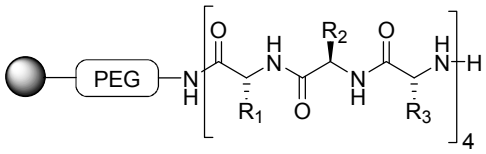
**31** bis **33**
**52f**
**68a** bis **i**
**69a** bis **i**
**70a** bis **i**
**71a** bis **s**
**104a** und **b**

## Zielverbindungen




**68a**, **69a**: $R_1$= $R_2$ = H, $CH_3$

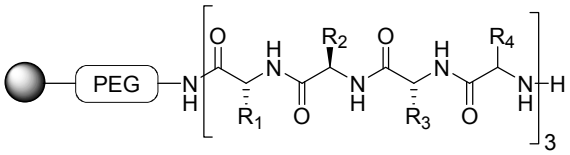
**68b**, **69b**: $R_2$= $R_1$= H, $CH_3$




**68c**, **69c**: $R_1$= $R_2$,$R_3$ = H, $CH_3$

**68d**, **69d**: $R_2$= $R_1$,$R_3$ = H, $CH_3$

**68e**, **69e**: $R_3$= $R_1$,$R_2$ = H, $CH_3$

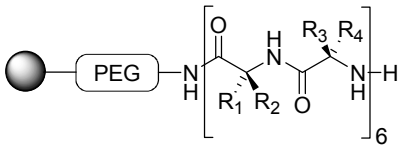



**68f**, **69f**: $R_1$= $R_2$,$R_3$,$R_4$ = H, $CH_3$

**68g**, **68g**: $R_2$= $R_1$,$R_3$,$R_4$ = H, $CH_3$

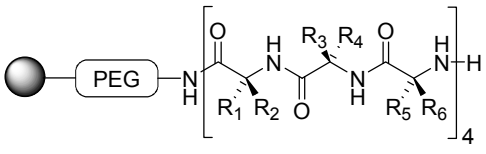
**68h**, **69h**: $R_3$= $R_1$,$R_2$,$R_4$ = H, $CH_3$

**68i**, **69i**: $R_4$= $R_1$,$R_2$,$R_3$ = H, $CH_3$




**70a**: $R_1$= $R_2$= H $R_3$,$R_4$= $CH_3$

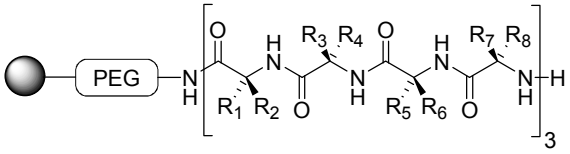
**70b**: $R_3$= $R_4$= H $R_1$,$R_2$= $CH_3$




**70c**: $R_1$= $R_2$= H $R_3$,$R_4$,$R_5$,$R_6$= $CH_3$

**70d**: $R_3$= $R_4$= H $R_1$,$R_2$,$R_5$,$R_6$= $CH_3$

**70e**: $R_5$= $R_6$= H $R_3$,$R_4$,$R_5$,$R_6$= $CH_3$



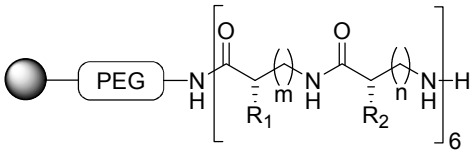

**70f**: $R_1$= $R_2$= H $R_3$,$R_4$,$R_5$,$R_6$,$R_7$,$R_8$= $CH_3$

**70g**: $R_3$= $R_4$= H $R_1$,$R_2$,$R_5$,$R_6$,$R_7$,$R_8$= $CH_3$

**70h**: $R_5$= $R_6$= H $R_1$,$R_2$,$R_3$,$R_4$,$R_7$,$R_8$= $CH_3$

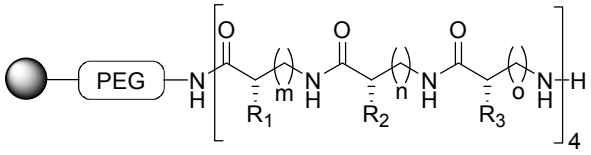
**70i**: $R_7$= $R_8$= H $R_1$,$R_2$,$R_3$,$R_4$,$R_5$,$R_6$= $CH_3$

## Zielverbindungen



**71a**: $R_1$= $R_2$= H m=0, n=1

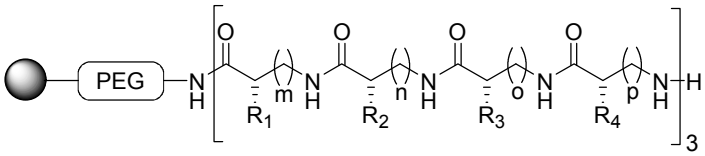
**71b**: $R_2$= $R_1$= H m=1, n=0



**71c**: $R_1$= $R_2$, $R_3$= H m=0, n,o =1

**71d**: $R_2$= $R_1$, $R_3$= H n=0, m,o=1

**71e**: $R_3$= $R_1$, $R_1$= H o=0, m,n =1

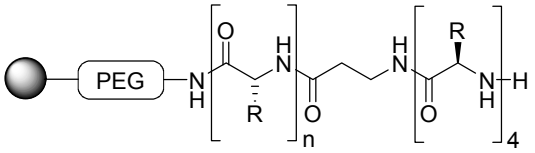


**71f**: $R_1$= $R_2$, $R_3$, $R_4$= H m=0, n,o,p =1

**71g**: $R_2$= $R_1$, $R_3$, $R_4$= H n=0, m,o, p=1

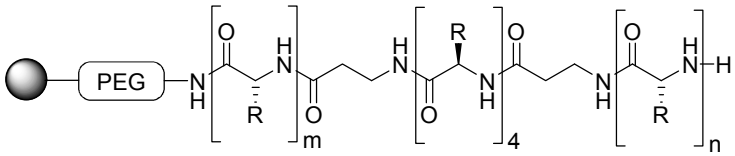
**71h**: $R_3$= $R_1$, $R_2$, $R_4$= H o=0, m,n,p =1

**71i** : $R_4$= $R_1$, $R_2$, $R_3$= H p=0, m,n,o =1

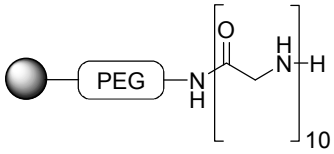


R=

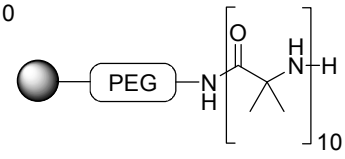
**52f**: n = 5
**71j**: n = 4
**71k**: n = 3
**71l**: n = 2
**71m**: n = 1
**71n**: n = 0



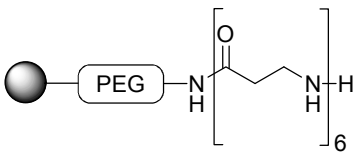
**71o**: m = 0, n = 4
**71p**: m = 1, n = 3
**71q**: m = 2, n = 2
**71r**: m = 3, n = 1
**71s**: m = 4, n = 0



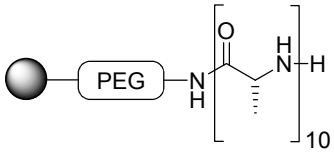
**31**



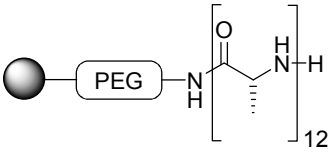
**32**



**33**



**104a**



**104b**

Zum Aufbau einer Bibliothek aus Oligomeren binärer Aminosäurekombinationen wurden je 250,0 mg Tentagel-$NH_2$® (Hersteller Rapp, Beladung 0,250 mmol/g) in 52 Macro-Kans® vorlegt und in DMF gequollen. Die Cans wurden physikalisch adressiert. Der Aufbau der Bibliothek erfolgte über die Fmoc/PyBOP-Technik mittels der geschützten Aminosäuren Fmoc-*(S)*-Leucin **75,** Fmoc-Glycin **90**, Fmoc-β-Alanin **91**, Fmoc-*(S)*-Alanin **102** und Fmoc-Aminoisobuttersäure **103**. Eine Zuordnung zwischen Can-Nummern, Peptidsequenz und Präparatenummer erlaubt **Tab. 8-35**.

1. Kuppeln: Fmoc-*(S)*-Leucin **75** (M = 353,4 g/mol), Fmoc-Glycin **90** (M = 297,3 g/mol), Fmoc-β-Alanin **91** (M = 313,3 g/mol) Fmoc-*(S)*-Alanin **102** (M = 313,3 g/mol), Fmoc-Aminoisobuttersäure **103** (M = 325,4 g/mol) und PyBOP **23** (M=520,3 g/mol) kamen

| Can | Peptid | Nr. | Can | Peptid | Nr. |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $[Leu\text{-}Gly]_6$ | **68a** | 28 | $[Leu\text{-}Aib]_6$ | **70a** |
| 2 | $[Gly\text{-}Leu]_6$ | **68b** | 29 | $[Aib\text{-}Leu]_6$ | **70b** |
| 3 | $[Leu\text{-}Gly\text{-}Gly]_4$ | **68c** | 30 | $[Leu\text{-}Aib\text{-}Aib]_4$ | **70c** |
| 4 | $[Gly\text{-}Leu\text{-}Gly]_4$ | **68d** | 31 | $[Aib\text{-}Leu\text{-}Aib]_4$ | **70d** |
| 5 | $[Gly\text{-}Gly\text{-}Leu]_4$ | **68e** | 32 | $[Aib\text{-}Aib\text{-}Leu]_4$ | **70e** |
| 6 | $[Leu\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Gly]_4$ | **68f** | 33 | $[Leu\text{-}Aib\text{-}Aib\text{-}Aib]_4$ | **70f** |
| 7 | $[Gly\text{-}Leu\text{-}Gly\text{-}Gly]_4$ | **68g** | 34 | $[Aib\text{-}Aib\text{-}Leu\text{-}Aib]_4$ | **70g** |
| 8 | $[Gly\text{-}Gly\text{-}Leu\text{-}Gly]_4$ | **68h** | 35 | $[Aib\text{-}Aib\text{-}Leu\text{-}Aib]_4$ | **70h** |
| 9 | $[Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Leu]_4$ | **68i** | 36 | $[Aib\text{-}Aib\text{-}Leu\text{-}Aib]_4$ | **70i** |
| 10 | $[Leu\text{-}Bal]_6$ | **71a** | 37 | $Leu_4\text{-}Bal\text{-}Leu_4$ | **71j** |
| 11 | $[Bal\text{-}Leu]_6$ | **71b** | 38 | $Leu_3\text{-}Bal\text{-}Leu_4$ | **71k** |
| 12 | $[Leu\text{-}Bal\text{-}Bal]_4$ | **71c** | 39 | $Leu_2\text{-}Bal\text{-}Leu_4$ | **71l** |
| 13 | $[Bal\text{-}Leu\text{-}Bal]_4$ | **71d** | 40 | $Leu\text{-}Bal\text{-}Leu_4$ | **71m** |
| 14 | $[Bal\text{-}Bal\text{-}Leu]_4$ | **71e** | 41 | $Bal\text{-}Leu_4$ | **71n** |
| 15 | $[Leu\text{-}Bal\text{-}Bal\text{-}Bal]_4$ | **71f** | 42 | $Bal\text{-}Leu_4\text{-}Bal\text{-}Leu_4$ | **71o** |
| 16 | $[Bal\text{-}Leu\text{-}Bal\text{-}Bal]_4$ | **71g** | 43 | $Leu\text{-}Bal\text{-}Leu_4\text{-}Bal\text{-}Leu_3$ | **71p** |
| 17 | $[Bal\text{-}Bal\text{-}Leu\text{-}Bal]_4$ | **71h** | 44 | $Leu_2\text{-}Bal\text{-}Leu_4\text{-}Bal\text{-}Leu_2$ | **71q** |
| 18 | $[Bal\text{-}Bal\text{-}Bal\text{-}Leu]_4$ | **71i** | 45 | $Leu_3\text{-}Bal\text{-}Leu_4\text{-}Bal\text{-}Leu$ | **71r** |
| | | | 46 | $Leu_4\text{-}Bal\text{-}Leu_4\text{-}Bal$ | **71s** |
| 19 | $[Leu\text{-}Ala]_6$ | **68a** | 47 | $Leu_5\text{-}Bal\text{-}Leu_4$ | **52f** |
| 20 | $[Ala\text{-}Leu]_6$ | **68b** | 48 | $Gly_{10}$ | **31** |
| 21 | $[Leu\text{-}Ala\text{-}Ala]_4$ | **68c** | 49 | $Bal_{10}$ | **33** |
| 22 | $[Ala\text{-}Leu\text{-}Ala]_4$ | **68d** | 50 | $Ala_{10}$ | **104a** |
| 23 | $[Ala\text{-}Ala\text{-}Leu]_4$ | **68e** | 51 | $Aib_{10}$ | **32** |
| 24 | $[Leu\text{-}Ala\text{-}Ala\text{-}Ala]_4$ | **68f** | 52 | $Ala_{12}$ | **104b** |
| 25 | $[Ala\text{-}Leu\text{-}Ala\text{-}Ala]_4$ | **68g** | | | |
| 26 | $[Ala\text{-}Ala\text{-}Leu\text{-}Ala]_4$ | **68h** | | | |
| 27 | $[Ala\text{-}Ala\text{-}Leu\text{-}Ala]_4$ | **68i** | | | |

**Tab. 8-35**: Die Zuordnung der einzelnen festphasengebundenen Oligomere von binären Aminosäurekombinationen erlaubt diese Aufstellung. Die Nummer des jeweiligen Cans (Zahl links), die Peptidsequenz in Kurzschreibweise (mitte, in C-N-Richtung) und die Präparatenummer (Zahl rechts) werden einander zugeordnet. So ist es möglich, die jeweilige Verbindung im Reaktionsablauf zu lokalisieren.

zum Einsatz. Alle Kopplungen wurden mit 2 eq, bezogen auf die Beladung des Trägerharzes, in 50 ml (Ansätze mit wenigen Cans) bzw. 200 ml (Ansätze mit mehr als 10 Cans) NMM-Lösung (3% in DMF) durchgeführt. Nach jeweils 2 h Reaktionszeit (Schütteln bei RT) wurden die Cans dreimal mit 20 ml bzw. 100 ml DMF gewaschen.

2. Abspaltung: Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppen wurde anschließend mit 25 ml bzw. 100 ml Piperidin (20% in DMF) versetzt und 20 min geschüttelt. Das Piperidin wurde abgelassen und gesammelt und anschließend wurde dreimal mit 20 ml bzw. 100 ml DMF gewaschen. Diese Lösungen wurden jeweils vereinigt. In den Reaktionsschritten, die wenige Cans umfassten (jeweils X.1 bis X.4), wurden diese Lösungen auf 100 ml aufgefüllt und davon 2 ml wiederum auf 100 ml verdünnt. Die Lösungen aus den restlichen Reaktionsschritten (jeweils X.R), die viele Cans umfassten, wurden auf 500 ml aufgefüllt und davon 4 ml auf 100 ml weiterverdünnt. Diese Lösungen wurden bei 301 nm UV-spektrometrisch ausgewertet. Die Kopplungen verliefen in der Regel mit Ausbeuten besser als 98 Prozent (**Tab. 8-36a** und **b**).

Ausgewertet wurde über Eichgrade 8.1.7 mit E = 7749,8·c - 0,0627

| Schritt | Cans Nr. | Cans Anzahl | Harz [mmol] | Amino-Säure Nr. | Fmoc-*(S)*-Aminosäure [mg] | [mmol] | PyBOP [mg] | [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | **52** | 1 | 0,063 | **91** | 40,0 | 0,128 | 65,1 | 0,125 | 0,9011 | 99,5 |
| **2** | **52** | 1 | 0,063 | **91** | 41,0 | 0,132 | 65,2 | 0,125 | 0,9003 | 99,4 |
| **3** | **52** | 1 | 0,063 | **91** | 40,9 | 0,131 | 65,3 | 0,125 | 0,9087 | 100,3 |
| **4** | **52** | 1 | 0,063 | **91** | 40,8 | 0,131 | 66,0 | 0,127 | 0,9041 | 99,8 |
| **5** | **52** | 1 | 0,063 | **91** | 40,9 | 0,131 | 65,8 | 0,126 | 0,9045 | 99,8 |
| **6** | **52** | 1 | 0,063 | **91** | 41,0 | 0,132 | 65,9 | 0,127 | 0,9011 | 99,5 |
| **7** | **52** | 1 | 0,063 | **91** | 41,8 | 0,134 | 66,0 | 0,127 | 0,9005 | 99,4 |
| **8** | **52** | 1 | 0,063 | **91** | 41,0 | 0,132 | 65,9 | 0,127 | 0,9010 | 99,5 |
| **9** | **52** | 1 | 0,063 | **91** | 41,0 | 0,132 | 66,0 | 0,127 | 0,9017 | 99,6 |
| **10** | **52** | 1 | 0,063 | **91** | 41,2 | 0,132 | 66,0 | 0,127 | 0,9022 | 99,6 |
| **11** | **52** | 1 | 0,063 | **91** | 41,8 | 0,134 | 65,9 | 0,127 | 0,8957 | 98,9 |
| **12** | **52** | 1 | 0,063 | **91** | 41,2 | 0,132 | 65,8 | 0,126 | 0,8977 | 99,1 |

**Tab. 8-36a**: Die Syntheseschritte der festphasengebundenen Bibliothek aus binär kombinierten Dekameren. Angegeben sind die Schrittfolgen, Einwaagen an den Reaktionspartnern und die Kopplungsausbeuten zum Aufbau des (S)-Alanin-Dodekamers **104b**, das aus Platzgründen separat aufgebaut wurde.

| Schritt | Cans Nr. | Cans Anzahl | Harz [mmol] | Amino-Säure Nr. | Fmoc-*(S)*-Aminosäure [mg] | Fmoc-*(S)*-Aminosäure [mmol] | PyBOP [mg] | PyBOP [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1.1** | **2, 4, 5, 7, 8, 9, 48** | 7 | 0,438 | **90** | 261,8 | 0,881 | 453,6 | 0,872 | 0,6124 | 99,6 |
| **1.2** | **11,13,14,16,17 18,41,42,49** | 9 | 0,563 | **91** | 352,8 | 1,133 | 592,8 | 1,139 | 0,7958 | 98,5 |
| **1.3** | **20, 22, 23, 25, 26, 27, 50** | 7 | 0,438 | **102** | 272,5 | 0,875 | 460,0 | 0,884 | 0,6155 | 100,0 |
| **1.4** | **29, 31, 32, 34, 35, 36, 51** | 7 | 0,438 | **103** | 290,1 | 0,889 | 400,4 | 0,769 | 0,6088 | 99,0 |
| **1.R** | **alle anderen** | 21 | 1,313 | **75** | 930,0 | 2,632 | 1368,5 | 2,630 | 0,7500 | 99,9 |
| **2.1** | **1, 3, 5, 6, 8, 9, 48** | 7 | 0,438 | **90** | 256,8 | 0,864 | 455,2 | 0,875 | 0,6058 | 98,6 |
| **2.2** | **10, 12, 14, 15, 17 18, 40, 43, 49** | 9 | 0,563 | **91** | 358,2 | 1,151 | 587,3 | 1,129 | 0,8005 | 99,0 |
| **2.3** | **19, 21, 23, 24 26, 27, 50** | 7 | 0,438 | **102** | 273,0 | 0,877 | 461,0 | 0,886 | 0,6012 | 97,9 |
| **2.4** | **28, 30, 32, 33 35, 36, 51** | 7 | 0,438 | **103** | 291,0 | 0,892 | 462,0 | 0,888 | 0,6102 | 99,2 |
| **2.R** | **alle anderen** | 21 | 1,313 | **75** | 931,0 | 2,634 | 1365,8 | 2,625 | 0,7460 | 99,4 |
| **3.1** | **2, 3, 4, 6, 7, 9, 48** | 7 | 0,438 | **90** | 260,1 | 0,875 | 461,0 | 0,886 | 0,6100 | 99,2 |
| **3.2** | **11,12,13,15,16 18,39,44,49** | 9 | 0,563 | **91** | 351,0 | 1,127 | 591,0 | 1,136 | 0,8001 | 99,0 |
| **3.3** | **20, 21, 22, 24, 25, 27, 50** | 7 | 0,438 | **102** | 273,0 | 0,877 | 460,0 | 0,884 | 0,6028 | 98,1 |
| **3.4** | **29, 30, 31, 33, 34, 36, 51** | 7 | 0,438 | **103** | 285,4 | 0,874 | 459,0 | 0,882 | 0,6021 | 98,0 |
| **3.R** | **alle anderen** | 21 | 1,313 | **75** | 930,2 | 2,632 | 1370,8 | 2,634 | 0,7455 | 99,3 |
| **4.1** | **1, 3, 5, 6, 8, 9, 48** | 7 | 0,438 | **90** | 261,8 | 0,881 | 460,0 | 0,884 | 0,6028 | 98,1 |
| **4.2** | **10, 12, 14, 15, 17 18, 40, 43, 49** | 9 | 0,563 | **91** | 352,9 | 1,134 | 590,0 | 1,134 | 0,7951 | 98,4 |
| **4.3** | **19, 21, 23, 24 26, 27, 50** | 7 | 0,438 | **102** | 281,0 | 0,903 | 460,1 | 0,884 | 0,6027 | 98,1 |
| **4.4** | **28, 30, 32, 33 35, 36, 51** | 7 | 0,438 | **103** | 291,0 | 0,892 | 455,2 | 0,875 | 0,6001 | 97,7 |
| **4.R** | **alle anderen** | 21 | 1,313 | **75** | 930,8 | 2,634 | 1368,0 | 2,629 | 0,7498 | 99,8 |
| **5.1** | **2, 3, 5, 7, 8, 9, 48** | 7 | 0,438 | **90** | 261,0 | 0,878 | 456,0 | 0,876 | 0,6102 | 99,2 |
| **5.2** | **11, 12, 14, 16, 17 18, 37, 46, 49** | 9 | 0,563 | **91** | 352,0 | 1,131 | 589,0 | 1,132 | 0,8055 | 99,6 |

**Tab. 8-36b**: (Anfang) Die Syntheseschritte der festphasengebundenen Bibliothek aus binär kombinierten Dekameren. Angegeben sind die Schrittfolgen, Einwaagen an den Reaktionspartnern und die Kopplungsausbeuten.

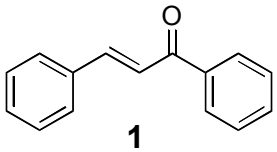
| Schritt | Cans Nr. | Cans Anzahl | Harz [mmol] | Amino-Säure Nr. | Fmoc-*(S)*-Aminosäure [mg] | Fmoc-*(S)*-Aminosäure [mmol] | PyBOP [mg] | PyBOP [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **5.3** | **20, 21, 23, 25 26, 27, 50** | 7 | 0,438 | **102** | 273,4 | 0,878 | 457,0 | 0,878 | 0,6009 | 97,9 |
| **5.4** | **29, 30, 32, 34 35, 36, 51** | 7 | 0,438 | **103** | 289,7 | 0,888 | 460,0 | 0,884 | 0,5998 | 97,7 |
| **5.R** | **alle anderen** | 21 | 1,313 | **75** | 931,0 | 2,634 | 1365,4 | 2,624 | 0,7502 | 99,9 |
| **6.1** | **1, 3, 4, 6, 8, 9, 48** | 7 | 0,438 | **90** | 260,8 | 0,877 | 456,0 | 0,876 | 0,6110 | 99,4 |
| **6.2** | **10, 12, 13, 15, 17 18, 42, 47, 49** | 9 | 0,563 | **91** | 350,4 | 1,125 | 589,0 | 1,132 | 0,8018 | 99,2 |
| **6.3** | **19, 21, 22, 24 26, 27, 50** | 7 | 0,438 | **102** | 273,0 | 0,877 | 457,0 | 0,878 | 0,6088 | 99,0 |
| **6.4** | **28, 30, 31, 33 35, 36, 51** | 7 | 0,438 | **103** | 290,0 | 0,889 | 458,0 | 0,880 | 0,6012 | 97,9 |
| **6.R** | **alle anderen** | 20 | 1,250 | **75** | 885,0 | 2,504 | 1300,0 | 2,498 | 0,7084 | 99,5 |
| **7.1** | **2, 4, 5, 6, 7, 9, 48** | 7 | 0,438 | **90** | 260,2 | 0,875 | 459,0 | 0,882 | 0,6055 | 98,5 |
| **7.2** | **11, 13, 14, 15, 16, 18, 43, 49** | 8 | 0,500 | **91** | 311,4 | 1,000 | 520,8 | 1,001 | 0,7059 | 99,2 |
| **7.3** | **20, 22, 23, 24 25, 27, 50** | 7 | 0,438 | **102** | 273,0 | 0,877 | 455,9 | 0,876 | 0,6052 | 98,5 |
| **7.4** | **29, 31, 32, 33 34, 36, 51** | 7 | 0,438 | **103** | 286,0 | 0,876 | 455,8 | 0,876 | 0,5988 | 97,6 |
| **7.R** | **alle anderen** | 20 | 1,250 | **75** | 883,5 | 2,500 | 1300,9 | 2,500 | 0,7099 | 99,7 |
| **8.1** | **1, 3, 5, 6, 7, 8, 48** | 7 | 0,438 | **90** | 265,4 | 0,893 | 455,0 | 0,874 | 0,6098 | 99,2 |
| **8.2** | **10, 12, 14, 15 16, 17, 44, 49** | 8 | 0,500 | **91** | 312,0 | 1,002 | 521,0 | 1,001 | 0,7098 | 99,7 |
| **8.3** | **19, 21, 23, 24, 25, 26, 50** | 7 | 0,438 | **102** | 273,0 | 0,877 | 456,3 | 0,877 | 0,6087 | 99,0 |
| **8.4** | **28, 30, 32, 33, 34, 35, 51** | 7 | 0,438 | **103** | 284,0 | 0,870 | 458,0 | 0,880 | 0,6057 | 98,6 |
| **8.R** | **alle anderen** | 19 | 1,188 | **75** | 840,5 | 2,378 | 1241,0 | 2,385 | 0,6651 | 98,9 |
| **9.1** | **2, 3, 4, 7 8, 9, 48** | 7 | 0,438 | **90** | 261,0 | 0,878 | 457,0 | 0,878 | 0,6065 | 98,7 |
| **9.2** | **11, 12, 13, 16 17, 18, 45, 49** | 8 | 0,500 | **91** | 311,3 | 1,000 | 521,0 | 1,001 | 0,7088 | 99,6 |
| **9.3** | **19, 21, 23, 24 25, 26, 50** | 7 | 0,438 | **102** | 273,0 | 0,877 | 458,0 | 0,880 | 0,6089 | 99,0 |
| **9.4** | **28,30, 32, 33, 34, 35, 51** | 7 | 0,438 | **103** | 285,0 | 0,873 | 459,0 | 0,882 | 0,6075 | 98,8 |

**Tab. 8-36b**: (Fortsetzung) Die Syntheseschritte der festphasengebundenen Bibliothek aus binär kombinierten Dekameren. Angegeben sind die Schrittfolgen, Einwaagen an den Reaktionspartnern und die Kopplungsausbeuten.

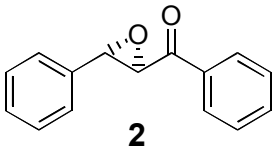
| Schritt | Cans Nr. | Cans Anzahl | Harz [mmol] | Amino-Säure Nr. | Fmoc-*(S)*-Aminosäure [mg] | Fmoc-*(S)*-Aminosäure [mmol] | PyBOP [mg] | PyBOP [mmol] | Extinktion [AU] | Umsatz [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **9.R** | **alle anderen** | 18 | 1,125 | **75** | 796,8 | 2,255 | 1170,0 | 2,248 | 0,6299 | 99,3 |
| **10.1** | **1, 4, 5, 6 8, 9, 48** | 7 | 0,438 | **90** | 260,2 | 0,875 | 455,2 | 0,875 | 0,6099 | 99,2 |
| **10.2** | **10, 13, 14, 15 17, 18, 46, 49** | 8 | 0,500 | **91** | 314,0 | 1,009 | 520,8 | 1,001 | 0,6988 | 98,3 |
| **10.3** | **19, 22, 23, 24 26, 27, 50** | 7 | 0,438 | **102** | 278,0 | 0,893 | 455,3 | 0,875 | 0,5998 | 97,7 |
| **10.4** | **28, 31, 32, 33 35, 36, 51** | 7 | 0,438 | **103** | 284,7 | 0,872 | 455,4 | 0,875 | 0,5985 | 97,5 |
| **10.R** | **alle anderen** | 17 | 1,063 | **75** | 752,0 | 2,128 | 1108,0 | 2,129 | 0,5891 | 98,9 |
| **11.1** | **2, 3, 5, 6, 7, 9** | 6 | 0,375 | **90** | 225,1 | 0,757 | 391,0 | 0,751 | 0,5085 | 98,3 |
| **11.2** | **11, 12, 14, 15, 16, 18** | 6 | 0,375 | **91** | 238,4 | 0,766 | 392,0 | 0,753 | 0,5087 | 98,3 |
| **11.3** | **20, 21, 23, 24, 25, 27** | 6 | 0,375 | **102** | 237,4 | 0,763 | 391,0 | 0,751 | 0,5067 | 98,0 |
| **11.4** | **29, 30, 32, 33, 34, 36** | 6 | 0,375 | **103** | 245,0 | 0,751 | 393,0 | 0,755 | 0,5045 | 97,6 |
| **11.R** | **alle anderen** | 12 | 0,750 | **75** | 530,8 | 1,502 | 780,3 | 1,499 | 0,3987 | 99,2 |
| **12.1** | **1, 3, 4, 6, 7, 8** | 6 | 0,375 | **90** | 225,3 | 0,758 | 392,0 | 0,753 | 0,5101 | 98,5 |
| **12.2** | **10, 12, 13, 15, 16, 17** | 6 | 0,375 | **91** | 235,0 | 0,755 | 393,0 | 0,755 | 0,5073 | 98,1 |
| **12.3** | **19, 21, 22, 24, 25, 26** | 6 | 0,375 | **102** | 236,1 | 0,758 | 394,0 | 0,757 | 0,5082 | 98,2 |
| **12.4** | **28, 30, 31, 33, 34, 35** | 6 | 0,375 | **103** | 249,3 | 0,764 | 392,0 | 0,753 | 0,5097 | 98,5 |
| **12.R** | **alle anderen** | 12 | 0,750 | **75** | 531,0 | 1,503 | 781,0 | 1,501 | 0,3987 | 99,2 |

**Tab. 8-36b**: (Ende) Die Syntheseschritte der festphasengebundenen Bibliothek aus binär kombinierten Dekameren. Angegeben sind die Schrittfolgen, Einwaagen an den Reaktionspartnern und die Kopplungsausbeuten.

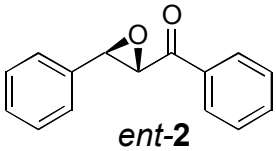
## 8.7.2 Epoxidation mit binären Oligomeren (IV-NOR-010)



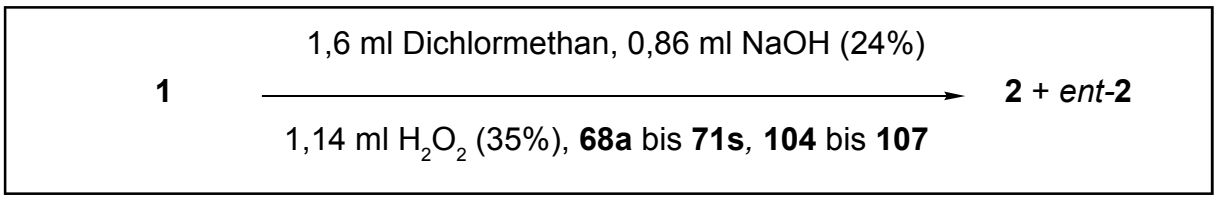
**1**



**2**



*ent*-**2**




Zur Bestimmung von Umsatz und Enantioselektivität der Epoxidation von Chalkon **1** zu Chalkonepoxid **2** und *ent*-**2** wurden die Tentagel-$NH_2$®-gebundenen Oligomere **31** bis **33, 52f**, **68a** bis **71s** sowie **104a** und **b** bei identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Reaktionsdurchführung und Analytik der Umsätze und Enantiomerenüberschüsse wurden nach der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift A* (8.1.3) realisiert. Umsätze und Enantiomerenüberschüsse der Epoxidationsreaktionen sind in **Tab. 8-37** aufgeführt. Von den Oligomeren **52f** und **71j** bis **s** wurden dabei die Entwicklung von Umsatz und Enantioselektivität in Abhängigkeit von der Zeit ermittelt (**Tab. 8-38**). Dabei wurden zwei Ansätze um 12 Stunden zeitversetzt ausgeführt, die zur Bildung der Datenmenge herangezogen wurden. Dabei konnten des großen Datenvolumens wegen die Proben nur einmal gemessen werden.

In **Tab. 8-37** sind von diesen Ansätzen deswegen nur die Messungen nach 24 Stunden enthalten. Eine Fehlerbetrachtung ist hier nicht möglich.

Ein Blick auf die aus beiden Läufen resultierenden Daten in **Tab. 8-38** zeigt aber, dass Fehler in Umsatz- und Enantioselektivitätsbestimmung klein sind im Vergleich zur Größe der Messwerte.

| Lauf | | | Lauf 1 | | Messung 1.1 | | Messung 1.2 | | Lauf 2 | | Messung 2.1 | | Messung 2.2 | | Mittelwerte | | Fehler | Fehler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oligomer | Nr. | **Soll** **Peptid** [mg] | Einwaage **Peptid** [mg] | **Chalkon** [mg] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | Einwaage **Peptid** [mg] | **Chalkon** [mg] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | [+/-] **Umsatz** [%] | [+/-] **ee** [%] |
| [*(S)*-Leu-Gly]$_6$ | **68a** | 110,0 | 110,1 | 40,0 | 5,2 | 35,4 | 5,0 | 50,6 | 110,1 | 40,0 | 5,7 | 50,2 | 5,5 | 48,1 | 5,4 | 46,1 | 0,3 | 7,6 |
| [Gly-*(S)*-Leu]$_6$ | **68b** | 110,0 | 110,2 | 39,9 | 22,4 | 60,2 | 22,4 | 59,2 | 110,1 | 40,0 | 24,2 | 57,8 | 24,4 | 55,7 | 23,4 | 58,2 | 1,0 | 2,2 |
| [*(S)*-Leu-Gly-Gly]$_4$ | **68c** | 107,5 | 107,6 | 39,9 | 4,9 | 7,5 | 4,9 | 9,7 | 107,8 | 40,0 | 5,3 | 8,1 | 5,1 | 6,8 | 5,1 | 8,2 | 0,2 | 1,5 |
| [Gly-*(S)*-Leu-Gly]$_4$ | **68d** | 107,5 | 107,8 | 40,0 | 6,9 | 13,0 | 7,0 | 12,7 | 108,0 | 40,1 | 7,8 | 11,1 | 7,8 | 12,7 | 7,4 | 12,4 | 0,5 | 0,9 |
| [Gly-Gly-*(S)*-Leu]$_4$ | **68e** | 107,5 | 107,6 | 40,1 | 3,8 | -0,8 | 3,8 | -0,1 | 107,2 | 40,2 | 3,9 | -2,9 | 4,0 | 0,4 | 3,9 | -0,8 | 0,1 | 1,6 |
| [*(S)*-Leu-Gly-Gly-Gly]$_3$ | **68f** | 106,3 | 106,4 | 40,2 | 3,3 | 5,5 | 3,3 | 5,1 | 106,5 | 39,9 | 3,4 | 6,0 | 3,5 | 4,3 | 3,4 | 5,3 | 0,1 | 0,8 |
| [Gly-*(S)*-Leu-Gly-Gly]$_3$ | **68g** | 106,3 | 106,3 | 39,9 | 3,9 | 19,0 | 4,1 | 19,0 | 106,3 | 39,8 | 4,3 | 18,0 | 4,2 | 17,6 | 4,1 | 18,4 | 0,2 | 0,7 |
| [Gly-Gly-*(S)*-Leu-Gly]$_3$ | **68h** | 106,3 | 106,4 | 39,9 | 5,9 | 47,6 | 4,9 | 53,4 | 106,4 | 40,2 | 5,1 | 39,9 | 5,2 | 40,5 | 5,3 | 45,3 | 0,5 | 6,8 |
| [Gly-Gly-Gly-*(S)*-Leu]$_3$ | **68i** | 106,3 | 106,4 | 39,9 | 3,9 | 10,1 | 3,7 | 12,0 | 106,3 | 40,2 | 4,1 | 13,1 | 4,1 | 11,8 | 3,9 | 11,8 | 0,2 | 1,5 |
| [*(S)*-Leu-Bal]$_6$ | **71a** | 111,8 | 111,9 | 39,9 | 3,8 | 55,0 | 3,7 | 53,5 | 112,0 | 40,2 | 3,8 | 44,4 | 4,0 | 41,9 | 3,8 | 48,7 | 0,1 | 6,5 |
| [Bal-*(S)*-Leu]$_6$ | **71b** | 111,8 | 111,9 | 39,9 | 6,0 | 61,0 | 5,8 | 62,8 | 111,9 | 40,1 | 6,0 | 52,9 | 6,0 | 51,7 | 6,0 | 57,1 | 0,1 | 5,5 |
| [*(S)*-Leu-Bal-Bal]$_4$ | **71c** | 110,0 | 110,0 | 40,3 | 6,3 | -3,8 | 6,0 | -3,2 | 110,0 | 40,1 | 6,8 | -2,2 | 7,0 | -2,5 | 6,5 | -2,9 | 0,5 | 0,8 |
| [Bal-*(S)*-Leu-Bal]$_4$ | **71d** | 110,0 | 109,9 | 40,4 | 4,3 | -1,2 | 4,1 | -3,5 | 109,9 | 40,2 | 4,7 | -0,4 | 4,7 | 1,2 | 4,5 | -1,0 | 0,3 | 2,3 |
| [Bal-Bal-*(S)*-Leu-Bal]$_4$ | **71e** | 110,0 | 110,1 | 40,0 | 6,2 | 0,2 | 6,1 | 2,1 | 110,0 | 40,1 | 6,5 | 0,3 | 6,4 | 3,2 | 6,3 | 1,5 | 0,2 | 1,5 |
| [*(S)*-Leu-Bal-Bal-Bal]$_3$ | **71f** | 109,0 | 109,2 | 40,0 | 4,0 | -0,2 | 3,8 | -0,8 | 109,2 | 40,1 | 4,1 | -1,8 | 4,0 | -0,1 | 4,0 | -0,7 | 0,1 | 0,9 |
| [Bal-*(S)*-Leu-Bal-Bal]$_3$ | **71g** | 109,0 | 109,3 | 40,0 | 2,7 | -0,8 | 2,8 | 1,0 | 109,3 | 40,1 | 2,9 | 0,1 | 2,9 | 0,2 | 2,8 | 0,1 | 0,1 | 0,9 |
| [Bal-Bal-*(S)*-Leu-Bal]$_3$ | **71h** | 109,0 | 109,1 | 40,0 | 7,2 | 0,2 | 6,1 | -0,3 | 109,2 | 40,1 | 8,6 | -0,2 | 7,3 | -0,3 | 7,3 | -0,1 | 1,3 | 0,2 |
| [Bal-Bal-Bal-*(S)*-Leu]$_3$ | **71i** | 109,0 | 109,1 | 40,0 | 6,7 | -2,1 | - | - | 109,3 | 40,2 | 7,6 | -0,5 | 7,1 | -0,8 | 5,4 | -0,9 | 0,4 | 0,8 |
| [*(S)*-Leu-*(S)*-Ala]$_6$ | **69a** | 111,8 | 111,9 | 40,0 | 79,4 | 98,4 | 79,0 | 98,1 | 112,0 | 40,1 | 84,7 | 97,3 | 83,7 | 97,6 | 81,7 | 97,8 | 2,8 | 0,5 |
| [*(S)*-Ala-*(S)*-Leu]$_6$ | **69b** | 111,8 | 111,9 | 40,0 | 68,0 | 97,6 | 67,9 | 97,5 | 111,8 | 40,2 | 70,5 | 96,6 | 71,1 | 97,2 | 69,4 | 97,2 | 1,6 | 0,5 |
| [*(S)*-Leu-*(S)*-Ala-*(S)*-Ala]$_4$ | **69c** | 110,0 | 110,0 | 39,8 | 55,2 | 94,7 | 53,0 | 95,6 | 110,0 | 40,0 | 56,9 | 95,4 | 57,3 | 96,0 | 55,6 | 95,2 | 2,1 | 0,7 |
| [*(S)*-Ala-*(S)*-Leu-*(S)*-Ala]$_4$ | **69d** | 110,0 | 110,1 | 39,9 | 55,1 | 95,6 | 55,0 | 95,4 | 110,0 | 40,1 | 59,7 | 94,7 | 59,4 | 94,6 | 76,4 | 95,1 | 2,4 | 0,5 |
| [*(S)*-Ala-*(S)*-Ala-*(S)*-Leu]$_4$ | **69e** | 110,0 | 110,2 | 40,0 | 65,2 | 97,2 | 65,1 | 96,9 | 110,0 | 40,0 | 66,0 | 96,6 | 66,5 | 96,9 | 87,6 | 96,9 | 0,7 | 0,3 |
| [*(S)*-Leu-*(S)*-Ala-*(S)*-Ala-*(S)*-Ala]$_3$ | **69f** | 109,0 | 109,3 | 40,0 | 59,6 | 97,5 | 59,4 | 96,6 | 109,4 | 40,2 | 61,8 | 96,8 | 61,9 | 96,7 | 60,7 | 96,9 | 1,3 | 0,5 |
| [*(S)*-Ala-*(S)*-Leu-*(S)*-Ala-*(S)*-Ala]$_3$ | **69g** | 109,0 | 109,1 | 40,0 | 65,3 | 96,5 | 64,8 | 95,7 | 109,2 | 39,8 | 68,2 | 96,1 | 67,7 | 96,0 | 66,5 | 96,0 | 1,7 | 0,4 |
| [*(S)*-Ala-*(S)*-Ala-*(S)*-Leu-*(S)*-Ala]$_3$ | **69h** | 109,0 | 109,0 | 40,0 | 48,5 | 93,9 | 49,4 | 93,6 | 109,3 | 40,1 | 51,5 | 94,6 | 52,4 | 93,7 | 50,5 | 93,9 | 1,9 | 0,5 |
| [*(S)*-Ala-*(S)*-Ala-*(S)*-Ala-*(S)*-Leu]$_3$ | **69i** | 109,0 | 108,8 | 40,0 | 57,7 | 94,2 | 59,1 | 89,2 | 108,7 | 40,0 | 60,9 | 94,7 | 60,9 | 94,6 | 59,6 | 93,2 | 1,6 | 2,8 |

**Tab. 8-37**: (Anfang) Auswertung der Epoxidationsexperimente und Angabe der Ergebnisse

| Lauf | | | Lauf 1 | | Messung 1.1 | | Messung 1.2 | | Lauf 2 | | Messung 2.1 | | Messung 2.2 | | Mittelwerte | | Fehler | Fehler |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oligomer | Nr. | **Soll** **Peptid** [mg] | Einwaage **Peptid** [mg] | **Chalkon** [mg] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | Einwaage **Peptid** [mg] | **Chalkon** [mg] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | **Umsatz** [%] | **ee** [%] | [+/-] **Umsatz** [%] | [+/-] **ee** [%] |
| [*(S)*-Leu-Aib]$_6$ | **70a** | 113,7 | 113,9 | 39,8 | 57,8 | 24,4 | 58,9 | 25,5 | 113,8 | 40,1 | 60,1 | 24,4 | 60,4 | 24,9 | 59,3 | 24,8 | 1,3 | 0,5 |
| [Aib-*(S)*-Leu]$_6$ | **70b** | 113,7 | 114,0 | 39,9 | 94,5 | 76,2 | 94,4 | 77,2 | 114,0 | 40,0 | 96,0 | 77,4 | 95,8 | 78,0 | 95,2 | 77,2 | 0,8 | 0,9 |
| [*(S)*-Leu-Aib-Aib]$_4$ | **70c** | 112,4 | 112,8 | 39,9 | 45,3 | 18,1 | 46,8 | 19,2 | 112,7 | 40,0 | 46,1 | 18,2 | 46,2 | 18,2 | 46,1 | 18,4 | 0,7 | 0,5 |
| [Aib-*(S)*-Leu-Aib]$_4$ | **70d** | 112,4 | 112,5 | 40,0 | 59,2 | 11,0 | 58,5 | 11,2 | 112,6 | 40,0 | 60,5 | 10,7 | 61,2 | 11,1 | 59,9 | 11,0 | 1,4 | 0,3 |
| [Aib-Aib-*(S)*-Leu]$_4$ | **70e** | 112,4 | 112,4 | 40,0 | 89,9 | 84,9 | 89,1 | 85,2 | 112,4 | 40,0 | 90,4 | 84,8 | 90,5 | 83,5 | 90,0 | 84,6 | 0,7 | 0,8 |
| [*(S)*-Leu-Aib-Aib-Aib]$_3$ | **70f** | 111,8 | 111,7 | 40,0 | 31,7 | 13,9 | 30,1 | 14,7 | 111,8 | 40,0 | 31,6 | 14,3 | 31,8 | 14,8 | 31,3 | 14,4 | 0,8 | 0,5 |
| [Aib-*(S)*-Leu-Aib-Aib]$_3$ | **70g** | 111,8 | 112,0 | 40,0 | 53,9 | 9,8 | 53,8 | 10,0 | 112,0 | 40,0 | 57,3 | 10,5 | 57,6 | 11,1 | 55,7 | 10,3 | 1,9 | 0,7 |
| [Aib-Aib-*(S)*-Leu-Aib]$_3$ | **70h** | 111,8 | 111,7 | 40,1 | 50,0 | 13,9 | 49,7 | 13,5 | 111,5 | 40,0 | 52,6 | 14,4 | 52,3 | 14,3 | 51,2 | 14,0 | 1,4 | 0,4 |
| [Aib-Aib-Aib-*(S)*-Leu]$_3$ | **70i** | 111,8 | 111,5 | 40,1 | 85,4 | 84,8 | 85,2 | 85,3 | 111,8 | 40,0 | 87,2 | 85,1 | 87,3 | 85,3 | 86,3 | 85,1 | 1,0 | 0,3 |
| *(S)*-Leu$_4$-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | **71j** | 109,0 | 109,1 | 40,0 | 99,4 | 99,4 | - | - | 109,1 | 40,0 | - | - | - | - | 99,4 | 99,4 | - | - |
| *(S)*-Leu$_3$-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | **71k** | 106,5 | 106,6 | 40,1 | 99,0 | 99,4 | - | - | 106,6 | 40,0 | - | - | - | - | 99,0 | 99,4 | - | - |
| *(S)*-Leu$_2$-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | **71l** | 104,0 | 104,1 | 39,9 | 100,0 | 99,5 | - | - | 104,1 | 40,0 | - | - | - | - | 100,0 | 99,5 | - | - |
| *(S)*-Leu-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | **71m** | 101,5 | 101,3 | 39,9 | 78,9 | 99,0 | - | - | 101,3 | 39,9 | - | - | - | - | 78,9 | 99,0 | - | - |
| Bal-*(S)*-Leu$_4$ | **71n** | 98,5 | 98,6 | 40,0 | 59,4 | 97,0 | - | - | 98,6 | 40,0 | - | - | - | - | 59,4 | 97,0 | - | - |
| Bal-*(S)*-Leu$_4$-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | **71o** | 110,5 | 110,6 | 39,9 | 99,8 | 99,6 | - | - | 110,6 | 40,2 | - | - | - | - | 99,8 | 99,6 | - | - |
| *(S)*-Leu-Bal-*(S)*-Leu$_4$-Bal-*(S)*-Leu$_3$ | **71p** | 110,5 | 110,4 | 39,9 | 97,7 | 98,3 | - | - | 110,5 | 40,2 | - | - | - | - | 97,7 | 98,3 | - | - |
| *(S)*-Leu$_2$-Bal-*(S)*-Leu$_4$-Bal-*(S)*-Leu$_2$ | **71q** | 110,5 | 110,6 | 40,0 | 69,7 | 92,1 | - | - | 110,5 | 40,1 | - | - | - | - | 69,7 | 92,1 | - | - |
| *(S)*-Leu$_3$-Bal-*(S)*-Leu$_4$-Bal-*(S)*-Leu | **71r** | 110,5 | 110,6 | 40,0 | 82,0 | 88,1 | - | - | 110,5 | 40,1 | - | - | - | - | 82,0 | 88,1 | - | - |
| *(S)*-Leu$_4$-Bal-*(S)*-Leu$_4$-Bal | **71s** | 110,5 | 110,5 | 40,0 | 35,8 | 99,2 | - | - | 110,6 | 40,0 | - | - | - | - | 35,8 | 99,2 | - | - |
| *(S)*-Leu$_5$-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | **52f** | 111,5 | 111,6 | 40,0 | 100,0 | 99,7 | - | - | 111,6 | 40,1 | - | - | - | - | 100,0 | 99,7 | - | - |
| [Gly]$_{10}$ | **31** | 100,1 | 100,0 | 40,0 | 1,9 | 5,8 | 1,7 | 1,8 | 100,1 | 40,0 | 1,9 | 3,7 | 2,2 | 8,0 | 1,9 | 4,8 | 0,2 | 3,1 |
| [Bal]$_{10}$ | **33** | 103,1 | 103,1 | 39,9 | 5,8 | 4,0 | 5,9 | 5,4 | 103,1 | 40,0 | 5,7 | 0,0 | 5,5 | -0,7 | 5,7 | 2,2 | 0,2 | 3,0 |
| [Aib]$_{10}$ | **32** | 106,2 | 106,8 | 40,0 | 2,8 | 17,5 | 2,7 | 14,4 | 106,9 | 40,0 | 2,5 | 15,2 | 2,6 | 17,7 | 2,6 | 16,2 | 0,1 | 1,6 |
| [*(S)*-Ala]$_{10}$ | **104a** | 103,4 | 103,4 | 40,1 | 13,3 | 88,7 | 13,3 | 88,6 | 103,4 | 40,0 | 14,7 | 88,7 | 14,9 | 88,3 | 14,0 | 88,5 | 0,8 | 0,2 |
| [*(S)*-Ala]$_{12}$ | **104b** | 106,3 | 106,8 | 40,0 | 8,3 | 85,0 | 8,1 | 81,3 | 106,8 | 40,0 | 8,3 | 84,2 | 8,3 | 83,7 | 8,2 | 83,6 | 0,1 | 1,8 |

**Tab. 8-37**: (Anfang) Auswertung der Epoxidationsexperimente und Angabe der Ergebnisse

| Lauf | | | | Lauf 1 und 2 | | Messung | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oligomer | Zeit [h] | Nr. | Soll Peptid [mg] | Einwaage Peptid [mg] | Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] |
| *(S)*-Leu$_4$-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | 0 h | **71j** | 109,0 | 109,1 | 40,0 | 0,0 | 0,0 |
| | 1 h | | | 109,1 | 40,0 | 0,0 | 0,0 |
| | 2 h | | | 109,1 | 40,0 | 6,3 | 76,8 |
| | 4 h | | | 109,1 | 40,0 | 7,9 | 98,6 |
| | 8 h | | | 109,1 | 40,0 | 55,2 | 99,1 |
| | 12 h | | | 109,1 | 40,0 | 90,8 | 99,3 |
| | 16 h | | | 109,1 | 40,0 | 96,6 | 99,3 |
| | 20 h | | | 109,1 | 40,0 | 99,0 | 99,5 |
| | 24 h | | | 109,1 | 40,0 | 99,4 | 99,4 |
| *(S)*-Leu$_3$-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | 0 h | **71k** | 106,5 | 106,6 | 40,1 | 0,0 | 0,0 |
| | 1 h | | | 106,6 | 40,1 | 0,4 | 0,0 |
| | 2 h | | | 106,6 | 40,1 | 1,7 | 95,1 |
| | 4 h | | | 106,6 | 40,1 | 17,5 | 91,4 |
| | 8 h | | | 106,6 | 40,1 | 63,5 | 98,8 |
| | 12 h | | | 106,6 | 40,0 | 82,5 | 99,1 |
| | 16 h | | | 106,6 | 40,0 | 91,8 | 99,2 |
| | 20 h | | | 106,6 | 40,0 | 96,6 | 99,2 |
| | 24 h | | | 106,6 | 40,1 | 99,0 | 99,4 |
| *(S)*-Leu$_2$-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | 0 h | **71l** | 104,0 | 104,1 | 39,9 | 0,0 | 0,0 |
| | 1 h | | | 104,1 | 39,9 | 0,1 | 0,0 |
| | 2 h | | | 104,1 | 39,9 | 1,9 | 93,6 |
| | 4 h | | | 104,1 | 39,9 | 11,4 | 97,9 |
| | 8 h | | | 104,1 | 39,9 | 58,6 | 98,9 |
| | 12 h | | | 104,1 | 40,0 | 94,0 | 99,5 |
| | 16 h | | | 104,1 | 40,0 | 99,1 | 99,2 |
| | 20 h | | | 104,1 | 40,0 | 99,9 | 99,3 |
| | 24 h | | | 104,1 | 40,0 | 100,0 | 99,5 |
| *(S)*-Leu-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | 0 h | **71m** | 101,5 | 101,3 | 39,9 | 0,0 | 0,0 |
| | 1 h | | | 101,3 | 39,9 | 0,1 | 0,0 |
| | 2 h | | | 101,3 | 39,9 | 0,3 | 75,0 |
| | 4 h | | | 101,3 | 39,9 | 3,3 | 84,1 |
| | 8 h | | | 101,3 | 39,9 | 17,8 | 97,6 |
| | 12 h | | | 101,3 | 39,9 | 49,0 | 98,5 |
| | 16 h | | | 101,3 | 39,9 | 65,2 | 98,5 |
| | 20 h | | | 101,3 | 39,9 | 79,2 | 98,7 |
| | 24 h | | | 101,3 | 39,9 | 79,2 | 99,0 |
| Bal-*(S)*-Leu$_4$ | 0 h | **71n** | 98,5 | 98,6 | 40,0 | 0,0 | 0,0 |
| | 1 h | | | 98,6 | 40,0 | 0,1 | 0,0 |
| | 2 h | | | 98,6 | 40,0 | 0,4 | 57,2 |
| | 4 h | | | 98,6 | 40,0 | 1,8 | 85,9 |
| | 8 h | | | 98,6 | 40,0 | 10,8 | 94,6 |
| | 12 h | | | 98,6 | 40,0 | 30,4 | 96,2 |
| | 16 h | | | 98,6 | 40,0 | 40,8 | 96,3 |
| | 20 h | | | 98,6 | 40,0 | 53,0 | 95,9 |
| | 24 h | | | 98,6 | 40,0 | 59,8 | 97,0 |

**Tab. 8-38**: (Anfang) Auswertung der Epoxidationsexperimente und Angabe der Ergebnisse. Über den Reaktionsverlauf hinweg wurden Proben genommen. Dabei wurden zwei Ansätze parallel abgewickelt. Die Proben nach 12, 16 und 20 Stunden stammen jeweils aus Ansatz II, die übrigen aus Ansatz I.

| Lauf | | | | Lauf 1 und 2 | | Messung | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oligomer | Zeit [h] | Nr. | Soll Peptid [mg] | Einwaage Peptid [mg] | Einwaage Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] |
| Bal-*(S)*-$Leu_4$-Bal-*(S)*-$Leu_4$ | 0 h | **71o** | 110,5 | 110,6 | 39,9 | 0,0 | 0,0 |
| | 1 h | | | 110,6 | 39,9 | 0,1 | 0,0 |
| | 2 h | | | 110,6 | 39,9 | 0,4 | 89,3 |
| | 4 h | | | 110,6 | 39,9 | 9,0 | 97,6 |
| | 8 h | | | 110,6 | 39,9 | 70,8 | 99,3 |
| | 12 h | | | 110,6 | 40,2 | 94,1 | 99,5 |
| | 16 h | | | 110,6 | 40,2 | 98,6 | 99,4 |
| | 20 h | | | 110,6 | 40,2 | 99,8 | 99,5 |
| | 24 h | | | 110,6 | 39,9 | 99,8 | 99,6 |
| *(S)*-Leu-Bal-*(S)*-$Leu_4$-Bal-*(S)*-$Leu_3$ | 0 h | **71p** | 110,5 | 110,4 | 39,9 | 0,0 | 0,0 |
| | 1 h | | | 110,4 | 39,9 | 0,1 | 0,0 |
| | 2 h | | | 110,4 | 39,9 | 0,7 | 82,3 |
| | 4 h | | | 110,4 | 39,9 | 6,4 | 95,8 |
| | 8 h | | | 110,4 | 39,9 | 42,4 | 97,3 |
| | 12 h | | | 110,5 | 40,2 | 77,6 | 97,8 |
| | 16 h | | | 110,5 | 40,2 | 94,4 | 99,2 |
| | 20 h | | | 110,5 | 40,2 | 94,2 | 98,3 |
| | 24 h | | | 110,4 | 39,9 | 97,8 | 98,3 |
| *(S)*-$Leu_2$-Bal-*(S)*-$Leu_4$-Bal-*(S)*-$Leu_2$ | 0 h | **71q** | 110,5 | 110,6 | 40,0 | 0,0 | 0,0 |
| | 1 h | | | 110,6 | 40,0 | 0,1 | 0,0 |
| | 2 h | | | 110,6 | 40,0 | 1,3 | 82,1 |
| | 4 h | | | 110,6 | 40,0 | 3,2 | 94,0 |
| | 8 h | | | 110,6 | 40,0 | 25,5 | 90,6 |
| | 12 h | | | 110,5 | 40,1 | 58,3 | 91,5 |
| | 16 h | | | 110,5 | 40,1 | 69,9 | 91,5 |
| | 20 h | | | 110,5 | 40,1 | 80,1 | 90,9 |
| | 24 h | | | 110,6 | 40,0 | 70,1 | 92,1 |
| *(S)*-$Leu_3$-Bal-*(S)*-$Leu_4$-Bal-*(S)*-Leu | 0 h | **71r** | 110,5 | 110,6 | 40,0 | 0,0 | 0,0 |
| | 1 h | | | 110,6 | 40,0 | 0,0 | 0,0 |
| | 2 h | | | 110,6 | 40,0 | 0,2 | 94,6 |
| | 4 h | | | 110,6 | 40,0 | 3,7 | 80,8 |
| | 8 h | | | 110,6 | 40,0 | 23,4 | 85,8 |
| | 12 h | | | 110,5 | 40,1 | 49,4 | 86,6 |
| | 16 h | | | 110,5 | 40,1 | 59,3 | 87,9 |
| | 20 h | | | 110,5 | 40,1 | 69,6 | 87,4 |
| | 24 h | | | 110,6 | 40,0 | 82,3 | 88,1 |
| *(S)*-$Leu_4$-Bal-*(S)*-$Leu_4$-Bal | 0 h | **71s** | 110,5 | 110,5 | 40,0 | 0,0 | 0,0 |
| | 1 h | | | 110,5 | 40,0 | 0,0 | 0,0 |
| | 2 h | | | 110,5 | 40,0 | 0,1 | 87,8 |
| | 4 h | | | 110,5 | 40,0 | - | - |
| | 8 h | | | 110,5 | 40,0 | 3,5 | 79,7 |
| | 12 h | | | 110,6 | 40,0 | 21,9 | 93,9 |
| | 16 h | | | 110,6 | 40,0 | 34,6 | 93,7 |
| | 20 h | | | 110,6 | 40,0 | 48,3 | 91,7 |
| | 24 h | | | 110,5 | 40,0 | 36,2 | 99,2 |

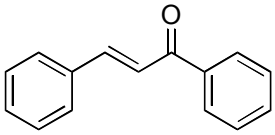
**Tab. 8-38**: (Fortsetzung) Auswertung der Epoxidationsexperimente und Angabe der Ergebnisse. Über den Reaktionsverlauf hinweg wurden Proben genommen. Dabei wurden zwei Ansätze parallel abgewickelt. Die Proben nach 12, 16 und 20 Stunden stammen jeweils aus Ansatz II, die übrigen aus Ansatz I.

| Lauf | | | | Lauf 1 und 2 | | Messung | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oligomer | Zeit [h] | Nr. | Soll Peptid [mg] | Einwaage Peptid [mg] | Einwaage Chalkon [mg] | Umsatz [%] | ee [%] |
| *(S)*-Leu$_5$-Bal-*(S)*-Leu$_4$ | 0 h | **52f** | 111,5 | 111,6 | 40,0 | 0,0 | 0,0 |
| | 1 h | | | 111,6 | 40,0 | 0,4 | 0,0 |
| | 2 h | | | 111,6 | 40,0 | 1,6 | 94,1 |
| | 4 h | | | 111,6 | 40,0 | 15,6 | 98,8 |
| | 8 h | | | 111,6 | 40,0 | 85,4 | 99,4 |
| | 12 h | | | 111,6 | 40,1 | 96,3 | 99,6 |
| | 16 h | | | 111,6 | 40,1 | 99,1 | 99,6 |
| | 20 h | | | 111,6 | 40,1 | 99,7 | 99,5 |
| | 24 h | | | 111,6 | 40,0 | 100,0 | 99,7 |

**Tab. 8-38**: (Ende) Auswertung der Epoxidationsexperimente und Angabe der Ergebnisse. Über den Reaktionsverlauf hinweg wurden Proben genommen. Dabei wurden zwei Ansätze parallel abgewickelt. Die Proben nach 12, 16 und 20 Stunden stammen jeweils aus Ansatz II, die übrigen aus Ansatz I.

## 8.8 Synthese benötigter Chemikalien

### 8.8.1 Umkristallisation von Chalkon (II-NOR-026)



**1**

10 g Chalkon (Hersteller: Aldrich, Reinheit ca. 97%) wurden im 250 ml-Rundkolben mit Rückflusskühler vorgelegt und durch Zugabe von 50 ml Methanol unter Erwärmen in Lösung gebracht. Die Lösung wurde heiß durch ein Blaubandfilter filtriert. Die klare, zitronengelbe Lösung wurde im Kühlschrank über Nacht auskristallisieren lassen. Das Kristallisat wurde abfiltriert und ein zweites Mal der Umkristallisationsprozedur unterworfen, wobei diesmal 40 ml Methanol vewendet wurden. Das Kristallisat wurde im Exsikkator unter Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

**Molmasse:** 208,26 g/mol für $C_{15}H_{12}O$

**Ausbeute:** nach einem Schritt: 7,0 g 70%
nach zwei Schritten: 5,4 g 54%

**Schmelzpunkt:** gefunden: 57°C
Literatur: 57-58°C[164]

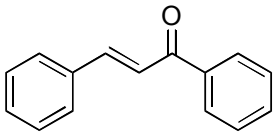
**Elementaranalyse:** berechnet: C 86,51 %; H 5,81 %;
gemessen: C 86,42 %; H 5,91 %;

**$^1$H-NMR:** (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ = 7.44 (s, 1H; $\mathbf{H_b}$) , 7,78 (s, 1H; $\mathbf{H_a}$), außer dem 7,40 bis 8,03 (m, 10 H; aryl-**H**)

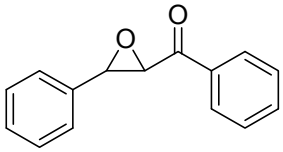
**$^{13}$C-NMR:** (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ =126,7, 128,8 (t) 133,1 (s), 135,1 (s), 137,1 (s), 139,1 (s), 194,7 (s; C=O)

**FT-IR:** (CsI) $\tilde{\nu}$ [$cm^{-1}$] = 1665 [m; $\nu$(C=O)], 1609 [m; $\nu_s$(C=C)], 1576 , 1449 [m; $\nu$(C-C)], 1338, 1288, 1216 [alle m; $\delta(C\text{-}H)_{i.p.}$], 1035,1015, 989 [alle m;$\delta(C\text{-}H)_{o.o.p.}$], 753, 689 [m; $\delta$(Ring)]

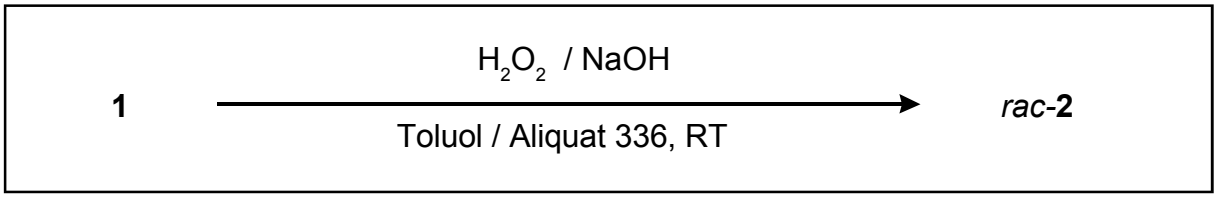
8.8.2 Synthese von racemischem Chalkonepoxid[27] (II-NOR-027)



**1**



*rac*-**2**




10 g Chalkon (48,0 mmol, 1 eq) wurden im 500 ml-Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Thermometer, Rührer und Tropftrichter vorgelegt und in 225 ml Toluol gelöst. Dazu wurden 24 ml einer 48%igen Natronlauge gegeben, ferner 0,5 g des Phasentransferkatalysators Aliquat 336. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur innerhalb von zwei Stunden mit 35%igem Wasserstoffperoxid (50 ml; 500,0 mmol; 10 eq) versetzt, wobei deutliche Erwärmung durch vorsichtiges Dosieren vermieden wurde. Nach drei Stunden wurde die wässrige Phase der inzwischen orange gefärbten Reaktionsmischung abgetrennt, die organische zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei maximal 35°C vom Lösungsmittel befreit. Die wässrige Phase wurde verworfen. Es blieb ein gelbliches Kristallisat zurück, das zweimal aus jeweils ca. 50 ml Methanol umkristallisiert wurde. Das Produkt ist ein weißes Pulver.

**Molmasse:** 224,25 g/mol für $C_{15}H_{12}O_2$

**Ausbeute:** 5,4 g 50%

**Schmelzpunkt:** 97°C[165]

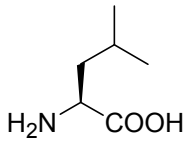
**Elementaranalyse:** berechnet: C 80,34 %; H 5,39 %;
gemessen: C 80,27 %; H 5,30 %;

**$^1$H-NMR:** (300 MHz, $D_2O$) $\delta$ = 4,08 (d; 1H; **H**$_\beta$), 4,31 (d; 1 H, $H_\alpha$), 7,26-8,00 (10 H, aryl-H)

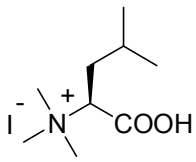
**$^{13}$C-NMR**: (75 MHz, $D_2O$) $\delta$ = 50,7 (s, $C_\beta$), 61,0 (s, $C_\alpha$), 125.8-135,4 (m, aryl-**C**), 193,1 (s; C=O)

**FT-IR:** (CsI) $\tilde{\nu}$ [$cm^{-1}$] = 1688 [s; $\nu_s$(C=O)], 1653, 1596 [beide m; $\nu_s$(C=C)], 1460 [m], 1452 [m], 1240 [s; $\nu_s$(C-O-C)], 1010 [m], 894 [s;$\nu_{as}$(C-O-C)], 778 [m],753 [m], 700, 694 [beide m; $\delta$(Ring)], 668 [m], 596 [m] [167]

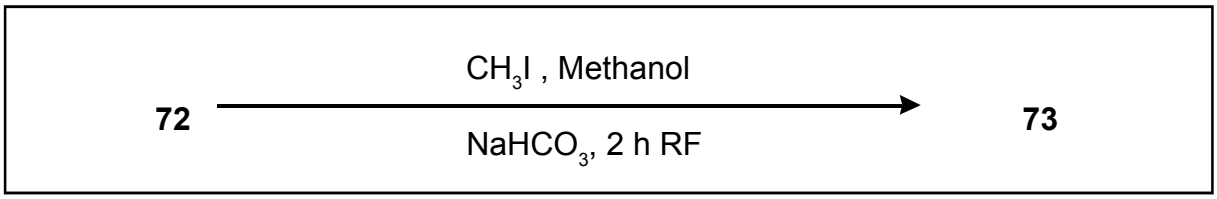
8.8.3 Synthese von *(S)*-Leucin-Trimethylbetainiodid[138] (III-NOR-063)




72




73




In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Thermometer, Tropftrichter und Rührer wurden 10,0 g *(S)*-Leucin (= 76,23 mmol; 1 eq) 100 ml Methanol vorgelegt. Dazu wurden zügig 44,9 g Iodmethan (= 244,20 mmol; 3,2 eq) gegeben und 25,6 g Natriumhydrogencarbonat. Es wird zwei Stunden unter intensivem Rühren zum Rückfluss erwärmt. Danach wurde mit 10%iger Salzsäure angesäuert und das Wasser-

Methanolgemisch unter Vakuum abdestilliert. Der trockene Rückstand wurde mit Ethanol aufgenommen und dreimal mit 50 ml Ethanol extrahiert, schließlich filtriert. Der Rückstand wurde verworfen, das Filtrat eingeengt, bis Kristallbildung einsetzte. Bei 0°C schloss die Kristallisation über Nacht ab. Das Kristallisat wurde abfiltriert und einmal aus 50 ml Ethanol umkristallisiert. Zugabe von Diethylether vervollständigte die Fällung. Das Produkt ist ein farbloses, gut kristallisierendes, hygroskopisches Pulver, das sich in Wasser, Ethanol und Methanol löst.

**Molmasse:** 301,17 g/mol für $C_6H_{17}NO_2I$

**Ausbeute:** 22,5 g 98%

**Smp.:** 142°C (Wasser) (Zersetzung)[138]

**Elementaranalyse:**

| | | | |
|---|---|---|---|
| berechnet: | C 34,85 %; | H 6,42 %; | N 4,52 % |
| gemessen: | C 34,95 %; | H 6,44 %; | N 4,51 % |

für das Trimethyl-*(S)*-Leucin-Betain-Hemihydrat

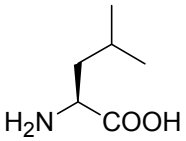
**$^1$H-NMR:** (300 MHz, Aceton-$D_6$) $\delta$ = 0,89 (dd; 6H; 2 x $C_\delta\mathbf{H_3}$ , 1,53 (m; 2 H, $C_\beta\mathbf{H_2}$), 1,85 (m; 1H, $C_\gamma\mathbf{H}$) , 3,14 (s; 9 H, (N-C$\mathbf{H_3}$)$_3$), 3,57 (m; 1H, $C_\alpha\mathbf{H}$)

**$^1$H-NMR:** (300 MHz, $D_2O$) $\delta$ = 0,82 (dd; 6H; 2 x $C_\delta\mathbf{H_3}$), 1,49 (m; 2 H, $C_\beta\mathbf{H_2}$), 1,73 (m; 1H, C**H**) , 3,02 (s; 9 H, (N-C$\mathbf{H_3}$)$_3$), 3,51 (m; 1H, $C_\alpha\mathbf{H}$)

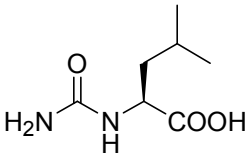
**$^{13}$C-NMR:** (75 MHz, $D_2O$) $\delta$ = 21,46 und 24,20 (d; $C_\delta$), 26,25 (s; $C_\gamma$), 36,15(s; $C_\beta$), 52,88 (s; N-**C**$H_3$), 79,13 (s; $C_\alpha$), 173,44 (s; **C**OOH)

**FT-IR:** (CsI) $\tilde{\nu}$ [$cm^{-1}$] = 3453 [m, br; $\nu$(N-C); $\nu(CH_2, CH_3)$], 2997 [w], 2964 [w], 2876 [w], 1640 [s ; $\nu$(C=O)], 1490, 1466, 1410 [alle m; $\delta$(C-H), $\delta$(O-H),$\delta_{as}(CH_3\text{-N})$,$\delta_s(CH_3\text{-N})$ ], 1372 , 1340, 1308 [alle m; $\nu$(C-O) und $\delta(CH_2)$] ,1298, 1228, 1130, 960 [m; $\delta(CH_2)_{rocking}$] , 890, 861, 832, 820, 729, 668, 567, 506, 451 [167]

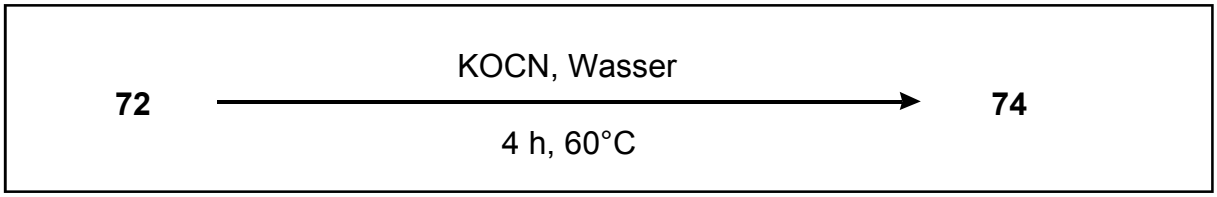
8.8.4 Synthese von *(S)*-Carbamoyl-Leucin[139-142, 166] (III-NOR-067)



**72**



**74**




In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Thermometer, Tropftrichter und Rührer wurden 10,0 g *(S)*-Leucin ( = 76,23 mmol; 1 eq) in 100 ml Wasser vorgelegt. Dazu werden 18,6 g Kaliumcyanat ( = 288,69 mmol; 3 eq) gegeben. Es wird 4 h auf 60°C erwärmt. Dabei wird die Lösung deutlich alkalisch. Ansäuern mit Salzsäure (10%ig) führt zur Ausfällung des Reaktionsproduktes, das abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird.

**Molmasse:** 172,20 g/mol für $C_7H_{14}N_2O_3$

**Ausbeute:** 12,8 g 96 %

**Smp.:** 218°C (Zersetzung)[166]

**Elementaranalyse:**

| | | | |
|---|---|---|---|
| berechnet: | C 48,26 %; | H 8,10 %; | N 16,08 % |
| gemessen: | C 48,07 %; | H 8,01 %; | N 16,07 % |

**$^1$H-NMR:** (300 MHz, DMF-$d_7$) $\delta$ = 0,90 (dd; 6H, $C_\delta\mathbf{H_3}$), 1,54 (m; 2H, $C_\beta\mathbf{H_2}$), 1,72 (m, 1H, $C_\gamma\mathbf{H}$-$(CH_3)_2$), 4,30 (m; 1H, $C_\alpha\mathbf{H}$-COOH), 5,75 (s, 2H; $N\mathbf{H_2}$), 6,30 (d; 1H N**H**), 12,84 (s; 1H, COO**H**)[166]

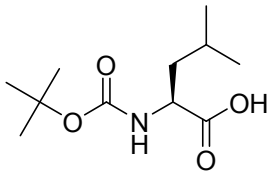
**$^{13}$C-NMR:** (75 MHz, DMF-$d_7$) $\delta$ = 21, 86 und 23,11 (d; $\mathbf{C}_dH_3$), 25,28 (s; $\mathbf{C}_gH(CH_3)_2$)), 42,26 (s; $\mathbf{C}_bH_2$), 51,82 ($\mathbf{C}_a$H-COOH), 159,51 (s; N-**C**O-N); 175,95 (**C**OOH)[166]

**FT-IR:** (CsI) $\tilde{\nu}$ [$cm^{-1}$] = 3100-2900 [s,b; $\nu$(N-H),$\nu$(C=O), $\nu_{s,as}(CH_2)$,$\delta$(N-H)],

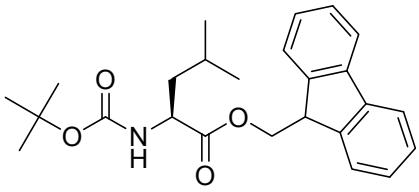
1720-1660 [s, br, ν(C=O)], 1611, 1460, 1451, 1412 [alle m; δ(C-H), δ(O-H),$\delta_{as}(CH_3\text{-}N)$,$\delta_s(CH_3\text{-}N)$ und $\delta(CH_2)$] 1584, 1520, 1285, 1275,1230, 962 [m; $\delta(CH_2)_{rocking}$] ,749, 732, 625 [167]

### 8.8.5 Synthese von *(S)*-Leucin-O-Fluorenylmethylester Hydrochlorid (III-NOR-001)

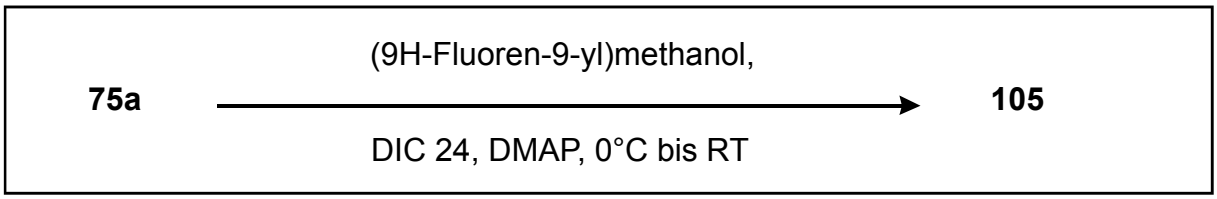
#### 8.8.5.1 Synthese von Boc- *(S)*-Leucin-O-Fluorenylmethylester Hydrochlorid



**75a**



**105**

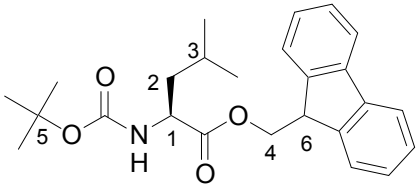



Im 500 ml Rundkolben mit Rückflusskühler, Thermometer und Rührer wurden 9,85 g Boc-*(S)*-Leucin ( = 42,59 mmol, 1 eq) vorgelegt und in 150 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde mit 10,0 g (9H-Fluoren-9-yl)methanol ( = 51,12 mmol, 1,2 eq ) versetzt, und dazu wurden 0,52 g 4-Dimethylaminopyridin ( = 4,26 mmol, 0,1 eq) gegeben. Der Ansatz wurde mit einem Trockenrohr verschlossen und auf 0°C gekühlt. Dann wurden 7,92 ml (6,46 g) (= 51,12 mmol, 1,2 eq) Diisopropylcarbodiimid zugefügt und die Reaktionslösung 16 Stunden unter Erwärmung auf RT gerührt.

Der ausgefallene Diisopropylharnstoff wurde abfiltriert und die Lösung bei RT im Vakuum auf 50 ml eingeengt. Es wurde nochmals filtriert und der Rückstand mit 50 ml Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wurde dreimal mit je 20 ml 5%iger wässriger Zitronensäure, dreimal mit je 20 ml 5%iger Natriumcarbonatlösung und zweimal mit 20 ml Wasser ausgeschüttelt, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Die Lösung wurde eingeengt und ohne weitere Bearbeitung dem nächsten Schritt zugeführt, wobei eine NMR-Probe entnommen wurde.

**Molmasse:** 409,52 g/mol

**Ausbeute:** 17,0 g (97%)



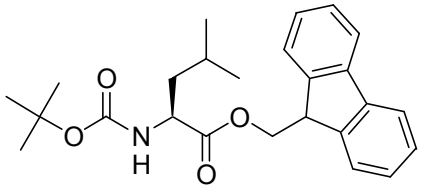
**$^1$H-NMR:** (300 MHz / $CDCl_3$) δ = 0,88 (m; 6H, $C_3$-($CH_3$)$_2$), 1,42 (s; $C_5$-($CH_3$)$_2$), 2,03 (s; 2H, $C_6$**H**), 4.00 bis 4.50 (m; unter anderem: $C_2H_2$, $C_3$**H**, $C_4H_2$), 4,87 und 4.91 ($C_1$**H**), 7.00 bis 8.00 (Ar-**H**)

Es sind keine Literaturdaten erhältlich.

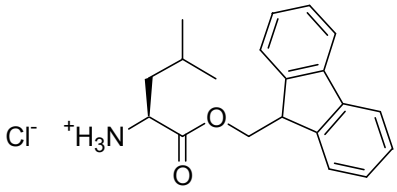
**$^{13}$C-NMR:** (75 MHz / $CDCl_3$) δ = 28,26 ($C_5$-**C**$H_3$), 50.29 (**C**$_6$), 66,64 (**C**$_2$), 119,94 bis 144,36 (Ar-**C**), 155,33 (**C**ON) , 173,35 (**C**OOH)

Es sind keine Literaturdaten erhältlich.

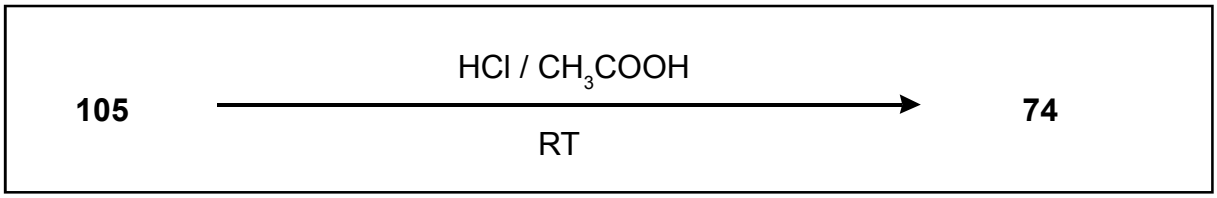
8.8.5.2 Synthese von *(S)*-Leucin-O-fluorenylmethylester



**105**



**74**

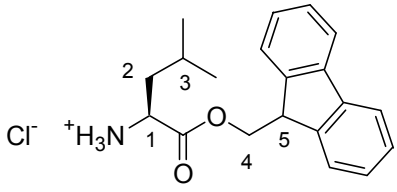



Das ölige Produkt aus dem Schritt zuvor wurde, bis auf geringe Entnahmemengen für eine NMR-Untersuchung, in einem 250 ml-Rundkolben vorgelegt. Dazu wurden 25 ml einer Lösung von 4,71 g Acetylchlorid (4,27 ml) und 1,08 g Wasser in insgesamt 50 ml Essigsäure gegeben (Diese Lösung entspricht einer 1,2 normalen HCl-Lösung in Essigsäure). Die Mischung wurde 2 h bei RT gerührt. Danach wurden Lösungsmittel und Essigsäure im Vakuum abdestilliert, 100 ml Hexan zugefügt und wiederum das Lösungsmittel abgezogen. Dabei konnte der überwiegende Teil der Essigsäure azeotrop entfernt werden. Es fällt dabei ein weißlich-gelblicher Niederschlag aus. Dieser wird in 25 ml Methanol-Dichlormethan-Mischung (1:1) aufgenommen und zweimal umkristallisiert. Das Produkt ist ein weißes Pulver.

**Molmasse:** 345,86 g/mol für $C_{20}H_{24}ClNO_2$

**Ausbeute:** 5,2 g (35%)

**Smp.:** 183°C (Me0H) [131]



**Elementaranalyse:** berechnet: C 69,50 %; H 7,01 %; N 4,10 %
gemessen: C 69,40 %; H 6,90 %; N 4,06 %

**$^{1}$H-NMR:** (300 MHz / $CDCl_3$) δ = 0,81 (m; 6H, $C_3$-C**H$_3$**), 1.64 (m; 1H, $C_5$**H**), 1.79 (m, 2H, $C_2$**H$_2$**), 3.96 und 4.19 (dm; 2H, $C_4$**H$_2$**), 4.48 (m, 1H, $C_1$**H**) 7.34 bis 7,71 (m; 8H, Ar-**H**), 8,86 (s, b, N**H$_3^+$**)
Es sind keine Literaturdaten erhältlich.

**$^{13}$C-NMR:** (75 MHz / $CDCl_3$) δ = 22.00 und 22.09 (**C$_3$**-(**C**$H_3$)$_2$), 24.27 (**C$_3$**), 39.49 (**C$_2$**), 46.46 (**C$_1$**), 51.62 (**C$_5$**) , 67.68 (**C$_4$**),119,94 bis 143,01 (Ar-**C**), 169.61 (**C**OO)
Es sind keine Literaturdaten erhältlich.

**FT-IR:** (CsI) $\tilde{\nu}$ [$cm^{-1}$] = 3200-2800 [s, b; ν(N-H), ν($N^+$-H)], 1741 [s; ν(C=O)], 1590, 1520, 1450 [alle m; ν+δ(Ring)], 1274, 1236, 1217, 1167, 1136, 1083 [alle m; δ(C-H)$_{i.p}$] 753, 738 [beide m; δ(C-H)$_{o.o.p}$] [167]

**EE:** 93 % (bezogen auf *(S)*-Leucin-O-Fm-Ester)

# 9 Anhang

## 9.1 Literatur


[1] N. Gasch, Diplomarbeit, Universität zu Köln, **1999**.

[2] A. Berkessel, N. Gasch, K. Glaubitz, C. Koch, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3839-3842.

[3] Enzyme Catalysis in Organic Synthesis, VCH Weinheim **1995**.

[4] T. Mukaijyama, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 17-35.

[5] A. Berkessel, D.A. Herault, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 99-102.

[6] A.J. Kirby, *Angew. Chem*. **1996**, *108*, 770-790.

[7] S. Inoue, S. Ohashi, A. Tabata, T. Tsuruta, *Macromol. Chem.* **1968**, *112*, 66-72.

[8] S. Ohashi, S. Inoue, *Macromol. Chem.* **1971**, *150*, 105-116.

[9] S. Ohashi, S. Inoue, *Macromol. Chem.* **1972**, *160*, 69-81.

[10] H. Fukushima, S. Ohashi, S. Inoue, *Macromol. Chem.* **1975**, *176*, 2751-2753.

[11] H. Fukushima, S. Inoue, *Makromol. Chem.* **1975**, *176*, 3609-3611.

[12] H. Fukushima, S. Inoue, *Makromol. Chem.* **1976**, *177*, 2617-2626.

[13] S. Juliá, J. Masana, J.C. Vega, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 968-969.

[14] B. Marsman, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2312-2314.

[15] S. Juliá, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J. Chem Soc., Perkin Trans. I*, **1982**, 1317-1324.

[16] S. Julia, J. Masana, J. Rocas, *Anal. Quim.* **1983**, *79*, 102-104 .

[17] S. Colonna, H. Molinari, S. Banfi, S. Juliá, J. Masana, A. Alvarez, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1635-1641.

[18] S.Banfi, S. Colonna, H. Molinari, S. Juliá, J. Guixer, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 5207- 5210.

[19] M. Narita, K. Ishikawa, H. Nakano, S. Isokawa, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1984**, *24*, 14-24.

[20] M. Narita, N. Ohkawa, S. Nagasawa, S. Ikosawa, *Int. J. Peptide Protein Res*. **1984**, *24*, 129-134.

[21] M. Narita, S. Nagasawa, *Makromol. Chem.* **1984**, *185*, 1069-1078.

[22] M. Narita, T. Fukunaga, A. Wakabayashi, K. Ishikawa, H. Nakano, *Int. J. Pep tide Protein Res.* **1984**, *24*, 306-314.

[23] M. Narita, K. Ishikawa, J.Y. Chen, Y. Kim, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1984**, *24*, 580-587.

[24] S. Isokawa, T. Asakura, M. Narita, *Macromolecules* **1985**, 871-877.

[25] S. Isokawa, I. Tominaga, T. Asakura, M. Narita, *Macromolecules* **1985**, 878-881.

[26] M. Narita, M. Doi, H. Sugawasa, K. Ishikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*,

1473-1479.

[27] M.E. Lasterra-Sánchez, U. Felfer, P.Mayon, S.M. Roberts, S.R. Thornthon, C.J. Todd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 343-348.

[28] W. Kroutil, M.E. Lasterra-Sánchez, S.M. Maddrell, P. Mayon, P. Morgan, S.M. Roberts, S.R. Thornthon, C.J. Todd, M. Tüter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 2837-2844.

[29] J.R. Flisak, K. J. Gombatz, M.M. Holmes, A.A. Jarmas, I. Lantos, W.L. Mendelson, V.J. Novack, J.J. Remich, L. Snyder, *J. Org. Chem.* **1993**, *58,* 6247-6254.

[30] M.E. Lasterra-Sánchez, S. M. Roberts, *J. Chem Soc., Perkin Trans. I*, **1995**, 1467-1468.

[31] W. Kroutil, M.E. Lasterra-Sánchez, S.M. Maddrell, P.Mayon, P. Morgan, S.M. Roberts, S.R. Thornthon, C.J. Todd, M. Tüter, *Chem. Commun.* **1996**, 845-846.

[32] S. Insuno, M. Sakakura, K. Ito, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6047-6049.

[33] P.A. Bentley, S. Bergeron, M.W. Cappi, D.E. Hibbs, M.B. Hursthouse, T.C. Nugent, R. Pulido, S.M. Roberts, I.E. Wu, *Chem. Commun.* **1997**, 739-740.

[34] J.V. Allen, M.W. Cappi, P.D. Kary, S.M. Roberts, N.M. Williamson, L.E. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 3297-3298.

[35] B.M. Adger, J.V.Barkley, S. Bergeron, M.W. Cappi, B.E. Flowerdew, M.P. Jackson, R. McCrague, T.C. Nugent, S.M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1997**, 3501-3507.

[36] P.A. Bentley, W. Kroutil, J.A. Littlechild, S.M. Roberts, *Chirality* **1997**, *9*, 198-202.

[37] P.A. Bentley, M.W. Cappi, R.W. Flood, S.M. Roberts, J.A. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9297-9300.

[38] S. Ebrahim, M. Wills, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3163-3173.

[39] L. Pu, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 1457-1477.

[40] J.V. Allen, S. Bergeron, M.J. Griffiths, S. Mukherjee, S.M. Roberts, N.M. Williamson, L.E. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 3171-3179.

[41] A.T. Gillmoore, S.M. Roberts, M.B. Hursthouse, K.M.A. Malik, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3315-3318.

[42] J.V. Allen, K.H. Drauz, R.F. Flood, S.M. Roberts, J. Skidmore, *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 5417-5420.

[43] A. Dhanda, K.H. Drauz, T. Geller, S.M. Roberts, *Chirality* **2000**, *12*, 313-317.

[44] R. Takagi, A. Shiraki, T. Manabe, S. Kojima, K. Ohkata, *Chemistry Letters* **2000**, 366-367.

[45] MJ. Porter, J. Skidmore, *Chem. Commun.* **2000**, 1215-1225.

[46] M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J.L. Jiménez, J.C. Palacios, *Chem Commun.* **2000**, 887-892.

[47] S.M. Roberts, J. Skidmore, *Chemistry in Britain* **2000**, 31-33.

[48] P.A. Bentley, J.F. Bickley, S.M. Roberts, A. Steiner, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3741-3743.

[49] R.W. Flood, T.P. Geller, S.A. Petty, S.M. Roberts, J. Skidmore, M. Volk, *Organic Letters*, **2001**, *3*, 683-686.

[50] P.A. Bentley, R.W. Flood, S.M. Roberts, J. Skidmore, C.B. Smith, J.A. Smith, *Chem. Commun.* **2001**, 1616-1617.

[51] P.C. Ray, S.M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2001**, 149-153.

[52] S.B. Tsogoeva, J. Wöltlinger, C. Jost, D. Reichert, A. Kühnle, H.P. Krimmer, K.H. Drauz, *Synlett* **2002**, 707-710.

[53] P.E. Coffey K.H. Drauz, S.M. Roberts, J. Skidmore, J.A. Smith, *Chem. Commun.* **2001**, 2330-2331.

[54] E.R. Jarvo, S.J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481-2495.

[55] N. Prileschajew, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 4811-4815.

[56] E. Weitz, A Scheffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, 2327-2344.

[57] B. Lygo, P.G. Wainwright, *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 1599-1602.

[58] S. Arai, H. Tsuge, T. Shioiri, *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*,7563-7566.

[59] B. Lygo, P.G Wainwright, *Tetrahedron* **1999**,*55*, 6289-6300.

[60] E.G. Corey, F.Y. Zhang, *Organic Letters* **1999**,*1*, 1287-1290.

[61] W. Adam, P.B. Rao, H.G. Degen, A. Levai, T. Patonay, C.R. Saha-Möller, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 259-264.

[62] W. T. Astbury, *Nature* **1948**, *162*, 596-597.

[63] J. L. Bailey, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3461-3465.

[64] W.E. Hanby, S.G. Waley, J. Watson, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3009-3012.

[65] W.E. Hanby, S.G. Waley, J. Watson, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3239-3249.

[66] A.C. Farthing, *J. Chem Soc.* **1950**, 3213-3217.

[67] D. Coleman, A.C. Farthing, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3218-3222.

[68] D. Coleman, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3222-3229.

[69] H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 922-923.

[70] W.H. Daly, D. Poche, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5859-5862.

[71] K. U Linderstrøm-Lang, J. A. Schellman: *Protein Structure and Enzyme Activity* in: Boyer, Lardy, Myrbäk (Hrsgg.) *The Enzymes Vol. 1* Academic Press, New York **1959**, 2. Aufl., 443-510.

[72] J. C Kendrew 1957 in: Albert Neuberger (Hrsg.) *Symposium of Protein Structures*, Methuen & Co Ldt. Paris **1957**, 125-135.

[73] W. T. Astbury, F.O. Bell, *Nature* **1941**, 694-696.

[74] H.R. Branson, R.B. Corey, L. Pauling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1951**, *37*, 205-211.

[75] R.B. Corey, L. Pauling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1951**, *37*, 235-240.

[76] L. Bragg, J.C. Kendrew, M.F. Perutz, *Proc. Roy. Soc.* **1950**, *A203*, 321-323.

[77] J.D. Dunitz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4295-4301.

[78] B.W. Low, R.B. Baybutt . *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 5806-5807.

[79] B.W. Low, H.J. Greenville-Wells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1953**, *39*, 785-801.

[80] J. Donohue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1953**, *39*, 470-478.
[81] K.A. Bolin, G.H. Millhauser, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 1027-1033.
[82] F.B. Sheinerman, C.L. Brooks III, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10098-10103.
[83] C. Toniolo, E. Benedetti, *TIBS* **1991**, *16*, 350-353.
[84] S.M. Miick, G.V. Martinez, W.R. Fiori, A.P. Todd, G.L. Killhäuser, *Nature* **1992**, *359*, 653-655.
[85] T.M. Weaver, *Protein Science* **2000**, *9*, 201-206.
[86] K.H. Lee, D.R. Benson, K. Kuczera, *Biochemistry* **2000**, *39*, 13737-13747.
[87] R. Corey, L. Pauling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1951,** *37*, 729-740.
[88] K.C. Chou, *Anal. Biochem.* **2000**, *286*,1-16.
[89] K.R. Rajashankar, S. Ramakumar, *Protein Sci.* **1996**, *5*, 932-946.
[90] V. Pavone, G. Gaeta, A. Lombardi, F. Nastri, O. Maglio, *Biopolymers* **1996**, *38*, 705-721.
[91] K.C. Chou, *Biopolymers* **1997**, *42*, 837-853.
[92] C.M. Venkatachalam, *Biopolymers* **1968** ,*6*, 1425-1436.
[93] P.N. Lewis, F.A. Momany, H.A. Scheraga, *Biochem. Biophys. Acta* **1973**, *303*, 211-229.
[94] J.S. Richardson, *Adv. Protein Chem.* **1981**, *34*, 167-339.
[95] E.G. Hutchinson, J.M. Thornton, *Protein Sci.***1994**, *3*, 2207-2216.
[96] G. Nemethy, M.P. Printz, *Macromolecules* **1972**, *5*, 755-758.
[97] C. Toniolo, *CRC Crit. Rev. Biochem.* **1980**, *9*, 1-44.
[98] H.A. Nagarajaram, P.K.C. Paul, K. Ramanarayanan, K.V. Soman, C. Ramakrishnan, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1992**, *40*, 383-394.
[99] B. Oliva, P.A. Bates, E. Querol, F.X. Avilés, M.J.E. Sternberg, *J. Mol. Biol*. **1997**, *226*, 814-830.
[100] R. Wintjens, S.J. Wodak, M. Rooman, *Protein Engeneering* **1998**, *11*, 505-222.
[101] K. Guruprasad, M.S. Prasad, G.R. Kumar, *J. Pept. Res.* **2000**, *56*, 250-263.
[102] G.N. Ramachandran, V. Sasisekharan, *Adv. Prot. Chem.* **1968**, *23*, 283-437 und *Biochemistry* **1970**, 9, 3471-3479.
[103] T.J. Oldfield, R.E. Hubbard, *Proteins* **1994**, *18*, 324-337.
[104] A.V. Efimov, *Prog. Biophys. Molec. Biol.* **1993**, *60*, 201-239.
[105] E. Bayer, W. Rapp in: W. Voelter, E. Bayer, Y.A. Ovchinnikov, T.V. Ivanov, *Chemistry of Peptides and Proteins*, Walter de Gruyter & Co., Berlin, New York **1986**, *3*, 3-8.
[106] S.S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328-1333.
[107] G. Lu, S. Mojsov, J.P. Tam, R.B. Merryfield, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3433-3436.
[108] H. Rink, *Tetrahedron Lett*. **1987**, *28*, 3787-3790.
[109] P. Sieber, *Tetrahedron Lett*. **1987**, *28*, 2107-2110.
[110] W.F. DeGrado, E.T. Kaiser, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1295-1300.
[111] W.F. DeGrado, E.T. Kaiser, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3258-3261.
[112] G.R. Matsueda, J.M. Stewart, *Peptides* **1981**, *2*, 45-50.
[113] E. Bayer, I. Gatfield, M. Mutter, V.N.R. Pillai, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5364-5370.
[114] H. Han, M.M. Wolfe, S. Brenner, K.D. Janda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 6419-6423.
[115] H. Han, A.M. Vandesteen, K.D. Janda, *Molecular Diversity* **1996**, *2*, 89-96.

[116] D.J. Gravert, K.D. Janda, *Drugs of the Future* **1997**, *22*, 1147-1150.
[117] D.J. Gravert, K.D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489-509.
[118] E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 117-133.
[119] G. Jung, A.G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 375-391.
[120] B. Castro, J.R. Dormoy, G. Evin, C. Selve, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *14*, 1219-1222.
[121] J. Coste, D. Le-Nguyen, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205-208.
[122] G.B. Fields, R.L. Noble, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1990**, 161-214.
[123] J. Martinez, J.P. Bali, M. Rodriguez, B. Castro, M Magous, J. Laur, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1874-1879.
[124] P. Li, J.C. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3605-3608.
[125] F. Albericio, J.M. Bofill, A. El-Faham, S.A. Kates, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9678-9683.
[126] A. Paquet, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 976-980.
[127] C. Froussios, M. Kolovos, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3413-3414.
[128] H. Kessler, R. Siegmeier, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 281-282.
[129] S.A.M. Mérette, A.P. Burd, J.J. Deadman,*Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 753-754.
[130] J. Jones, *Synthese von Aminosäuren und Peptiden*, VCH 1995 Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo
[131] B. Henkel, L. Zhang, E. Bayer, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 2161-2168.
[132] A. Johansson, E. Åkerblom, K. Ersmark, G. Lindeberg, A. Hallberg, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 496-507.
[133] N. Thieriet, F. Guibé, F. Albericio, *Organic Letters* **2000**, *2*, 1815-1817.
[134] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436-2488.
[135] B. Jandeleit, D.J.Schaefer, T.S. Powers, H.W. Turner, W.H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2648-2689.
[136] K.S. Lam, S.E. Salmon, E.M. Hersh, V.J. Hruby, W.M. Kazmiersky, R.J. Knapp, *Nature* **1991**, *354*, 82-84.
[137] R.A. Houghten, C. Pinnella, S.E. Blondelle, J.R. Appel, C.T. Dooley, J.H.Cuervo, *Nature* **1991**, *354*, 84-86.
[138] C.J. Li, D.M. Brownson, T. Mabry, J. Torn, C. Perera, A.E. Bell, *Phytochemistry* **1996**, *42*, 443-446.
[139] F. Lippich, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 2953-2956.
[140] F. Lippich, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 2974-2983.
[141] J. Viret, J. Gabard, A. Collet, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 891-894.
[142] M. Palumbo, S. Da Rin, G.M. Bonora, C. Toniolo, *Makromol. Chem*. **1976**, *177*, 1477-1492.
[143] E. Kaiser, R.L. Colescott, C.D. Bossinger, P.I. Cook, *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595-598.
[144] J. Barry, A.P. Davis, P.J. De Clercq, N. Farcy, N.G.C. Hosten, A. Madder, H. De Muynck, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2787-2791.
[145] *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries*, Hrsg. G. Jung, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim **1996**.
[146] K. Wüthrich; *NMR in Biological Research: Peptides and Proteins,* North-Holland Publ. Com. Amsterdam, Oxford / Americal Elsevier Publ. Com. New York **1975**.
[147] C. Toniolo, G.M Bonora, *Makromol. Chem*. **1974**, *175*, 1665-1668.
[148] private Mitteilung von C. Toniolo an A. Berkessel

[149] F. Formaggio, M. Crisma, C. Toniolo, E. Benedetti, B. Di Blasio, M. Saviano, S. Galdiero, J. Kamphuis, A. Santini, *Journal of Peptide Science* **1995**, *1*, 396-402.

[150] A. Aubry, D. Bayeul, G. Précigoux, N. Pantano, F. Formaggio, M. Crisma, C. Toniolo, W.H.J. Boesten, H.E. Schoemaker, *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. I* **1994**, 525-529.

[151] E. O´Neill, W.F. DeGrado, *Science* **1990**, *250*, 646-651.

[152] M. Blaber, X.J. Zhang, B.W. Matthews, *Science* **1993**, *260*, 1637-1640 und Kommentare und Reaktionen *Science* **1993**, *262*, 917-18.

[153] J.K. Myers, C.N. Pace, M. Scholtz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 2833-2837 und Kommentar L. Regan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 2796-2797.

[154] M. Narita, S. Honda, H. Umeyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4127-4131.

[155] A. Banerjee, S. Ragothama, P. Balaram, *J. Soc. Chem., Perkin. Trans. II* **1999**, *10*, 2087-94.

[156] M. Takano, T. Yamato, J. Higo, A. Suyama, K. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 605-612.

[157] Y. Wang, K. Kuczera, *J. Phys. Chem B* **1997**, *101*, 5205-5213.

[158] J. Mahadevan, K.H. Lee, K. Kuczera, *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 1863-1876.

[159] C. Chipot, A. Pohorille, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11912-11924.

[160] C. Chipot, *Lettre des Sciences Chimiques* **1999**, *69*, 5-8.

[161] J. Yang, L.A. Christianson, S.H. Gellman, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 11-13.

[161a] R. Fairman, K.R. Shoemaker, E.J. York, J.M. Stewart, R.L. Baldwin, *Proteins* **1988**, *5*, 1-7.

[162] E. Bayer, M. Mutter, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 101-102.

[163] E. Bayer, M. Mutter, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1344-1352.

[164] N. Arai, K. Narasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70* ,2525-2534.

[165] H.H. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 590-592.

[166] I. Beuzelin, J.P. Birot, L. Boiteau, A. Commeyras, O. Giani, O. Lagrille, J. Taillades, O. Vandenabeele-Trambouze, W. Vayaboury, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II* **2001**, 1247-1254.

[167] H. Günzler, H. Böck, *IR-Spektroskopie - eine Einführung*, 2. Auflage, VCH, Weinheim **1990**.

[168] M. Hesse, H. Meier, B, Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organische Chemie*, 4. Auflage, Georg-Thieme Verlag Stuttgart, New York **1991**.

## 8.2 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| Abb. | Abbildung |
| abs. | absolut |
| Aib | Aminoisobuttersäure |
| Ala | Alanin |
| Bal | β-Alanin |
| Boc | *tert*-Butyloxycarbonyl |
| BOP | Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat |
| Dav | δ-Aminovaleriansäure |
| DMAP | 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin |
| DMF | Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| Eac | ε-Aminocapronsäure |
| eq | Equivalente |
| Fmoc | 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl |
| Gab | γ-Aminobuttersäure |
| Gly | Glycin |
| h | Stunde(n) |
| Hac | η-Aminocaprylsäure |
| HOBt | N-Hydroxybenzotriazol |
| Iac | ι-Aminocaprinsäure |
| Kau | κ-Aminoundarsäure |
| konz. | konzentriert |
| Lal | λ-Aminolaurinsäure |
| min | Minute(n) |
| NMM | N-Methylmorpholin |
| PEG | Polyethylenglycol |
| $PEG_{5000}$ | hier: Monomethoxy-Polyethylenglycol mit M =5000 g/mol |
| Phe | Phenylalanin |
| Phg | Phenylglycin |
| PyBOP | 1-Benzotriazolyloxy-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat |
| PG | Protection group |
| R | Rest |
| RT | Raumtemperatur |
| Tab | Tabelle |
| Tap | ϑ-Aminopergalonsäure |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |

## 9.3 Kurz-Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Versuch unternommen, die seit 1980 bekannte Juliá-Colonna-Epoxidierung auf mechanistische Fragen hin zu untersuchen. Dabei konnten durch geeignete Fest- und Flüssigphasensynthese von Juliá-Colonna-aktiven Peptidsequenzen eine Reihe dieser Fragen beantwortet werden. So ließ sich das kleinste reaktive Element des Katalysators als ein Leucin-Tetramer bestimmen. Versuche mit N- und C-terminal gebundenen Peptiden bewiesen die Lage des aktiven Zentrums am N-Terminus des Peptides. Es konnte gezeigt werden, dass aus Leucin und Neopentylglycin aufgebaute festphasengebundene Dekamere eine herausragende katalytische Eignung besitzen, verglichen mit Dekameren anderer Aminosäuren. Es konnte daraus geschlossen werden, dass Alpha-Helix-bildende Aminosäuren mit einer Alkylseitenkette ohne weitere funktionelle Gruppen, aber mit einer Verzweigung am Gamma-Kohlenstoffatom geeignete Katalysatoren formen. Hieraus und über Versuche mit N-terminal funktionalisierten Oligomeren konnten Daten gesammelt und in die Konzeption eines Modells einbezogen werden. Dieses Modell erklärt die katalytische Aktivität durch die Annahme eines N-terminalen reaktiven Zentrums am Ende eines alpha-helikalen Sektors des Peptides. Nebenher entstand noch eine Reihe von aktiven Katalysatoren, die deutlich bessere Eigenschaften in Umsatzverhalten und Enantioselektivität aufweisen als die bisher bekannten.

## 9.3 Abstract

Within this thesis it was tried to investigate mechanistic questions arising from the Juliá-Colonna-Epoxidation which is known since 1980. Fluid- and Solid-Phase-Peptide-Synthesis of useful Juliá-Colonna-active peptides were carried out to answer several questions. The smallest active unit of the catalyst was recognized as a Leucine-tetramer. Experiments with N- and C-terminal bound peptides were able to determine the active site at the N-terminus of those peptides. It was shown that dekamers of solid-phase bound Leucine- and Neopentylglycine-decamers have an outstanding catalytic activity compared with other amino acid decamers. It was concluded that alpha-helix forming amino acids with an alkyl side chain without further functional groups but with an branching at the gamma carbon atom build up useful catalysts. With these results and with experiments on N-terminal functionalized oligomers it was possible to collect data to develop a model. This model explains the catalytic activity on the basis of a N-terminal reactive center at the end of an alpha-helical sector of the peptide. Besides that a couple of active catalysts were developed which show distinct better properties with respect to turn over and enantiomeric excess rates then the former known ones.

## 9.4 Erklärung

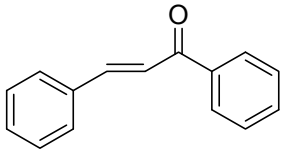
Erklärung

„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 in 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 noch nicht veröffentlicht worden ist sowie dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmung dieser Promotionsordnung ist mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. A. Berkessel betreut worden."

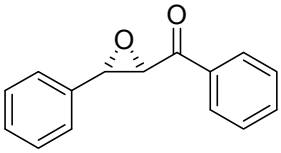
Bisher ist folgende Teilpublikation erfolgt: „Highly Enantioselective Enone Epoxidation Catalyzed by Short Solid Phase-bound Peptides: Dominant Role of Peptide Helicity", A. Berkessel, N. Gasch, K. Glaubitz, C. Koch, *Organic Letters* **2001**, *3*, 3839-3842.

Köln, den 16.09.2002 (Norbert Gasch)

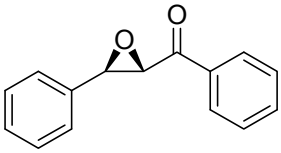
## 9.5 Wichtige Strukturformeln



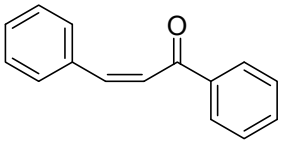
**1**



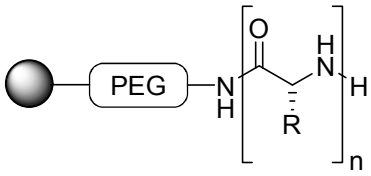
**2**



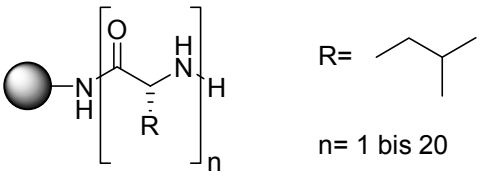
*ent*-**2**



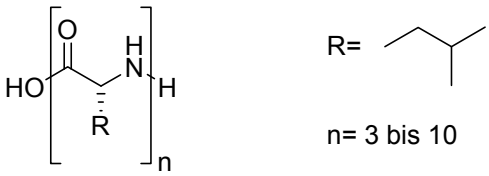
**3**



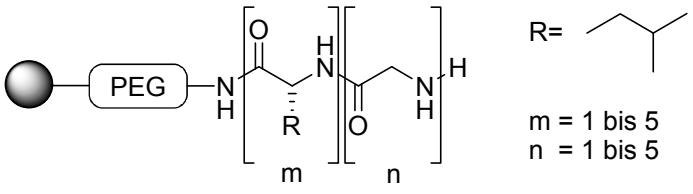

**26a** bis **t** für n = 1 bis 20



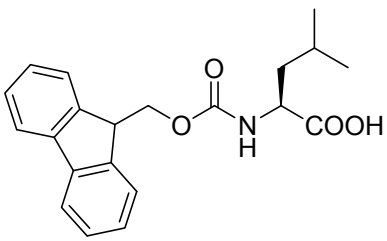

**27a** bis **t** für n = 1 bis 20



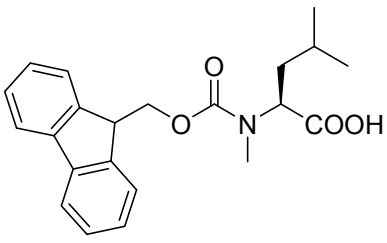

**29c** bis **j** für n = 3 bis 10



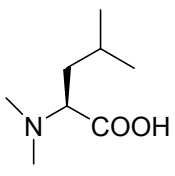

**50a** bis **y** für m, n = 1,1 bis 5,5



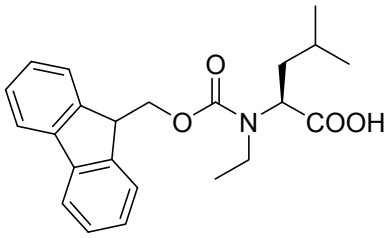
**75**



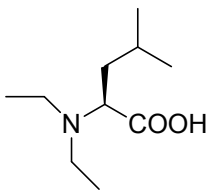
**85**



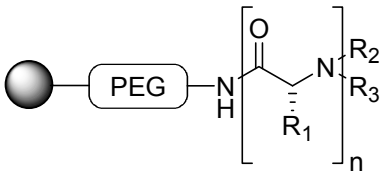
**86**

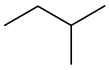


**87**



**88**



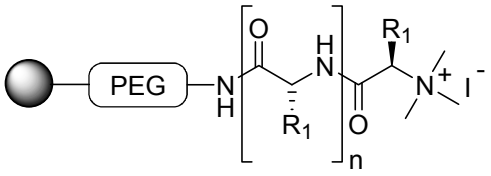

$R_1$= 

$R_2$= H, $CH_3$, $C_2H_5$

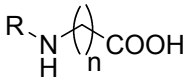
$R_3$= $CH_3$, $C_2H_5$

n= 5 und 10

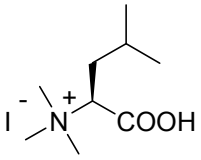
**42a**: $R_2$=H, $R_3$=$CH_3$ n= 5
**43a**: $R_2$, $R_3$ =$CH_3$ n= 5
**44a**: $R_2$=H, $R_3$=$C_2H_5$ n= 5
**45a**: $R_2$, $R_3$ =$C_2H_5$ n= 5
**42b**: $R_2$=H, $R_3$=$CH_3$ n= 10
**43b**: $R_2$, $R_3$ =$CH_3$ n= 10
**44b**: $R_2$=H, $R_3$=$C_2H_5$ n= 10
**45b**: $R_2$, $R_3$ =$C_2H_5$ n= 10



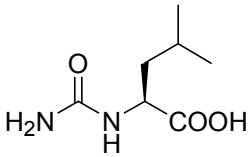

**46a**: n= 0
**46b**: n= 4
**46c**: n= 9



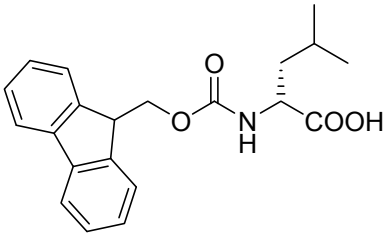

**90** n = 1 R = Fmoc
**91** n = 2 R = Fmoc
**92** n = 3 R = Fmoc
**93** n = 4 R = Boc
**94** n = 5 R = Fmoc
**95** n = 6 R = Boc
**96** n = 7 R = Boc
**97** n = 8 R = Boc
**98** n = 9 R = Boc
**99** n = 10 R = Boc
**100** n = 11 R = Fmoc



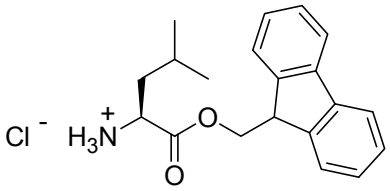

**73**




**74**




*ent*-**75**




**76**